

## О ВЛИЯНИИ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ НА ИНТЕРПРЕТАЦИЮ РЕЗУЛЬТАТА ПРОВЕРКИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*И.Г. Веснов*

Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П.Павлова  
Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина

**В данной работе разработан и продемонстрирован на конкретном примере метод исключения неверных клинических выводов, которые могут возникать при интерпретации результата проверки статистической гипотезы вследствие пренебрежения влиянием воспроизводимости клинико-биохимического метода исследования на полученные с его помощью данные. Проанализированы также некоторые из типичных ошибок, которые совершают врачи-исследователи при статистическом описании выборок и проверке статистических гипотез.**

**Ключевые слова:** медико-биологические исследования, медицинская статистика.

XXI век – век доказательной медицины, которая наряду с прочим требует от врача-исследователя основательных знаний в области математической статистики. Эти знания ему необходимы для проведения адекватного задачам исследования статистического анализа медико-биологических данных.

Но опасность сделать неверный клинический вывод подстерегает врача, когда тот, увлекшись математикой, забывает о здравом смысле и необходимости критически осмыслить полученные результаты.

К сожалению, распространённым и в корне неверным является представление о результатах клинико-биохимических исследований (которые чаще всего и подвергаются статистическому анализу) как о цифрах, полученных с абсолютной точностью. Между тем, измерить какую-либо физическую величину с абсолютной точностью невозможно в принципе. Многократное повторение измерений в неизменных условиях приводит к разным результатам вследствие несовершенства как измерительных приборов, так и самого метода измерения.

Именно поэтому анализ нескольких проб одного и того же образца одним и тем же клинико-биохимическим методом приводит к различным значениям содержания измеряемого вещества. Разброс (стандартное отклонение) этих значений определяет воспроизводимость данного метода клинической лабораторной диагностики. При этом 95%-ый доверительный интервал для истинного значения составляет  $\pm 2$  стандартных отклонения [1]. Так, например, коэффициент вариации результатов иммуноферментного определения тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови человека с помощью набора реактивов «ТиродИФА-ТТГ» не превышает 8% [2]. Тогда, если измеренное с помощью данного набора реактивов содержание ТТГ составляет 1 мкМЕ/мл, то истинное значение лежит в диапазоне  $(1 \pm 0.16)$  мкМЕ/мл.

Необходимость учёта влияния воспроизводимости клинико-биохимического метода исследования на интерпретацию результата проверки статистической гипотезы продемонстрируем на следующем примере. Предположим, что группа больных из 18 человек подвергается некоторому лечению. При этом до и после лечения определяется содержание ТТГ в крови методом, коэффициент вариации которого не превышает 8%. Результаты этих измерений представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Содержание ТТГ в сыворотке крови до и после лечения**

ДО лечения, мкМЕ/мл	ПОСЛЕ лечения, мкМЕ/мл
0.55	0.50
0.60	0.54
1.00	0.90

1.10	1.00
1.20	1.10
1.30	1.17
2.50	2.25
2.55	2.30
2.56	2.30
2.60	2.34
2.60	2.34
2.62	2.36
2.66	2.39
2.70	2.43
2.71	2.44
2.72	2.45
2.80	2.52
2.90	2.61

Требуется: 1) найти диапазон, в который укладывается большинство значений содержания ТТГ в каждой из выборок; 2) выявить возможное статистически значимое (или как часто и неверно (!) выражаются, достоверное) изменение содержания ТТГ в крови больных исследуемой группы после лечения.

К сожалению, до сих пор весьма распространённая ошибка, которую совершают врачи-исследователи при решении первой задачи – использование формата:  $M \pm s$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $s$  – стандартное отклонение. Однако использование такого формата правомерно лишь в случае, если эмпирическое распределение выборки подчиняется нормальному или близкому к нему закону. В этом случае в диапазон  $M \pm s$  попадает около 70% всех полученных данных. Проверить существенность отличия эмпирического распределения выборки от нормального закона распределения можно, например, с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Расчёты, положенные в основу этой процедуры и автоматически реализуемые в программе статистического анализа данных SPSS 8.0 for Windows, показывают, что распределения содержания ТТГ в крови больных исследуемой группы до и после лечения существенно ( $P = 0.018$  и  $P = 0.019$  соответственно) отличаются от нормальных. Следовательно, в рассматриваемом нами примере нет никаких оснований для использования формата  $M \pm s$ .

На практике такая ситуация весьма типична. Поэтому в этих случаях необходимо применять методы непараметрической описательной статистики. Например, для указания диапазона, в который укладывается большинство значений выборки, рекомендуется пользоваться следующим форматом: медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Указанные непараметрические характеристики распределения легко вычисляются как с помощью стандартных пакетов прикладных программ, осуществляющих статистический анализ данных, так и с помощью привычной для пользователей ПЭВМ программой Microsoft Excel.

Тогда содержание ТТГ в крови больных исследуемой группы в формате медиана (нижний квартиль; верхний квартиль) до лечения можно представить как 2.58 (1.23; 2.69) мкМЕ/мл, а после лечения – 2.32 (1.12; 2.42) мкМЕ/мл. Видно, что лечение приводит к некоторому снижению уровня ТТГ в крови. Однако, чтобы выявить статистическую значимость этого снижения, необходимо осуществить проверку соответствующей статистической гипотезы.

Вторая, также весьма распространённая, ошибка, которая допускается при выявлении статистической значимости различия сравниваемых выборок, заключается в необоснованном использовании для этих целей популярного критерия Стьюдента. Следует всегда помнить, что этот критерий применим только в случае, если эмпирические распределения сравниваемых выборок являются нормальными или квазинормальными. Ясно, что в рассматриваемом нами примере это необходимое условие применимости критерия Стьюдента не выполняется.

В подобных ситуациях опять-таки необходимо использовать методы непараметрической статистики. Для двух связанных выборок в качестве непараметрического критерия необходимо использовать критерий Уилкоксона.

Расчёты, выполненные на ПЭВМ с помощью специально разработанной для статистического анализа медико-биологических данных программой Primer of Biostatistics (Version 4.03 by Stanton A. Glantz), показывают, что снижение содержания ТТГ в сыворотке крови больных после лечения статистически значимо ( $P < 0.020$ ;  $W = 171.0$ ). Но этот вывод, полученный даже после выбора адекватного метода статистического анализа, является абсолютно неправильным! Если внимательно присмотреться к результатам, отражающим изменение содержания ТТГ в крови после лечения, то можно заметить, что они по отношению к результатам, полученным до лечения, находятся в пределах воспроизводимости используемого клинико-биохимического метода. Поэтому можно утверждать, что использование данного клинико-биохимического метода определения содержания ТТГ в крови не выявило его изменение у больных исследуемой группы после лечения.

Чтобы исключить неверные клинические выводы в подобных ситуациях, каждый раз перед проверкой статистической гипотезы о существенности различия между двумя выборками необходимо выполнить следующую процедуру.

Рассчитываются сначала величины  $A$  и  $B$  – медианы распределений соответственно первой и второй выборок (или средние арифметические значения в случае, если выборки распределены нормально). Если  $\alpha$  – верхняя граница коэффициента вариации клинико-биохимического метода исследования, то воспроизводимость данного метода приводит к «размытию» величины  $A$  по интервалу  $A \cdot (1 \pm 2\alpha)$ , а величины  $B$  – по интервалу  $B \cdot (1 \pm 2\alpha)$ . Очевидно, что эти интервалы не пересекаются, если

$$|A - B| > 2\alpha(A + B) \quad (*)$$

Значит, если это условие не выполняется, то выборки, полученные при использовании данного метода клинико-биохимического исследования, отличаются статистически незначимо (или вовсе не отличаются).

Например, в нашем случае  $|A - B| = 0.26 < 2\alpha(A + B) = 0.784$ , поэтому, установив данный факт ещё до проверки статистической гипотезы, можно ответить на вопрос о существенности различия между выборками, не опасаясь получить неверный клинический вывод.

Если же неравенство (\*) выполняется, то возникает необходимость в дальнейшей проверке статистической гипотезы.

Итак, в данной работе проанализированы некоторые из типичных ошибок, которые совершают врачи-исследователи при статистической обработке медико-биологической информации, а также разработан метод исключения неверных клинических выводов, которые могут возникать при интерпретации результата проверки статистической гипотезы вследствие пренебрежения влиянием воспроизводимости клинико-биохимического метода исследования на полученные с его помощью данные.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия человека / Р. Мари [и др.]. - М.: Мир, 1992.
2. Инструкция по применению набора реактивов для иммуноферментного определения тиреотропного гормона в сыворотке крови человека «ТиродИФА-ТТГ».

**CLINICOBIOCHEMICAL ANALYSIS REPRODUCIBILITY EFFECT ON STATISTICAL HYPOTHESIS TEST INTERPRETATION IN MEDICOBIOLOGICAL STUDIES**

I.G. Vesnov

**Elimination procedure of false clinical conclusions caused by neglecting of clinicobiochemical analysis reproducibility effect on obtained data in statistical hypothesis test interpretation has been developed and demonstrated clearly at the specific example in this article. Also some typical mistakes making by research doctors in sample statistical description and testing of statistical hypothesis have been considered.**

***Key words:*** *biomedical research, medical statistics.*

Веснов Игорь Геннадьевич 390000, Рязань, ул. Свободы, 46, ГОУ ВПО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина»; тел: (4912) 21-80-64.