

Получена: 5 сентября 2017 / Принята: 8 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 614.2 + 303.4

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАКЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ SPSS

Екатерина Е. Шарашова ¹,

Камила К. Холматова ²,

Мария А. Горбатова ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Андрей М. Гржибовский ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Резюме

В статье представлены теоретические основы проведения двух методов анализа выживаемости для прогнозирования значения одной зависимой дихотомической переменной на основании одной или двух независимых за определенный временной интервал при использовании пакета прикладных статистических программ SPSS. На практических примерах описаны принципы проведения анализа Каплана-Мейера и использования таблиц дожития для одной и нескольких групп пациентов и варианты интерпретации полученной информации.

Ключевые слова: анализ выживаемости, таблицы дожития, кривые дожития, метод Каплан-Мейера, SPSS.

Abstract

SURVIVAL ANALYSIS IN HEALTH SCIENCES USING SPSS SOFTWARE

Ekaterina E. Sharashova ¹,

Kamila K. Kholmatova ²,

Maria A. Gorbato ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Andrej M. Grjibovski ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

In this paper we present theoretical basis of the two methods of survival analysis for the prognosis of survival dependent on one or two independent variables during the time period with the use of SPSS software. We describe the main principles of Kaplan-Meier analysis and survival tables for one or several groups. Special emphasis is given to interpretation of the results and practical examples.

Key words: survival analysis, Kaplan-Meier analysis, life tables, survival curves, SPSS.

Түйіндеме

SPSS СТАТИСТИКАЛЫҚ БАҒДАРЛАМАСЫ ПАКЕТІН ПАЙДАЛАНУМЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ ӨМІРШЕҢДІКТІ ТАЛДАУДЫ ҚОЛДАНУ

Екатерина Е. Шарашова¹,**Камила К. Холматова**²,**Мария А. Горбатова**², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>**Андрей М. Гржибовский**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>¹ Норвегия Арктикалық университеті, Тромсё, Норвегия;² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;³ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;⁵ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

Мақалада SPSS қолданбалы статистиалық бағдарламалар пакетін пайдалану кезінде нақты уақыт арасында бір немесе екі тәуелсіздік негізінде бір тәуелді дихотомиялық ауыспалыны қмәнін баолжау үшін өміршеңдікті талдаудың екі әдісін өткізудің теориялық негіздері көрсетілген. Бір немесе бінеше топтар үшін өміршеңдік кестелерін пайдалану мен Каплан – Мейерге талдау өткізу принциптері тәжірибелік үлгілерде суреттелген.

Негізгі сөздер: өміршеңдігіне талдау, өміршеңдік, өміршеңдік кестесі, Каплан –Мейер әдісі, SPSS.

Библиографическая ссылка:

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 5-28.

Sharashova E.E., Kholmatoва K.K., Gorbatova M.A., Grijibovski A.M. Survival analysis in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 5-28.

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. SPSS статистикалық бағдарламасы пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы өміршеңдікті талдауды қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 5-28.

В предыдущем выпуске журнала [6] мы изучали, что использование логистического регрессионного анализа позволяет нам предсказывать значение зависимой дихотомической переменной по известным значениям нескольких переменных-предикторов. Однако, довольно часто для нас может быть важным не только вероятность наступления исхода, но также и временной интервал, за который данный исход может наступить. Например, какова продолжительность госпитализации пациентов с определенным заболеванием, период времени между постановкой диагноза и смертью пациента от злокачественного

заболевания, период заживления раны при использовании какого-либо лекарственного средства? При этом, интересующий нас исход может наступить не у каждого наблюдаемого, а интервал времени наблюдения пациентов может быть разным. Может потребоваться значительный период времени, чтобы оценить пяти- или десятилетнюю выживаемость пациентов с определенным видом онкопатологии: если таких пациентов не очень много и мы начнем их включать проспективно, то период от начала исследования до окончания периода наблюдения последнего пациента может увеличиться на год, а то и несколько лет. Некоторые пациенты могут

выбывать из исследования по ряду причин: смерть от другого заболевания или в результате несчастного случая, переезд в другой город, отказ от дальнейшего наблюдения и т.д., что приведет к истощению нашей выборки к моменту окончания наблюдения и снижению статистической мощности при обработке результатов исследования. Все это осложняет проведение исследования, может вести к значительным финансовым затратам, а в итоге не принести желаемого результата. В связи с этим, мы не всегда можем просто посчитать процент умерших и среднее время до наступления события в группе, а следует использовать более сложные методики.

Анализ дожития/выживаемости (анализ наступления событий) – это метод, с помощью которого в течение определенного периода времени изучают закономерности появления определенного исхода у представителей наблюдаемой выборки [1, 7, 9-12]. При этом исследователя интересуют выживаемость (измеряется долями единицы или в процентах) и период времени до возникновения изучаемого события (может быть любым: от секунд до десятилетий). Анализ был назван так в связи с его первоначальным широким применением для анализа выживаемости людей в медицинских исследованиях и страховой сфере, однако потом он нашел свое применение и в других областях. Таким образом, изучаемым исходом может быть не только выживаемость за определенный временной интервал, но также и любой другой дихотомический исход, который случается лишь однажды (или учитывается только первое событие) за период наблюдения [1, 12-13].

В связи с тем, что состав выборки может меняться, а время наблюдения за членами выборки будет различным, в результате будут собраны данные, содержащие неполную информацию об определенных представителях выборки (цензурированные данные). Цензурированные данные – данные, характеризующие процесс, который на момент последнего обследования не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Например, данные о пациентах с онкопатологией, которые остались живы на момент окончания периода наблюдения пять лет (если нас

интересует пятилетняя выживаемость). У них изучаемое событие (исход или в данном случае смерть) не произошло и неизвестно, когда оно произойдет, поэтому у нас нет точной информации о периоде от постановки диагноза до смерти этих пациентов. Вторым вариантом цензурированных случаев – пациенты, которые выпадают из-под наблюдения (в случае переезда в другой город или отказа от наблюдения и т.д.), об изучаемом событии у этих пациентов узнать информацию также не представляется возможным. Использование для анализа всей информации, включая цензурированные данные, является особенностью метода дожития. Цензурирование может быть правосторонним (если известен момент начала исследования, а его окончание будет располагаться справа от точки начала на временной прямой) или левосторонним (если неизвестным является время начала заболевания или появления первых симптомов). Левостороннего цензурирования в исследованиях стоит избегать.

Период времени от начального события до исследуемого исхода называется временем ожидания или временем до события [1, 7]. В базу заносятся дата последнего контакта с пациентом для цензурированных наблюдений или дата индексного события (даже если сам контакт был позже).

Аналогично другим методам анализа в статистике, соответствующая функция распределения вероятности содержит всю информацию о выборке, однако она используется не в виде плотности распределения вероятности значения \square , а в виде функции выживания (survival function, S). Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события меньше t . Таким образом, функция выживания $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, что событие не состоится ранее, чем по истечении времени t [1, 9].

В пакете статистических программ SPSS существует несколько статистических методов, позволяющих провести анализ дожития, в случаях, когда имеется неполная информация о выборке: использование таблиц дожития (Life tables), метод Каплана–Меиера (Kaplan–Meier analysis), регрессия

Кокса (Cox regression) и регрессия Кокса с зависящими от времени переменными-предикторами (Cox regression with time dependent covariates). В данной статье будут рассмотрены первые два метода, сходных по основным принципам применения. В этих методах в расчет принимаются не фактические даты начала наблюдения или исхода (так как они различны), а период времени от начала наблюдения до возникновения исхода или последнего контакта с наблюдаемыми. Затем данный период можно поделить на более короткие периоды, например, трехлетнюю выживаемость, можно представить как одно-, двух-, трехлетнюю. Все члены выборки, наблюдаемые более года, войдут в группу оценки вероятности однолетней выживаемости, наблюдаемые более двух лет – для оценки вероятности двухлетней выживаемости и т.д.

Метод Каплана–Меиера (Kaplan–Meier analysis) или множительный непараметрический метод (product-limit method) оценивает кумулятивную функцию выживания в момент возникновения каждого случая исхода, расчет которой производится по формуле, предложенной статистиками Е.Л. Капланом и Полем Мейером в 1958 г. [9]:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i}$$

где R_i - количество объектов, доживающих до момента времени t_i , исключая выбывших,
 d_i - количество объектов, для которых произошёл исход в момент времени t_i ,
 $\frac{d_i}{R_i}$ - вероятность исхода.

При этом можно перемножать значения только для тех моментов времени, когда происходит хотя бы один исход, потому что,

если $d_i = 0$, то $\frac{R_i - d_i}{R_i} = 1$, что никак не меняет полученный результат. Для каждого случая создается новый ряд в таблице дожития, что делает данный метод не очень удобным для изучения выборки значительных объемов.

Оценку точности приближения кривой выживаемости может дать стандартная ошибка выживаемости, которую рассчитывают по формуле Гринвуда:

$$\sigma_{\widehat{S}} = \widehat{S}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^t \frac{d_i}{R_i(R_i - d_i)}}$$

Доверительный интервал выживаемости в момент времени t с доверительной вероятностью $1 - \alpha$ можно определить по следующей формуле:

$$\widehat{S}(t) - \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha} < S(t) < \widehat{S}(t) + \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha}$$

где Φ_{α} - квантиль нормального распределения. В медицинских исследованиях принято использовать 95% доверительный интервал.

Для применения данного метода необходимо соблюдение следующих критериев [1, 7-10, 12]:

1. момент начала наблюдения должен быть четко сформулирован. Например, при изучении выживаемости при онкозаболеваниях начальным может

считаться момент появления первых симптомов, момент установления диагноза, момент окончания лечения;

2. исход также должен быть четко определен. При изучении онкопатологии исходом может быть смерть, возникновение рецидива или прогрессирование заболевания;

3. для нецензурированных случаев (у которых произошел изучаемый исход) необходимо знать дату возникновения исхода или период времени от начала наблюдения до исхода;

4. для цензурированных случаев необходимо знать дату последнего контакта или период времени от начала наблюдения до контакта, когда у наблюдаемого еще не был зарегистрирован изучаемый исход;

5. цензурированные наблюдения (выбывшие) не должны отличаться по выживаемости от нецензурированных;

6. методы оценки выживаемости и определения исхода одинаковы для объектов, включенных в исследование на более ранних или более поздних сроках;

7. с течением времени не меняются условия, которые влияют на выживаемость (например, методы лечения);

8. Доли цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения должны быть примерно одинаковыми в изучаемых группах.

Количество объектов в анализируемой выборке должно быть более тридцати [13].

Рассмотрим методы анализа дожития на примере исследования, проведенного в Архангельске с целью выявления предикторов осложнений и факторов, влияющих на прогноз пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена. В исследование включали пациентов в возрасте до восьмидесяти лет, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда, в первые пять суток от его возникновения. Для оценки отдаленного прогноза учитывались данные 277 пациентов, выписанных и прошедших пероральный тест толерантности к глюкозе. За период двух лет была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) или совокупности сердечно-сосудистых исходов: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, повторный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, госпитализация по поводу ишемической болезни сердца, реваскуляризация (то есть зависимая переменная бинарная (ККТ да/нет). Более подробно основные результаты исследования были описаны ранее [2-5].

Прежде чем перейти к самому методу, необходимо закодировать переменную, обозначающую временной интервал наблюдения. Если период времени был изначально внесен в базу количеством дней, месяцев или лет и т.п., то для дальнейшего его использования ничего делать не нужно. Если в базу данных внесены отдельно даты начала и окончания периода наблюдения, то необходимо рассчитать временной интервал периода наблюдения, для чего в пакете прикладных статистических программ SPSS имеются следующие опции. В случае, если момент начала и окончания наблюдения внесены отдельными полными датами, то в меню «Transform», используем окно «Date and Time Wizard» (рис. 1), где выбираем пункт «Calculate with dates and times», далее второй пункт «Calculate the number of time units between two dates» и вносим значения в соответствующие поля появившегося окна, выбираем единицы времени (в данном случае месяцы), затем присваиваем имя новой переменной (duration months CEP, период наблюдения в мес. для ККТ). Аналогично рассчитываем период в днях, в результате в базе данных появляются новые переменные (рис. 3).

Если день, месяц и год внесены отдельными переменными, то возможны два варианта: используем меню «Transform», «Date and Time Wizard», где выбираем пункт «Create a date/time variable from variables holding parts of dates or times» (далее год, месяц и день вносятся в отдельные поля, даем название переменной и выбираем формат даты; в итоге получаем отдельные даты и рассчитываем период по представленному выше алгоритму).

Второй более простой способ: заходим в меню «Transform», «Compute variable», далее через функцию YRMODA производится расчет периода (в окно «Target Variable» вносим название новой переменной продолжительность в днях, duration_days CEP), как показано на рис. 4, то есть из конечной даты наблюдения вычитаем исходную дату. В результате в базе также появляется новая переменная (рис. 3).

В том же окне «Date and Time Wizard» можно, выбрав первый пункт, подробно ознакомиться с вариантами кодировки дат в SPSS (рис. 1).

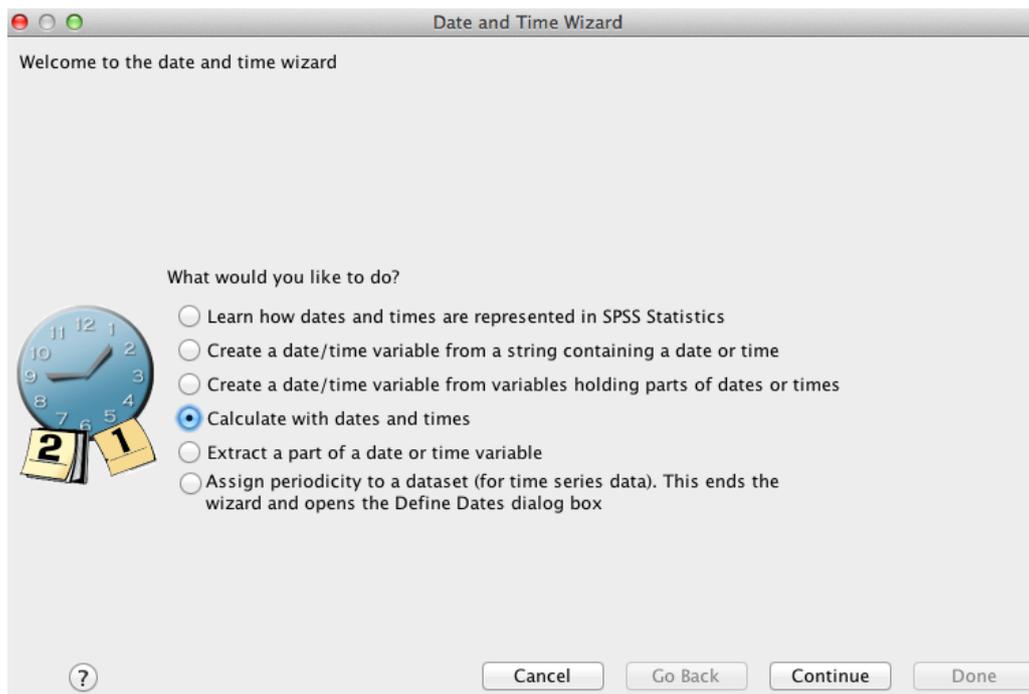


Рис. 1. Диалоговое окно «Date and Time Wizard».

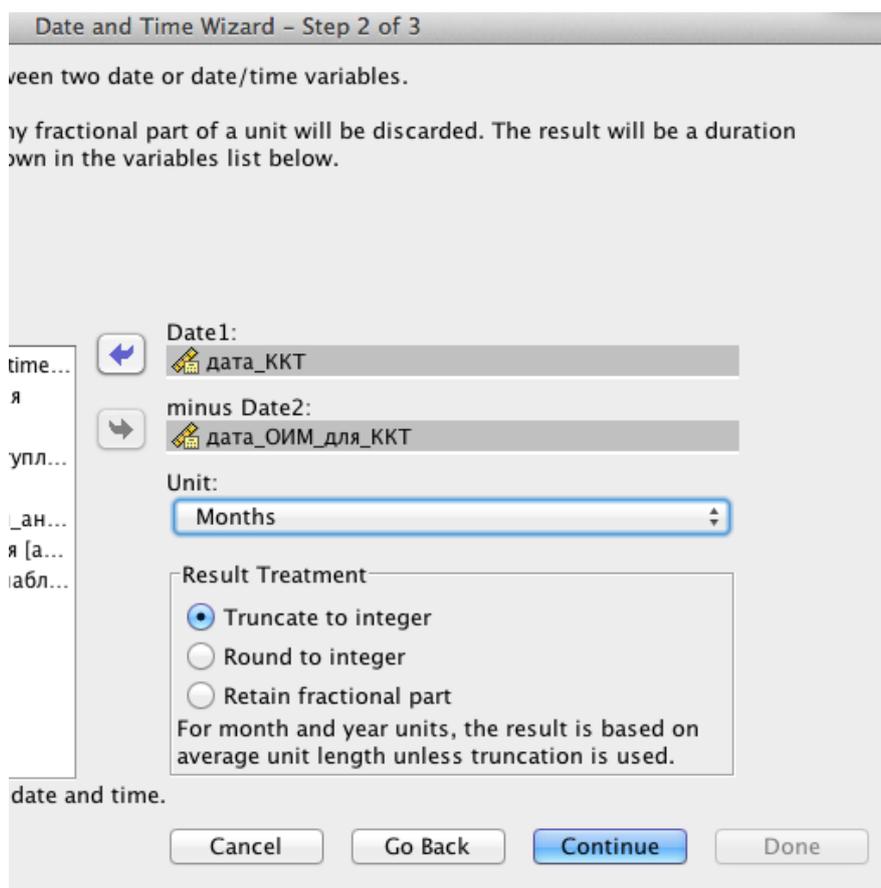


Рис. 2. Расчет периода наблюдения в диалоговом окне «Date and Time Wizard».

	duration_months_CEP	duration_days_CEP
1	10	330
2	24	752
3	4	123
4	3	97
5	8	268
6	6	188
7	24	732
8	9	293
9	2	73
10	4	128
11	24	746
12	24	753
13	24	749
14	24	735
15	24	735
16	3	103
17	25	766
18	4	139

Рис. 3. Новая переменная «Периоды наблюдения в днях и месяцах» в базе данных.

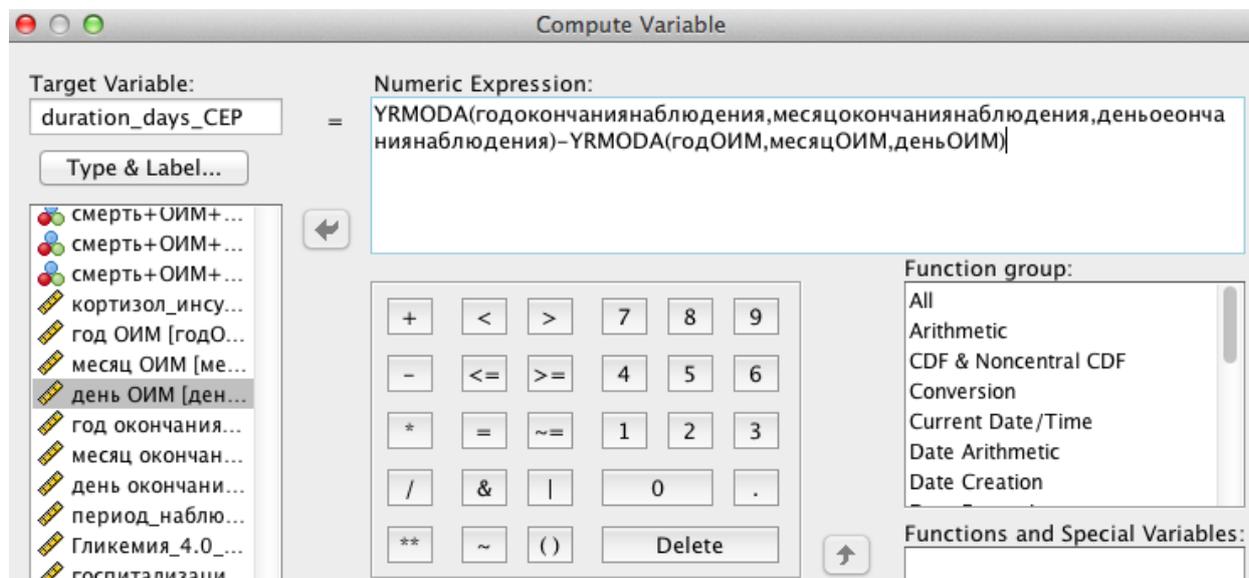


Рис. 4. Расчет периода наблюдения в диалоговом окне «Compute variable».

В связи с тем, что метод Каплана-Мейера больше подходит для изучения небольших групп, с целью облегчения восприятия в начале мы изучим отдаленный прогноз у немногочисленной подгруппы пациентов в возрасте до шестидесяти лет (закодирована цифрой 0 в переменной старше 60) с известным до госпитализации по поводу инфаркта миокарда сахарным диабетом 2 типа (закодирована цифрой 4 в переменной нуо). Любые подгруппы пациентов можно

выбирать через меню «Data» на панели инструментов, затем «Select Cases» и второй пункт «If condition is satisfied». В открывшееся окно можно вносить переменные и указывать их цифровые значения в базе данных, которые Вы бы хотели оставить (=) или исключить (\neq , $>$, $<$). Если указывать различные переменные через знак &, то можно одновременно сортировать выборку по нескольким признакам (рис. 5).

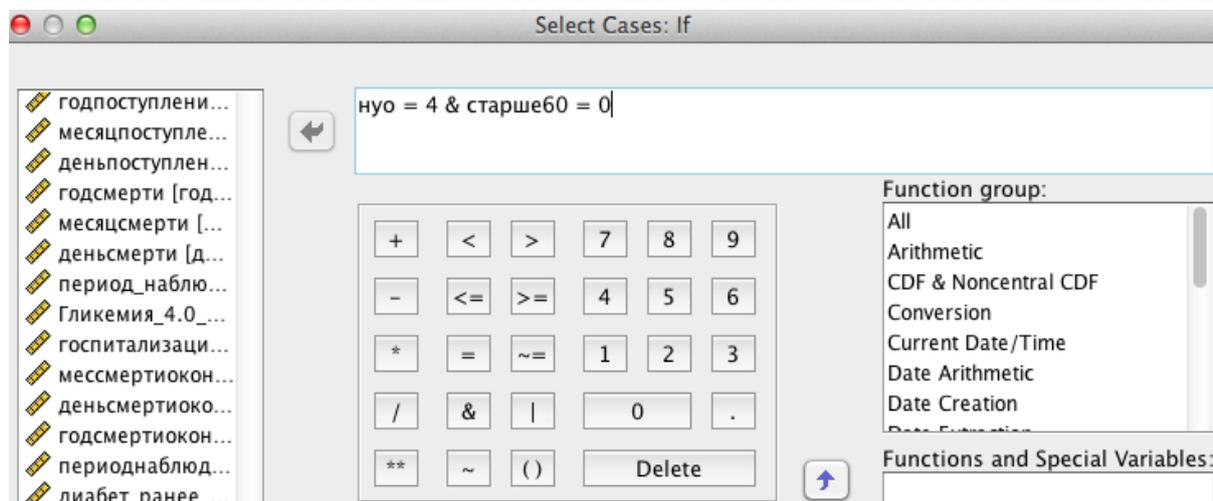


Рис. 5. Выбор подгрупп для анализа в диалоговом окне «Select Cases».

Для выполнения анализа дожития методом Каплана-Мейера в SPSS на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Survival», затем «Kaplan-Meier» (рис. 6). В открывшемся диалоговом окне (рис. 7) в строку «Time» внести переменную, кодирующую интервал времени наблюдения (период наблюдения в мес. для ККТ), путем выделения самой переменной из списка в окне слева и нажатием

на стрелку рядом со строкой, в строку «Status» внести изучаемый исход (в нашем случае, ККТ), затем нажать на «Define event» и внести в появившееся окно «Single value» цифру, которой зашифровано в базе наличие исхода (в нашем случае единицей). В окне «Options» должно быть отмечено в разделе «Statistics» пункты Survival table и Mean and median survival, в разделе «Plots» Survival, нажмем кнопки Continue и на главном окне OK.

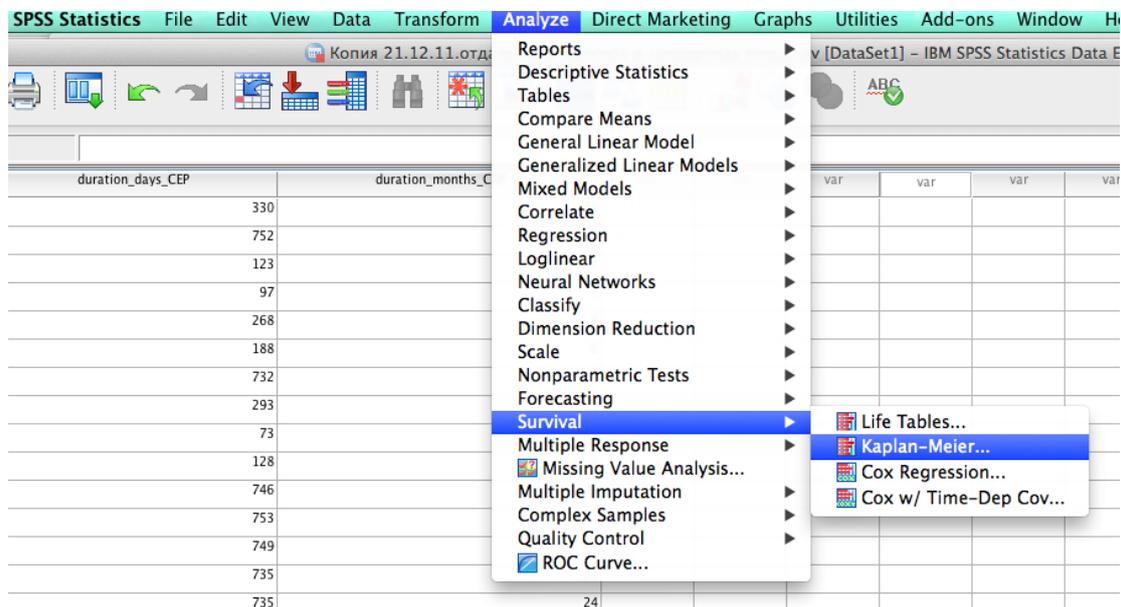


Рис. 6. Выбор метода анализа Каплана-Мейера на панели инструментов.

Оценка результатов анализа. В открывшемся окне результатов «Output» первыми будут представлены резюме анализируемых случаев (рис. 8) и таблица дожития (рис. 9). Всего в группе состоит пятнадцать пациентов в возрасте до шестидесяти лет, период наблюдения (Time) которых до индексного события или

последнего контакта составил от 1 до 24 месяцев. У четырех больных за период наблюдения произошло какое-либо сердечно-сосудистое событие (Status), причем у двух в срок через десять месяцев от начала наблюдения. Одиннадцать случаев являются цензурированными, трое из них до момента окончания периода наблюдения.

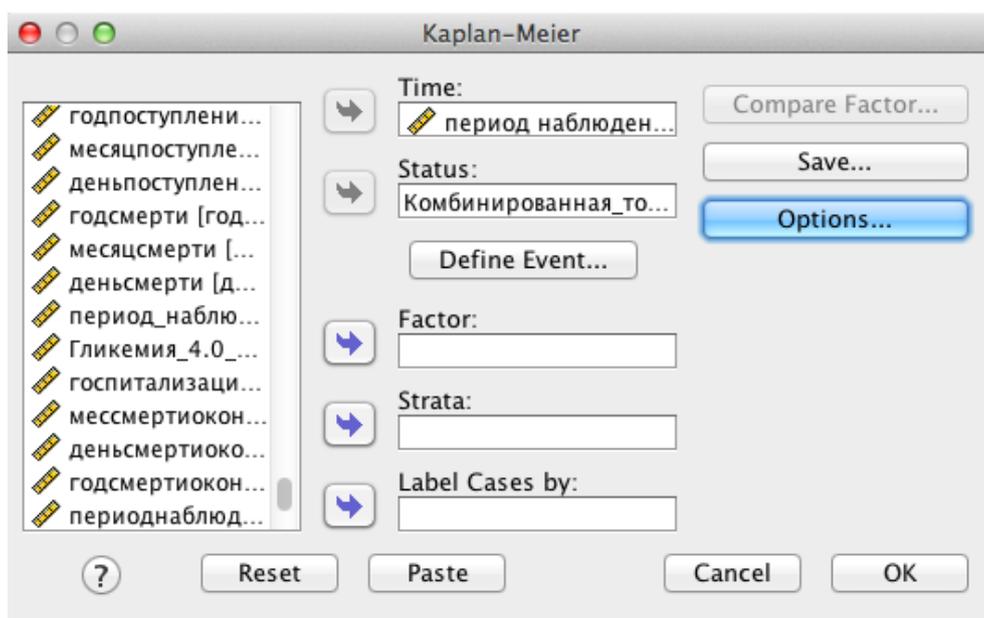


Рис. 7. Диалоговое окно «Kaplan-Meier survival».

В нашем случае название таблицы и кривой условны, так как итоговое событие не является смертельным, поэтому более корректным было бы назвать их таблицей и графиком вероятности не получить комбинированную конечную точку за период наблюдения. Тем не менее, будем оперировать традиционными названиями. Как мы видим, для каждого наблюдения в таблице создается новая строка в порядке от минимального к максимальному периоду наблюдения, при этом время наблюдения между строками различно и определяется только фактическим временем возникновения очередного события или окончания наблюдения за пациентом.

Количество кумулятивных случаев (N of cumulative events) включает в себя все случаи, которые произошли до и включая момент времени для конкретной строки. Например, к моменту десять месяцев произошло три события.

В таблице дожития представлена также кумулятивная вероятность дожития или неполучения изучаемого исхода, рассчитываемая как произведение выживаемости в данный момент времени на выживаемость в предыдущий момент времени (поэтому метод Каплана-Мейера называют также множительным методом).

Например, для случаев №1-3 кумулятивная вероятность дожития составит 1 (так как за короткий период их наблюдения событий среди них не произошло), для №4 вероятность рассчитывается как $11/12=0,9166$ (количество оставшихся под наблюдением пациентов (N of remaining cases) в этой строке поделить на их количество в предыдущей строке), для №5 и №6 – одинаковые значения $0,917*9/11=0,750$, для случая №7 $-0,75*8/9=0,6666$, для всех последующих также $0,667$ (так как новых событий больше не происходило).

Case Processing Summary

старше60	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
,00	15	4	11	73,3%
Overall	15	4	11	73,3%

Рис. 8. Итоговая таблица случаев, вошедших в анализ.

Survival Table							
старше60	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases	
			Estimate	Std. Error			
,00	1	1,000	нет	.	.	0	14
	2	3,000	нет	.	.	0	13
	3	5,000	нет	.	.	0	12
	4	8,000	да	,917	,080	1	11
	5	10,000	да	.	.	2	10
	6	10,000	да	,750	,125	3	9
	7	11,000	да	,667	,136	4	8
	8	24,000	нет	.	.	4	7
	9	24,000	нет	.	.	4	6
	10	24,000	нет	.	.	4	5
	11	24,000	нет	.	.	4	4
	12	24,000	нет	.	.	4	3
	13	24,000	нет	.	.	4	2
	14	24,000	нет	.	.	4	1
	15	24,000	нет	.	.	4	0

Рис. 9. Таблица дожития.

Графическим отражением метода Каплана-Мейера является построение кривой выживаемости на графике (рис. 10). Данная кривая отражает долю пациентов, у которых изучаемый исход не произошел к определенному моменту времени (в нашем случае интервал времени представлен в месяцах). Каждое событие на графике отражается шагом/ступенькой вниз, то есть происходит это только тогда, когда меняется значение функции дожития (доли выживших). Форма кривой будет меняться в зависимости от числа случаев и времени их возникновения. Цензурированные случаи отражаются на графике кривой выживаемости вертикальным штрихом (в некоторых источниках указывают знаком «+»).

Оценка среднего и медианы ожидаемого времени жизни (неполучения исхода) отражена на рис. 11. Среднее время, свободное от исхода, составляет 19,25 месяцев. В таблице также представлены стандартная ошибка (SE) и значение 95% доверительного интервала (95% CI) для значения среднего времени. Таким образом, для жителей Архангельска в возрасте до 60 лет, страдающих сахарным диабетом, среднее время до возникновения неблагоприятного сердечно-сосудистого события после инфаркта миокарда с 95% вероятностью находится в интервале от 15 до 23 месяцев. Медиана ожидаемого времени жизни – значение времени за период

наблюдения, при котором функция выживания составляет 0,5. Медиана ожидаемого времени жизни и точка выживания 50% наблюдений совпадают, если до этого момента времени не зафиксировано цензурированных наблюдений [Румянцев]. Закономерно, что в таблице данное значение не представлено, так как функция выживания к концу периода наблюдения у нас имела значение 0,667.

В большинстве случаев недостаточно оценить кумулятивную функцию выживания только в одной группе, а требуется сравнить ее у нескольких групп. Например, имеются ли различия в частоте и времени появления первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста? Для этого сравним две группы пациентов в возрасте моложе и старше 60 лет.

В программе SPSS алгоритм действий такой же (рис. 7), только переменную возраст «старше 60» поместим в поле Factor (при этом не следует забывать снять это условие из окна в поле Select cases, чтобы в анализ были включены пациенты старше 60 лет). Затем станет активным окно «Compare factor» (провести сравнение по фактору), где следует отметить три теста: Log rank, Breslow, Tarone-Ware и точку «Pooled over strata» (рис. 12).

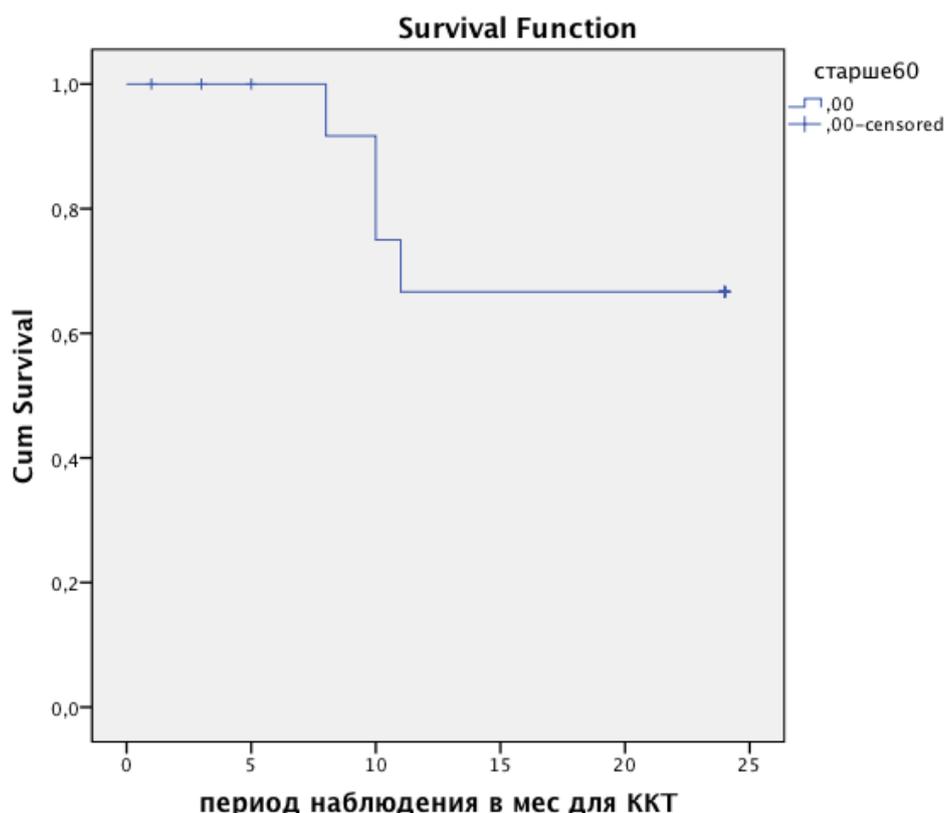


Рис. 10. График кривой дожития.

Means and Medians for Survival Time

	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
старше60 ,00	19,250	1,948	15,433	23,067
Overall	19,250	1,948	15,433	23,067

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Рис. 11. Среднее ожидаемое время и медиана ожидаемого времени жизни.

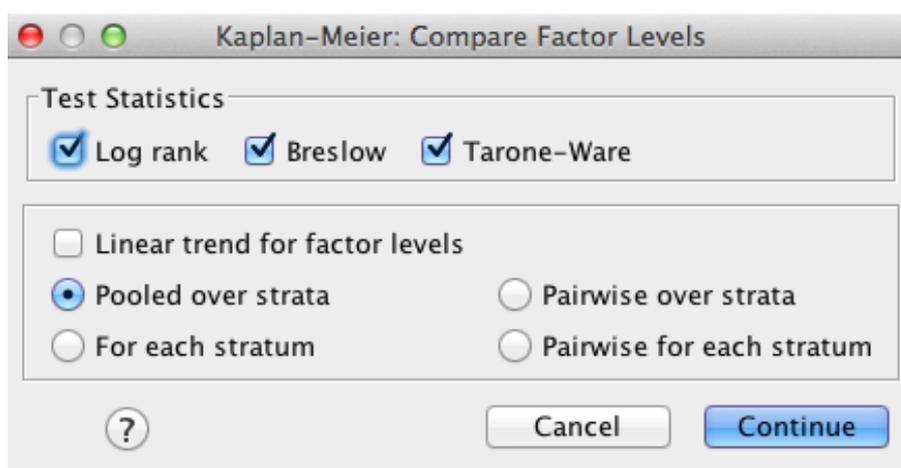


Рис. 12. Выбор тестов для сравнения групп в диалоговом окне «Kaplan-Meier: Compare factor levels».

При проведении анализа Каплана-Мейера в SPSS существует возможность выбора из трех тестов [1, 7, 12]:

1. **Логранговый критерий (Log rank)** принимает за нулевую гипотезу предположение, что выживаемость во всех

группах равна. Для каждого момента времени производится расчет фактических и ожидаемых показателей выживаемости, которые затем сравниваются методом хи-квадрат с целью выявления статистически значимых различий между группами. Выявляет различия, если кривые выживаемости сразу расходятся и не пересекаются. Если же они будут пересекаться, то тест может вообще не выявить значимых различий. Оценивает каждый случай одинаково, поэтому способен выявлять поздние различия в большей степени по сравнению с другими критериями.

2. Критерий Breslow (Breslow) оценивает количество наблюдаемых в группах риска развития исхода в каждый момент времени. При этом ранние случаи смерти имеют большее значение (вес) при оценке, чем поздние (так как группа риска уменьшается с течением времени), поэтому тест больше способен выявлять ранние межгрупповые различия.

3. Критерий Tarone-Ware проводит оценку квадратного корня из количества человек в группе риска. При этом поздние случаи смерти имеют большее значение (вес) при оценке, чем ранние (так как группа риска уменьшается с течением времени), поэтому этот критерий больше способен выявлять поздние межгрупповые различия.

Общая характеристика событий в группах представлена на рис. 13. На рисунке 14 в группе пациентов старше 60 лет представлены оба показателя ожидаемого времени без события, то есть среднее время

составляет 14,6 месяцев (95% ДИ: 11,4-17,8). Медиана ожидаемого времени без события составляет 15,0 месяцев (95% ДИ: 7,5-27,8), на этот момент времени функция выживания (отсутствия исхода) в этой группе составляет 0,5, что видно на графике кривых выживаемости (рис. 15). По графику можно предположить, что кривые выживаемости отличаются, однако необходимо провести статистический анализ для однозначного заключения.

На рисунке 15 представлены результаты применения трех тестов, которые не дают однозначного ответа. Уровень значимости по логранговому критерию составляет 0,051, что не позволяет отклонить нулевую гипотезу (хотя значение очень близко к пограничному 0,05). Результаты тестов Breslow и Tarone-Ware свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в выживаемости между группами. Объяснением данным противоречиям могут быть форма кривых, так как они достаточно близко сходятся в центре графика через год после инфаркта миокарда (что могло привести к тому, что логранговый критерий не выявил различий) или небольшое число пациентов в группе младше 60 лет. Тем не менее, на основании двух тестов мы можем сделать вывод, что имеются значимые различия в функции вероятности не получить комбинированную конечную точку в зависимости от возраста пациентов, при этом прогноз закономерно хуже у пациентов старшей возрастной группы.

Case Processing Summary

старше60	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
,00	15	4	11	73,3%
1,00	36	22	14	38,9%
Overall	51	26	25	49,0%

Рис. 13. Итоговая таблица случаев в двух группах, вошедших в анализ.

Means and Medians for Survival Time

старше60	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
,00	19,250	1,948	15,433	23,067
1,00	14,623	1,642	11,406	17,841	15,000	3,852	7,450	22,550
Overall	16,268	1,388	13,548	18,988	16,000	6,027	4,187	27,813

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Рис. 14. Среднее ожидаемое время и медиана ожидаемого времени жизни в группах.

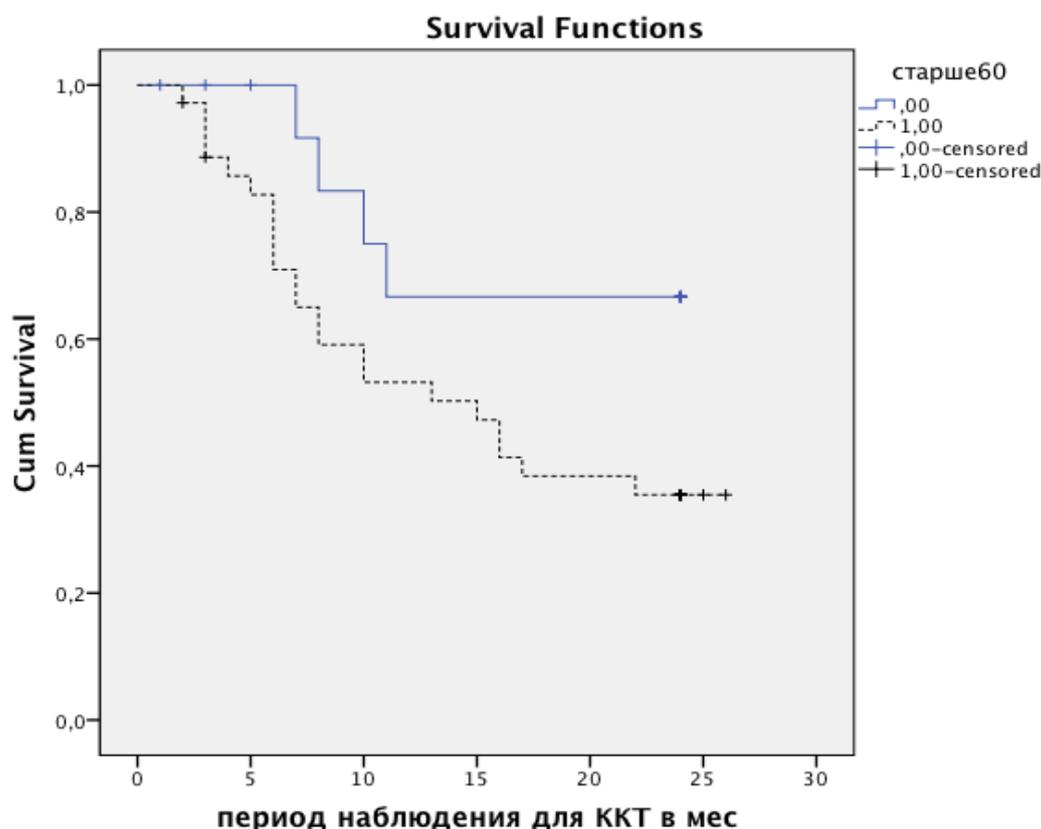


Рис. 15. График кривых выживаемости у пациентов в группах до 60 лет (верхняя) и старше 60 лет (нижняя).

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,799	1	,051
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,285	1	,038
Tarone-Ware	4,071	1	,044

Test of equality of survival distributions for the different levels of старше60.

Рис. 16. Сравнения выживаемости в двух группах путем использования критериев Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

Если мы сравниваем показатели в двух группах, то данные тесты представляют нам информацию непосредственно о межгрупповых различиях. Однако, если групп сравнения больше двух, то тесты нам просто свидетельствуют, что между какими-то группами есть различия, но чтобы выделить группы, статистически значимо различающиеся между собой, необходимо провести дополнительный анализ. Рассмотрим эту ситуацию на следующем примере.

Из общей выборки изучаемых пациентов сформируем четыре группы согласно 1-4 классам тяжести инфаркта миокарда по

классификации Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронова (1980), по которой классы выделяются в зависимости от размеров очага некроза, наличия и тяжести осложнений и частоты приступов постинфарктной стенокардии (чем выше класс, тем более тяжело протекают инфаркт миокарда и ранний постинфарктный период).

Для анализа алгоритм такой же: «Analyze», «Survival», «Kaplan-Meier». В строку «Time» внести «период наблюдения в мес для ККТ», в строку «Status» - ККТ («Single value» = 1). В раздел «Factor» внести переменную «класс тяжести». Сделать отметки: в «Options» в разделе «Statistics» (Survival table и Mean and

median survival), в разделе «Plots» (Survival); в «Compare factor levels» (Log rank, Breslow, Tarone-Ware и Pooled over strata). В анализ был включен 261 пациент (рис. 17). По графику (рис. 18) можно предположить, что кривые выживаемости отличаются, наибольшую частоту событий имеют пациенты с третьим классом тяжести инфаркта миокарда, причем кривые начинают расходиться после десяти месяцев

наблюдения. Все три теста подтверждают, что различия статистически значимы (рис. 19). Чтобы выявить межгрупповые различия, проведем анализ повторно, указав в «Compare factor levels»: Log rank (можно выбрать все или любой наиболее подходящий тест) и Pairwise over strata) (рис. 20). Мы видим, что кривая выживаемости третьей группы значимо отличается от первой и второй групп ($p=0,005$ и $p=0,002$, соответственно) (рис. 21).

Case Processing Summary

Класс тяжести	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
1	65	22	43	66,2%
2	97	36	61	62,9%
3	54	33	21	38,9%
4	45	20	25	55,6%
Overall	261	111	150	57,5%

Рис. 17. Итоговая таблица случаев в четырех группах, вошедших в анализ.

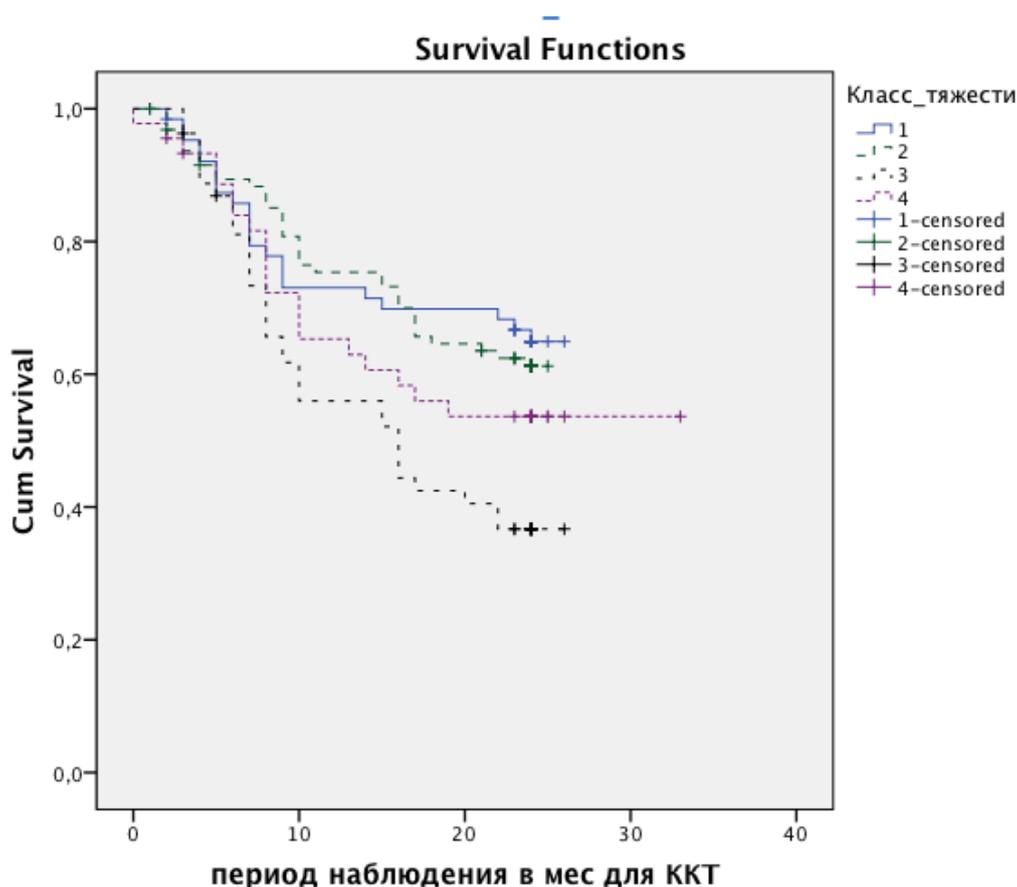


Рис. 18. График кривых выживаемости у пациентов в группах по классу тяжести инфаркта миокарда.

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,512	3	,009
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10,049	3	,018
Tarone-Ware	10,850	3	,013

Test of equality of survival distributions for the different levels of Класс_тяжести.

Рис. 19. Сравнения выживаемости в четырех группах путем использования тестов Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

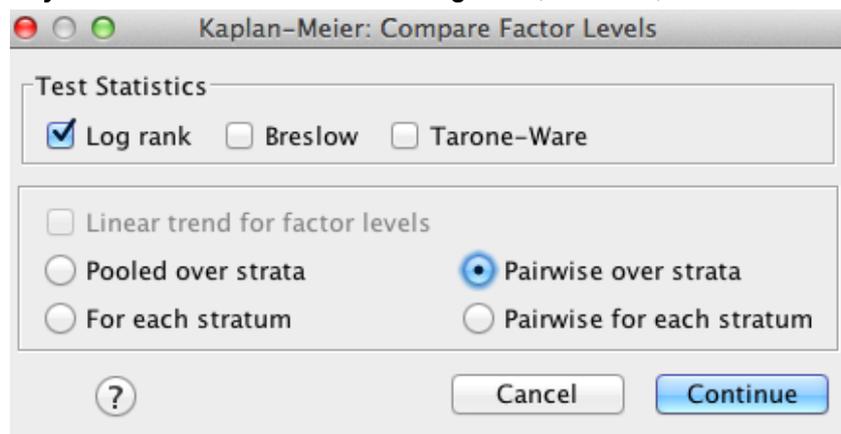


Рис. 20. Выбор теста для сравнения групп в диалоговом окне «Kaplan-Meier: Compare factor levels».

Pairwise Comparisons

Класс тяжести	1		2		3		4	
	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) 1			,073	,786	7,918	,005	1,211	,271
2	,073	,786			9,241	,002	1,104	,293
3	7,918	,005	9,241	,002			2,142	,143
4	1,211	,271	1,104	,293	2,142	,143		

Рис. 21. Попарные сравнения выживаемости с использованием теста Log Rank.

Если мы хотим провести сравнение кумулятивной частоты отсутствия сердечно-сосудистых событий при применении одного из методов восстановления коронарного кровотока (баллонной ангиопластики со стентированием коронарных сосудов) по сравнению с традиционной медикаментозной терапией, то недостаточно просто разделить пациентов на две группы (в зависимости от наличия/отсутствия этого метода лечения) и изучить исход. Мы знаем, что класс тяжести инфаркта миокарда значимо влияет на кумулятивную частоту и, если распределение пациентов по этому признаку будет отличаться в группах лечения, то это может влиять на оценку функции выживаемости в этих группах. Следует провести сравнение групп лечения с контролем относительно переменной тяжести инфаркта, которая будет в данном случае стратификационной переменной (сравнить лечение со

стратификацией на класс тяжести). Анализ терапии будет проведен в каждой группе класса тяжести отдельно. Небольшое количество пациентов в подгруппах может затруднять анализ [12]. В SPSS алгоритм такой же, но в строку «Factor» вносим переменную лечения с помощью баллонной ангиопластики со стентированием, а в строку «Strata» класс тяжести инфаркта (рис. 22). В окнах «Save» выбрать Survival, в «Compare factor levels»: Log rank, Breslow, Tarone-Ware и Pooled over strata.

При делении на группы, наименьшие из них содержат по девятнадцать пациентов (рис. 23). Распределение пациентов по видам терапии несколько отличается среди пациентов с первым классом тяжести инфаркта, где 2/3 пациентов не проходили реваскуляризацию с помощью стентирования. В других группах этот вид лечения получили больше половины пациентов.

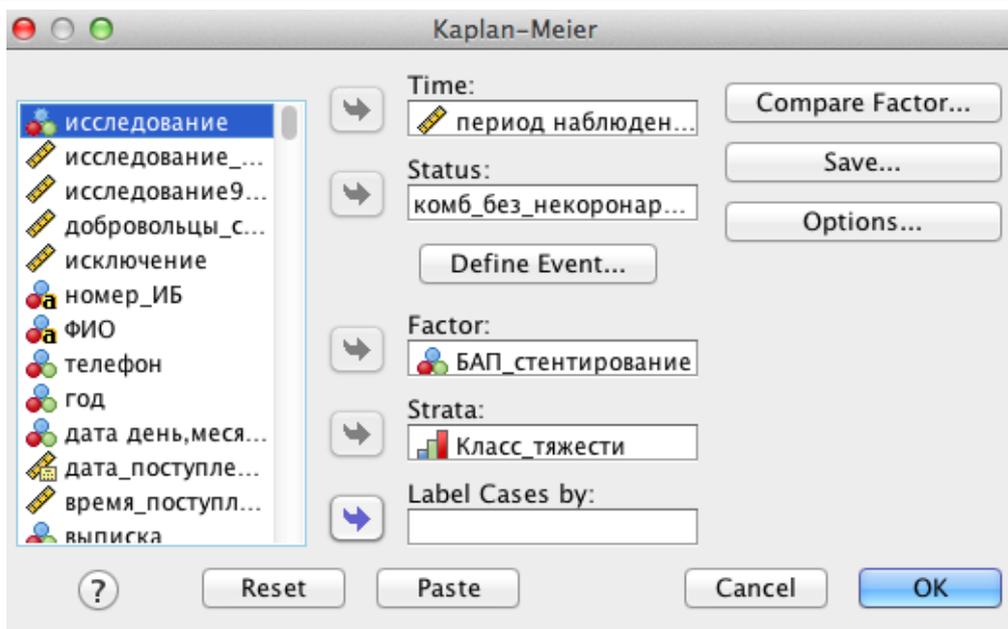


Рис. 22. Диалоговое окно «Kaplan-Meier» при стратификации.

Case Processing Summary

Класс тяжести	БАП стентирование	Total N	N of Events	Censored	
				N	Percent
1	нет	38	14	24	63,2%
	да	20	5	15	75,0%
	Overall	58	19	39	67,2%
2	нет	42	12	30	71,4%
	да	40	15	25	62,5%
	Overall	82	27	55	67,1%
3	нет	19	13	6	31,6%
	да	23	12	11	47,8%
	Overall	42	25	17	40,5%
4	нет	19	9	10	52,6%
	да	21	10	11	52,4%
	Overall	40	19	21	52,5%
Overall	Overall	222	90	132	59,5%

Рис. 23. Итоговая таблица случаев, вошедших в анализ, со стратификацией.

Графики при применении меню «Plots» в окне Options для всех групп будут построены отдельно. Другим разделом для построения графиков является раздел «Graphs» на панели инструментов. Для построения скаттерограммы выберем Graphs, Legacy dialogs, Scatter/Dot, Simple scatter и распределим в окна переменные, как показано на рис. 24, причем «Survival function» - это новая переменная, которая была сохранена в

базе после того, как мы отметили Survival в окне «Save» на предыдущем этапе анализа. В выводе на графике будут представлены отдельные точки, соответствующие отдельным событиям. Чтобы ввести в графики соединительные линии, необходимо дважды щелкнуть по картинке, активировав окно «Chart Editor» выбрать над графиком картинку «Add interpolate line», отметить в «Step» пункт «Left Step».

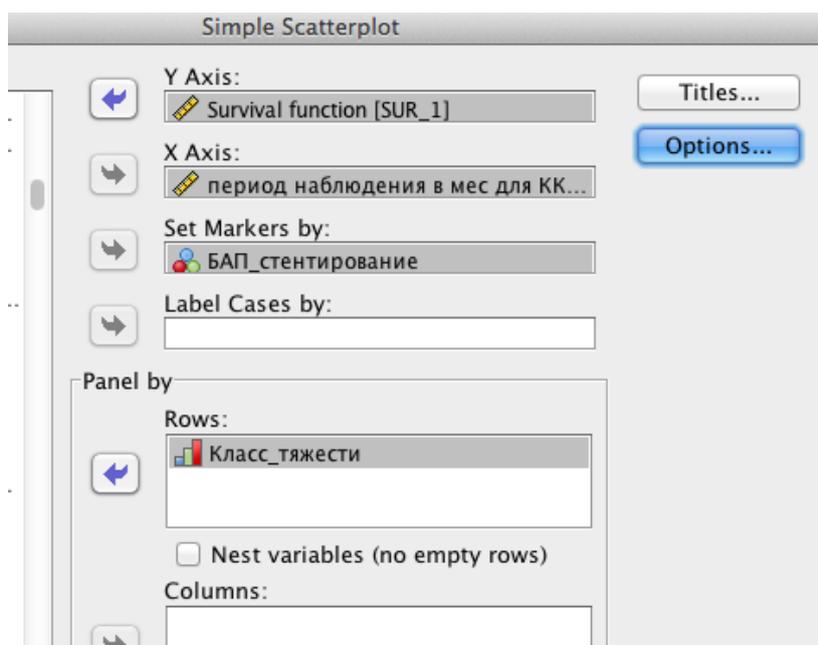


Рис. 24. Диалоговое окно «Simple Scatterplot».

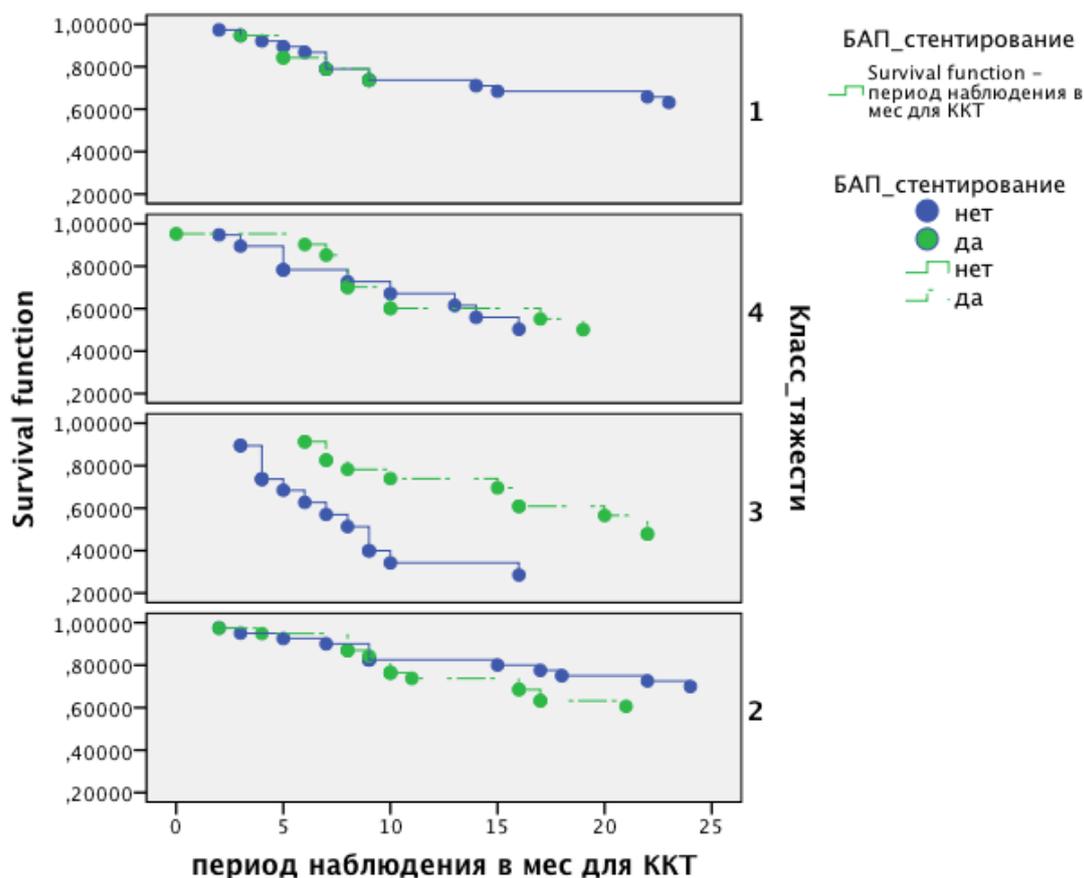


Рис. 25. Графики кривых выживаемости у пациентов в группах лечения со стратификацией по классу тяжести инфаркта миокарда.

На рисунке 25 представлены функции дожития в зависимости от лечения для каждого класса тяжести инфаркта миокарда. Визуально кривые отсутствия исхода отличаются у пациентов 3 класса, то есть в

группе с наименее благоприятным прогнозом, выявленной в предыдущей части анализа.

Можно сравнить функции выживаемости при применении двух методов терапии в выборке в целом или отдельно для каждой

страты (то есть для каждого класса тяжести инфаркта миокарда). При анализе лечения на всей выборке, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, что методы лечения дают идентичные результаты, различия статистически не значимы (рис. 26). Однако, по результатам анализа в каждой группе отдельно, мы видим, что для пациентов с третьим классом тяжести инфаркта результаты функций дожития статистически значимо различаются по значениям всех трех тестов (рис. 27). Если бы у нас было больше двух видов терапии, то для анализа необходимо было бы вновь использовать попарные сравнения групп (Compare factor levels, pairwise for each strata) (рис. 28).

По результатам анализа, мы выявили группу риска развития сердечно-сосудистых событий, пациентов с третьим классом

тяжести инфаркта миокарда, функция дожития которых до двух лет без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий значимо хуже, чем у пациентов с 1-2 классом тяжести инфаркта. При этом применение баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий с целью восстановления коронарного кровотока значимо улучшает прогноз в этой группы пациентов, поэтому необходимо применять данный метод реваскуляризации для улучшения прогноза пациентов с третьим классом тяжести инфаркта миокарда. Однако, в этом анализе мы учли влияние только двух факторов. Для изучения одновременного влияния большего количества предикторов следует применять регрессионный анализ Кокса, который мы рассмотрим в следующей статье.

Overall Comparisons^a

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,792	1	,373
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,209	1	,647
Tarone-Ware	,487	1	,485

Test of equality of survival distributions for the different levels of БАП_стентирование.

a. Adjusted for Класс_тяжести.

Рис. 26. Сравнения выживаемости в четырех группах путем использования тестов Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

Overall Comparisons

Класс тяжести		Chi-Square	df	Sig.
1	Log Rank (Mantel-Cox)	,459	1	,498
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,296	1	,587
	Tarone-Ware	,372	1	,542
2	Log Rank (Mantel-Cox)	,767	1	,381
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,738	1	,390
	Tarone-Ware	,762	1	,383
3	Log Rank (Mantel-Cox)	3,985	1	,046
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,901	1	,015
	Tarone-Ware	5,022	1	,025
4	Log Rank (Mantel-Cox)	,010	1	,920
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	,029	1	,865
	Tarone-Ware	,018	1	,893

Test of equality of survival distributions for the different levels of БАП_стентирование.

Рис. 27. Сравнения выживаемости по тестам Log Rank, Breslow, Tarone-Ware со стратификацией.

Pairwise Comparisons

	Класс тяжести	БАП стентирование	нет		да	
			Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1	нет	,459	,498	,459	,498
		да				
	2	нет	,687	,407	,687	,407
		да				
	3	нет	3,985	,046	3,985	,046
		да				
	4	нет	,010	,920	,010	,920
		да				

Рис. 28. Парные сравнения выживаемости по тесту Log Rank.

Использование таблиц дожития (Life tables).

При использовании данного метода оценивается выживаемость в определенные фиксированные моменты времени от начала периода наблюдения, продолжительность которых произвольно определяет сам исследователь. Можно считать его вариантом метода Каплана-Мейера для сгруппированных данных. Табличный метод достаточно компактный и подходит для обобщения результатов наблюдения за большими выборками. Термин «дожитие» исторически введен и условен, то есть можно оценивать любой дихотомический исход как и в методе Каплана-Мейера. Время наблюдения подразделяется на более короткие равные периоды (от секунд до лет) [1, 7, 9-12].

Условия применения данного метода аналогичны таковым при анализе методом Каплана-Мейера.

Для анализа выберем подгруппу больных с предиабетом и оценим у них кумулятивное

отсутствие исхода (ККТ) за период двух лет. Для этого выберем в базе случаи со значением нуо равным 2.

Для выполнения анализа дожития методом построения таблиц дожития в SPSS на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Survival», затем «Life tables» (рис. 29).

В открывшемся диалоговом окне (рис. 7) в строку «Time» внесем переменную, кодирующую интервал времени наблюдения (период наблюдения в мес. для ККТ), в строку «Display Time Intervals» внесем цифры с 0 до 24 месяца, установив интервал в 3 месяца (ежеквартально), в строку «Status» внесем изучаемый исход (ККТ), затем нажмем на «Define event» и внесем в окно «Single value» цифру, которой зашифровано в базе наличие исхода (1). В окне «Options» должно быть отмечено «Life table(s)», в разделе «Plots» Survival. Запустим анализ нажатием ОК на главном окне.

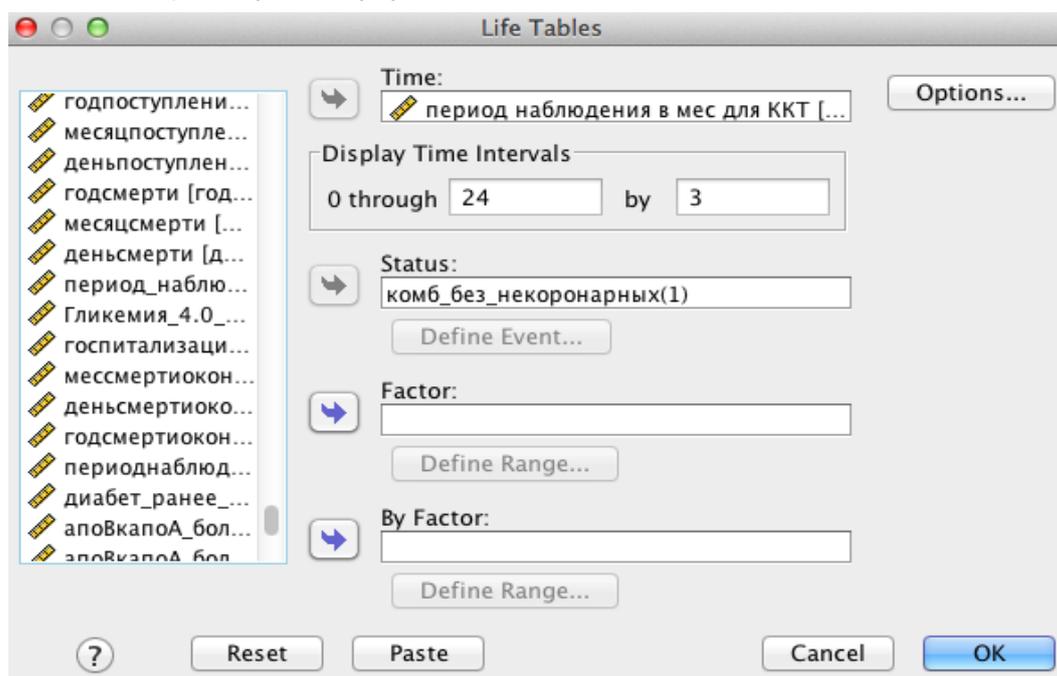


Рис. 29. Диалоговое окно «Life tables».

Оценка результатов анализа. В выводе увидим содержащую большой объем информации таблицу (рис. 30), поэтому разбирать ее будем по частям.

Первые пять столбцов содержат общую характеристику изучаемой группы и аналогичны таблице частот. В первом столбце указывается начало интервала времени, который продолжается до времени следующего интервала, не включая цифру, обозначающую начало следующего интервала (первый от нуля до (но не включая) трех месяцев, второй с трех до шести и т.д.). В нашем случае можно было выбрать интервалы, например, в один, два, три, шесть месяцев, год. Во втором столбце «Number entering interval» указано количество пациентов на начало интервала времени. В первой строке указано общее количество пациентов, вошедших в анализ, в последующих только те, кто не выпал из анализа к началу соответствующего периода времени (по причине развития изучаемого исхода или потери для наблюдения). В нашем примере в анализ вошли 74 пациента. На момент начала второго интервала (через три месяца) анализировалась информация по 70 больным, потому что за первые три месяца один пациент был цензурирован, то есть, с ним был потерян контакт (о чем указано в третьем столбце таблицы «Number withdrawing during interval») и у трех пациентов была зафиксирована ККТ (эту информацию содержит пятый столбец «Number of terminal events»).

В четвертом столбце «Number Exposed to Risk» указано число изучаемых объектов (или число подверженных риску в этом интервале времени или эффективный размер выборки) = количество пациентов, вошедших в анализ – $0,5 \cdot$ количество цензурированных пациентов, то есть условно считается, что цензурированные пациенты выпали в середине изучаемого интервала времени (для второй строки $70 - 0,5 \cdot 2 = 69$ человек).

На основании описанных выше данных для каждой строки рассчитываются показатели в оставшихся столбцах таблицы [1, 7, 12]. Преимуществом метода является возможность извлечь максимальное количество информации, то есть получить данные показателей не только через два года наблюдения, но уже после окончания первого

временного интервала, то есть через три месяца, и далее по каждому кварталу.

Доля «умерших» (Proportion Terminating) – вероятность того, что событие произойдет в этом временном интервале у члена выборки, который вошел в состав выборки в данном интервале времени = количество человек, у которых произошло изучаемое событие в данном интервале времени / число подверженных риску в данном интервале (для второй строки: $6/69=0,087$).

Доля «выживших» (Proportion Surviving) – вероятность того, что у члена выборки, вошедшего в изучаемый интервал времени, в течение этого периода событие не произойдет = $1 -$ доля «умерших» или (число подверженных риску – число «умерших»)/число подверженных риску (для второй строки: $1 - 0,087=0,913$ или $(69-6)/69=0,913$).

Функция дожития (оценка функции выживаемости) (Cumulative Proportion Surviving at End of Interval) - вероятность дожития или неполучения изучаемого исхода (которую мы уже рассчитывали ранее); кумулятивная доля объектов, событие у которых не произошло к концу изучаемого интервала времени = произведение долей выживших на всех предыдущих интервалах, поскольку вероятности дожития считаются независимыми на каждом интервале времени. Именно этот показатель вызывает наибольший интерес у исследователей в данной таблице (для второй строки: выживаемость в первый квартал * выживаемость во второй квартал = $(73,5-3)/73,5 \cdot (69-9)/69 = 0,959 \cdot 0,913 = 0,876$).

Стандартная ошибка функции дожития (Std. Error of Cumulative Proportion Surviving at End of Interval) – оценивает вариабельность функции дожития (выживаемости), рассчитывается по формуле, представленной ранее.

Плотность распределения / вероятности (Probability density) – оценка вероятности наступления события в изучаемом интервале времени = (функция дожития на изучаемом интервале – функция дожития на следующем интервале) / ширина интервала.

Стандартная ошибка плотности распределения (Std. Error of Probability Density) – отражает вариабельность показателя плотности распределения.

Функция интенсивности/мгновенного риска смертности, условный коэффициент смертности (Hazard rate) – вероятность того,

что во время изучаемого интервала произойдет событие у того объекта, у которого оно еще не произошло на момент начала этого интервала = число событий, происшедших в течение изучаемого интервала / число объектов, у которых событие не произошло до момента времени, находящегося в середине этого интервала.

Стандартная ошибка функции интенсивности (Std. Error of Hazard Rate) – отражает вариабельность показателя функции интенсивности.

Под таблицей дожития представлена медиана ожидаемого времени жизни или, как мы уже упоминали, точка на оси времени, в которой значение функции выживания равна

0,5. Через значения функции дожития можно определить и квантили (25-и и 75-и процентиля) ожидаемого времени жизни.

В SPSS есть возможность сравнения нескольких групп, а также представления функций дожития, плотности распределения и интенсивности графически. Для этого следует зайти в меню «Analyze», в раздел «Survival», затем «Life tables». В строки «Time» и «Status» внести те же переменные (рис. 31). В строку «Factor» ввести переменную сравнения (восстановление коронарного кровотока методом стентирования коронарных артерий) и определить интервал кодирования данной переменной в подменю «Define Range» (в нашем случае minimum 0, maximum 1).

Life Table^a

Interval Start Time	Number Entering Interval	Number Withdrawing during Interval	Number Exposed to Risk	Number of Terminal Events	Proportion Terminating	Proportion Surviving	Cumulative Proportion Surviving at End of Interval	Std. Error of Cumulative Proportion Surviving at End of Interval	Probability Density	Std. Error of Probability Density	Hazard Rate	Std. Error of Hazard Rate
0	74	1	73,500	3	,04	,96	,96	,02	,014	,008	,01	,01
3	70	2	69,000	6	,09	,91	,88	,04	,028	,011	,03	,01
6	62	0	62,000	5	,08	,92	,81	,05	,024	,010	,03	,01
9	57	0	57,000	6	,11	,89	,72	,05	,028	,011	,04	,02
12	51	1	50,500	1	,02	,98	,71	,05	,005	,005	,01	,01
15	49	0	49,000	5	,10	,90	,63	,06	,024	,010	,04	,02
18	44	0	44,000	2	,05	,95	,61	,06	,010	,007	,02	,01
21	42	2	41,000	3	,07	,93	,56	,06	,015	,008	,03	,01
24	37	36	19,000	1	,05	,95	,53	,06	,000	,000	,00	,00

a. The median survival time is 24,00

Рис. 30. Таблица дожития.

В меню «Options» можно выбрать интересующие графики (мы отметим только Survival) и в разделе сравнение по фактору (Compare Levels of First Factor) выбрать «Overall»

(рис. 32). В данном методе для сравнения групп используется второй тест из описанных ранее, обобщенный тест Вилкоксона (Wilcoxon) или тест Гехана (Gehan).

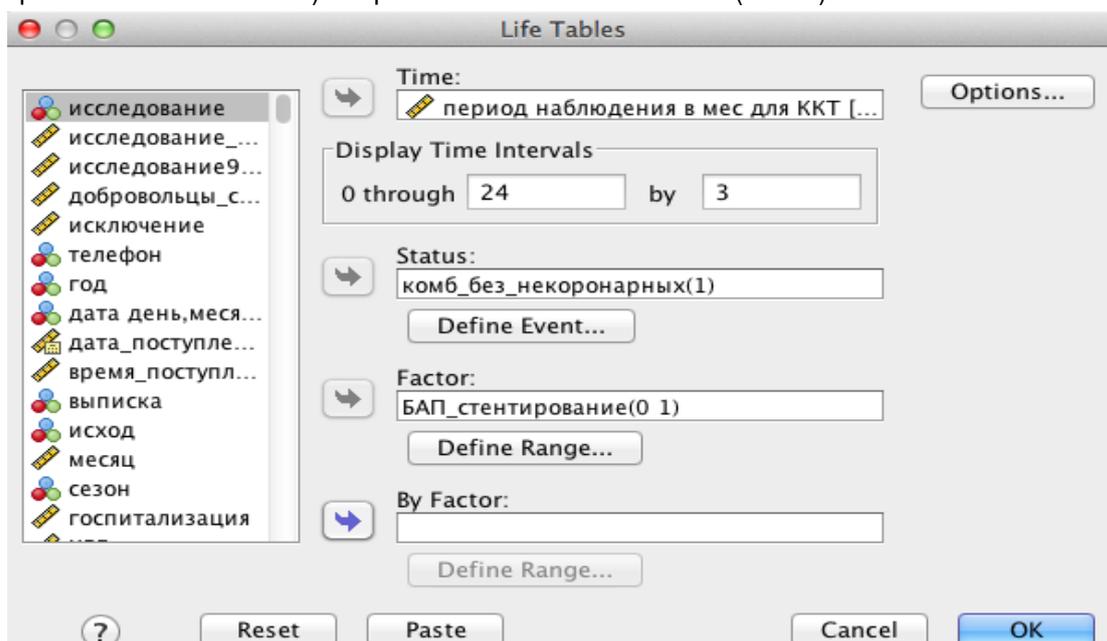


Рис. 31. Диалоговое окно «Life tables» при сравнении групп.

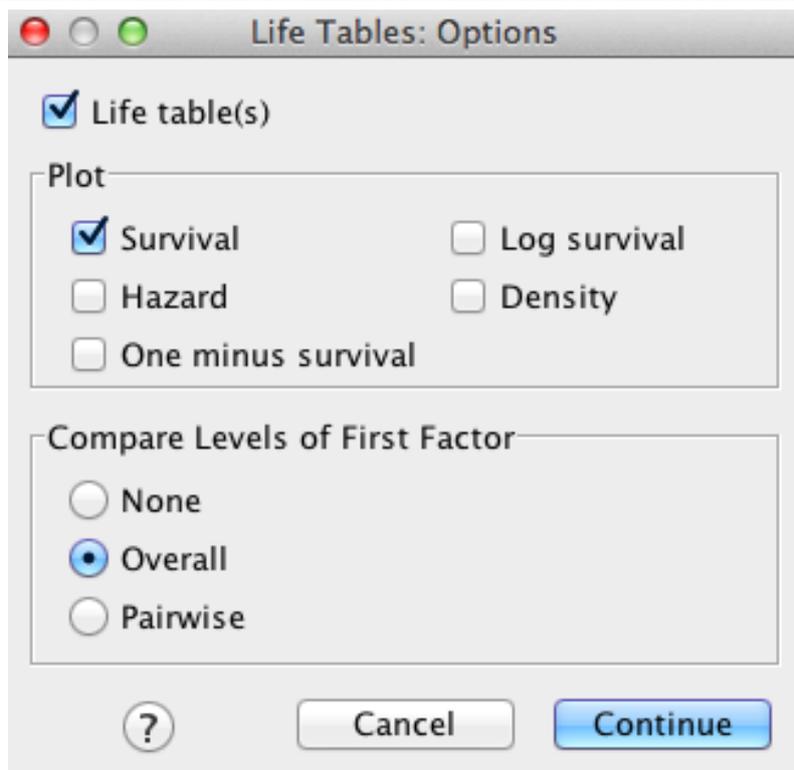


Рис. 32. Диалоговое окно «Life table: Options».

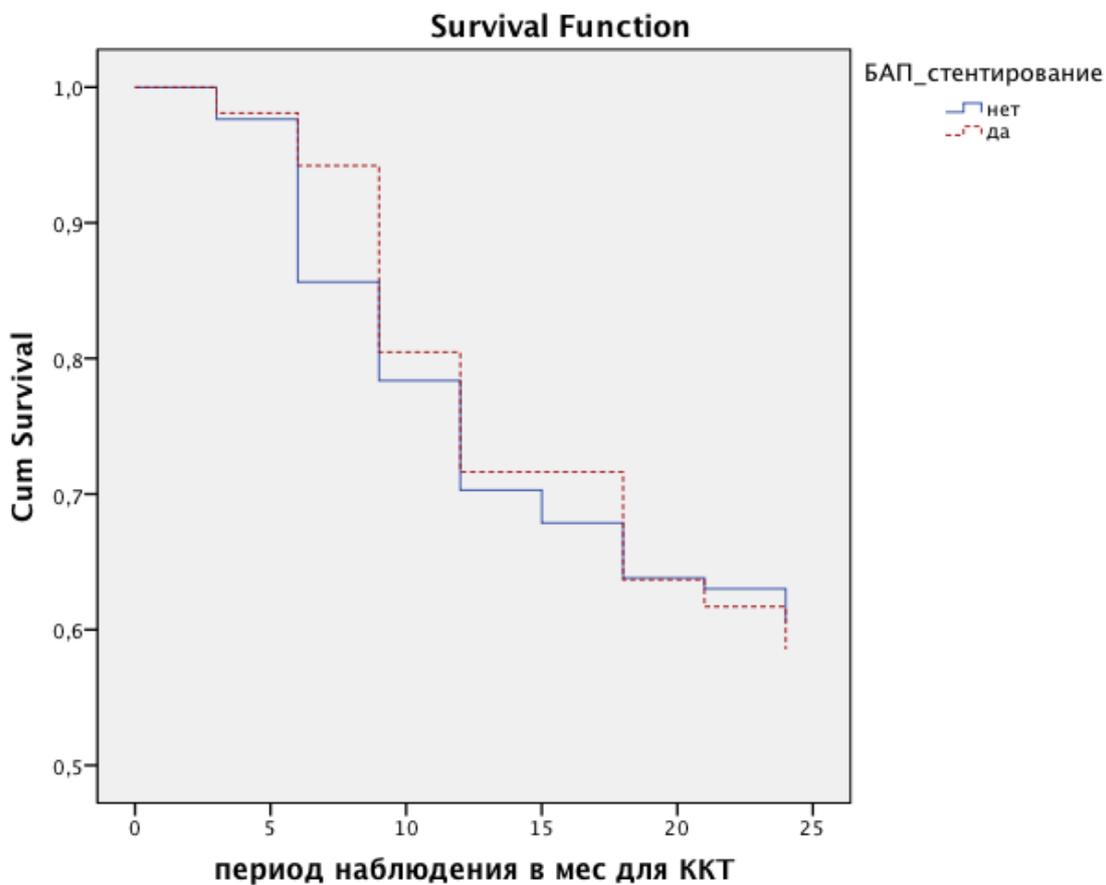


Рис. 33. График кривых выживаемости у пациентов с предиабетом в группах лечения.

Overall Comparisons^a

Wilcoxon (Gehan) Statistic	df	Sig.
,171	1	,679

a. Comparisons are exact.

Рис. 34. Сравнение выживаемости в группах путем использования тест Wilcoxon (Gehan).

Визуально функции дожития не отличаются в зависимости от метода терапии (рис. 33), что подтверждается результатами теста Вилкоксона (уровень значимости 0,679 не позволяет нам опровергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий в функции дожития в зависимости от метода терапии).

Таким образом, мы подробно изучили два метода анализа дожития: метод Каплана-Мейера и применение таблиц дожития. Третий метод оценки выживаемости регрессию Кокса мы рассмотрим в следующем выпуске журнала.

Литература:

1. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы Эндокринологии. 2009. №6. С. 48-56.
2. Холматова К.К., Дворяшина И.В. Прогностическое значение уровней гликемии, зарегистрированных при поступлении, у пациентов с инфарктом миокарда // Архивъ внутренней медицины. 2014. №1. С. 25-29.
3. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Влияние гликемии на ранний прогноз пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета 2 типа в анамнезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. №2. С. 29-34.
4. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска // Экология человека. 2013. №10. С.14-22.
5. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В. Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом

миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 90-95.

6. Холматова К.К., Шарашова Е.Е., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение 2017. №4. С. 5-26.

7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.

8. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. Understanding and using advanced statistics, London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.

9. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation for incomplete observations // J Am Stat Assoc. 1958. N. 53. P. 457-81.

10. Kleinbaum D.G., Klein M. Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.). New York, 2012. 591 p.

11. Machin D., Cheung Y., Parmar M. Survival analysis: a practical approach (2nd ed.). New York, 2006. 267 p.

12. Norusis M.J. SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion. New Jersey, 2007. 418 p.

13. Statsoft. Survival / Failure Time Analysis: [site]. URL: <http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

References:

1. Rumyancev P.O., Saenko V.A., Rumyanceva U.V., Chekin S.U. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast 2: Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaya statistica. [Statistical methods of analysis in clinical practice & Part 2: Survival analysis and multiple statistics]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009. N 6. P. 48-56. [in Russian]
2. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V. Prognosticheskoe znachenie urovnei glikemii, zaregistrirovannykh pri postuplenii, u patsientov s infarktomiokarda. [Prognostic value of admission glycaemia levels in patients with myocardial infarction]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archive of internal medicine]. 2014. N 1. P. 25-29. [in Russian]
3. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Vliyanie glikemii na rannii prognoz patsientov s infarktomiokarda bez sakharnogo diabeta 2 tipa v anamneze [Influence

of glycaemia on short-term prognosis of patients with myocardial infarction and without diabetes mellitus type 2 in anamnesis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014. N 2. P. 29-34. [in Russian]

4. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Razlichnye varianty narushenii uglevodnogo obmena i ikh vliyanie na techenie infarcta miocarda u patsientov g. Arkhangelska. [Different glucose metabolism disorders and its influence on the myocardial infarction course in patients in Arkhangelsk]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2013. N 10. P.14-22. [in Russian]

5. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V. Prognosticheskoe znachenie sodержaniya adipotsitokinov u patsientov s infarctom miokarda i razlichnymi variantami narushenii uglevodnogo obmena. [Prognostic value of adipokines' levels in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2014. N 3. P. 90-95. [in Russian]

6. Kholmatova K.K., Sharashova E.E., Grijbovski A.M. Primenenie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v

zdravookhraneni [The application of multiple logistic regression analysis in health sciences]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Health Care] 2017. №4. С. 5-26. [in Russian]

7. Junkerov V.I., Grigoriev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovanii* [Mathematical and statistical analysis of the medical research data]. SPb: VMedA, 2002. 266 p. [in Russian]

8. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. *Understanding and using advanced statistics*. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.

9. Kaplan E.L., Meier P. *Non-parametric estimation for incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958. N. 53. P. 457–81.

10. Kleinbaum D.G., Klein M. *Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.)*. New York, 2012. 591 p.

11. Machin D., Cheung Y., Parmar M. *Survival analysis: a practical approach (2nd ed.)*. New York, 2006. 267 p.

12. Norusis M.J. *SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion*. New Jersey, 2007. 418 p.

13. Statsoft. *Survival / Failure Time Analysis*: [site]. URL: <http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Заведующий ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).