

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© *Атаман Ю.А., Гарбузова В.Ю., Атаман А.В.*

**Кафедра внутренней медицины последипломного образования с курсом пропедевтики,
кафедра физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии
Сумского государственного университета, Сумы, Украина
E-mail: ataman_av@mail.ru**

В исследовании проанализированы рентгенограммы нижних конечностей и истории болезней 248 пациентов пожилого (60–74 года) и старческого (75 и более лет) возраста на предмет выявления кальцификации артерий и факторов риска ее развития. Установлена ассоциация обызвествления артерий с такими признаками как остеопороз, кальцификация околосуставных тканей и связок, возраст, сахарный диабет и артериальная гипертензия. С использованием метода логистической регрессии разработана модель, позволяющая прогнозировать вероятность кальцификации артерий нижних конечностей на основании установленных факторов риска.

Ключевые слова: кальцификация артерий, нижние конечности, логистическая регрессия.

APPLICATION OF THE LOGISTIC REGRESSION METHOD TO ESTIMATE THE CALCIFICATION OF THE LOWER LIMBS ARTERIES

Ataman Yu.A., Garbuzova V.Yu., Ataman A.V.

**Department of Internal Medicine Postgraduate Education with Propaedeutic Course,
Department of Physiology, Pathophysiology & Medical Biology
of Sumy State University, Sumy, the Ukraine**

In the study, the radiographs of lower limbs and medical histories of 248 elderly (60–74 years) and senile (75 years or more) patients have been examined to identify calcification of arteries and the risk factors for its development. The association of arterial calcification with the features like osteoporosis, calcification of periarticular tissues and ligaments, age, diabetes and hypertension has been established. The logistic regression model we have proposed allows to predict the probability of arterial calcification in lower extremities on the basis of the established risk factors.

Keywords: arterial calcification, lower limbs, logistic regression.

Кальцификация артерий нижних конечностей, впервые подробно описанная немецким патологом Менкебергом еще в 1903 г. [1, 18], привлекает сегодня все больше и больше внимание клиницистов. Этому послужило несколько обстоятельств. Во-первых, было установлено, что артериосклероз Менкеберга является очень распространенным патологическим процессом, частота которого сопоставима с атеросклерозом [3, 10, 16, 17]. Во-вторых, отложение солей кальция в сосудистую стенку не является безобидным явлением, как считалось раньше: обызвествление артерий не только нарушает функциональные свойства артерий, но и оказывает существенное влияние как на общую гемодинамику, так и на местное кровообращение [11, 15, 20]. Вполне возможно, что последнее обстоятельство имеет важное значение в развитии ишемических изменений в тканях нижних конечностей и комплекса трофических нарушений, известных как синдром диабетической стопы [4, 8]. И наконец, в-третьих, в целом ряде исследований установлена корреляция между фактом кальцификации артерий и неблагоприятным прогнозом в отношении развития острых

сосудистых расстройств, в частности инфаркта миокарда [7, 13, 14] и инсультов [5]. С учетом этого многие считают, что обызвествление артериальной стенки является важным предиктором тяжелых сосудистых событий, а следовательно, своевременное обнаружение у пациентов кальцификации артерий должно сигнализировать об опасности и способствовать проведению адекватного лечения.

Наиболее доступным методом выявления менкеберговского артериосклероза в сосудах нижних конечностей является рентгеновское исследование. Его, как правило, проводят при подозрениях на поражения суставов и костей. При этом вовсе не обращают внимание на артерии, которые зачастую бывают кальцифицированы. С другой стороны, подозрение на обызвествление артерий пока не является достаточным основанием для проведения подобных исследований всем больным. С учетом этого есть необходимость в оценке кальцификации сосудов на основании косвенных признаков, каковыми могут быть факторы риска, если они существуют.

Целью настоящей работы стало выявление таких факторов и получение с помощью метода логистической регрессии модели, которая позволяет предсказывать вероятность кальцификации артерий нижних конечностей на основании доступных клинических данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на базе клиники Сумского госпиталя инвалидов и ветеранов Отечественной войны. Нами изучены истории болезни пациентов пожилого (60–74 года) и старческого (75 и более лет) возраста, а также рентгенограммы нижних конечностей, сделанные по поводу жалоб на боли в ногах, быструю их утомляемость, нарушение двигательных функций и др. Всего подобных больных оказалось 248, из них женщин 114 (46%) и мужчин 134 (54%).

Были проанализированы такие рентгенологические и клинические признаки, как наличие кальцификации артерий (КА), признаков остеопороза, остеоартроза, эктопической кальцификации (отложение извести в околосуставных тканях, обызвествление связок); индекс массы тела (ИМТ), наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии. Для определения степени сопряженности каждого из перечисленных признаков с развитием кальцификации артерий (кальцификации нет – код признака "0", кальцификация есть – код "1") использовали критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Для численной оценки факторов риска КА был применен метод бинарной логистической регрессии, который позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывается по формуле

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n + a$,

X_1, X_2, X_n – значения независимых переменных; b_1, b_2, b_n – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a – некоторая константа [2].

Если для p получается значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие (в нашем случае КА) не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

Все расчеты проводились с использованием статистического пакета SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении рентгенограмм кальцификация артерий (КА) нижних конечностей обнаружена у 80 пациентов, что составило 32,3% от общего количества случаев.

На первом этапе была исследована зависимость КА (есть/нет) от каждого изучаемого показателя, т.е. определялся относительный риск (Odds Ratio – OR) развития КА.

Анализируемые рентгенологические и клинические показатели и их условное обозначение представлены следующим списком: (1) пол (SEX) (кодировка в данном исследовании: "1" – женский; "2" – мужской); (2) возрастная группа (AGE) (кодировка: "1" – возраст 60-74 года; "2" – 75 и более лет); (3) индекс массы тела (BMI) (кодировка: "1" – $< 25 \text{ кг/м}^2$; "2" – $\geq 25 \text{ кг/м}^2$); (4) признаки остеопороза (OP); (5) признаки остеоартроза (OA); (6) признаки эктопической кальцификации (EC); (7) сахарный диабет (DIAB); (8) артериальная гипертензия (AH). Признаки 4-8 принимают значение "1", если фактор в наличии, и "0", если фактор отсутствует.

В табл. 1 представлены степень сопряженности (χ^2 -критерий Пирсона) каждого изучаемого признака с КА и его уровень значимости (p), а также оценка относительного риска, выраженная через OR и его 95% доверительный интервал.

Таблица 1

Значение критерия сопряженности и относительный риск кальцификации артерий нижних конечностей под влиянием каждого из изученных факторов в отдельности

Фактор риска	Критерий сопряженности, χ^2	Относительный риск, OR	95% доверительный интервал		Уровень значимости, p
			Нижний предел	Верхний предел	
1 SEX	0,234	1,141	0,668	1,950	0,629
2 AGE	5,014*	1,920	1,080	3,413	0,025
3 BMI	0,010	1,032	0,559	1,906	0,920
4 OP	34,519*	5,471	3,028	9,886	$< 0,001$
5 OA	10,065*	0,414	0,238	0,718	0,002
6 EC	12,327*	6,536	2,012	21,238	$< 0,001$
7 DIAB	11,644*	2,914	1,554	5,464	0,001
8 AH	4,635*	1,800	1,051	3,082	0,031

Примечание: звездочкой отмечены значения χ^2 , имеющие достоверную значимость.

Как следует из этой таблицы, пять показателей имеют значения коэффициента OR больше единицы и могут рассматриваться как степени риска. Так, риск КА у пациентов с остеопорозом в 5,5 раза выше, чем у больных, у которых отсутствуют его рентгенологические признаки. Развитие кальцификации околосуставных тканей и связок увеличивает в 6,5 раза вероятность КА, наличие сахарного диабета – в 2,9 раза, артериальной гипертензии – в 1,8 раза, принадлежность к старческой возрастной группе – в 1,9 раза. А вот для пациентов с остеоартрозом риск КА достоверно ниже, чем у обследованных без признаков поражения суставов.

Однако, все эти оценки, представленные в табл. 1, демонстрируют значение каждого фактора риска в отдельности. Для выявления комплексного влияния изучаемых признаков на развитие КА было использовано уравнение бинарной логистической регрессии. Для поиска лучших предикторов была запущена процедура, которая позволяет включать переменные последовательно одну за другой, начиная с наиболее значимой для прогноза КА. На первом этапе была включена ЕС, на втором – ОР, затем – DIAB, AGE и АН.

В результате была получена математическая модель, позволяющая оценить факторы риска и рассчитать вероятность КА при различных значениях пяти признаков.

В табл. 2 представлены параметры (коэффициенты b и константа a), позволяющие вывести уравнения бинарной логистической регрессии на основании изученных факторов риска. Из пяти представленных в таблице признаков наибольшую роль в развитии КА играет такой фактор, как остеопороз. Риск возникновения КА у пациентов с остеопорозом в 4,7 раза выше, чем у особей без признаков этого патологического процесса. Далее за значимостью идут эктопическая кальцификация, возраст, сахарный диабет и артериальная гипертензия.

С учетом полученных коэффициентов уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$z = 1,555X_1 + 1,134X_2 + 0,548X_3 + 0,537X_4 + 0,494X_5 - 2,731$$

Полученная нами регрессионная модель имеет высокую статистическую оценку: $\chi^2 = 49,966$; число степеней свободы – 5; $p < 0,001$.

Используя выше представленное уравнение была рассчитана вероятность КА у пациентов нашей выборки. Считалось, что КА имеет место, если расчетная вероятность КА $> 0,50$.

Технологию расчета демонстрирует следующий пример. Пациент имеет значения переменных (их обозначения представлены в табл. 2): $X_1=1$; $X_2=0$; $X_3=2$; $X_4=1$; $X_5=0$.

Подставляя их значение в уравнение, получаем следующее выражение:

$$z = 1,555 \cdot 1 + 1,134 \cdot 0 + 0,548 \cdot 2 + 0,537 \cdot 1 + 0,494 \cdot 0 - 2,731 = 0,457$$

Подставив значение z в уравнение логистической регрессии, получим:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-0,457}} = 0,612$$

Таким образом, p случая равно 0,612, т.е. вероятность КА у пациента с такими значениями факторов риска (остеопороз без признаков эктопической кальцификации, старческий возраст, сахарный диабет, нормальное артериальное давление) составляет 0,612, что позволяет прогнозировать КА у данного больного.

При проверке представленной модели на выборке пациентов был получен корректный прогноз у 73,8% особей (табл. 3). Однако предсказуемость события была разной у пациентов без КА и у больных с рентгенологическими ее признаками. Так, прогноз отсутствия КА оказался правильным в 156 случаях из 168 (92,9%), в то время как положительный прогноз КА соответствовал действительности только в 27 случаях из 80 (33,8%). Последнее обстоятельство дает основание предположить, что, кроме изученных, существуют и другие факторы риска КА. Среди них, по всей вероятности, наследственная склонность, определяемая аллельными вариантами генов, имеющими отношение к процессам кальцифика-

Таблица 2

Коэффициенты уравнения бинарной логистической регрессии и относительный риск кальцификации артерий нижних конечностей под влиянием сочетанного действия изученных факторов

Фактор риска	Коэффициенты уравнения, b	Относительный риск, OR
ОР	1,555	4,733
ЕС	1,134	3,107
AGE	0,548	1,731
DIAB	0,537	1,711
АН	0,494	1,639
Константа $a = -2,731$		

Таблица 3

Сравнение наблюдаемых и предполагаемых случаев кальцификации артерий нижних конечностей на основании оценки факторов риска ее развития

Наблюдаемые случаи		Предполагаемые случаи		
		Кальцификация артерий (КА)		Процент корректных
		КА нет	КА есть	
Кальцификация артерий (КА)	КА нет	156	12	92,9
	КА есть	53	27	33,8
Общий процент				73,8

Примечание: разделяющее значение = 0,500.

ции тканей [6, 9], а также недостаточно изученные внешние факторы. К последним можно отнести инфицированность так называемыми кальцифицирующими нанобактериями, которые могут играть важную роль в обызвествлении сосудов [12, 19]. Дальнейшее изучение наследственной предрасположенности и других факторов риска КА может существенно улучшить предложенную модель и будет способствовать ее внедрению в практическую медицину.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что предикторами кальцификации артерий нижних конечностей (артериосклероза Менкеберга) являются (а) остеопороз, (б) эктопическая кальцификация околосуставных тканей и связок, (в) принадлежность к старческой возрастной группе, (г) сахарный диабет и (д) артериальная гипертензия. С помощью метода логистической регрессии создана модель, позволяющая рассчитать вероятность обызвествления артерий в зависимости от сочетания указанных выше пяти факторов риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаман А.В. Артериосклероз Менкеберга. Исторический очерк. – Сумы: Изд-во СумГУ, 2010. – 86 с.
2. Блум А., Цефель П. SPSS 10: Искусство обработки информации. – М., С-Петербург, Киев: Diasoft, 2002. – 287 с.
3. Вихерт А.М., Седов К.П., Соколова Р.И. Кальциноз артерий (аорты и коронарных сосудов). – М.: Медицина, 1970. – 178 с.
4. Arad Y., Newstein D., Cadet F., Roth M., Guerci A.D. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 2051–2058.
5. Bos D., Ikram M.A., Elias-Smale S.E et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31. – P. 2331–2337.
6. Brancaccio D., Biondi M.L., Gallieni M. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients // Am. J. Nephrol. – 2005. – Vol. 25. – P. 548–552.
7. Budoff M.J., Yu D., Nasir K. et al. Diabetes and progression of coronary calcium under the influence of statin therapy // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 695–700.
8. Chen N.X., Moe S.M. Arterial calcification in diabetes // Curr. Diab. Rep. – 2003. – Vol. 3. – P. 28–32.
9. Crosier M.D., Booth S.L., Peter I. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2009. – Vol. 55. – P. 59–65.
10. Druke T.B. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 1583–1584.
11. Jegger D., de Silva R., Jeanrenaud X et al. Ventricular-arterial coupling in a rat model of reduced arterial compliance provoked by hypervitaminosis D and nicotine // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H1942–H1951.
12. Kajander E. O. Nanobacteria do exist and actively participate in the calcification of arterial plaque // Townsend Letter. – Vol. 234. – P. 80–82.
13. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Rönkämaa T., Laasko M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1996. – Vol. 16. – P. 978–988.
14. Mahoney L.T., Burns T.L., Stanford W. et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the muscatine study // J. Am. Col. Card. – 1996. – Vol. 27. – P. 277–284.
15. Marque V., van Essen H., Struijker-Boudier H., Atkinson J., Lartaud-Idjouadine I. Determination of aortic modulus by pulse wave velocity and wall tracking in a rat model of aortic stiffness // J. Vasc. Res. – 2001. – Vol. 38. – P. 546–550.
16. Mohr W., Götz E. Morphogenese der Mediakalzinoze des Morbus Mönckeberg // Z. Kardiol. – 2002. – B. 91. – S. 557–567.
17. Mohr W., Goerz E. The (nearly) forgotten calcifications // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32. – P. 241–242.

18. *Mönckeberg J.G.* Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosclerose // *Virch. Arch.* – 1903. – B. 171. – S. 141–167.
19. *Rasmussen T. E., Kirkland B.L., Charlesworth J.* Electron microscope and immunological evidence of nanobacteria in calcified carotid arteries, aortic aneurysms and cardiac valves // *J. Am. Coll. Cardiol. Abstracts Book.* – 2009. – Vol. 79. – P. 206A.
20. *Tatchum-Talom R., Niederhoffer N., Amin F., Makki T., Tankosic P., Atkinson J.* Aortic stiffness and left ventricular mass in a rat model of isolated systolic hypertension // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 963–970.