

## Использование ридит-анализа в медицинских исследованиях

<sup>1</sup>Е. И. Драгомирецкая, научн. сотр., <sup>1</sup>В. В. Вит, доктор мед. наук,  
<sup>2</sup>Д. Ю. Нохрин, канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии

<sup>1</sup>ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет», Россия

**Введение.** Во многих биологических и медицинских исследованиях анализируется вероятность наступления определенного события, имеющего четкую границу раздела в дихотомической классификации, например, «жив — умер», «результат достигнут — не достигнут». Статистические методы для анализа таких переменных хорошо разработаны и широко используются: представление результатов исследования с использованием показателей отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с соответствующими доверительными интервалами на сегодняшний день является стандартом при оценке результатов медицинских исследований [1–3]. Однако часто исследуемая переменная отражает субъективную оценку, представляющую собой шкалу упорядоченных категорий, таких как «признак отсутствует — выражен незначительно — выражен умеренно — выражен значительно». Или же переменная отклика может иметь количественные выражения, но измерительная система в большой степени зависит от многих субъективных факторов. Такие переменные, имеющие промежуточные области между крайними значениями, должны быть проанализированы адекватными методами.

Связующим звеном между двумя традиционными семействами статистических методов, позволяющих подобно критериям типа  $\chi^2$  анализировать категориальные переменные в таблицах сопряженности и подобно ранговым критериям и t-критерию Стьюдента оценивать количественные переменные, может служить ридит-анализ. До не-

давнего времени программные реализации данного метода были труднодоступны, и в медицинских исследованиях он использовался крайне редко.

**Цель данной работы** заключалась в привлечении внимания к ридит-анализу как эффективному средству анализа таблиц сопряженности с упорядоченными категориями в медицине, а также в демонстрации его использования современными средствами программно-статистической среды R (<http://www.r-project.org/>).

### Материал и методы

Для демонстрации метода нами использованы данные, являющиеся учебным примером, который отражает реальные ситуации, возникающие при необходимости проведения статистического анализа клинических и экспериментальных исследований в медицине. Шкала оценки признака базировалась на чисто лингвистическом описании состояния: очень хорошо, хорошо, средне, не важно, плохо, очень плохо. Пять этих категорий представляют собой упорядоченный ряд оценок — от лучшей к худшей, т.е. определенную шкалу. Данные были сведены в классическую таблицу I сопряженности, содержащую абсолютные частоты пациентов (табл. 1.)

Расчеты проведены в пакете «Ridit» (version 1.1; License GPL-2 / GPL-3, October 15, 2012) программно-статистической среды R (<http://cran.r-project.org/>).

### Результаты и их обсуждение

Понятие о ридит-анализе. Ридит-анализ был разработан Ирвином Броссом [4]. Термин «ridit» введён им как аббревиатура от «Relative to an identified distribution» с окончанием «it», по аналогии с терминами «logit» и «probit». Данный термин

**Таблица 1.** Оценка состояния в различных группах сравнения

Группы сравнения	Оценки шкалы					Всего
	очень хорошо	хорошо	средне	плохо	очень плохо	
Без лечения (А)	17	54	60	29	9	169
Традиционное лечение(В)	23	59	36	12	2	132
Традиционное лечение +(С)	26	21	15	7	9	78
Традиционное лечение +(D)	45	59	30	14	4	152
Всего	111	193	141	62	24	531

раскрывает две принципиальные особенности метода: 1) возможность выбора любого распределения в качестве базового для расчёта ридитов; 2) ридиты представляют собой вероятности.

Обычно в качестве базового распределения выбирается наблюдаемое распределение переменной отклика для определенного набора объектов — так называемой «референтной группы». Ридит для исследуемой группы является вероятностью того, что случайно выбранный индивид из этой группы окажется выше по шкале тяжести, чем случайно выбранный индивид из референтной группы [4, 5].

В целом, ридит-анализ представляет собой новое приложение очень старой идеи «трансформации вероятности» и близко связан со свободными от характера распределения ранговыми критериями. В частности, при наличии только двух групп ридит-анализ эквивалентен критерию Манна-Уитни, а при наличии нескольких групп он может быть эквивалентен критерию Краскала-Уоллиса [4–6]. При этом сохраняется возможность работать непосредственно с частотами таблицы сопряжённости, что представляет удобство для практического использования метода.

**Вычисление ридитов.** Ридит-анализ состоит из двух этапов. На первом этапе выбирается референтная группа, для категорий которой рассчитываются базовые ридиты. Ридит для данной категории есть доля индивидумов с оценкой меньшей степени плюс половина доли индивидумов своей категории. В качестве референтной группы нами была

выбрана группа с традиционным лечением, техника расчёта ридитов для которой представлена в табл. 2. Средний ридит референтной группы всегда равен 0,5.

На втором этапе анализа для каждой группы сравнения рассчитываются ридиты по категориям, а также средние ридиты относительно выбранной референтной группы. Методика их расчета представлена в табл. 3.

**Ридит-анализ в программно-статистической среде R.**

1) Вычисление средних ридитов каждой группы относительно всех групп

```
>library (Ridit)
>data=as.table ( matrix ( c (17, 54, 60, 29, 9, 23, 59,
36, 12, 2, 26, 21, 15, 7, 9, 45, 59, 30, 14, 4),
nrow = 4, by row = TRUE))
> ridit(data,l)
```

Ridit Analysis:

Group	Label	Mean Ridit
1	A	0.5916
2	B	0.4815
3	C	0.4689
4	D	0.4301

Reference: Total of all groups  
chi-squared = 29.6346, df = 3, p-value = 1.647e-06

Поскольку здесь в качестве референтных значений использовались суммарные по всем группам частоты категорий (нижняя строка табл. 1), ре-

**Таблица 2.** Расчёт ридитов и среднего ридита  $\bar{R}_B$  для референтной группы

Шкала оценки	(1) Абс. частота $F_B$	(2) Частное (1) / 2	(3) Кумулята (1) со сдвигом	(4) Сумма (2) + (3)	(5) Ридит $R_B = (4)/N_B$	(6) Относительная, частота $f_B = F_B/N_B$	(7) Произведение (5) x (6)
Очень хорошо	23	11,5	0	11,5	0,087	0,174	0,015
Хорошо	59	29,5	23	52,5	0,398	0,447	0,178
Средне	36	18	82	100	0,758	0,273	0,207
Плохо	12	6	118	124	0,939	0,091	0,085
Очень плохо	2	1	130	131	0,992	0,015	0,015
Сумма	132 ( $N_B$ )		132				<b>0,500</b> ( $\bar{R}_B$ )

**Таблица 3.** Расчет средних ридитов для групп сравнения А, С и D относительно референтной группы В

Шкала оценки	Ридит реф. группы $R_B$	Группа А			FC	Группа С	Группа D			
		$F_A$	$f_A = F_A/N_A$	$f_A \times R_B$			$f_C = F_C/N_C$	$f_A \times R_B$	$F_D$	$f_D = F_D/N_D$
Очень хорошо	0,087	17	0,101	0,009	26	0,333	0,029	45	0,296	0,026
Хорошо	0,398	54	0,320	0,127	21	0,269	0,107	59	0,388	0,154
Средне	0,758	60	0,355	0,269	15	0,192	0,146	30	0,197	0,149
Плохо	0,939	29	0,172	0,162	7	0,090	0,085	14	0,092	0,086
Очень плохо	0,992	9	0,053	0,053	9	0,115	0,114	4	0,026	0,026
Сумма		169		<b>0,620</b>	78		<b>0,481</b>	152		<b>0,441</b>

зультаты данного анализа в точности соответствуют *H*-критерию Краскала-Уоллиса, который, как известно, аппроксимируется распределением хи-квадрат.

2) Вычисление средних ридитов групп относительно референтной группы В.

> ridit (data, 1, ref=>B)

Ridit Analysis:

Group	Label	Mean Ridit
1	A	0.6189
2	B	0.5
3	C	0.4806
4	D	0.4423

Reference: Group = 2, Label = B

chi-squared = 35.5904, df = 3, p-value = 9.141e-08

В данном случае выбор определённой группы (В) в качестве референтной увеличил статистическую значимость различий.

**Интерпретации и представление результатов ридит-анализа.** У пациентов группы «А» вероятность иметь оценку по шкале выше, чем у пациентов группы «В» составляет 0,619. Выше по шкале — означает наличие более плохих оценок состояния, поскольку принятое в ридит-анализе кодирование категорий предполагает создание шкалы от самых хороших до самых плохих оценок. Для двух других групп С и D оценки средних ридитов ниже, чем в референтной группе, т.е. состояние пациентов оценивается как лучшее по сравнению с референтной группой В.

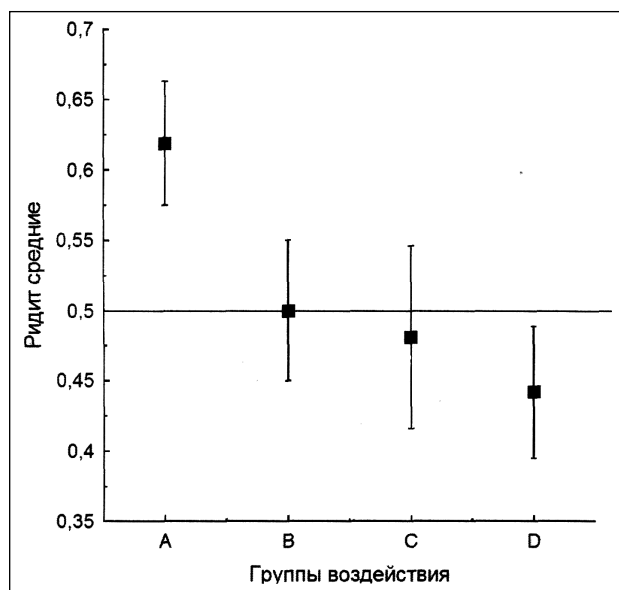
Текущая версия пакета «Ridit» не позволяет рассчитать доверительные интервалы (ДИ) для ридитов, однако это легко сделать вручную. Существует несколько формул различной степени точности для расчёта стандартной ошибки (s.e.) ридитов и их 95 %-ных ДИ [4–6]. В простейшем случае

$$s.e. = \frac{1}{2\sqrt{3n}}$$

где *n* — количество пациентов в группе 95 % ДИ =  $\bar{M} \pm 2s.e.$ , где  $\bar{M}$  — средний ридит для группы

Используя приведенные формулы, легко можно посчитать значения 95 % ДИ и сравнить средние ридиты по группам воздействия посредством сравнения доверительных интервалов. Результат сравнения для рассматриваемого примера представлен на рис. 1.

На рисунке представлены средние значения ридит оценок в референтной группе «В», пациенты которой получали традиционное профилактическое лечение, в группе А — без лечения, в группах С и D традиционное профилактическое лечение сочеталось с добавлением к традиционному лечению некоторых биодобавок. Из представленных на рисунке данных следует, что любое профилактическое



**Рис. 1.** Средние ридит-оценки для четырех групп пациентов (А — без профилактического лечения, В — традиционное профилактическое лечение, С и D — модифицированные методы профилактики).

лечение оказывает положительное влияние на течение заболевания. При этом сами способы воздействия не различаются статистически значимо друг от друга по величине эффекта.

Для демонстрации применения описанного метода в офтальмологии и были использованы данные, полученные нами при анализе факторов риска на выживаемость и сохранение глаза у больных увеальной меланомой (УМ). Клеточный тип УМ и степень ее пигментации — важные характеристики опухоли, поскольку являются определяющими предикторами в моделях прогноза течения УМ [7–10].

Для анализа сопряженности между степенью пигментации опухоли и гистологическим клеточным типом УМ из электронной базы данных больных были отобраны пациенты с наличием сведений о пигментации опухоли, полученных одним исследователем и включающих 5 градаций: беспигментная опухоль (1), неравномерная пигментация средней степени (2), равномерная пигментация средней степени (3), неравномерная интенсивная пигментация (4), равномерная интенсивная пигментация (5).

По гистологическому клеточному типу рассматривались следующие типы опухоли: веретенноклеточные А (I), веретенноклеточные АВ (II), веретенноклеточные В (III), смешанные (IV), эпителиоидные (V).

То. шкала оценки степени пигментации представляет собой упорядоченный ряд категорий, которые базируются на чисто лингвистическом описании, в отличие от клеточного типа опухоли, представляющей собой чисто номинальную шкалу.

В таблице 4 представлена классическая таблица сопряженности между гистологическим клеточным типом УМ и степенью пигментации опухоли.

Таблица 4. Распределение степени пигментации опухоли в зависимости от гистологического клеточного типа УМ.

Клеточный тип УМ	Шкала пигментации опухоли					Всего
	Беспигментная	Неравномерная средней степени	Равномерная средней степени	Неравномерная интенсивная	Равномерная интенсивная	
I	155	14	5	8	9	191
II	293	46	27	20	29	415
III	356	39	38	62	77	572
IV	220	27	23	60	51	381
V	109	17	5	29	23	183
Всего	1133	143	98	179	189	1742

В качестве референтной группы нами была выбрана группа с веретенноклеточным типом Б (III).

**Ридит-анализ в программно-статистической среде R.**

Вычисление средних ридитов групп относительно референтной группы III.

ridit(data,l,ref=>IH)

Ridit Analysis:

Group	Label	Mean Ridit
1	I	0.3975
2	II	0.4438
3	III	0.5
4	IV	0.5225
5	V	0.5119

Reference: Group = 3, Label = III chi-squared = 48.8657, df = 4, p-value = 6.228e-10

По представленным ранее формулам рассчитывают среднеквадратическую ошибку для среднего ридита каждой группы и соответствующий 95 % доверительный интервал, представленный в таблице 5.

Из представленных на рисунке данных следует, что три гистологических типа УМ веретенноклеточные Б (III) смешанные (IV), эпителиоидные (V) имеют более высокую степень пигментации, чем два других типа. В наших предыдущих работах было показано, что в кокс регрессионную модель для

Таблица 5. Средние значения и 95 % доверительные интервалы для средних значений ридитов в группах с различным клеточным типом УМ.

Гистологический клеточный тип УМ	Ридит средние	95 % доверительный интервал	
		Нижний предел	Верхний предел
Веретенноклеточные А (I)	0,398	0,4391	0,356
Веретенноклеточные АБ (II)	0,444	0,472	0,415
Веретенноклеточные Б (III)	<b>0,500</b>	<b>0,524</b>	<b>0,476</b>
Смешанные (IV)	0,522	0,552	0,493
Эпителиоидные (V)	0,512	0,555	0,469

оценки факторов риска, влияющих на выживаемость больных с УМ, в качестве важного предиктора входит клеточный тип УМ, а именно фактором риска является наличие именно этих трех гистологических клеточных типов увеальной меланомы (HR=1,77 (95 % ДИ 1,44–2,18) [4].

**Заключение**

Продемонстрирован метод анализа таблиц сопряженности при упорядоченных категориях исследуемой переменной, который основан на сравнении средних значений ридит-оценок и имеет вероятностную трактовку результата сравнения. Преимущество метода относительно традиционно применяемого  $\chi^2$  — критерия заключается в том, что метод позволяет получить количественную оценку каждой группы по распределению упорядоченных категорий и продемонстрировать различия графически посредством доверительных интервалов.

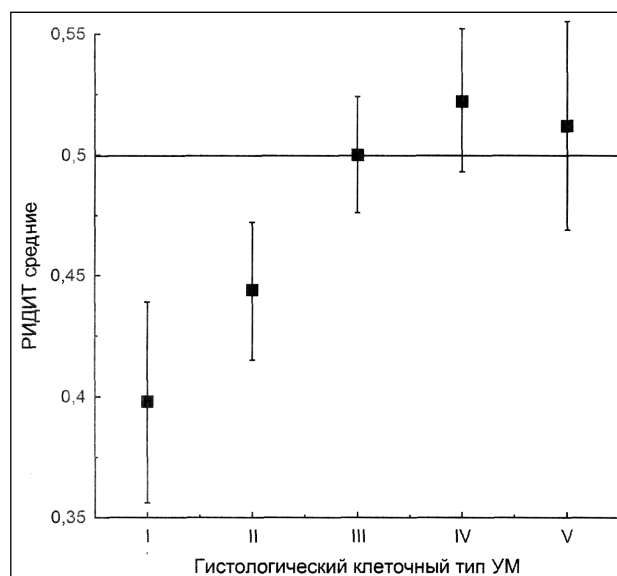


Рис. 2. Средние ридит-оценки для пяти групп сравнения гистологических клеточных типов УМ (веретенноклеточные А (I), веретенноклеточные АБ (II), веретенноклеточные Б (III) смешанные (IV), эпителиоидные (V)) по степени пигментации опухоли.

### *Литература*

1. **Флетчер Р. Флетчер С, Вагнер Э**, Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
2. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном / Под ред. Г. Гайятта и Д. Ренни; Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 2003. 382 с.
3. **Власов В. В.** Введение в доказательную медицину. — М.: МедиаСфера, 2001. — 392 с.
4. **Bross I. D. J.** How to Use Redit Analysis // Biometrics. — 1958. — V.14, № 1. — P.18–38.
5. **Fleiss J. L., Levin B.** Statistical methods for rates and proportions. — 3rd ed. Myunghee Cho Paik, 2003. — P. 198–203.
6. **Selvin S.** Statistical analysis of epidemiologic data. 3rd ed. — N-Y: Oxford University Press, Inc., 2004. — P. 173–179.
7. **Драгомирецкая Е. И., Буйко А. С., Вит В. В.** Особенности планирования и статистической оценки результатов научных исследований в офтальмоонкологии с позиций доказательной медицины. Всероссийская научно-практическая конференция «Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей». — 16 октября 2007 года, Москва. — С 15–21
8. **Вит В. В., Терентьева. Л. С., Драгомирецкая Е. И.** Возможность применения логистической регрессии для оценки эффективности комбинированного лечения больных увеальной меланомой // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2006. — Т.7, № 1. — С.7–10. ([http://www.rmj.ru/articles\\_5180.htm](http://www.rmj.ru/articles_5180.htm))
9. **Буйко А. С., Вит В. В., Драгомирецкая Е. И.** Увеальная меланома — оценка возможности снижения смертности // Офтальмол. журн. — 2006. — № 3(1). — С. 56.
10. **Вит В. В. Величко Л. Н. Драгомирецкая Е. И.** Возможность прогнозирования клеточного типа увеальных меланом без использования инвазивных методов диагностики // Онкология. — 2002. — Т.4, № 4. — С. 259–262. [http://www.oncology.kiev.ua/pdf/15/15\\_192.pdf](http://www.oncology.kiev.ua/pdf/15/15_192.pdf)

*Поступила 14.03.2013.*