

Глава 9

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Цель Изучить принципы лабораторной информатики на этапе оценки результатов медико-лабораторного исследования, освоить технологию оценки качества лабораторно-диагностической деятельности на основе принципов доказательной медицины.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для правильного выбора метода клинической лабораторной диагностики и интерпретации полученных показателей необходимо знание возможностей каждого метода.

Некоторые лабораторные тесты специфичны для нарушений деятельности определенных органов или для определенного вида патологии (например, органоспецифические изоферменты, парапротеины при миеломной болезни). Однако большая часть тестов дает результаты, которые имеют лишь вероятностный диагностический характер. Так, повышение скорости оседания эритроцитов отмечается и при бактериальном воспалении, и при аутоиммунном процессе, и при онкологическом заболевании. В оценке пригодности лабораторного теста для диагностики определенной формы патологии используют критерии диагностической специфичности, чувствительности, эффективности лабораторного теста и применяемого метода исследования. При этом учитывают частоту как истинных, так и ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Для оценки результатов лабораторных исследований необходимо построить статистическую матрицу (табл. 9.1).

Диагностическая чувствительность теста (ДЧТ) определяет вероятность положительного результата и показывает, с какой степенью

Таблица 9.1. Статистическая матрица для оценки результатов лабораторных исследований

Категория пациентов	Результаты теста	
	положительный	отрицательный
Заболевание есть	ИПР	ЛОР
Заболевания нет	ЛПР	ИОР

Примечание: ИПР — истинноположительный результат; ЛПР — ложноположительный результат; ЛОР — ложноотрицательный результат; ИОР — истинноотрицательный результат.

уверенности можно ожидать положительный результат теста у больных. Рассчитывается по формуле:

$$\text{ДЧТ} = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛОР}} \cdot 100\%.$$

Диагностическая специфичность теста (ДСТ) при определенной болезни — процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов теста у лиц, не страдающих данной болезнью.

Формула расчета диагностической специфичности:

$$\text{ДСТ} = \frac{\text{ИОР}}{\text{ЛПР} + \text{ИОР}} \cdot 100\%.$$

Диагностическая точность теста (ДТТ), или эффективность — это доля правильных результатов теста (то есть сумма истинноположительных и истинноотрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов.

Определяется по формуле:

$$\text{ДТТ} = \frac{\text{ИПР} + \text{ИОР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР} + \text{ИОР} + \text{ЛОР}} \cdot 100\%.$$

Предсказательная ценность положительного результата теста (ПЦПР) выражается процентным отношением истинноположительных к общему числу положительных результатов, включающему также и ложноположительные.

Определяется по формуле:

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИПР}}{\text{ИПР} + \text{ЛПР}} \cdot 100\%.$$

Предсказательная ценность отрицательного результата теста (ПЦОР) представляет собой процентное отношение истинноотрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов.

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{ИОР}}{\text{ИОР} + \text{ЛОР}} \cdot 100\%.$$

В расчеты перечисленных характеристик лабораторного теста вводится поправка на частоту заболевания данной болезнью среди общего числа обследованных.

ДЧТ при определенной болезни представляет собой процентное выражение частоты только истинноположительных результатов теста у больных данной болезнью. Например, рассмотрим метод исследования, обладающий 90% чувствительностью. Если 100 человек, страдающих данным заболеванием, пройдут обследование с помощью этого метода, он позволит выявить заболевание у 90 из 100 пациентов. Остальные 10 обследуемых также страдают этим заболеванием, но метод исследования не может его выявить. Для этих 10% выявленные «нормальные» результаты исследования окажутся ложноотрицательными. Чувствительность методов исследования приобретает особенно большое значение в случаях, когда требуется исключить наличие особо опасного инфекционного заболевания. Чем чувствительнее данный метод исследования, тем реже он дает «ложноотрицательные» результаты. Ложноотрицательными называют результаты, не позволяющие выявить имеющееся у пациентов заболевание.

ДСТ при определенной болезни — процентное выражение частоты истинноотрицательных результатов теста у лиц, не страдающих данной болезнью. Например, рассмотрим метод исследования, обладающий 90% специфичностью. Если этим методом обследовать 100 человек, не страдающих искомым заболеванием, только у 90 из этих 100 здоровых людей результаты исследования окажутся «нормальными» (свидетельствующими об отсутствии заболевания). У остальных 10 человек, также не страдающих заболеванием, результаты исследования будут показывать, будто оно имеется. Для этих 10% обследуемых такое «отклонение результатов исследования от нормы» на самом деле является ложноположительным результатом. Специфичность особенно важна для исследований, используемых при подтверждении диагнозов, требующих применения сложных методов лечения. Чем специфичнее данный метод исследования, тем реже он дает «ложноположительные» результаты. Ложноположительные результаты исследования могут привести к неправильному диагнозу и назначению ненужных и, возможно, ухудшающих качество жизни пациента диагностических и лечебных процедур.

Диагностическая значимость положительных результатов выражается процентным отношением истинноположительных к общему числу положительных результатов, включающему также и ложноположительные. Диагностическая значимость отрицательных результатов представляет собой процентное отношение истинноотрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов. *Диагностическая эффективность теста* выражается процентным отношением истинных (и положительных, и отрицательных) результатов теста к общему числу полученных результатов. В расчеты перечисленных характеристик лабораторного теста вводится поправка на частоту заболевания данной болезнью среди общего числа обследованных.

Знание предсказательной ценности теста позволяет врачу ответить на вопрос: «Какова вероятность того, что данный пациент страдает (не страдает) определенным заболеванием, если результат теста у него положителен (отрицателен)?»

Разберем на конкретном примере, как рассчитать диагностическую чувствительность, специфичность и точность метода исследования.

Необходимо определить диагностические возможности компьютерной томографии (КТ) относительно диагностики заболеваний печени. Под наблюдением находилось 150 больных с хирургическими заболеваниями печени, в том числе с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) — 15 человек, холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) — 9, метастатическим поражением — 7, гемангиомами — 2, кистами — 52, эхинококкозом — 17, альвеококкозом — 5, абсцессами печени — 20, у которых верифицирован окончательный диагноз. Всем этим больным было выполнено компьютерно-томографическое исследование.

При КТ правильный диагноз ГЦР установлен в 11 случаях, ХЦР — в 7, метастазов — в 5, гемангиом — в 20, кист — в 45, эхинококкоза — в 1, альвеококкоза — в 3, абсцессов — в 18. Результаты анализа заключений КТ показывают, что всего ГЦР был диагностирован в 23 случаях, ХЦР — в 10, метастазы — в 5, гемангиомы — в 2 кисты — в 47, эхинококкоз — в 17, альвеококкоз — в 7, абсцессы — в 19. Уже первое знакомство с результатами КТ-исследования показывает, что в 41 случае было зафиксировано как невыявление заболевания, так и его гипердиагностика.

Анализируя полученную информацию, приходим к следующим выводам.

1. При ГЦР у 11 больных была истинноположительная диагностика заболевания: заболевание имелось и было выявлено при инструментальном исследовании. В 4 случаях была ложноотрицательная диагностика, так как даны другие, ложноотрицательные заключения об отсут-

ствии у этих больных ГЦР. В целом КТ-заключение о ГЦР дано в 23 случаях, заключения КТ, как уже было сказано, совпали с окончательным диагнозом в 11 случаях, в остальных 12 была гипердиагностика заболевания, выявляли то, чего не было в действительности, то есть было 12 случаев ложноположительной диагностики ГЦР. Всего у нас 150 больных, и только у 15 из них был ГЦР, значит, для 135 больных этот диагноз был истинноотрицательным, у них этого заболевания не было. Однако из этих 135 больных при КТ лишь у 123 смогли подтвердить отсутствие заболевания, так как у 12 больных была его ложноположительная диагностика. Таким образом, истинноотрицательное заключение КТ было у 123 больных.

2. Было 9 случаев ХЦР, правильный диагноз был в 7 случаях, ложноотрицательный — в 2 (дано заключение о ГЦР), а ложноположительный — в 3 (2 заключения ГЦР и 1 — метастазов).

$$\text{ИОР} = 150 - 8 - 3 = 138.$$

3. Было 7 случаев метастатического поражения. Истинноположительных заключений — 3, ложноотрицательных — 4 (в 3 случаях дано заключение о ГЦР, еще в 1 случае о ХЦР), а ложноположительных — 2 (1 при ГЦР и 1 при кисте).

$$\text{ИОР} = 150 - 7 - 2 = 141.$$

4. 25 гемангиом: истинноположительных — 20, ложноотрицательных — 5 (в 4 случаях дано заключение о ГЦР, а в 1 — о кисте), ложноположительных — 2 (в 1 случае дано заключение о гемангиоме при ГЦР и 1 — заключение гемангиома при эхинококкозе).

$$\text{ИОР} = 150 - 25 - 2 = 123.$$

5. 52 кисты: истинноположительных — 45, ложноотрицательных — 7 (в 1 случае дано заключение о метастатическом поражении, в 2 — об эхинококкозе, еще в 4 — об альвеококкозе), Ложноположительных — 2 (диагностирована киста, а при клиническом исследовании была гемангиома, диагностирована киста, а при клиническом исследовании был абсцесс).

$$\text{ИОР} = 150 - 52 - 2 = 96.$$

6. 17 эхинококковых кист: истинноположительных — 15, ложноотрицательных — 2 (дано заключение о наличии гемангиомы у одного пациента и абсцесса также у одного). Ложноположительных — 2 (дано заключение об эхинококкозе при непаразитарной кисте).

$$\text{ИОР} = 150 - 17 - 2 = 131.$$

7. 5 альвеококковых поражений: истинноположительных — 3, ложноотрицательных — 2 (дано заключение о гепатоцеллюлярном раке). Ложноположительных — 4 (дано заключение об альвеококкозе при непаразитарных кистах).

$$\text{ИОР} = 150 - 5 - 4 = 141.$$

Теперь надо составить таблицы по каждому заболеванию по шаблону табл. 9.1 и рассчитать диагностическую чувствительность, специфичность и точность КТ относительно диагностики заболеваний печени. Затем сверить полученные данные с результатами табл. 9.2.

Таблица 9.2. Результаты расчета диагностической значимости компьютерной томографии при диагностике заболеваний печени

Заболевание	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая точность, %
Гепатоцеллюлярный рак	73	91	89
Холангиоцеллюлярный рак	77	98	97
Метастатическое поражение печени	43	99	96
Гемангиома печени	80	98	95
Кисты печени	87	98	94
Эхинококкоз печени	88	98	97
Альвеококкоз печени	60	97	96
Абсцессы печени	90	99	98

Задание 1. Определение диагностической чувствительности, диагностической специфичности и диагностической эффективности лабораторных тестов с тропонином у больных инфарктом миокарда

Познакомьтесь со следующей информацией. 218 пациентов с острыми болями в сердце были обследованы с применением лабораторных тестов по содержанию сердечных тропонинов I и T, что дает возможность диагностики микронекроза миокарда, в определенных случаях возникающего при нестабильной стенокардии. Из 218 пациентов путем комплекса диагностических исследований у 157 больных острый инфаркт миокарда был подтвержден, а у 61 пациента — нет. Из 157 больных с подтвержденным инфарктом миокарда у 155 пациентов тест на тропонин I был положительный, а из 61 больного с отсутствием инфарк-

та миокарда у 3 человек тест был также положительным. Из 157 больных с подтвержденным инфарктом миокарда у 154 пациентов тест на тропонин Т был положительным, а из 61 больного с отсутствием инфаркта миокарда у 13 человек тест был также положительным. Рассчитайте диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность и диагностическую эффективность, предсказательную ценность положительного результата теста, предсказательную ценность отрицательного результата теста лабораторных тестов с тропонином I и T у больных инфарктом миокарда и сравните их информативность.

Технология выполнения задания

1. Откройте программу MS Excel и создайте новый документ в табличном процессоре. Сохраните файл под названием **Диагностическая информация**.

2. Последовательно введите в ячейку B2 текст *ИП*, в ячейку C2 — *ЛО*, в ячейку B3 — *ЛП* и ячейку C3 — *ИО*.

3. В ячейку A2 введите количество больных с верифицированным диагнозом (157), а в ячейку A3 — число больных, у которых диагноз был не подтвержден (61).

4. В ячейку D2 введите число истинноположительных результатов (ИП) — 155. В ячейку D3 введите число ложноположительных результатов (3).

	A	B	C	D	E
1					
2	157	ИП	ЛО	155	2
3	61	ЛП	ИО	3	58
4					

Рис. 9.1. Вид статистической матрицы

результатов (ИО). Статистическая матрица примет вид, как на рис. 9.1.

6. В ячейки G1, H1, I1, J1, K1 введите сокращения *ДЧ*, *ДС*, *ДТ*, *ПЦП* и *ПЦО*. Последовательно введите формулы для расчета величин:

- в ячейку G2 — $=D2/(D2+E2)$;
- в ячейку H2 — $=E3/(D3+E3)$;
- в ячейку I2 — $=(D2+E3)/(D2+D3+E2+E3)$;
- в ячейку J2 — $=(D2/(D2+D3))$;
- в ячейку K2 — $=E3/(E2+E3)$.

7. Выделите ячейки G2, H2, I2 и закажите процентный формат, нажав на вкладке **Число** кнопку %.

8. Значения, отражающие диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС) и диагностическую точность

5. В ячейку E2 вставьте формулу $=A2-D2$ и рассчитайте число ложноположительных результатов (ЛП). В ячейку E3 вставьте формулу $=A3-D3$ и рассчитайте число истинноотрицательных ре-

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							ДЧ	ДС	ДТ	пцп	пцо
2	157	ип	ЛО	155	2		99%	95%	98%	0,98	0,97
3	61	лп	ио	3	58						
4											

Рис. 9.2. Результаты расчета диагностической значимости тропонинового теста при инфаркте миокарда

(ДТ), предсказательную ценность положительного результата теста (ПЦП), предсказательную ценность отрицательного результата теста (ПЦО) лабораторных тестов, появятся в ячейках G2, H2, I2, J2, K2 (рис. 9.2).

9. Проанализируйте результаты и сделайте заключение о диагностической значимости тропонинового теста при инфаркте миокарда. Сохраните информацию.

ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ С ПОПРАВКОЙ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для клинициста важнейшее значение имеет проблема — как велика вероятность того, что заболевание имеется на самом деле, если результат теста положительный, или с какой надежностью можно исключить болезнь, если тест отрицательный? На эти вопросы можно ответить, используя предсказательную ценность положительного теста и предсказательную ценность отрицательного теста.

Предсказательная ценность (ПЦ) теста по отношению к определенной болезни (*посттестовая вероятность*) зависит не только от его специфичности и чувствительности, но и от распространенности самой болезни. Предсказательную ценность положительного результата (ПЦПР) теста по отношению к определенному заболеванию можно рассчитать по формуле:

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ДЧ} \cdot \text{Р}}{\text{ДЧ} \cdot \text{Р} + (100 - \text{ДС}) \cdot (100 - \text{Р})},$$

где ДЧ — диагностическая чувствительность, %; Р — распространенность заболевания, %; ДС — диагностическая специфичность, %.

Распространенность заболевания называют также *претестовой вероятностью*, то есть это вероятность выявления болезни до того, как

стали известны результаты теста. Как оценить претестовую вероятность заболевания у пациента, чтобы вычислить ПЦ того или иного результата теста? Существует несколько источников информации: медицинская литература, архивы медицинских учреждений, личный опыт каждого врача.

ПЦ связана с референтной величиной и зависит от процента истинных тестов, как положительных, так и отрицательных, по отношению к ложным. Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ его отрицательного результата (то есть возрастает уверенность врача, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ его положительного результата (то есть врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). Поскольку распространенность заболевания влияет на ПЦ теста, последняя неизбежно зависит от условий его применения. Если положительные результаты даже высокоспецифического лабораторного теста получены в популяции с низкой вероятностью заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Аналогично, отрицательные результаты высокоспецифического теста, полученные в популяции с высокими шансами наличия заболевания, скорее всего, будут ложноотрицательными. Таким образом, интерпретация ПЦПР или ПЦОР лабораторного теста меняется в зависимости от распространенности заболевания. Тест с высоким ПЦПР эффективен при обследовании контингента с высокой распространенностью патологии, например, для больных в специализированном отделении стационара. Тогда как при обследовании амбулаторных пациентов более полезен тест с высоким ПЦОР. Точно так же влияет на предсказательную ценность теста степень вероятности диагноза: если вероятность диагноза низка, возрастает ценность теста с ПЦОР, если велика — более ценен тест с ПЦПР.

Если представить себе популяцию, в которой ни у кого нет рассматриваемого заболевания, то все положительные результаты в такой группе, даже при очень специфичном тесте, будут ложноположительными. Следовательно, когда распространенность заболевания стремится к нулю, ПЦПР теста также стремится к нулю. Наоборот, если данная болезнь есть у каждого в исследуемой популяции, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными. Когда распространенность стремится к 100%, ПЦОР теста стремится к нулю.

Так, если назначать тесты для поиска феохромоцитомы у всех пациентов с артериальной гипертензией, то предсказательная ценность те-

ста с высоким уровнем ПЦПР окажется ниже, чем в случае назначения того же теста пациентам с артериальной гипертензией, протекающей преимущественно пароксизмально и сопровождающейся некоторыми другими характерными проявлениями гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме. Проиллюстрируем приведенные рассуждения расчетами предсказательной ценности положительного результата в отношении диагностики феохромоцитомы для метода определения в моче повышенной концентрации свободного норметанефрина.

Феохромоцитому обнаруживают примерно у 0,3–0,7% (претестовая вероятность) больных артериальной гипертензией, а среди злокачественно текущих форм — у 10–15% (Эндокринная хирургия, 2014). Чувствительность метода определения свободного норметанефрина в суточной моче для диагностики феохромоцитомы составляет 89–100%, специфичность — 98% (Кишкун А.А., 2007). Первоначально рассчитаем ПЦПР для этого метода, если бы он был назначен для всех больных с артериальной гипертензией, за чувствительность теста возьмем 90%, за распространенность — 0,5%.

$$\text{ПЦПР} = \frac{90 \cdot 0,5}{90 \cdot 0,5 + (100 - 98) \cdot (100 - 5)} = 18\%.$$

При расчете ПЦПР для этого метода у больных со злокачественно текущими формами гипертензии за претестовую вероятность возьмем 12%.

$$\text{ПЦПР} = \frac{90 \cdot 12}{90 \cdot 12 + (100 - 98) \cdot (100 - 12)} = 86\%.$$

Приведенный пример показывает, что претестовая вероятность заболевания оказывает большое влияние на посттестовую вероятность (предсказательную ценность).

В своих исследованиях Р. Флетчер с соавт. показал, что если назначить исследование простатспецифического антигена (ПСА) для диагностики рака предстательной железы всем пожилым мужчинам, у которых отсутствуют какие-либо симптомы, а распространенность рака предстательной железы составляет 6–12% (претестовая вероятность), то посттестовая вероятность составит только 15% при уровне ПСА 4 нг/мл (чувствительность 90%, специфичность 60%) и выше. При проведении исследования уровня ПСА в группе более высокого риска (с симптомами или вызывающими подозрение результатами пальцево-

го ректального исследования), где претестовая вероятность составляла 26%, посттестовая вероятность составит 40% при уровне ПСА 4 нг/мл и более. Наконец, при определении ПСА у пациентов с обнаруженным узлом в предстательной железе при ректальном исследовании, наличием болей в костях, разрежением в костях при рентгенологическом исследовании претестовая вероятность составляла 98%, а посттестовая составит 99%.

Этот пример показывает, что претестовая вероятность оказывает огромное влияние на посттестовую вероятность, а тесты дают больше информации, когда диагноз действительно неопределенный (претестовая вероятность около 26%), чем когда диагноз маловероятен (претестовая вероятность 6–12%) или почти несомненен (претестовая вероятность 98%).

Задание 2. Оценка предсказательной ценности повышения активности общей α -амилазы сыворотки крови среди больных с подозрением на острый панкреатит с поправкой на распространенность заболевания

Острый панкреатит присутствует у 1 из 5 пациентов с подозрением на данное заболевание. С учетом этой (21%) претестовой вероятности наличия заболевания (его распространенности) оцените предсказательную ценность повышения активности общей α -амилазы сыворотки крови у больных с острыми опоясывающими болями в эпигастрии и неукротимой рвотой. Всего обследовано 646 пациентов. Из них диагноз острого панкреатита подтвердился у 103 пациентов, а у 543 больных не подтвердился. Повышение активности общей α -амилазы сыворотки крови было выявлено среди больных острым панкреатитом у 81 пациента, а среди пациентов, у которых результат не подтвердился, — у 62 человек. Проведите оценку предсказательной ценности лабораторного теста с учетом распространенности заболевания по литературным и фактическим данным.

Технология выполнения задания

1. Откройте файл под названием **Диагностическая информация**, созданный при выполнении предыдущего задания.

2. Скопируйте **Лист1**. Для этого щелкните правой кнопкой мыши по ярлычку листа и в контекстном меню выберите команду **Переместить или скопировать**. Установите флажок **Создать копию**. Переименуйте новый рабочий лист в **Задание 2**.

3. На рабочем листе **Задание 2** в ячейку A2 введите количество больных с верифицированным диагнозом (103), а в ячейку A3 — число больных, у которых диагноз был не подтвержден (543).

4. В ячейку D2 введите число истинноположительных результатов (ИП) — 81. В ячейку D3 введите число ложноположительных результатов (62). Подтвердите в каждом случае ввод данных нажатием клавиши <Enter>.

5. Значения, отражающие диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС) и диагностическую точность (ДТ), предсказательную ценность положительного результата теста (ПЦП), предсказательную ценность отрицательного результата теста (ПЦО) лабораторных тестов, появятся в ячейках G2, H2, I2, J2, K2 (рис. 9.3).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							ДЧ	ДС	ДТ	пцп	пцо
2	103	ип	ло	81	22		79%	89%	87%	0,57	0,96
3	543	лп	ио	62	481						

Рис. 9.3. Диагностическая значимость теста без поправки на распространенность заболевания

6. В ячейку B5 введите текст *Рфакт* (распространенность фактическая), а в ячейку C5 формулу ее расчета $=A2/(A2+A3)$. Выберите процентный формат данных ячейки C5. Познакомьтесь с результатами расчета: распространенность острого панкреатита среди больных с подозрением на заболевание была, опираясь на фактические данные, 16%.

7. В ячейку B6 введите текст *Рлит* (распространенность по литературным источникам). В ячейку C6 введите 0,21 и выберите процентный формат в группе **Число** на вкладке **Главная** ленты.

8. В ячейку G5 введите формулу $=(G2*C5)/((G2*C5)+((1-H2)*(1-C5)))$ для расчета диагностической чувствительности с поправкой на фактическую распространенность заболевания.

9. В ячейку G6 введите формулу $=(G2*C6)/((G2*C6)+((1-H2)*(1-C6)))$ для расчета диагностической чувствительности с поправкой на распространенность заболевания из литературных источников.

10. Познакомьтесь с результатами диагностической чувствительности с поправкой на распространенность заболевания по фактическим и литературным данным (57 и 65%) (рис. 9.4) и сделайте вывод о влиянии претестовой вероятности наличия заболевания на диагностическую значимость теста. Сохраните результаты.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							ДЧ	ДС	ДТ	ПЦП	ПЦО
2	103	ИП	ЛО	81	22		79%	89%	87%	0,57	0,96
3	543	ЛП	ИО	62	481						
4											
5		Рфакт	16%				57%				
6		Рлит	21%				65%				

Рис. 9.4. Результаты расчета значимости теста с поправкой на распространенность заболевания

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТНОШЕНИЯ ПРАВДОПОДОБИЯ

Другой путь оценки эффективности диагностического теста — использование отношений правдоподобия (ОП), которые обобщают ту же информацию, что и показатели чувствительности и специфичности, и могут использоваться для вычисления вероятности болезни (посттестовой вероятности) на основании положительного или отрицательного результата теста.

Отношением правдоподобия для конкретного результата диагностического теста называют отношение вероятности данного результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания. ОП показывает, во сколько раз выше (или ниже) вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых. Если оценку теста проводят дихотомически (положительный либо отрицательный), то его способность различать больных и здоровых соответствует двум типам: один тип связан с положительным результатом теста, другой — с отрицательным.

Отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) рассчитывают по формуле:

$$\text{ОППР} = \frac{\text{ДЧТ}}{1 - \text{ДСТ}},$$

а отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР):

$$\text{ОПОР} = \frac{\text{ДЧТ}}{\text{ДСТ}}.$$

Посттестовую вероятность можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Посттестовая вероятность} = \text{Претестовая вероятность} \cdot \text{ОП}.$$

Шансы и вероятность (претестовая или посттестовая) содержат одну и ту же информацию, но по-разному выражают ее.

$$\text{Шансы} = \frac{\text{Вероятность}}{1 - \text{Вероятность}} \quad \text{и} \quad \text{Вероятность} = \frac{\text{Шансы}}{1 + \text{Шансы}}.$$

Например, распространенность заболевания (претестовая вероятность) равна 75% (0,75), следовательно, претестовые шансы составят:

$$\frac{0,75}{1 - 0,75} = \frac{0,75}{0,25} = 3:1.$$

Зная претестовые шансы и ОППР/ОПОР, путем их перемножения можно получить посттестовые шансы наличия болезни, если тест положительный или отрицательный. Величины ОППР или ОПОР находят в справочной литературе, статьях либо рассчитывают самостоятельно.

Например, врач предполагает, что у пациента вероятность железодефицитной анемии составляет 60% (претестовые шансы 3:2), а ферритин в сыворотке крови повышен (положительный тест). В справочной литературе известно, что ОППР для ферритина при железодефицитной анемии равно 85, а ОПОР равно 0,15. Посттестовые шансы наличия железодефицитной анемии составят: при положительном результате — $3/2 \times 85 = 127,5$ [посттестовая вероятность — $127,5/(127,5 + 1) = 0,99$ или 90%]; при отрицательном результате — $3/2 \times 0,15 = 0,225$ [посттестовая вероятность — $0,225/(0,225 + 1) = 0,18$ или 18%].

При последовательном применении тестов (А, В, С) ОП можно рассчитать посттестовую вероятность заболевания с использованием результатов всех тестов:

$$\text{Посттестовые шансы} = \text{Претестовые шансы} \cdot \text{ОП теста А} \times \\ \times \text{ОП теста В} \cdot \text{ОП теста С}.$$

Главное преимущество ОП состоит в том, что они помогают выйти за рамки грубой оценки результатов лабораторного теста (либо норма, либо патология), с которой сталкивается клиницист, если оценивает точность диагностического теста, используя только понятия чувствительности и специфичности при единственной точке разделения. Однако для большинства лабораторных тестов достичь этого не удастся. В подобных ситуациях положение точки разделения на непрерывном переходе между нормой и патологией устанавливают произвольно. ОП можно опреде-

лять для любого количества результатов теста по всему диапазону допустимых значений. Очевидно, что наличие заболевания более вероятно при крайнем отклонении результата теста от нормы, чем в случае результата, близкого к границе нормы. При таком подходе клиницист получает информацию о степени отклонения от нормы, а не только о факте наличия или отсутствия болезни. При вычислении ОП внутри некоторого диапазона значений результатов теста под чувствительностью понимается уверенность врача при использовании конкретного результата теста для идентификации лиц с заболеванием, а не с той или иной степенью отклонения от нормы. То же относится и к специфичности.

Обычно ОППР более 10 или ОПОР менее 0,1 позволяют вынести окончательное диагностическое решение.

Значения ОПП в диапазоне от 5 до 10 и ОПОР от 0,1 до 0,2 дают умеренные основания для диагностического решения, а если они составляют 2–5 и 0,2–0,5 соответственно, то это мало изменяет вероятность наличия болезни у пациента.

При ОППР и ОПОР от 0,5 до 2 вероятность наличия болезни у пациента практически не изменяется.

Задание 3. Определение посттестовой вероятности диагноза острого панкреатита при положительном и отрицательном результатах в отношении повышения активности общей α -амилазы сыворотки крови с поправкой на отношение правдоподобия

Клиническая ситуация та же, что и в задании 2. Определите посттестовую вероятность диагноза острого панкреатита с поправкой на правдоподобие, притом что претестовая вероятность наличия заболевания 21%.

Технология выполнения задания

1. Откройте файл **Диагностическая информация**. Проверьте наличие результатов определения диагностической чувствительности и специфичности при анализе активности общей α -амилазы сыворотки крови у больных с острыми опоясывающими болями в эпигастрии и неукротимой рвотой (см. рис. 9.4). Если по какой-то причине результаты отсутствуют, выполните действия задания 2.

2. Скопируйте лист **Задание 2** и переименуйте копию в **Задание 3**. Перейдите на только что созданный рабочий лист.

3. В ячейки В8 введите текст *ОПП*, В9 — *ОПО*, В10 — *Шансы*, В11 — *Посттестовые шансы при ПР*, В12 — *Посттестовая вероятность при ПР*, В13 — *Посттестовые шансы при ОР*, В14 — *Посттестовая вероятность при ОР*.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							ДЧ	ДС	ДТ	пЦП	пЦО
2	103	ИП	ЛО	81	22		79%	89%	87%	0,57	0,96
3	543	ЛП	ИО	62	481						
4											
5		Рфакт	16%				57%				
6		Рлит	21%				65%				
7											
8		ОПП	6,89								
9		ОПО	0,89								
10		Шансы	0,27								
11		Посттестовые шансы при ПР					1,83				
12		Посттестовая вероятность при ПР					65%				
13		Посттестовые шансы при ОР					0,24				
14		Посттестовая вероятность при ОР					19%				

Рис. 9.5. Результаты расчета посттестовой вероятности диагноза острого панкреатита с поправкой на правдоподобие

4. В ячейку С8 вставьте формулу $=G2/(1-H2)$, в ячейку С9 — формулу $=G2/H2$, в ячейку С10 — формулу $=C6/(1-C6)$.

5. В ячейку G11 введите формулу $=C10*C8$, в ячейку G12 — формулу $=G11/(1+G11)$, в ячейку G13 — формулу $=C10*C9$, в ячейку G14 — формулу $=G13/(1+G13)$.

6. Закажите процентный формат результатов расчетов в ячейках G12 и G14. Уменьшите разрядность результатов расчета в ячейках С8, С10, G11, G13, нажав кнопку **Уменьшить разрядность**  в группе **Число** на вкладке **Главная** ленты.

7. Познакомьтесь с результатами расчета посттестовой вероятности диагноза острого панкреатита с поправкой на правдоподобие при положительном и отрицательном результатах теста в ячейках G12 и G14 (рис. 9.5).

8. По величине ОППР оцените качество диагностики острого панкреатита по изменению активности общей α -амилазы сыворотки крови.

Задание 4. Определение посттестовой вероятности диагноза заболевания при использовании двух тестов с поправкой на отношение правдоподобия

Острый панкреатит присутствует у 1 из 5 пациентов с подозрением на данное заболевание. Всего обследовано 646 пациентов. Из них диагноз острого панкреатита подтвердился у 103 пациентов, а у 543 больных не подтвердился. Повышение активности общей α -амилазы сыворотки крови было выявлено среди больных острым панкреатитом у 81 пациента, а среди пациентов, у которых результат не подтвердился, — у 62 человек. Повышение активности липазы сыворотки крови

было выявлено среди больных острым панкреатитом у 94 пациентов, а среди пациентов, у которых результат не подтвердился, — у 17 человек. С учетом претестовой вероятности наличия заболевания (21%) определите посттестовую вероятность диагноза заболевания при использовании двух лабораторных тестов — активности общей α -амилазы и липазы сыворотки крови с поправкой на отношение правдоподобия.

Технология выполнения задания

1. Откройте рабочую книгу **Диагностическая информация**. Скопируйте лист **Задание 3** и переименуйте копию в **Задание 4**. Перейдите на рабочий лист **Задание 4**.

2. В ячейки B16 введите текст *ОПП теста 1*, B17 — *ОПП теста 2*, B18 — *Общие посттестовые шансы*, B19 — *Общая посттестовая вероятность*.

3. В ячейку G16 введите ОПП теста по определению общей α -амилазы сыворотки крови — 6,9 (см. задание 3).

4. Рассчитайте диагностическую чувствительность и специфичность для определения липазы сыворотки крови при диагностике острого панкреатита. Для этого введите в ячейку D2 число истинноположительных результатов (ИП) — 94. В ячейку D3 введите число ложноположительных результатов (17). Подтвердите в каждом случае ввод данных нажатием клавиши <Enter>.

Значения, отражающие диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС) и диагностическую точность (ДТ), предсказательную ценность положительного результата теста (ПЦП), предсказательную ценность отрицательного результата теста (ПЦО) по определению липазы крови появятся в ячейках G2, H2, I2, J2, K2 (рис. 9.6).

5. Значение ОПП для теста с определением активности липазы сыворотки крови при остром панкреатите (29,2) внесите в ячейку G17.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1							ДЧ	ДС	ДТ	ПЦП	ПЦО
2	103	ИП	ЛО	94	9		91%	97%	96%	0,85	0,98
3	543	ЛП	ИО	17	526						
4											
5		Рфакт	16%				85%				
6		Рлит	21%				89%				
7											
8		ОПП	29,15								
9		ОПО	0,94								
10		Шансы	0,27								
11		Посттестовые шансы при ПР					7,75				
12		Посттестовая вероятность при ПР					89%				
13		Посттестовые шансы при ОР					0,25				
14		Посттестовая вероятность при ОР					20%				

Рис. 9.6. Результаты расчета диагностической значимости лабораторного теста по определению активности липазы сыворотки крови при остром панкреатите

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1											
2	103	ИП	ЛО	94	9		ДЧ	ДС	ДТ	ПЦП	ПЦО
3	543	ЛП	ИО	17	526		91%	97%	96%	0,85	0,98
4											
5		Рфакт	16%				85%				
6		Рлит	21%				89%				
7											
8		ОПП	29,15								
9		ОПО	0,94								
10		Шансы	0,27								
11		Посттестовые шансы при ПР					7,75				
12		Посттестовая вероятность при ПР					89%				
13		Посттестовые шансы при ОР					0,25				
14		Посттестовая вероятность при ОР					20%				
15											
16		ОПП теста 1					6,9				
17		ОПП теста 2					29,2				
18		Общие посттестовые шансы					53,6				
19		Общая посттестовая вероятность					98%				

Рис. 9.7. Результаты расчета посттестовой вероятности диагноза острого панкреатита с поправкой на правдоподобие при использовании двух тестов

6. В ячейку G18 вставьте формулу $=C10*G16*G17$ и F19 формулу $=F18/(1+F18)$. Закажите процентный формат для ячейки F19.

7. Познакомьтесь с величиной посттестовой вероятности диагноза заболевания при использовании двух тестов с поправкой на отношение правдоподобия (рис. 9.7).

8. Сравните посттестовую вероятность диагноза заболевания с внесением ОПП двух тестов в отличие от использования одного лабораторного теста и сделайте вывод о диагностической значимости проведения двух тестов.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ИЛИ СООТНОШЕНИЕ РИСКОВ

Относительный риск или соотношение рисков (relative risk, RR) сравнивает в двух группах вероятности (риск) развития некоторых явлений, связанных со здоровьем, таких как заболевание или смерть. Обычно две группы различаются по демографическим признакам, таким как пол (мужчины и женщины), или по степени подверженности фактору риска (например, курящие и некурящие). Основная группа помечается как «подверженные риску», а группа сравнения — как «неподверженные». Показатели абсолютного риска в основной группе будут стоять в числителе, а для группы сравнения — в знаменателе:

$$\text{Относительный риск} = \frac{\text{Риск в основной группе}}{\text{Риск в группе сравнения}}$$

Значения, используемые в качестве числителя и знаменателя, должны быть взяты с учетом размеров основной группы населения и группы сравнения. В качестве мер вероятности заболевания в каждой группе могут использоваться показатели заболеваемости или показатели пораженности.

Относительный риск, равный 1, означает, что вероятности заболевания в обеих группах одинаковы. Относительный риск больше 1 свидетельствует о повышенной вероятности заболевания лиц в группе, стоящей в числителе. Величина соотношения рисков меньше 1 говорит о том, что вероятность заболевания лиц в группе, стоящей в числителе, меньше, чем в группе, стоящей в знаменателе (возможно, указывая на то, что фактор, воздействующий на группу «подверженных», оказывает защитный эффект).

Рассмотрим пример. Используя эпидемиологические данные о заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужчин и женщин, подсчитаем относительный риск заболевания у мужчин по сравнению с женщинами. Данные сравнительного исследования, подобного этому, могут быть сведены к таблице из четырех столбцов. Таковую таблицу можно получить при наличии двух переменных, каждая из которых имеет два альтернативных значения (больной — здоровый, мужчина — женщина). Данные, полученные в ходе исследования, приведены в табл. 9.3.

Таблица 9.3. Число случаев заболевания раком мочевого пузыря среди мужчин и женщин

Пол	Больные	Здоровые	Всего
Женщины	$a = 2$	$b = 100\ 000$	100 002
Мужчины	$c = 12$	$d = 100\ 000$	100 012

Для того чтобы подсчитать относительный риск заболевания раком мочевого пузыря для мужчин по сравнению с женщинами, нужно установить вероятности заболевания в когорте женщин и в когорте мужчин.

Вероятность заболевания среди женщин:

$$P_{\text{ж}} = a/(a + b) = 2/100\ 002 = 0,0000199.$$

Вероятность заболевания среди мужчин:

$$P_{\text{м}} = c/(c + d) = 12/100\ 012 = 0,00011.$$

При расчете относительного риска заболевания среди мужчин по сравнению с женщинами мужчины будут интересующей нас группой, а

женщины — группой сравнения. По формуле получаем относительный риск

$$RR = 0,00011/0,0000199 = 5,5.$$

Таким образом, вероятность (или риск) заболевания раком мочевого пузыря среди мужчин в 5,5 раза выше, чем среди женщин.

Относительный риск называется мерой ассоциации потому, что он количественно определяет связь между фактором риска и заболеванием.

СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Соотношение показателей сравнивает показатели заболеваемости (или смертности) в двух группах населения. Подобно относительному риску, обычно две группы различаются по демографическим факторам или по степени подверженности фактору риска. Показатель интересующей нас группы делится на показатель группы сравнения.

$$\text{Соотношение показателей} = \frac{\text{Показатель интересующей нас группы}}{\text{Показатель группы сравнения}}.$$

Интерпретация соотношения показателей подобна той, что была дана для относительного риска. Обратите внимание также, что соотношение показателей — величина безразмерная.

Рассмотрим пример. Соотношение показателей количественно определяет относительную частоту конкретного явления, связанного со здоровьем, в двух указанных группах населения (одна подвержена воздействию подозреваемого причинного агента, а вторая не подвержена) в течение указанного промежутка времени. Например, данные табл. 9.4 содержат показатели смертности от рака легких, взятые из классического исследования связи между курением и раком легких.

Таблица 9.4. Показатели и соотношения показателей смертности от рака легких в зависимости от количества ежедневно выкуриваемых сигарет

Количество сигарет в день	Показатели смертности на 1000 в год	Соотношение показателей
0 (некурящие)	0,07	—
1–14	0,57	8,14
15–24	1,39	19,9
25 и более	2,27	32,4

Используя эти данные, подсчитаем отношение показателей заболеваемости среди выкуривающих 1–14 сигарет в день к такому же показателю среди некурящих. «Подверженная группа» — это выкуривающие 1–14 сигарет в день. «Неподверженная группа» состоит из некурящих.

Для выкуривающих 1–14 сигарет в день соотношение показателей $0,57/0,07 = 8,1$ или, другими словами, показатель заболеваемости раком легких среди выкуривающих 1–14 сигарет в день в 8,1 раза выше, чем среди некурящих.

ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ

Еще одной мерой ассоциации, количественно определяющей взаимосвязь между фактором риска (экспозицией, воздействием) и результирующим изменением здоровья (заболеванием) в ретроспективном исследовании (исследовании по типу «случай–контроль»), является отношение шансов (odds ratio, OR), которое рассчитывается по формуле:

$$OR = (a \times d) / (b \times c),$$

где a — число заболевших среди лиц, подверженных воздействию фактора риска; b — число здоровых среди лиц, подверженных воздействию фактора риска; c — число заболевших среди лиц, не подверженных влиянию фактора риска; d — число здоровых среди лиц, не подверженных влиянию фактора риска. При этом $a + c$ — общее число заболевших («случаи»); $b + d$ — общее число незаболевших («контрольные»).

Отношение шансов иногда называется отношением перекрестных произведений, так как числитель получается умножением содержимого клетки a и клетки d , в то время как знаменатель представляет собой произведение содержимого клеток b и c .

Рассмотрим пример. Для того чтобы количественно определить взаимосвязь между раком мочевого пузыря и полом, отношение шансов подсчитывают следующим образом:

$$OR = (12 \cdot 10^5) / (2 \cdot 10^5) = 6.$$

Заметьте, что отношение шансов, равное 6, довольно близко по значению к величине относительного риска — 5,5. Одной из привлекательных особенностей OR является то, что если явление (болезнь) встречается редко, то OR приближается по значению к относительному риску. OR также может быть подсчитан, исходя из значений четырехпольной таблицы, и такой факт является другой его привлекательной стороной. Это свойство особенно полезно при анализе данных

ретроспективных исследований, при котором группа случаев, то есть группа заболевших (значения a и c таблицы из 4 полей) сравнивается с группой специально отобранных контрольных лиц (значения b и d). Размер контрольной группы может быть любой, а истинный размер группы населения, из которой были взяты случаи заболевания, обычно неизвестен, так что подсчитать показатели или относительный риск невозможно. Тем не менее можно подсчитать OR и интерпретировать его как приближение относительного риска.

Задание 5. Определение относительного риска ишемической болезни сердца при повышении концентрации общего холестерина в крови

450 пациентов с болями в сердце были обследованы с проведением биохимического анализа крови и определения концентрации общего холестерина в крови. Из 450 пациентов путем комплекса диагностических исследований у 324 больных диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был подтвержден, а у 126 пациентов — нет. Из 324 больных ИБС у 265 пациентов был выявлен повышенный уровень общего холестерина в крови, а из 126 человек с отсутствием диагноза ИБС — у 31 пациента обнаружена гиперхолестеринемия. Рассчитайте относительный риск развития ИБС при гиперхолестеринемии.

Технология выполнения задания

1. Откройте рабочую книгу **Диагностическая информация** и перейдите на **Лист2**. Переименуйте его в **Задание 5**.

2. Создайте новую статистическую матрицу для расчета относительного риска. Последовательно введите: в ячейку B2 текст a (число заболевших среди лиц, подверженных воздействию фактора риска), в ячейку C2 — b (число здоровых среди лиц, подверженных воздействию фактора риска), в ячейку B3 — c (число заболевших среди лиц, не подверженных влиянию фактора риска) и в ячейку C3 — d (число здоровых среди лиц, не подверженных влиянию фактора риска).

3. В ячейку A2 введите количество больных с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца (324), а в ячейку A3 — число пациентов, у которых диагноз был не подтвержден (126).

4. В ячейку D2 введите число больных с повышением концентрации общего холестерина в крови (гиперхолестеринемия) — 265. В ячейку D3 введите число пациентов, у которых ИБС отсутствовала, но была выявлена гиперхолестеринемия (31).

5. В ячейку E2 вставьте формулу $=A2-D2$ и рассчитайте число больных ИБС с отсутствием гиперхолестеринемии. В ячейку E3 вставьте формулу $=A3-D3$ и рассчитайте число пациентов, у которых ИБС и гиперхолестеринемия отсутствовали. При желании добавьте оформление — заливку и обрамление ячеек. Статистическая матрица примет вид, как на рис. 9.8.

6. В ячейку F1 введите текст *AP* (абсолютный риск). В ячейку F2 вставьте формулу $=D2/A2*100$, а в F3 — формулу $=D3/A3*100$. Рассчитайте два значения абсолютного риска.

	A	B	C	D	E
1					
2	324	a	b	265	59
3	126	c	d	31	95

Рис. 9.8. Статистическая матрица

7. В ячейку G1 введите текст *OP* (относительный риск). В ячейку G2 вставьте формулу $=F2/F3$, нажмите клавишу <Enter> и рассчитайте значение относительного риска.

8. В ячейку H1 введите текст *Критическая точка*, а в ячейку H2 введите $1,96$ (значение критерия z для уровня доверительной вероятности 95%).

9. В ячейку I1 введите текст *Ош OP* (ошибка величины относительного риска). В ячейку I2 вставьте формулу $=G2*КОРЕНЬ(1/D2+1/E2+1/D3+1/E3)$, нажмите клавишу <Enter> и рассчитайте значение ошибки величины относительного риска.

10. В ячейку J1 введите текст *lnOP*, в ячейку K1 текст *Ош lnOP*, в ячейку L1 текст *Нижн. гр ДИ OP* (нижняя граница доверительного интервала величины относительного риска), в ячейку M1 — *Верхн. гр ДИ OP* (верхняя граница доверительного интервала величины относительного риска).

11. В ячейку J2 вставьте формулу $=LN(G2)$, в ячейку K2 — формулу $=КОРЕНЬ(1/D2+1/E2+1/D3+1/E3)$, в ячейку L2 формулу $=EXP(J2-1,96*K2)$ и в ячейку M2 — формулу $=EXP(J2+1,96*K2)$.

12. Познакомьтесь с величиной относительного риска развития ИБС при выявлении гиперхолестеринемии у больных $(3,32 \pm 0,84)$ с доверительным интервалом 2,03—5,45 (рис. 9.9).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1						AP	OP	Критическая точка	Ош OP	lnOP	Ош lnOP	Нижн. гр ДИ OP	Верхн. гр ДИ OP
2	324	a	b	265	59	81,8	3,32	1,96	0,84	1,20	0,25	2,03	5,45
3	126	c	d	31	95	24,6							

Рис. 9.9. Статистическая матрица и итоговое окно расчета относительного риска события

13. Сделайте вывод о вероятности развития ИБС при выявлении гиперхолестеринемии.

Вопросы для самопроверки

1. Что такое диагностическая чувствительность теста, и как ее рассчитать?
2. Что такое диагностическая специфичность теста, и как ее рассчитать?
3. Что такое диагностическая точность теста, и как ее рассчитать?
4. Что такое предсказательная ценность положительного результата теста, и как ее рассчитать?
5. Что такое предсказательная ценность отрицательного результата теста, и как ее рассчитать?
6. Как оценить предсказательную ценность лабораторного метода исследования с поправкой на распространенность заболевания?
7. Как провести оценку эффективности диагностического теста с использованием отношения правдоподобия?
8. Что такое относительный риск события, и как его рассчитать?
9. Что такое отношение шансов события, и как его рассчитать?

Рекомендуемая литература

Бражников А.Ю. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. 496 с.

Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2007. 822 с.

Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. М. : Практическая медицина, 2011. 128 с.

Петри А., Сабин К. Наглядная медицинская статистика : учебное пособие : пер. с англ. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2015. 216 с.

Страус Ш.Е., Ричардсон В.С., Глацейо П. и др. Медицина, основанная на доказательствах : пер. с англ. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. 320 с.

Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.

Хенеган К., Баденоч Д. Доказательная медицина. Карманный справочник. М. : ГЕОТАР-Медиа, 2013. 144 с.

Эндокринная хирургия / под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М. : Литтерра, 2014. 344 с.