УДК 616–091.0

**КОМПЛЕКСНАЯ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ В МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: НОВЫЙ АЛГОРИТМ**

**© 2016 г. Волков В. П.**

*Предложен алгоритм нового комплексного метода исследования для интегральной оценки изучаемых патоморфологических признаков одновременно по трем различным характеристикам – лабильности, чувствительности и информативности. В его основе лежат оригинальный подход к трактовке динамики полученных базовых морфометрических показателей, математический метод определения «размера эффекта» по J. Cohen и информационный анализ. Новый алгоритм представляет интерес для исследовательских работ как в области морфологии, так и в сфере других медико-биологических дисциплин.*

***Ключевые слова****: медико-биологические исследования, количественные методы, новый алгоритм.*

Согласно  принципам  современной  доказательной  медицины  к  проведению  научных  медицинских  исследований  предъявляются  особые  требования  [13]. Что  касается  работ  в  области  морфологии,  то  здесь  следует  руководствоваться  принципом  единства  патологии  на  разных  уровнях  организации биологических объектов,  постулированным  в  своё  время  Г. Г.  Автандиловым  [2].

Кроме  того,  на  современном  этапе  развития  науки  чисто  описательный  подход  к  изучению  патологических  процессов  оказывается  недостаточным  для  точной  и,  главное,  объективной  характеристики  наблюдаемых  патологических  изменений [1, 2].  В  настоящее  время  в морфологических исследованиях необходима объективизация полученных результатов на основе методов точных наук [1–3, 14]. Этой цели как нельзя лучше отвечает применение  морфометрических  методов,  позволяющих  придать объективность  полученным  результатам  и существенно повысить достоверность сделанных  выводов,  так  как  итоговые  данные  имеют  количественное  выражение  и  легко  поддаются  статистическому  анализу  [2, 3, 10].

При интерпретации итогов подобного рода исследований одним из основных доказательных инструментов является математическая оценка выявленных структурных сдвигов с целью обнаружения статистически значимых различий между количественными характеристиками тех или иных морфологических признаков в изучаемых группах наблюдений.

Вместе с тем уже упомянутая современная доказательная медицина не может обходиться лишь констатацией наличия указанных различий, так как сам по себе этот факт ничего не говорит об их величине [17]. Для оценки последней используются другие подходы, в частности вычисление такого индекса, как «размер эффекта» по J. Cohen (Cohen's d effect size) [19, 21, 22], который в количественном выражении определяет силу воздействия изучаемого фактора на тот или иной объект исследования. Считается, что включение этого показателя в инструмент математической обработки данных укрепляет строгость исследования и придает больший вес проведенному анализу, сделанным выводам и предложенным рекомендациям [24].

Принята следующая градация величины коэффициента Коэна (**d’C**): незначительная – менее 0,20; малая – 0,20–0,49; средняя – 0,50–0,79; большая – 0,80 и выше [16, 17,19, 22].

Серьезного внимания заслуживают также изыскания, направленные на определение диагностической ценности отдельных характерных структурных признаков заболеваний с помощью метода информационного анализа [11, 12, 14, 27]. Он определяет информативность (**Iх**) отдельного признака **х**, представленную в цифровом выражении и показывающую его диагностическую значимость среди прочих признаков [1, 7–9, 11, 12, 14, 15, 26–28]. Важно отметить, что расчет **Iх** можно производить лишь при наличии статистически значимых различий между сравниваемыми средними величинами (**Мх**), а также не следует учитывать признаки с показателем **Iх** меньше 0,5 [1, 3, 7–9, 14, 15].

Использование указанных математических методов в морфологических медико-биологических исследованиях открывают широкие возможности для дальнейшего развития перспективного научного направления – количественной морфологии. Эти методы не только повышают точность описания изучаемых явлений, но и значительно усиливают логику доказательств [1].

Вместе с тем необходимо постоянное совершенствование подходов к изучению различных аспектов медико-биологических дисциплин, в частности вопросов патологической морфологии. Поэтому нами предпринята попытка на основе описанных статистических методов разработать новый комплексный алгоритм исследования для интегральной оценки изучаемых признаков одновременно по трем различным характеристикам – лабильности, чувствительности и **Iх**. Применение указанного алгоритма, нужно полагать, может не ограничиваться лишь рамками патоморфологии.

**Описание алгоритма нового метода**

Предлагаемый метод основан на интегральной оценке обнаруженных изменений изучаемых признаков с помощью комплексного использования трех статистических методов и включает в себя несколько этапов (А–Е).

**Этап А**. Изучение структурных изменений тех или иных органов на макро- (органном) и микроскопическом (тканевом и клеточном) уровнях их организации. Для этого используются различные  морфометрические  методы  исследования, подробные описания которых имеются в литературе [1–3, 10].  В результате в распоряжении исследователя оказываются количественные данные, объективно и точно характеризующие изучаемые явления и процессы. Это могут быть показатели мерные, представленные в единицах измерения, и относительные, например, проценты или доли целого.

Статистическая обработка полученных данных проводится с помощью общепринятых методов. При этом определяются значения средних арифметических (**Мх**) обследованных выборок, стандартного (среднего квадратичного) отклонения (**σ**) и других статистических величин, устанавливается наличие значимых различий между обследованными выборками и т.д.

**Этап В**. Далее, согласно предлагаемому методу, следует определить в порядке возрастания ранг изученных показателей. Здесь кроется определенная трудность. Дело в том, что необходим объективный и универсальный критерий, позволяющий одновременно ранжировать как мерные, так и относительные признаки. Этому условию отвечает такой введенный нами показатель, как индекс различия (**МΔ**), выраженный в процентах, значения которого и подлежат ранжированию. Этот показатель в полной мере отражает динамику изменений выраженности того или иного признака, то есть уровень его лабильности.

Для нахождения **МΔ** устанавливается прирост (или убыль) величины изучаемого признака в одной из сравниваемых совокупностей по отношению к таковой в другой. При этом берутся абсолютные значения (без учета знака) величин **МΔ**, так как знак показывает лишь вектор направленности изменений, а не их величину.

Итак, лабильность является первой составляющей общей характеристики изучаемого признака.

**Этап С**. Проводится определение «размера эффекта», используя расчет **d’C**, и ранжирование по возрастающей полученных средних значений (**Мd’C**) этого коэффициента.

При оценке групповых различий **d’C** рассчитывается по формуле (1) [17, 19, 21, 22, 24]:

**d’C= M1 – M2 / √σ12 – σ22/2** (1).

Также для расчета **d’C** удобно пользоваться специальными компьютерными калькуляторами [23].

Здесь необходима следующая небольшая ремарка. Говоря о силе изучаемого воздействия, можно полагать, что величина этой силы зависит как от патогенных свойств самих повреждающих факторов, так и от резистентности органов-мишеней.

При этом следует рассматривать два варианта. Во-первых, если изучается «размер эффекта» нескольких агентов, влияющих на какой-то отдельный признак, то определяется именно сила воздействия каждого фактора. Во-вторых, если же действует один повреждающий фактор на некоторое множество различных признаков, то нужно говорить о чувствительности этих признаков к влиянию данного агента.

Поэтому, применительно к нашему алгоритму, предназначенному для второго рассмотренного варианта, величина **d’C** характеризует не силу воздействия того или иного отдельного патогенного фактора, а степень индивидуальной чувствительности к нему органов-мишеней.

Таким образом, ранжированные возрастающие значения **d’C** показывают рост чувствительности изучаемых признаков в отношении повреждающего фактора. Этот параметр, представленный в количественном выражении, служит второй составляющей комплексной характеристики указанных признаков.

**Этап D**. Третий этап исследования – проведение информационного анализа исходных количественных данных. При этом использованы соответствующие формулы С. Кульбака (2 и 3) [15]. Для мерных признаков служит формула (2), где исходными параметрами являются **Мх**и **σх**:

**Iх1-х2 = 1,0857 · [(σ1/σ2)2 + (σ2/σ1)2 – 2 + (1/σ12 + 1/σ22) · (М1 – М2)2]** (2).

Уровень **Iх** относительных признаков оценивается по другой формуле (3), основанной на их частотной характеристике:

**Iх1-х2 = 10lg (P1/P2) · (P1 – P2)** (3),

где **Р1** – относительная частота признака в верифицируемой группе, выраженная в долях единицы; **Р2**– относительная частота признака в контрольной группе.

После определяется **Iх** изучаемых явлений подсчитывается ее средняя арифметическая (**МIх**) в выборках. Этот показатель является третьей составляющей интегральной характеристики анализируемых признаков.

**Этап Е**. Заключительная часть работы представляет собой комплексный анализ итогов предыдущих ее этапов. Производится расчет суммы рангов (**Σрг**) трех ранговых рядов (**МΔ**, **d’C** и **Iх**) изученных признаков и выведение рейтинга (**Rt**) последних. Этот интегральный индекс характеризует каждый морфометрический показатель с трех различных сторон, одновременно учитывая его лабильность, чувствительность и **Iх**.

**Иллюстрация применения** **алгоритма нового метода**

В качестве иллюстрации практического использование предложенного метода приводим исследование макроскопических изменений сердца при развитии нейролептической кардиомиопатии (НКМП), которая является серьезным осложнением атипсихотической терапии (АПТ), обусловленным побочным кардиотоксическим действием антипсихотических (нейролептических) препаратов (АП) [4, 5, 18, 20, 25].

Изучены две группы наблюдений с верифицированными на аутопсии диагнозами: **группа I** (условная норма – УН) – 100 пациентов общесоматического стационара (по 50 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 82 лет), умерших от некардиальных причин и не имевших сопутствующей сердечной патологии; **группа II** – 80 умерших больных шизофренией (мужчин – 60, женщин – 20; возраст от 16 до 77 лет), получавших АПТ и страдавших НКМП.

Согласно собственному методу, разработанному для подобных исследований [6], на макроскопическом уровне анализировались следующие органометрические параметры сердца: масса (**m**), внешний объем без предсердий (**V**), коэффициент объема (**Ко**), коэффициент левого желудочка (**Кл**), масс-объемное отношение (**МОС**), индекс плотности миокарда (**ИПМ**).

На органном уровне исследования обнаружены статистически значимые различия с УН по всем изученным морфометрическим показателям
(табл. 1–A, В). Отмеченные патоморфологические сдвиги органометрических параметров сердца, отражающие процесс его ремоделирования при развитии НКМП, вкратце сводятся к следующему.

При НКМП по сравнению с УН наблюдается заметное нарастание **m** и отчётливо выраженная дилатация полостей сердца, в первую очередь желудочков.

Так,при НКМП величины **m** и **V** статистически значимо превышают УН (**МΔ** соответственно 19,7% и 25,7%). Согласно этому объём желудочков также существенно больше УН, что документируют значения **Ко** (**МΔ** равен 31,1%). Показатель **Кл** тоже нарастает, но выраженность этого процесса на порядок ниже (**МΔ** всего 3,1%). Это говорит о довольно равномерном расширении обоих желудочков с некоторым незначительным преобладанием дилатации левого.

Напротив, в отличие от рассмотренных показателей, значения **МОС** в условиях патологии несколько уменьшаются (**МΔ** – 4,8%), свидетельствуя о некотором преобладании темпов расширения сердца над его гипертрофией, что, как известно, характерно для нарастающей миогенной дилатации сердечных полостей (эксцентрическая гипертрофия) и отражает приближение или наступление периода декомпенсации [1].

Величины **ИПМ**, значительно превышая при НКМП уровень УН (**МΔ** достигает 40,3%), косвенно свидетельствуют о развитии стромальных изменений миокарда [6].

**Таблица 1.**

Анализ макроскопических параметров сердца при НКМП

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  **Органомет-** **рические** **показатели****Этапы****исследова-****ния, группы,** **показатели,****ранги, рейтинг**  | Мерные | **Относительные** |
| m | V | **Ко** | **Кл** | **МОС** | **ИПМ** |
| **A** | **I****УН** | 300±3 | 131,6±6,1 | 32,1±0,5 | 39,1±0,6 | 2,28±0,04 | 4,42±0,08 |
| **II****НКМП** | 359±10\* | 165,4±6,8\* | 42,1±1,1\* | 40,3±0,6\* | 2,17±0,04\* | 6,20±0,14\* |
| **B** | **МΔ [%]** | 19,7 | 25,7 | 31,1 | 3,1 | 4,8 | 40,3 |
| **РангМΔ** | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 6 |
| **C** | **d’C** | 0,927 | 0,555 | 1,326 | 0,209 | –0,287 | 1,738 |
| **Рангd’C** | 4 | 3 | 5 | 2 | 1 | 6 |
| **D** | **Iх** | 420,12 | 55,46 | 11,78 | – | 0,02 | 2,62 |
| **РангIх** | 4 | 3 | 2 | – | – | 1 |
| **E** | **Σрг** | 11 | 10 | 12 | 3 | 3 | 13 |
| **Rt** | **4** | **3** | **5** | **1–2** | **1**–**2** | **6** |

Примечание:**A…E** – этапы исследовании

\* – статистически значимые различия в группах

Ранжирование в порядке возрастания величин **МΔ**, характеризующего уровень лабильности признаков, дает такую картину (табл. 1–B): **Кл**, **МОС**, **m**, **V**, **Ко**, **ИПМ**.

Анализ результатов проведенных расчетов **d’C** для всех изученных макроскопических показателей сердца при НКМП (табл. 1–С) позволяет отметить следующее.

Из шести рассчитанных показателей **d’C** пять (83,3%), исключая **МОС**, свидетельствуют о присутствии определенного эффекта АП. При этом малая степень выраженности величины эффекта выявлена дважды (33,3%) и присуща таким показателям, как **Кл** и **МОС**. Среднее значение принадлежит параметру **V**. Большая величина эффекта АП касается **m**, **Ко** и**ИПМ**.

В целом ранжировать по возрастающей силу влияния АП на макроскопические параметры сердца при развитии НКМП можно таким образом: **МОС**, **Кл**,**V**, **m**, **Ко**, **ИПМ**.

Информационный анализ, проведенный относительно макроскопических параметров сердца (органный уровень) при НКМП, показывает, что мерные показатели (**m**, **V**) и такие относительные, как **Ко** и **ИПМ**, достаточно информативны (табл. 1–D). При этом по мере повышения уровня **Iх** изученные параметры ранжируются в таком порядке: **ИПМ**, **Ко**, **МОС**, **V**, **m**. В то же время показатели **Кл** и **МОС** в информационном плане не представляют какого-либо интереса, так как первый при НКМП существенно не отличается от УН, а **Iх** второго значительно меньше 0,5. Оба этих условия не дают возможности учитывать **Iх** указанных признаков [7, 8, 14, 15].

Комплексный анализ изменений органометрических кардиальных параметров, наблюдающихся при ремоделировании сердца в процессе морфогенеза НКМП, с определением их **Rt** (табл. 1–E) по трем указанных составляющим показывает, что первые три позиции занимают **ИПМ**, **Ко** и **m**.

**Заключение**

Предложенный алгоритм нового комплексного метода исследования, направленного на определение **Rt** тех или иных признаков, основанное на интегральной оценке последних одновременно по трем различным характеристикам, представляет, на наш взгляд, существенный интерес для исследовательских работ как в области морфологии, так и в сфере других медико-биологических дисциплин.

**литература**

1. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. М: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Автандилов Г. Г.Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина. – 2002. – 240 с.
4. Волков В. П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы) // Психиат. психофармакотер. – 2010. – Т.12, № 2. –
С. 41–45.
5. Волков В. П. Морфологическая характеристика нейролептической кардиомиопатии // Актуальные вопросы патологической анатомии и судебной медицины: коллективная научная монография / под ред.
В. П. Волкова. – Новосибирск: СибАК, 2013. – Гл. 3. – С. 50–85.
6. Волков В. П. Новый метод органометрии сердца // Параклинические дисциплины: новые методы и диагностические возможности: коллективная монография / под ред. В. П. Волкова. – Новосибирск: СибАК, 2014. – Гл. 4. – С. 78–100.
7. Генкин А. А. Новая информационная технология анализа медицинских данных. Программный комплекс ОМИС. – СПб.: Политехника, 1999. – 191 с.
8. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
9. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – 2-е изд. –
Л.: Медицина, 1973. – 141 с.
10. Гуцол А. А., Кондратьев Б. Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. – 136 с.
11. Зубрицкий А. Н. Морфометрия легочного сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. –  М.: Медицина, 2000. –  160 с.
12. Кактурский Л. В., Свищев А. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях // Арх. пат. – 1982. – № 7. – С. 78–79.
13. Клюшин Д. А., Петунин Ю. И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. – М.: Диалектика, 2008. – 315 с.
14. Копьева Т. Н., Кактурский Л. В. Определение диагностической информативности неспецифических морфологических признаков // Арх. пат. - 1976. – № 12. – С. 60–63.
15. Кульбак С. Теория информации и статистика / пер. с англ. – М: Наука, 1967. – 408 с.
16. Рубанович А. В. Биостатистика. – 7. Введение в метаанализ [Электронный ресурс]. – URL: vigg.ru/fileadmin/user\_upload/...ppt (дата обращения: 05.08.2014).
17. Шмуклер А. Б. Доказательные исследования в психиатрии: анализ практической значимости // Психиат. психофармакотер. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 4–13.
18. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study / D.M. Coulter, A. Bate,
R.H.B. Meyboom [et al.] // Br. Med. J. – 2001. – V. 322, N. 7296. – P. 1207–1209.
19. Applied multiple correlation/regression analysis for the behavioral sciences / J. Cohen, P. Cohen, S.G. West [et al.]. – Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2003. – 736 р.
20. Buckley N. A, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs // Drug Saf. – 2000. – V. 23, N. 3. – P. 215–228.
21. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences – 2nd ed. – Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. – 567 р.
22. Cohen J. The cost of dichotomization // App. Psychol. Measurement 1983. – V. 7. – P. 249–253.
23. Computation of effect sizes [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.psychometrica.de/effect_size.html> (дата обращения: 08.12.2015).
24. Hall S. How to calculate effect sizes [Электронный ресурс]. Дата обновления: 17.04.2014. – URL: [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.ehow.com/how_5502737_calculate-effect-sizes.html> (дата обращения: 08.08.2014).
25. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs // Hum. Psychopharmacol. – 2008. – V. 23, Suppl. 1. – P. 3–14.
26. Zubricky A. Informative analysis as a quantitative method // Path. Res. Pract. – 1995. – V. 191, N. 7–8. – P. 825–826.
27. Zubricky A. Informational analysis of morphometric parameters of pulmonary heart in chronic nonspecific pulmonary diseases // Path. Res. Pract. – 1993. – V. 189, N. 1. – P.42–51.
28. Zubricky A. The application of informative analysis in clinical pathology // Scripta periodica. – 2000. – V. 3, N. 1. – P.51–52.

**THE COMPLEX STATISTICAL ASSESSMENT OF INDICATORS IN MORPHOLOGICAL MEDICO-BIOLOGICAL RESEARCHES: NEW ALGORITHM**

**Volkov V. P.**

The algorithm of a new complex method of research for an integrated assessment of the studied patomorphological signs at the same time according to three various characteristics – lability, sensitivity and informational content is offered. Original approach to interpretation of dynamics of the received basic morphometric indicators, a mathematical method of determination of Cohen's “effect size” and the information analysis are his cornerstone. The new algorithm is of interest to research works both in the field of morphology, and in the sphere of other medico-biological disciplines.

**Keywords**: medico-biological researches, quantitative methods, new algorithm.

**Информация об авторе**

Волков Владимир Петрович, 1945 г.р., канд. мед. наук.

170100, г. Тверь, ул. Трехсвятская, д. 28, кв. 1.

Тел. 8-915-701-5868 E-mail: patowolf@yandex.ru

Зав. отд. медицинских экспертиз.

Тверской центр судебных экспертиз, г. Тверь.

Научные интересы: клинико-морфологические проявления побочного полиорганного действия антипсихотических препаратов.

Автор более 200 научных публикаций, в том числе около 40 в журналах ВАК, а также двух монографий: «Ятрогенные психонейросоматические синдромы» (2014) и «Функциональная морфология нейролептической полиэндокринопатии» (2015).

Тверской центр судебных экспертиз

г. Тверь.

Tver center of judicial examinations

Tver

Поступила в редакцию 1.04.2016.