УДК 519.24

ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ МЕТОДА ВЗВЕШЕННЫХ НАИМЕНЬШИХ КВАДРАТОВ И СТРАТЕГИЯ ГРАДУИРОВКИ

© Ю. А. Каламбет[1], С. А. Мальцев[2], Ю. П. Козьмин[3]

Статья поступила 28 августа 2014 г.

Предложено использовать стратегию градуировки, основанную на использовании метода взвешенных наименьших квадратов и априорной информации об измерительной системе и методике анализа. Стратегия позволяет получить минимально возможные пределы обнаружения и определения, а также правильно оценить погрешность предсказания содержания аналита по величине аналитического сигнала. Априорная информация включает в себя зависимость дисперсии измерения от величины аналитического сигнала и получается на этапе валидации аналитической методики.

Наиболее часто для аппроксимации зависимостей в таких областях, как аналитическая химия, фотография, физика, экономика, используется метод наименьших квадратов, причем явно или неявно предполагается, что ожидаемые ошибки измерения всех точек одинаковы. Учет неодинаковых (гетероскедастичных) ошибок измерения приводит к варианту метода взвешенных наименьших квадратов, однако теория построения доверительных интервалов в этом случае пока не нашла широкого практического применения. Для реализации стратегии градуировки разработана модельная программа, способная рассчитывать профиль дисперсионной зависимости и обеспечивающая построение градуировочных характеристик с учетом гетероскедастичности ошибок.

Ключевые слова: метод наименьших квадратов (МНК); метод взвешенных наименьших квадратов (МВНК); взвешенная регрессия; доверительный интервал; гетероскедастичность; градуировка; калибровка.

Достижения в математике далеко не сразу попадают к тем, кому они могут пригодиться, — к практикам. Проблема состоит в сложности понимания некоторых концепций, большом объеме вычислений и массе нормативных документов, регулирующих практическую деятельность. Сложность понимания может компенсироваться простотой интерфейса пользователя прикладной программы, объем вычислений для современной компьютерной техники проблемой не является. С нормативными документами сложнее — не следует ожидать, что они появятся до того как новая технология обработки данных докажет свою состоятельность на практике, но и запрета на использование прогрессивных технологий они обычно не налагают.

С нашей точки зрения, большую помощь химикам-аналитикам может оказать программа, включающая в себя набор современных технологий и правил построения градуировок, организующая работу пользователя и позволяющая извлечь максимум информации из имеющихся данных при минимальных усилиях. Важным элементом такой программы должна стать возможность работы с данными, имеющими неодинаковую точность измерения. Существенно повысить надежность и точность анализа может метод взвешенных наименьших квадратов (МВНК), позволяющий при построении градуировочной характеристики (далее — ГХ) учитывать зависимость ошибки измерения аналитического сигнала от его величины. Особенный интерес вызывает расчет доверительных интервалов, показывающих, насколько надежен результат анализа.

Задача построения доверительных интервалов методов наименьших квадратов (МНК) и МВНК [1 – 5] актуальна во многих предметных областях. Продемонстрируем ее решение для случая полиномиальной аппроксимации функциональной зависимости аналитического сигнала от содержания аналита (градуировочной характеристики) в аналитической химии. Специально оговорим терминологию: в отличие от ГОСТ Р ИСО 11095–2007 [6] мы сознательно используем термин «градуировка», принятый в российской метрологической школе, а не термин «калибровка», пришедший из прямого перевода англоязычной литературы.

При оценке среднего значения случайной величины по ограниченному числу измерений можно построить два доверительных интервала (ДИ) — оценки среднего значения и распределения. Первый показывает, насколько точно мы оценили среднее, второй указывает, насколько очередное измерение может отличаться от среднего значения. Определение среднего

[1] Московский физико-технический институт, Государственный университет, г. Долгопрудный, Московская обл., Россия; e-mail: kalambet@ampersand.ru

[2] ЗАО «Амперсенд», Москва, Россия.

[3] Институт биоорганической химии РАН, Москва, Россия.

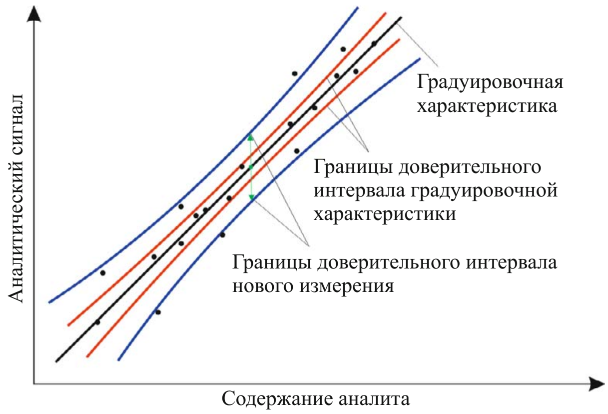

Рис. 1. Градуировочная характеристика и ее доверительные интервалы

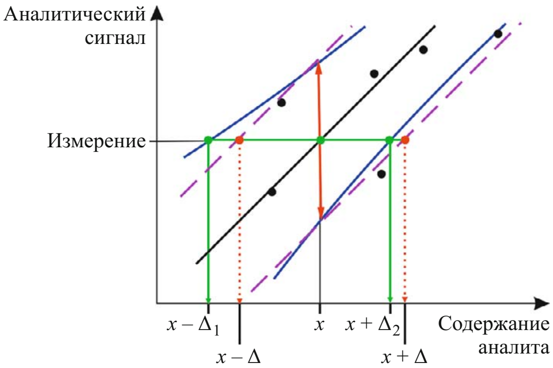

Рис. 2. Графическое представление доверительного интервала предсказания: x — предсказанное содержание аналита в анализе; $x - \Delta$, $x + \Delta$ — приближенные оценки ДИ; $x - \Delta_1$, $x + \Delta_2$ — правильная оценка ДИ предсказания

является частным случаем ГХ, при котором число независимых параметров равно нулю.

Доверительный интервал формально существует только для определенной измеренной или предсказанной величины. Обобщим это понятие на ГХ (рис. 1), приписав ДИ каждой точке ГХ (заметим, что ДИ откладывается от линии ГХ вдоль оси ординат). Доверительная область (ДО) градуировочной характеристики (область, куда с заданным уровнем вероятности попадает ГХ) зависит от того, насколько точно оценены коэффициенты функциональной зависимости. Аналогично случаю доверительного интервала при определении среднего у ГХ есть два ДИ, один из которых показывает, насколько точно построена ГХ (аналогично ДИ среднего), другой — ДИ, в который с заданной вероятностью попадает новое измерение (аналогично ДИ распределения). Они отличаются друг от друга на величину ДИ единичного измерения (независимые ДИ суммируются как квадратный корень из суммы квадратов). В случае МНК без взвешивания ДИ единичного измерения считается одинаковым для всех точек и оценивается по этой же ГХ.

Доверительный интервал предсказания (восстановление содержания аналита по отклику детектора)

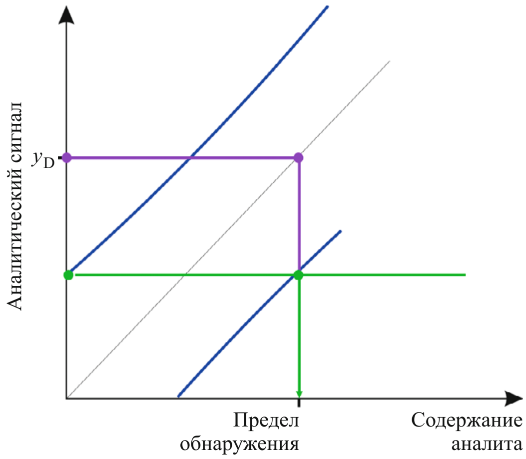

Рис. 3. Графическое представление предела обнаружения и минимального значимого сигнала y_D

получается путем пересечения ДО ГХ горизонтальной линией; он не симметричен относительно предсказанного содержания аналита и в большинстве случаев может быть вычислен только с помощью компьютера. Формулы для ДИ предсказания, основанные на делении ДИ нового измерения на коэффициент пропорциональности ГХ (см., например, [5]), — приблизительные и графически получаются проведением через точки концов ДИ линий, параллельных ГХ (рис. 2).

Предел обнаружения [7, 8] представляет собой наименьшее содержание аналита, при котором статистически значимо обнаруживается присутствие определяемого компонента в анализируемой пробе. Графически его можно представить [9] как содержание аналита $x + \Delta_2$ при таком x, что $x - \Delta_1 = 0$ (рис. 3). Предел обнаружения главным образом зависит от величины доверительного интервала градуировки вблизи начала координат: чем меньше соответствующий доверительный интервал, тем ниже предел обнаружения.

Предел определения — такое значение содержания аналита, которое может быть определено с заданной погрешностью. Вне зависимости от конкретных выбранных формул [8] он кратно (в 2 – 3 раза) превышает предел обнаружения, поэтому на последний обратим основное внимание.

Регрессия и ее доверительные интервалы

Общий вид регрессии описывается выражением [1]

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}, \qquad (I.1)$$

где $\mathbf{y}$ — вектор-столбец результатов измерений; $\mathbf{y}^{\mathrm{T}} = \{y_1, y_2, ..., y_n\}$, y_i — результат i-го измерения, n — число измерений; $\boldsymbol{\beta}^{\mathrm{T}} = \{\beta_1, \beta_2, ..., \beta_p\}$ —- вектор-столбец коэффициентов аппроксимации, p — число аппроксимирующих функций; $\boldsymbol{\varepsilon}$ — вектор-столбец ошибок измерения; $\boldsymbol{\varepsilon}^{\mathrm{T}} = \{\varepsilon_1, \varepsilon_2, ..., \varepsilon_n\}$, ε_i — ошибка i-го измерения; $\mathbf{X}$ — регрессионная матрица со значениями функций, используемых для аппроксимационного приближения. Например, для полиномиальной регрессии степени $p - 1$, не проходящей через начало координат, эта матрица имеет вид

$$\mathbf{X} = \begin{Bmatrix} 1 & x_1 & \ldots & x_1^{p-1} \\ 1 & x_2 & \ldots & x_2^{p-1} \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ 1 & x_n & \ldots & x_n^{p-1} \end{Bmatrix},$$

где x_i — известное значение независимой переменной x при измерении y_i.

Допустим, что мы проводим многократные измерения отклика детектора при заданном «истинном» значении $\tilde{x}$ и путем усреднения данных откликов получаем «истинный» отклик детектора $\tilde{y}$. Предположим, что ошибка единичного измерения имеет дисперсию, которая зависит только от $\tilde{x}$ и $\tilde{y}$, т.е.

$$\sigma(\tilde{x}, \tilde{y}) = \frac{\sigma_0}{v(\tilde{x}, \tilde{y})}, \qquad (I.2)$$

и ошибки разных измерений не коррелируют друг с другом. Предположим также (это важно!), что распределение ошибок как для градуировочных анализов, так и для анализов по определению неизвестного содержания аналита одинаково и его параметры определяются формулой (I.2). Вначале рассмотрим случай, когда величина σ_0 заранее неизвестна и определяется из того же набора данных, что и параметры регрессии.

Пусть

$$[\mathrm{Var}(\boldsymbol{\varepsilon})]^{1/2} = (\mathbf{D}[\varepsilon])^{1/2} = \sigma_0 \mathbf{V}^{-1},$$

где $\mathbf{V} = \mathrm{diag}\, v(x_i, y_i) \approx \mathrm{diag}\, v(\tilde{x}_i, \tilde{y}_i) = \tilde{\mathbf{V}}$, i — номер градуировочной точки, i,i-м элементом диагональной матрицы $\mathbf{V}$ является величина, обратно пропорциональная стандартному отклонению i-го измерения, т.е. чем больше стандартное отклонение измерения, тем меньше вес. Матрица $\mathbf{V}$ положительно определена и имеет размер $(n \times n)$. Одинаковые (гомоскедастичные) ожидаемые ошибки всех y являются частным случаем и соответствуют единичной весовой матрице.

МВНК используется в том случае, когда стандартные отклонения ошибок разных измерений отличаются (такие ошибки называют гетероскедастичными). МВНК решает задачу минимизации нормированной суммы квадратов, нормировочным множителем на каждый квадрат отклонения является обратная дисперсия (квадрат стандартного отклонения). Иными словами, значимость ошибок уравнивается путем деления каждого уравнения системы уравнений на стандартную ошибку измерения:

$$\mathbf{V}\mathbf{y} = \mathbf{V}\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{V}\boldsymbol{\varepsilon};$$

получившаяся система уравнений решается традиционным методом наименьших квадратов [5].

Оценки параметров $\boldsymbol{\beta}$ из уравнения (I.1), минимизирующие взвешенную сумму квадратов [1 – 5], составят

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}^{\mathrm{T}}\mathbf{V}^2\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}^{\mathrm{T}}\mathbf{V}^2\mathbf{y}. \qquad (I.3)$$

При заданном значении x_* ожидаемое значение

$$\hat{\mathbf{y}}_* = \mathbf{x}_*^{\mathrm{T}}\hat{\boldsymbol{\beta}}, \qquad (I.4)$$

где $\mathbf{x}_*^{\mathrm{T}} = \{1, x_*, ..., x_*^{p-1}\}$, а значение x при измеренном y_* оценивается с помощью решения этого уравнения относительно x.

Когда мы говорим о доверительных интервалах для градуировочных кривых [1 – 5], то они строятся в предположении, что ошибки не коррелированы между собой и имеют нормальное распределение (это предположение не всегда выполнено на практике [10]). Наибольшее значение имеют следующие случаи доверительных интервалов.

1. Построена регрессия случайной величины y_i по отношению к известному набору x_i (ГХ). После построения ГХ проводится другое измерение при известном значении x_* и определяется y_* — отклик детектора. Каков будет ДИ случайной величины y_* и насколько он будет отличаться от значения $\hat{y}_*$, рассчитанного для данной регрессии по известному значению x_* (см. рис. 1, ДИ нового измерения).

2. Имеется (бесконечно большой) резервуар возможных результатов измерений y_i для известного набора x_i (генеральная совокупность). По одной выборке из генеральной совокупности построена регрессия случайной величины y_i по отношению к известному набору x_i (ГХ). После построения градуировочной кривой проводится оценка отклика детектора y_* при известном значении x_*. Каков будет ДИ случайной величины y_* при перестроении ГХ по новому набору градуировочных точек (выборке) из той же генеральной совокупности и насколько он будет отличаться от значения $\hat{y}_*$, рассчитанного для данной регрессии по известному значению x_* (см. рис. 1, ДИ градуировочной характеристики).

3. Построена регрессия случайной величины y_i по отношению к известному набору x_i (ГХ). После построения ГХ проводится измерение отклика детектора y_*. По измеренному отклику детектора дается оценка $\hat{x}_*$ величины x с использованием построенной регрессии. Какова будет вариация полученного значения $\hat{x}_*$ и насколько оно отличается от истинного значения $\tilde{x}_*$ (см. рис. 2, ДИ предсказания).

Пусть с помощью набора коэффициентов (I.3) по формуле (I.4) оценивается отклик $\hat{y}_*$ при заданном x_*.

Тогда доверительный интервал нового измерения описывается выражением

$$y_* = \hat{y}_* \pm \frac{t_{n-p}^{\alpha/2} S}{v(x_*, \hat{y})} \sqrt{1 + u(x_*, \hat{y})}, \tag{I.5}$$

где t_m^{δ} — коэффициент Стьюдента для доверительной вероятности $(1 - \delta)$ с m степенями свободы:

$$S^2 = \frac{1}{n-p} (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})^{\mathrm{T}} \mathbf{V}^2 (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}});$$

$$u(x, y) = v(x, y) \mathbf{x}^{\mathrm{T}} (\mathbf{X}^{\mathrm{T}} \mathbf{V}^2 \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x} v(x, y).$$

Заметим, что величина $u(x, y)$ инвариантна относительно умножения весовой функции $v(x, y)$ на ненулевой нормировочный коэффициент. Именно этот факт явился причиной отказа от традиционно используемой в литературе весовой функции, обозначаемой символом w и равной квадрату функции v. Выражение, аналогичное формуле для $u(x, y)$ с использованием w, имело бы гораздо более громоздкий вид.

Доверительный интервал градуировочной характеристики

$$y_* = \hat{y}_* \pm \frac{t_{n-p}^{\alpha/2} S}{v(x_*, \hat{y})} \sqrt{u(x_*, \hat{y})}, \tag{I.6}$$

ДИ предсказания в обратной задаче — совокупность всех x, удовлетворяющих неравенству

$$(y_* - \hat{y}_x)^2 \le \left[\frac{t_{n-p}^{\alpha/2} S}{v(x, \hat{y}_x)} \right]^2 [1 + u(x, \hat{y}_x)], \tag{I.7}$$

где $\hat{y}_x = \mathbf{x}\hat{\boldsymbol{\beta}}$.

Доверительные интервалы при наличии независимой оценки $\sigma(x, y)$

Решение задачи в случае, когда функция $\sigma(x, y)$ известна заранее, несколько отличается от приведенного выше. Весовая функция $v(x, y) = 1/\sigma(x, y)$, веса в матрице $\mathbf{V}$ составят $v_{i,i} = 1/\sigma(x_i, y_i)$. После вычисления коэффициентов регрессии по формуле (I.3) и предсказанных значений $\hat{y}$ по формуле (I.4) требуется проверка вероятности того, что данная аппроксимация может быть применена для описания данных. Эту проверку в случае нормального распределения ошибки естественно провести по критерию χ^2, подсчитав сумму нормированных квадратов невязок

$$Z = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{y_i - \hat{y}_i}{\sigma(x_i, \hat{y})} \right]^2. \tag{II.1}$$

В зависимости от целевого значения вероятности β, требующейся в задаче, можно решить, насколько хороша аппроксимация:

$$Z < \chi^2(\beta, n - p). \tag{II.2}$$

В случае распределения ошибок, отличного от нормального, критерии адекватности аппроксимации могут быть другими [10].

Если аппроксимация устраивает, то при вычислении ДИ (I.5), (I.6), (I.7) величину $S/v(x, y)$, являющуюся оценкой функции $\sigma(x, y)$ из формулы (I.2), следует заменить на $\sigma(x, y)$. Аналогично число степеней свободы $(n - p)$ для коэффициента Стьюдента должно быть заменено на число степеней свободы k, соответствующих оценке $\sigma(x, y)$, внешней процедурой.

Соответственно, ДИ для отклика при единичном измерении представим выражением

$$y_* = \hat{y}_* \pm t_k^{\alpha/2} \sigma(x_*, \hat{y}_*) \sqrt{1 + u(x_*, \hat{y}_*)}, \tag{II.3}$$

а ДИ градуировочной характеристики —

$$y_* = \hat{y}_* \pm t_k^{\alpha/2} \sigma(x_*, \hat{y}_*) \sqrt{u(x_*, \hat{y}_*)}. \tag{II.4}$$

Заметим, что

$$t_k^{\alpha/2} \sigma(x_*, \hat{y}_*) = C_y(x_*, \hat{y}_*),$$

где $C_y(x_*, \hat{y}_*)$ — внешняя оценка зависимости величины доверительного интервала измерения y от (x, y). Поскольку величина $u(x, y)$ инвариантна к умножению весовой функции на коэффициент, этот коэффициент может быть равен обратной величине коэффициента Стьюдента и весовая функция становится обратной внешней оценке доверительного интервала измерения:

$$v_C(x, y) = \frac{1}{\sigma(x, y) t_k^{\alpha/2}} = \frac{1}{C_y(x, y)}. \tag{II.5}$$

На практике это означает, что каждое уравнение системы линейных уравнений перед поиском коэффициентов зависимости делится не на стандартное отклонение величины y, а на внешнюю оценку доверительного интервала этой величины.

В такой записи формулы (II.3) и (II.4) упрощаются:

$$y_* = \hat{y}_* \pm C_y(x_*, \hat{y}_*) \sqrt{1 + u(x_*, \hat{y}_*)} \text{ —} \tag{II.6}$$

для одиночного измерения и

$$y_* = \hat{y}_* \pm C_y(x_*, \hat{y}_*) \sqrt{u(x_*, \hat{y}_*)} \text{ —} \tag{II.7}$$

для ГХ.

Несложно заметить, что если ДИ всех измерений известны, но никакой функциональной зависимости $v(x, y)$ нет, этот подход также может быть применен, только формула ДИ нового измерения (II.6) теряет смысл, поскольку доверительный интервал нового измерения заранее неизвестен. Доверительный интервал ГХ в этом случае оценивается по формуле

$$y_* = \hat{y}_* \pm \sqrt{x^{\mathrm{T}} (\mathbf{X}^{\mathrm{T}} \mathbf{V}_{\mathrm{C}}^2 \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x}}. \quad (\mathrm{II}.8)$$

Обратим внимание, что в формулах (II.6), (II.7) и (II.8) уже нет общих для всей аппроксимации степеней свободы, они неявно входят в весовую матрицу $\mathbf{V}$. Мы не исследовали вопрос, остается ли формула (II.8) такой же при разном числе степеней свободы k внешней процедуры оценки доверительного интервала для разных y_i, но можно предположить, что остается.

Использование среднего по нескольким измерениям в МНК

Обозначим словом «уровень» (термин, характерный для программ обработки хроматографических данных) результат усреднения аналитического отклика по всем измерениям (точкам) с одинаковым содержанием аналита. При этом обычно требуется, чтобы число точек для каждого уровня было одинаковым; обозначим его m.

Градуировочную характеристику можно построить двумя способами: используя либо все измеренные точки, либо уровни. Коэффициенты регрессий, построенных по точкам и по уровням с одинаковым числом точек, будут в точности равны. Наличие большого числа степеней свободы при градуировке по точкам совсем не означает, что можно построить аппроксимирующий полином высокой степени. Ранг матрицы ($\mathbf{X}^{\mathrm{T}}\mathbf{V}^2\mathbf{X}$) из формулы (I.3) не превышает числа уровней, и степень полинома не может превышать число уровней минус один, как и в случае градуировки по уровням.

Проверим, чем отличаются доверительные интервалы для этих случаев. Для простоты рассмотрим вариант с одинаковыми весами $v(x, y) = 1$. Обратим внимание на сомножитель $\dfrac{t_{n-p}^{\alpha/2} S}{v(x_*, \hat{y})}$ формулы доверительного интервала (I.5). Нетрудно понять, что его величина представляет собой оценку ДИ любого единичного измерения из тех, по которым строится ГХ. Если используем точки, то получим достаточно точную оценку дисперсии единичного измерения: величина коэффициента Стьюдента t стабилизируется по мере роста числа степеней свободы. Доверительный интервал ГХ, построенной по уровням, может быть как больше, так и меньше интервала, полученного по всем точкам, но будет заведомо менее надежным из-за меньшей статистики. Однако при градуировке по уровням можно добиться гораздо более надежной оценки ДИ, если воспользоваться формулами (II.3), (II.4) для случая аппроксимации с известной стандартной ошибкой измерения, причем эта оценка почти совпадает с оценкой ДИ по точкам.

Дополнительным аргументом в пользу отказа от использования уровней является стратегия борьбы с выбросами: исключение одной из точек — гораздо менее чувствительная для результатов градуировки процедура, чем исключение уровня.

По изложенным выше причинам варианты множественных измерений при градуировке или анализе рассматриваются нами как частный случай общего решения задачи и специальных формул для множественных измерений не приводится.

Доверительный интервал при неодинаковой точности измерений

Простейший случай неодинаковой точности измерений — измерения количества вещества в сложной матрице, когда в составе анализируемой пробы имеется достаточное количество мешающих измерению веществ. Ошибка единичного измерения может заметно вырасти на их фоне. Решение для этого простейшего случая простое: необходимо независимо оценивать ДИ отдельного измерения или среднего по серии измерений и сложить его (через сложение дисперсий) с ДИ ГХ. Доверительный интервал нового измерения в этом случае должен быть пересчитан с учетом данных о его воспроизводимости.

Достаточно часто ошибка измерения зависит от величины сигнала. Встречаются системы, в которых при большом значении отклика постоянной следует считать, к примеру, относительную ошибку измерения, или в которых ошибка пропорциональна квадратному корню сигнала (важнейший пример — масс-спектрометрический детектор). Соответствующие этим ситуациям варианты взвешивания $v^2 = 1/y^2$ и $v^2 = 1/y$ (или $1/x^2$ и $1/x$), широко используемые в учебной и нормативной литературе, имеют проблему: по ним невозможно найти пределы обнаружения и определения [7 – 9], поскольку ожидаемая ошибка вблизи начала координат обращается в ноль. В действительности стандартная ошибка измерения не может быть ниже минимальной величины, характерной для прибора и методики, и на этой ошибке основаны указанные пределы. Более адекватная модель дисперсионной весовой функции МВНК [зависимости ожидаемой дисперсии от аналитического сигнала, квадрат весовой функции $v(x, y)$] может быть описана прямой с положительным свободным членом или аналогичной степенной зависимостью.

Стратегия градуировки

Предположим, что есть надежная зависимость стандартного отклонения измерения от величины сиг-

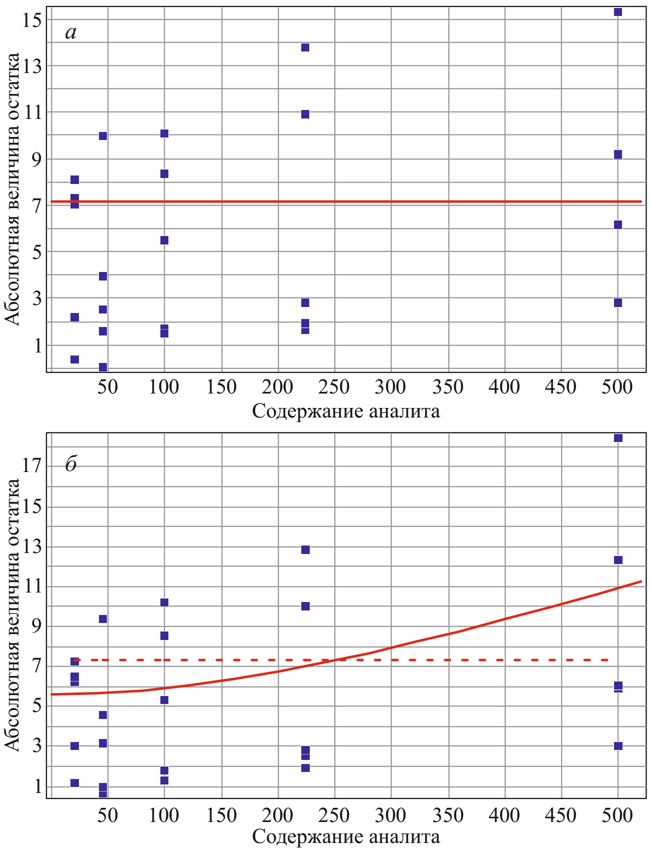

Рис. 4. Зависимости абсолютного значения остатков от содержания аналита: красная линия соответствует оценке стандартного отклонения с помощью традиционного метода наименьших квадратов (*а*) и итеративной процедуры взвешивания (*б*)

нала и содержания аналита (весовая функция). Отметим, какие в этом случае появляются преимущества:

1) имеем минимально возможные пределы обнаружения (см. рис. 3) и определения;

2) получаем правильную оценку погрешностей ГХ и нового измерения во всем диапазоне измеряемых величин; напомним, что МНК с равными весами при типовой зависимости стандартного отклонения от сигнала (стандартное отклонение растет с ростом сигнала) даст завышенные пределы обнаружения и определения и заниженные оценки ошибок измерения при больших содержаниях аналита;

3) при малом числе точек (число степеней свободы меньше шести) получаем надежную (и в большинстве случаев меньшую по величине, чем в случае оценки дисперсии по этому малому числу точек) оценку доверительных интервалов ГХ и измерения.

Рассмотрим, как получить зависимость стандартного отклонения от сигнала с достаточной надежностью. Построим МВНК регрессию зависимости квадратов остатков от сигнала, не усредняя точки по уровням, поскольку, как отмечалось выше, коэффициенты регрессии с усреднением по уровням не отличаются от коэффициентов регрессии без усреднения. Вес точек этой регрессии обратно пропорционален ожидаемой для данного сигнала дисперсии [11]. В самом деле, разброс точек растет пропорционально дисперсии сигнала и этому случаю соответствует использованная схема взвешивания. Такая процедура повторяется несколько раз с получением новой оценки параметров регрессии ГХ, остатков и новой оценки параметров весовой функции (т.е. применяется метод взвешенных наименьших квадратов с итеративным пересчетом весов [12]). На модельных данных процедура сходится за две-три итерации. Весовая функция МВНК ГХ соответствует квадратному корню построенной дисперсионной функции. Получившаяся весовая функция показана на рис. 4.

Проведено моделирование на искусственном наборе градуировочных точек (пять равномерно распределенных уровней, по пять точек на уровень). Для модельных данных построен график абсолютных величин остатков с использованием как МНК (см. рис. 4, *а*), так и МВНК (см. рис. 4, *б*). Модельная зависимость дисперсии от сигнала воспроизведена с достаточной степенью точности (см. рис. 4, *б*). Величины остатков на рис. 4, *а* и *б* отличаются, поскольку коэффициенты (I.3) для взвешенной и невзвешенной регрессий ГХ разные. Прогноз величины ДИ для нулевого содержания аналита и 95 % вероятности составляет для невзвешенной регрессии (см. рис. 4, *а*) 16,0, а для взвешенной — 12,5 единиц отклика, т.е. в использованном примере применение взвешенной регрессии привело к уменьшению предела обнаружения более чем на 20 %. Представление результатов градуировки наглядно для пользователя, поскольку в формуле (II.3) расчета доверительного интервала имеются три множителя с ясным «физическим смыслом» — коэффициент Стьюдента, зависимость стандартного отклонения измерения от содержания аналита (см. рис. 4) и множитель $\sqrt{1+u}$, на который требуется умножить стандартное отклонение, чтобы получить доверительный интервал ГХ (рис. 5). Градуровочная характеристика и ее доверительный интервал показаны на рис. 6.

Применение методики на конкретном оборудовании начинается с ее валидации. При «классическом» подходе это означает, что строится новая градуировка, задачей которой являются оценки дисперсии измерений и коэффициентов регрессии. Для адекватной оценки дисперсии на одном уровне требуется 7 – 10 степеней свободы, т.е. около десяти точек. Если мы хотим построить линейную модель зависимости дисперсии от сигнала, то число точек как минимум удвоится, для квадратичной модели — утроится. Однако при валидации методики пользователь все равно построит градуировочную зависимость, содержащую четыре-пять концентрационных уровней, так что указанное число градуировочных анализов не является чем-то экстраординарным, поэтому дополнительных анализов для построения взвешенной регрессии не требуется.

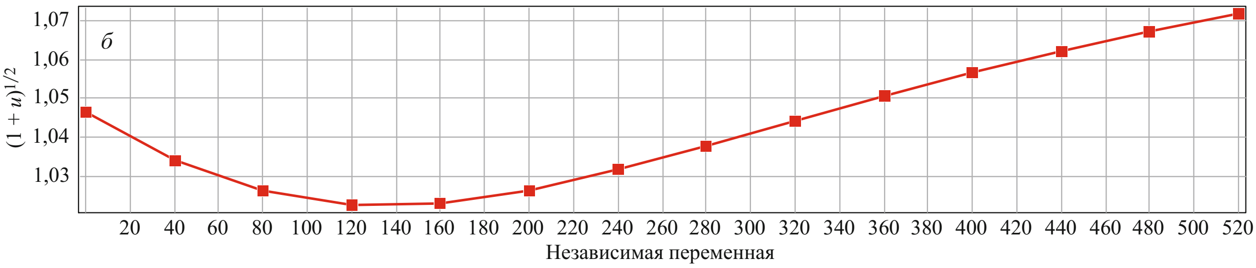

Рис. 5. Зависимость величины $(1 + u)^{1/2}$ от независимой переменной для ДИ градуировочной характеристики, формула (I.6): *а* и *б* — регрессии с весами, соответствующими рис. 4, *а* и *б*

Доверительные интервалы ГХ и измерения, полученные на этапе валидации методики анализа, впоследствии могут быть использованы на этапе построения рабочей ГХ, в том числе с небольшим числом точек, поскольку формулы с заранее известным стандартным отклонением измерений (II.3), (II.4) дают при малых статистиках значительно более надежные и в большинстве случаев меньшие доверительные интервалы. Следовательно, задача анализа — измерение концентрации аналита с заранее заданной погрешностью — может быть решена гораздо меньшим числом измерений, относящихся к построению или подтверждению градуировки.

В процессе применения методики строится градуировка из 5 – 15 точек в зависимости от требуемых метрологических характеристик анализа, по которой с использованием критерия χ^2 проверяется гипотеза о соответствии дисперсионной функции той, которая была получена при валидации методики. Градуировка может быть использована, если сумма квадратов отклонений от нее точек, нормированных на дисперсионную функцию, не превышает квантиля распределения χ^2 для соответствующего уровня доверительной вероятности (II.2). В случае если градуировка признана удовлетворительной, ее ДИ вычисляется по формулам (II.6) и (II.7).

Слишком большое значение суммы квадратов (невыполнение условия (II.2)) может быть вызвано двумя основными причинами:

одним или несколькими выбросами (неправильными измерениями);

изменением условий анализа (относительно условий при валидации), приводящим к росту дисперсии измерений.

В обоих случаях требуются дополнительные усилия по устранению проблем. Борьба с выбросами может быть проведена с использованием робастной

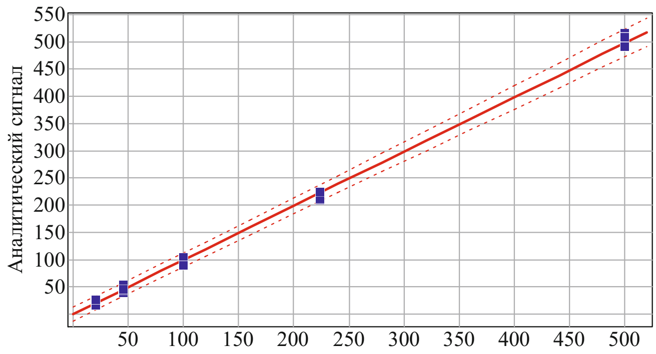

Рис. 6. Градуировочная характеристика и доверительная область нового измерения: содержание аналита, размах доверительной области по ординате для заданной абсциссы получается умножением оценки стандартного отклонения измерения (см. рис. 4, *б*) на коэффициент $(1 + u)^{1/2}$ (см. рис. 5, *б*) и на коэффициент Стьюдента

регрессии [13], однако иногда возникает потребность в дополнительных градуировочных анализах, компенсирующих отсутствующие точки. Изменение условий анализа требует перестроения или уточнения параметров весовой функции. Значение взвешенной остаточной суммы квадратов, существенно меньшее порога (II.2), не означает, что доверительный интервал градуировки можно уменьшить: это может быть случайностью.

На этапе разработки методики анализа обычно проводится значительное число измерений, заметно превышающее типовое число измерений при градуировке. Эти измерения могут быть использованы для определения формул как ГХ, так и весовой функции для данной методики анализа и его инструментальной реализации. В некоторых случаях весовая функция может быть посчитана теоретически на основании конструктивной схемы прибора и принципов измерения сигнала.

Таким образом, представлены два аспекта проблемы доверительных интервалов взвешенного МНК. Во-первых, набор формул, по которым этот ДИ можно вычислять, во-вторых, стратегия построения градуировочной характеристики с использованием МВНК. МВНК может применяться для предсказания аппроксимированного значения в целом ряде случаев, начиная от фотографии и заканчивая эконометрикой. Одним из самых важных приложений является фильтрация шумов [14]. Формулы (II.6) – (II.8) ДИ МВНК чрезвычайно просты для восприятия экспериментатора.

Градуировка в аналитической химии [6, 15] — это та область, которая наиболее близка авторам и способна продемонстрировать преимущества МВНК. Главное достоинство использования модели с гетероскедастичным шумом — лучшее соответствие реальной ситуации и, как следствие, — пониженные пределы обнаружения и определения, адекватная оценка точности измерения при больших концентрациях. Приведенный пример построения ДИ с помощью МВНК касается одномерных данных и полиномиальной аппроксимации, однако решение легко обобщается на многомерные данные и произвольный базовый набор функций МНК. После всесторонней проверки на примере отдельной программы, выполняющей задачи, относящиеся исключительно к градуировке, предложенная стратегия может быть включена в коммерческий пакет программ обработки хроматографических данных [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Schwartz L. M.** Calibration curves with non-uniform variance / Anal. Chem. 1979. Vol. 51. P. 723 – 727.
2. **Currie L. A.** Detection: International update, and some emerging dilemmas involving calibration, the blank and multiple detection decisions / Chemom. Intell. Lab. Systems. 1997. Vol. 37. P. 151 – 181.
3. **Стрижов В. В.** Функция ошибки в задачах восстановления регрессии / Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2013. Т. 79. № 5. С. 65 – 73.
4. **Каламбет Ю. А., Мальцев С. А.** Доверительные интервалы градуировки при взвешенном МНК / Аналитика. 2013. Т. 11. № 4. С. 42 – 47.
5. **Себер Дж.** Линейный регрессионный анализ / Пер. с англ.; под ред. М. Б. Малютова. — М.: Мир, 1980. — 456 с.
6. ГОСТ Р ИСО 11095–2007. Линейная калибровка с использованием образцов сравнения.
7. **Дворкин В. И.** Метрология и обеспечение качества химического анализа. — М.: Химия, 2001. — 261 с.
8. **Экспериандова Л. П., Беликов К. Н., Химченко С. В. и др.** Еще раз о пределах обнаружения и определения / ЖАХ. 2010. Т. 65. № 3. С. 229 – 234.
9. **Voigtman E.** Limits of detection and decision. Part 1. Spectrochimica Acta. Part B. 2008. Vol. 63. P. 115 – 128.
10. **Орлов А. И.** Часто ли распределение результатов наблюдений является нормальным? / Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 1991. Т. 57. № 7. С. 64 – 66.
11. **Jobson J. D., Fuller W. A.** Least squares estimation when the covariance matrix and parameter vector are functionally related / J. Am. Stat. Ass. 1980. Vol. 75. P. 176 – 181.
12. **Daubechies I., DeVore R., Fornasier M., Güntürk C. S.** Iteratively reweighted least squares minimization for sparse recovery / Comm. Pure Appl. Math. 2010. Vol. 63. P. 1 – 38. doi: 10.1002/cpa.20303.
13. **Duchesne P.** Robust calibration estimators / Survey Methodology. 1999. Vol. 25. N 1. P. 43 – 56.
14. **Каламбет Ю. А., Мальцев С. А., Козьмин Ю. П.** Фильтрация шумов: окончательное решение проблемы / Аналитика. 2011. Т. 1. № 1. С. 50 – 55.
15. **Danzer K., Currie L. A.** Guidelines for calibration in analytical chemistry, Part 1. Fundamentals and single component calibration / Pure Appl. Chem. 1998. Vol. 70. P. 993 – 1014.
16. **Каламбет Ю. А., Мальцев С. А., Козьмин Ю. П.** «МультиХром» и метрология: 25 лет вместе / Аналитика. 2013. Т. 9. № 12. С. 48 – 55.