

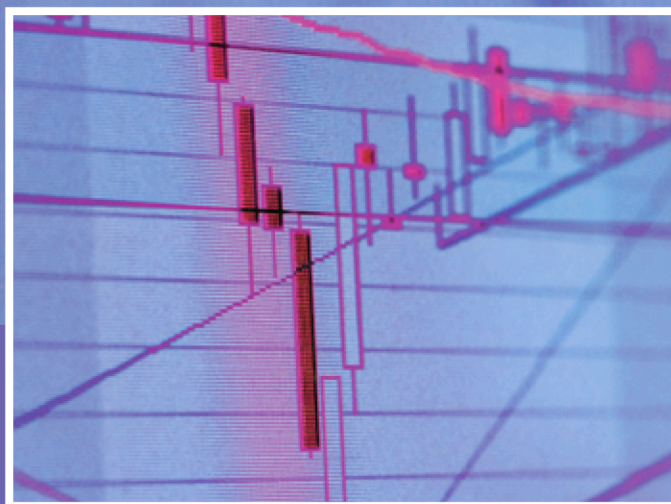
Авива Петри, Кэролайн Сэбин

Наглядная МЕДИЦИНСКАЯ СТАТИСТИКА

Перевод с английского
под редакцией В.П. Леонова

Учебное пособие для вузов

3-е издание,
переработанное
и дополненное



20 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Medical Statistics at a Glance

Aviva Petrie

Head of Biostatistics Unit and Senior Lecturer

UCL Eastman Dental Institute

256 Gray's Inn Road

London WC1X 8LD and

Honorary Lecturer in Medical Statistics

Medical Statistics Unit

London School of Hygiene and Tropical Medicine

Keppel Street

London WC1E 7HT

Caroline Sabin

Professor of Medical Statistics and Epidemiology

Research Department of Infection and Population Health

Division of Population Health

University College London Medical School

Royal Free Campus

Rowland Hill Street

London NW3 2PF

Third edition

 **WILEY-BLACKWELL**

A John Wiley & Sons, Ltd., Publication

Авива Петри, Кэролайн Сэбин

Наглядная МЕДИЦИНСКАЯ СТАТИСТИКА

**Перевод с английского
под редакцией В.П. Леонова**

**3-е издание,
переработанное и дополненное**



**Москва
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
2015**

Редактор перевода:

В.П. Леонов — канд. техн. наук, доцент, редактор сайта **БИОМЕТРИКА**.

Петри, А.

П30 Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с. : ил.
ISBN 978-5-9704-3373-7

Предыдущие издания оригинала этой книги были опубликованы в 2000, 2005 и 2009 гг. Третье издание книги, как и два предыдущих, имеет целью донести до читателя основные понятия и принципы медицинской статистики, которые достаточно широко используются зарубежными медиками и биологами. Книга содержит необходимую теоретическую часть, а также в доступной форме дает практическое описание того, как могут применяться статистические методы в реальных клинических исследованиях. Для освоения изложенного материала читателю необходимы не только знания по математике в объеме школьного курса. Требуется также понимание важности статистических методов анализа как надежного инструмента доказательной медицины, повышающего экономическую эффективность медицинских технологий. Ценность этой книги для медицинской науки определяется и проводимой в России реформой отечественной науки, в том числе реформой ВАК и системы научной аттестации.

Учебное пособие предназначено для студентов, аспирантов и докторантов медицинских вузов, биологических факультетов университетов, врачей, исследователей-клиницистов и всех, кто является сторонником доказательной медицины.

УДК 311.4:61
ББК 51.1(2)+60.655.1

All Rights Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with «GEOTAR-Media» Publishing Group and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Все права защищены. Данное издание является переводом оригинального англоязычного издания, выпущенного John Wiley & Sons Limited. Перевод выполнен ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». John Wiley & Sons Limited не несет ответственность за качество перевода. Никакой материал из данной книги не может быть использован без согласия John Wiley & Sons Limited.

ISBN 978-5-9704-3373-7

© 2000, 2005, 2009 by Aviva Petrie and Caroline Sabin
© Леонов В.П., перевод, 2015
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015

Содержание

Предисловие редактора русского перевода третьего издания	6	<i>Регрессия и корреляция</i>	
Предисловие.....	13	26. Корреляция.....	88
Список сокращений.....	15	27. Теория линейной регрессии.....	91
Цели изучения	16	28. Проведение анализа линейной регрессии	93
Обработка данных		29. Множественная линейная регрессия	96
1. Типы данных	24	30. Бинарные исходы и логистическая регрессия	100
2. Ввод данных.....	26	31. Интенсивности и пуассоновская регрессия	105
3. Проверка ошибок и выбросов	28	32. Обобщенные линейные модели.....	109
4. Графическое представление данных	30	33. Объясняющие переменные в статистических моделях.....	112
5. Описание данных: «меры положения».....	32	<i>Разбор важных деталей</i>	
6. Описание данных: «меры рассеяния»	34	34. Смещение и конфаундинг.....	117
7. Теоретические распределения: нормальное распределение.....	36	35. Проверка допущений.....	122
8. Теоретические распределения: другие распределения	38	36. Расчеты размера выборки	125
9. Преобразования.....	40	37. Представление результатов.....	129
Выборки и оценка параметров		Дополнительные главы	
10. Выборка и выборочное распределение	42	38. Диагностические инструменты	132
11. Доверительные интервалы.....	44	39. Оценка согласия.....	136
Планирование исследования		40. Доказательная медицина	140
12. План исследования I	47	41. Методы для сгруппированных данных	143
13. План исследования II.....	50	42. Регрессионные методы для сгруппированных данных.....	146
14. Клинические испытания	52	43. Систематические обзоры и метаанализ	150
15. Когортные исследования.....	56	44. Анализ выживаемости.....	154
16. Исследования «случай–контроль».....	59	45. Байесовские методы.....	158
Проверка гипотез		46. Развитие прогностических меток	161
17. Проверка гипотез	62	Приложения	
18. Ошибки при проверке гипотез.....	65	Приложение А. Статистические таблицы.....	165
Основные техники для анализа данных		Приложение В. Номограмма Альтмана для определения объема выборки (глава 36)	172
<i>Числовые данные</i>		Приложение С. Типичные компьютерные листинги результатов анализа.....	173
19. Числовые данные: одна группа	68	Приложение Д. Словарь терминов	186
20. Числовые данные: две связанные группы	71	Приложение к русскому изданию. Библиография от научного редактора.....	201
21. Числовые данные: две независимые группы.....	74	Предметный указатель.....	211
22. Числовые данные: более двух групп	77		
<i>Качественные (категоризованные) данные</i>			
23. Качественные данные: одна пропорция	80		
24. Качественные данные: две пропорции	82		
25. Качественные данные: более двух категорий.....	85		

Предисловие редактора русского перевода третьего издания

При хорошем методе и не очень талантливый
человек может сделать очень много.
И.П. Павлов

Медицинская статистика... Для кого эта наука необходима, полезна и почему? В предисловии авторы книги пишут: «*Наглядная медицинская статистика*» (*Medical Statistics at a Glance*) предназначена для медиков-интернов, медицинских исследователей, аспирантов биомедицинских дисциплин и персонала фармацевтической промышленности. ...Наша цель — дать студенту и исследователю, как и клиницисту, которые сталкиваются со статистическими концепциями в медицинской литературе, книгу, которая логична, легко читается, исчерпывающа и имеет практическое применение». Если внимательно вчитаться в этот фрагмент, то видим, что речь идет о двух подгруппах будущих читателей: медиках-практиках и медиках-исследователях. Иными словами, польза от освоения описанных методов будет как в здравоохранении, так и в медицинской науке. Чтобы объяснить огромную практическую ценность данной книги для этих групп медиков, рассмотрим вначале само понятие науки, а затем динамику развития и использования медицинской статистики в России.

Определения науки в энциклопедиях, учебниках, монографиях и других изданиях различны. Если же обобщить их, то можно дать следующее определение. *Наука — область человеческой деятельности по систематизации и выработке объективных знаний об окружающей действительности. Ее основой являются сбор фактов, их систематизация, а также анализ разными методами и на основе получаемого обобщения и выявляемых причинно-следственных связей синтез новых знаний, позволяющих не только объяснять природные и общественные явления, но и производить их прогнозирование.* Все без исключения науки используют эмпирические и теоретические методы познания. В эмпирической составляющей используются наблюдения, измерения и эксперименты. Теоретическая составляющая в различных науках содержит разные комбинации аналитико-синтетических методов. Наиболее популярны индукция и дедукция, а также истинные и формальные символические языки. До появления этих языков во всех науках, в том числе и в математике, использовались естественные языки. *«Первоначально книги по математике вообще не содержали формул в нынешнем виде. Все математические выражения описывались словесно. ...Известная по школьному курсу алгебры теорема Виета, отражающая связь коэффициентов многочлена второй степени и его корней, в авторской формулировке выглядела так: «Если $B + D$, умноженное на A , минус A в квадрате равно BD , то A равно B и равно D ». А уравнение $x^2 + bx = d$ во времена Виета записывали так: $F\text{ cubis} + D\text{ planis aequatur } D\text{ solido}$. И только Рене Декарт в XVII в. ввел в обращение современный вид основных алгебраических выражений. И на всем протяжении истории математики появление новых математических объектов порождало потребность создавать специальные знаки для передачи информации об этих объектах и выполнения с ними необходимых операций. Так было с логарифмом, степенями числа, интегралом, числами « π » и « e », тригонометрическими функциями, пределами, комбинаторикой, матрицами и т.д.» [254, с. 103–104].*

Накопление эмпирических данных во всех науках способствовало возникновению такой науки, как статистика, которая далее переросла в математическую статистику. До появления математической статистики во всей медицине активно использовался тот же статистический принцип обобщения подобных эмпирических знаний. В итоге результатами этих обобщений были описания медицинских методик лечения на словесном (вербальном) уровне. Типичными примерами таких описаний являются труды Гиппократ и Авиценны, т.е. в медицине использовалась вербальная статистика. Отметим также, что у опытных ученых-медиков описания подобных обобщений на вербальном уровне даются весьма понятным языком. В результате этого такие обобщения становятся доступными и вызывающими доверие у медиков-практиков. Таким образом, собираемые эмпирические данные в итоге имеют два канала обращения: у медиков-исследователей, обобщающих эти данные, и у медиков-практиков. *«Фактически эти методики есть словесные алгоритмы увеличения вероятности достижения благоприятных исходов лечения (нелетальный исход, возврат организма пациента в здоровое состояние и т.п.). Однако такие вербальные алгоритмы*

не имеют возможности оценки числовых значений вероятности этих благоприятных исходов. При этом в самих методиках используются количественные показатели (дозы лекарственных препаратов, длительность и интенсивность лечебных процедур, значения показателей, полученных при анализе крови, мочи, ЭКГ, и т.д.). Вместе с этими показателями используются во всех методиках и качественные показатели. Например, пол, генотип, тип инфекции во время беременности, наличие эндемического зоба, форма комплекса QRS и т.д. Именно сочетание различных видов информации о пациенте, а также информации о самом лечении и позволяет медику определять возможность благоприятного исхода лечения» [252].

После того как появилась математическая статистика, использующая математический язык, стали развиваться и прикладные статистики. В настоящее время, кроме медицинской статистики, есть биометрика, психометрика, эконометрия, социометрия, технометрика, хемотрика, наукометрия и т.д. Соотношения эмпирических и теоретических составляющих всех наук определяли соотношение между умением и знанием. «На протяжении многих веков медицина больше умела, чем знала. В настоящее время знание, научное обоснование, как правило, предшествует умению, т.е. практическому использованию. В перспективе под умение в возрастающей и ускоренной по времени степени будет подводиться знание или адекватная научная, теоретическая основа» [404]. По мере накопления эмпирических данных возрастала доля теоретической составляющей в каждой из наук. В итоге концентрация эмпирических данных приводила к переходу от вербального описания теоретических составляющих к описаниям специальным формальным языком. Такие языки появились в химии, физике, математике, логике и т.д. В XVI–XVII вв. получил развитие математический язык, который более краток и ясен, чем обычный, словесный. Появление этого языка способствовало резкому подъему в развитии физики. В СССР и в России физика — одна из самых активно развивающихся наук. Так, с 1958 по 2003 г. Нобелевскую премию получили 10 физиков из СССР и России. Поскольку Нобелевская премия не присуждается за научные достижения в области математики, то в 1936 г. был создан «эквивалент» этой премии — Филдсовская премия, которую часто называют «Нобелевской премией для математиков». За это время премия была вручена 48 математикам, из них 8 лауреатов из СССР и России. Присуждают российским математикам и другую престижную награду — Абелевскую премию. Однако за 100 с лишним лет Нобелевская премия по медицине была присуждена лишь одному россиянину — И.П. Павлову¹, тогда как в США эту премию получили 97 медиков, в Англии — 30, в Германии — 17, во Франции — 11, в Швеции — 8 и т.д.

Каковы же причины такого контраста? Одной из основных причин этого стало удаление статистических технологий обобщения эмпирической информации из отечественной биологии и медицины. Этот процесс начался в СССР в середине 20-х годов XX в. Отметим, что первоначально в развитии статистики Россия не отставала от передовых европейских стран [233]. Так, еще в 1804 г. при Академии наук был организован факультет статистики, а в гимназиях и училищах начали преподавать статистику. В 1806 г. был организован выпуск «Статистического журнала» и многих учебников по статистике, а в 1863 г. в правительстве России был организован Статистический совет. Признанием успехов российской статистики стало проведение в 1872 г. в Санкт-Петербурге восьмой сессии Международного статистического конгресса. Вторая половина XIX в. и начало XX в. для российской статистики ознаменовались значительным подъемом теоретических и прикладных работ. Доминировала в этом Петербургская математическая школа. Большинство ее представителей работало в Петербургском университете и Петербургском политехническом институте. Ведущий статистик того времени А.А. Чупров писал: «Будущий историк человеческой мысли, окидывая взором современную нам эпоху конца XIX — начала XX в., отметит, как ее характерную черту, стремление научного знания облекаться в статистические формы. ...Без преувеличения можно сказать: рост современной науки идет под знаком интереса к массовым явлениям, и скоро не будет той ветви знания, куда бы с большим или меньшим успехом не простиралась бы своего влияния статистические формы знания» [233]. Все это приводило к широкому проникновению статистики в российскую медицину. Активным сторонником использования статистики был основоположник военно-полевой хирургии Н.И. Пирогов. В своем учебнике по хирургии он писал: «Я принадлежу к рев-

¹ И.И. Мечников, основоположник эволюционной эмбриологии, получил Нобелевскую премию по физиологии в 1908 г. Он покинул Россию в 1887 г., переехав в Париж, где ему была предоставлена лаборатория в созданном Луи Пастером институте. — Прим. ред.

ностным сторонникам рациональной статистики и верю, что приложение ее к военной хирургии есть несомненный прогресс» [237]. В российских медицинских журналах стали публиковаться статьи с результатами статистических выводов. Одним из активных сторонников статистических методов был петербургский медик М.К. Зенец. В 1874 г. в «Военно-медицинском журнале» он опубликовал статью, в которой писал: «Медицина есть именно одна из тех областей человеческого ведения, в которой можно ожидать от приложения статистико-математического метода самых плодотворных результатов» [237]. Представляет интерес и название этой статьи: «Как не должно собирать медицинские статистические данные и как не должно ими распоряжаться, чтобы вместо результатов истинных не получать ложных».

После революции в России интерес к применению статистики в научных исследованиях не уменьшился. Продолжала работу школа статистиков в Петербургском университете, где работал известный медицинский статистик Л.С. Каминский. Он был автором многих известных учебников по медицинской статистике, работал также заведующим кафедрой военно-медицинской статистики в Военно-медицинской академии, был экспертом Всемирной организации здравоохранения по санитарной статистике. Но начиная с 1925–1926 г. возрастают усилия власти втянуть в политические распри и научные сферы. Так, в 1926 г. в одной из статей влиятельного в то время журнала «Под знаменем марксизма» было написано: «...Современное естествознание так же классово, как и философия и искусство... Оно буржуазно в своих теоретических основаниях» [233]. А в 1930 г. в редакционной статье журнала «Естествознание и марксизм» прямо утверждалось, что «...философия, естественные и математические науки так же партийны, как и науки экономические или исторические» [233]. В это время в учебниках по математике данный лозунг уже провозглашался как реальность. Так, в одном из учебников по статистике было написано: «...Статистика, как и всякая другая наука, наука партийная». Такое отрицательное отношение к статистике вызывалось тем, что результатами использования статистики были истинные, объективные выводы, которые весьма не устраивали власть. Следствием этого и стало изгнание из статистики математики «как математического формализма». Математика в статистике в этот период противопоставлялась «правильной марксистской статистике». К концу 30-х годов XX в. статистический центр в Ленинградском университете перестает существовать, ликвидирован был статистический цикл, упразднена статистическая кафедра [233]. Очевидно, что это не могло не сказаться на отношении к статистике и не привести к снижению интереса к ней. В качестве симптоматического свидетельства этого приведем следующий пример. В 1930 г. был издан перевод зарубежной книги А. Боули «Элементы статистики. Общие элементарные методы» (Ч. 1. — М.; Л.: Гос. изд-во, 1930. — 299 с.). К началу 1998 г. единственный экземпляр этой книги в Научной библиотеке Томского государственного университета так и остался неразрезанным как по горизонтальным, так и по вертикальным сгибам, т.е. за прошедшие 68 лет его ни разу не читали...

В этот же период началась борьба с генетиками, которых власть считала учеными-вредителями. Так, из Москвы был выслан С.С. Четвериков — создатель экспериментальной и популяционной генетики. Это был первый ощутимый удар по медицинской статистике, потому что именно С.С. Четвериков первым в России начал читать в МГУ курс биометрики с основами генетики в 1919 г., а в 1924 г. он читал уже курс «Введение в биометрию». Этот подход к оценке научных исследований наглядно представлен в статье одного из идеологов того времени Э. Кольмана¹ «Вредительство в науке». По его мнению, основным признаком таких «вредителей» является «...исключительное обилие вычислений и формул, которыми так и нестраят вредительские работы. ...Математические уравнения сплошь да рядом придают враждебным социалистическому строительству положениям якобы бесстрастный, объективный, точный, неопровержимый характер, скрывая их истинную сущность» [233]. Это отношение тогдашней власти к статистике весьма наглядно отражено в следующей подборке цитат из публикаций того времени. «Методы реакционной английской статистики как

¹ Эрнст Кольман был с 1929 по 1943 г. членом редколлегии журнала «Под знаменем марксизма». С 1931 г. он возглавлял Институт красной профессуры, а с 1939 по 1945 г. являлся заведующим сектором диалектического материализма Института философии АН СССР, затем возглавлял кафедру высшей математики одного из московских вузов. В 1976 г. ему удалось выехать в Швецию, где он получил политическое убежище, и в том же году он вышел из КПСС, в которой состоял 58 лет. За несколько лет до своей смерти в 1979 г. он издает мемуары «Мы не должны были так жить», в которых раскрывается в содеянном им. — Прим. ред.

нельзя лучше подходят к реакционной менделеевской школе в биологии»; «Советские статистические методы являются самыми передовыми, ибо они базируются на гениальных трудах Ленина и Сталина»; «Статистическая теория и наука может опираться только на философию Маркса—Энгельса—Ленина—Сталина. Диалектический материализм и марксистско-ленинская политическая экономия, а не закон больших чисел являются основой статистики как науки» [233].

Вершиной борьбы тогдашней власти с биомедицинской наукой стала августовская сессия ВАСХНИЛ 1948 г., завершившаяся разгромом генетики [235]. Подробный перечень того, что вменялось в вину последователям Менделя в медицине, дан в книге В.М. Банщикова «Против реакционных биологических теорий в медицине». После этого из учебных программ вузов удалили генетику и статистику, а в библиотеках уничтожали книги этой тематики. Результатом гонения за использование статистики в биологии и медицине стало изменение политики ВАК СССР. Так, за использование статистики в биомедицинских диссертациях стали отказывать в присуждении ученых степеней. Один из таких примеров мы можем найти в статье секретаря Фрунзенского райкома ВКП(б) г. Москвы Е. Фурцевой (будущего министра культуры СССР. — В.Л.) «Партийное руководство научными учреждениями», опубликованной в газете «Правда» от 3 августа 1949 г.: «Ученый совет 1 Московского медицинского института утвердил, например, две диссертации — одну на соискание ученой степени кандидата наук (Г.Л. Лемперта), другую — на степень доктора медицинских наук (Г.П. Сальниковой). Авторы некритически использовали данные лживой, тенденциозной буржуазной статистики и пришли к чудовищно извращенным, лженаучным выводам. Однако коммунисты — члены ученого совета 1 Московского медицинского института — прошли мимо лженаучных утверждений «диссертантов» и голосовали за присвоение им ученых степеней. И правильно решила Высшая аттестационная комиссия Министерства высшего образования СССР, отказав Сальниковой и Лемперту в присвоении ученых степеней» [233]. Напомним, что долгие годы именно Лысенко был заместителем председателя ВАК СССР. Листая медицинские журналы тех лет, мы не найдем там статистики: медицина оставалась описательной наукой. Это приводило к значительному снижению качества обобщения накапливаемых медицинских данных, уменьшению теоретической составляющей медицинской науки и снижению качества практической медицины.

В 60-е годы XX в., после низвержения Лысенко и очевидных успехов прикладной статистики в технике и точных науках, стал вновь возрастать интерес к использованию статистики в биологии и медицине. В журналах «Вопросы философии» и «Вестник высшей школы» периодически стали появляться статьи на эту тему. Так, В.В. Алпатов в статье «О роли математики в медицине» писал: «Чрезвычайно важна математическая оценка терапевтических воздействий на человека. Новые лечебные мероприятия имеют право заменить собою мероприятия, уже вошедшие в практику, лишь после обоснованных статистических испытаний сравнительного характера. ...Огромное применение может получить статистическая теория в постановке клинических и внеклинических испытаний новых терапевтических и хирургических мероприятий. ...Здесь необходимо подчеркнуть, что математик-статистик должен включаться в работу медика-экспериментатора на самых начальных этапах этой работы» [233]. Однако в настоящее время повышение эффективности медицинской науки, в том числе путем широкого использования медицинской статистики, тормозится существенным недофинансированием. «Например, государственные расходы (средства РАМН, РАН) на медицинскую науку (включая медико-биологические науки, исследования в клинической и профилактической медицине) в 2007 г. составили 7,2 млрд руб. (Министерство образования и науки, 2009). Всего на медицинскую науку из всех источников финансирования было потрачено 8,9 млрд руб., что составляет 2,4% от общего финансирования науки в РФ (371,1 млрд руб.). Доля финансирования всей науки в ВВП составляет 1,12%, из них медицинских наук — 0,03% ВВП. В развитых странах эти показатели гораздо выше и составляют соответственно 2,5–3% ВВП для всей науки и 0,2–0,3% ВВП — для медицинской. Например, в Китае доля финансирования медицинской науки составляет 0,3% ВВП, или 20% от всех расходов на научные исследования и разработки...» [373]. Противостояние объективизации научных выводов с помощью медицинской статистики также снизилось с государственных органов до уровня руководства медицинских НИИ и медицинских вузов. В результате в таких медицинских НИИ и вузах вместо лабораторий биостатистики открывают церкви¹.

¹ См. <http://socialrpc.ru/xram-prmhc-elisavety-v-nii-kardiologi/>.

Невысокий уровень издаваемых книг по медицинской статистике, примитивный подход к обучению медиков статистике и отсутствие специалистов по биостатистике не позволили СССР и России за прошедшие полвека подняться в использовании медицинской статистики до мирового уровня. Проведенный нами критический анализ тысяч медицинских статей, монографий и диссертаций [231, 237, 240, 246, 247, 249] показал, что статистическая парадигма российской медицины сводится к примитивной сдвиговой гипотезе. Иными словами, подавляющее большинство исследователей в медицине считают, что основное различие между группами сравнения сводится лишь к различию средних значений («температура тела больных выше температуры у здоровых»). Свидетельством этой сдвиговой парадигмы является доминирование в публикациях результатов сравнения групповых средних с помощью *t*-критерия Стьюдента. Причем делается такое сравнение без проверки двух условий корректности использования этого метода. Фактически в отечественных публикациях наблюдается безудержный рост статистических вампук, иначе говоря, в российской медицинской науке идет процесс статистической вампукизации [247]. Большая часть публикуемых в настоящее время медицинских статей с результатами использования статистики содержит ошибки использования статистических методов анализа. Авторами таких публикаций являются не только начинающие исследователи, но и ученые, являющиеся кандидатами и докторами медицинских наук, академиками, ректорами вузов, директорами медицинских НИИ и т.п. Типичным примером такой публикации является статья, вышедшая в журнале «Генетика»¹, среди авторов которой два академика РАМН, директора НИИ РАМН. Таким образом, огромное количество собираемых в медицине эмпирических данных не позволяет медикам-исследователям, не владеющим профессионально статистикой, получать из этих данных ценную информацию. Более того, получаемые в результате ложные выводы из-за некорректного использования статистики являются по сути «информационным» талидомидом², т.е. информационным ядом. При этом подобные публикации, украшенные статистическим «макияжем» и статусными регалиями авторов (канд. мед. наук, д-р мед. наук, профессор, академик, ректор вуза, директор НИИ и т.п.), практически удаляют критическую оценку декларируемых выводов читателями (как медиками-исследователями, так и медиками-практиками). В 1999 г. в статье «В новый век — с доказательной биомедициной»³ мы предложили ввести в практику публикацию диссертаций в Интернете за 3 мес до их защиты. Спустя 14 лет это предложение было принято. И сейчас многие медики могут читать выкладываемые в Интернете кандидатские и докторские диссертации. Очевидно, что в этом случае им необходимо иметь определенный уровень знания по медицинской статистике.

Во второй половине XX в. использование новых лекарственных препаратов и медицинских технологий в зарубежной медицине привело к значительному росту объемов информационных ресурсов. Их доступность обеспечивалась многократным увеличением числа медицинских журналов и появлением Интернета. Это привело к появлению большой асимметрии между огромным объемом этих ресурсов и значительно меньшим объемом медицинской теории. Усиление теоретических компонент в любой науке, в том числе и в медицине, обусловлено многократным обращением получаемых информационных ресурсов. Именно развитие процедур обобщения и концентрации этих ресурсов, в том числе с помощью медицинской статистики, и привело в итоге к появлению доказательной медицины (Evidence-based medicine). «Понятие “доказательная медицина” предложено учеными из Университета Макмастера в г. Торонто (Канада) в 1990 г. ...Зарождение доказательной медицины связано с развитием научной медицины. Пионерами количественного метода оценки эффективности

¹ Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П., Карпов Р.С. Анализ взаимосвязи полиморфизма *C677T* гена метилентетрагидрофолатредуктазы с клиническими проявлениями атеросклероза // Генетика. — 2000. — Вып. 9. — С. 1269–1273. — URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/kk/index_3.htm#33.

² Талидомид — седативное снотворное лекарственное средство, получившее широкую известность из-за своей тератогенности. В период с 1956 по 1962 г. было установлено, что в результате потребления талидомида роженицами порядка 40 000 человек получили периферический неврит, от 8000 до 12 000 новорожденных родились с физическими уродствами, из них лишь около 5000 не погибли в раннем возрасте, оставшись инвалидами на всю жизнь. В результате многие страны пересмотрели практику лицензирования лекарственных средств, ужесточив требования к лицензируемым препаратам. — Прим. ред.

³ Леонов В.П., Реброва О.Ю., Ижевский П.В. и др. В новый век — с доказательной биомедициной // Поиск. — 1999. — № 20 (522).

методов лечения являются французские врачи П. Луи (1787–1872) и Ж. Гавар (1809–1890), разработавшие статистический подход, на котором основывается «доказательная медицина» [1]. Однако сама идея контролируемых клинических испытаний появилась гораздо раньше. «Доказательная медицина появилась как дар богов: они задумали ее предназначенной для снижения затрат. Тем не менее идея контролируемых клинических испытаний и доказательной медицины не нова. Известно, что Фредерик II, император римлян и король Сицилии и Иерусалима, живший с 1192 по 1250 г. и интересовавшийся воздействием физических упражнений на пищеварение, призвал двух рыцарей, дал им одинаковую пищу и после этого одного отправил на охоту, а другого — в постель. Спустя несколько часов он умертвил обоих рыцарей и изучил содержимое их пищеварительного тракта; в желудке спящего рыцаря пищеварение происходило более интенсивно» [123].

В отличие от специалистов СССР и России зарубежные медики сделали очень многое по использованию статистики как стандартного инструмента медицинской науки [233]. В 1938 г. была создана Биометрическая секция Американской статистической ассоциации. Затем в 1947 г. в Вудс-Холе (США) проведена Первая международная биометрическая конференция, на которой организовано Международное биометрическое общество. Конференции Международного биометрического общества проходили в 1949, 1953, 1958, 1963, 1967 гг. и т.д. В 1978 г. было организовано Международное общество клинической биостатистики (ISCB), национальные отделения которого есть в нескольких десятках стран, включая США, Англию, Францию, Италию, Канаду, Испанию, Польшу, Венгрию, Южную Африку, Кению и т.д. Кроме организованного в 1901 г. Пирсоном и Гальтоном журнала «*Biometrika*», стали выходить журналы «*Biometrics*» (с 1945 г.), «*Biometrische Zeitschrift*» (с 1959 г.). С 1982 г. издательством John Wiley & Sons издается специализированный журнал «*Statistics in Medicine*». В 1998 г. это издательство выпустило 6-томную «Энциклопедию биостатистики», содержащую более 2 тыс. статей, общей стоимостью около полутора тысяч долларов. В США издаются журналы «*International Journal of Statistics in Medical Research*» и «*Journal of Medical Statistics and Informatics*». Наряду с этим в зарубежных университетах созданы многочисленные факультеты эпидемиологии и биостатистики, школы и курсы по биостатистике, издается огромное количество специализированной литературы по медицинской статистике. Одним из наиболее популярных таких изданий как раз и является данная книга. В результате этого зарубежные медики-исследователи весьма эффективно используют медицинскую статистику. А медики-практики столь же эффективно могут оценивать надежность и истинность выводов, приводимых в научных публикациях. «*Современный врач, согласно идеологии доказательной медицины, должен уметь самостоятельно разбираться в научных концепциях и выносить свое собственное суждение о качестве выполненного научного исследования, надежности приведенных доказательств, а также практической надежности и ценности этих новых свидетельств для решения его индивидуальной клинической задачи*» [404].

Таким образом, можно констатировать, что отечественная медицина весьма сильно отстает от зарубежной в использовании медицинской статистики. В результате отсутствия в медицинских НИИ и вузах лабораторий биостатистики медикам-исследователям приходится самостоятельно проводить статистический анализ собираемых данных, в результате чего получаемые ими выводы очень часто ненадежны, сомнительны и даже ложны. При этом низкий уровень знания статистики у медиков-практиков, читающих публикации с такими выводами, не позволяет им критически оценивать риски использования данных выводов в работе со своими больными пациентами. Для повышения этого уровня медикам-исследователям и медикам-практикам нужны различные способы [245]. Наиболее эффективным из них является публикация уникальных книг по медицинской статистике, содержащих доступное для медиков изложение теоретических основ математической статистики и разнообразных примеров ее использования в медицинской науке. Именно таким уникальным изданием и является третье издание книги «Наглядная медицинская статистика». В ней появилось несколько новых глав, а тексты других глав были дополнены. Описываемые основы теории статистических методов весьма доступны. Поскольку в принципе невозможно в одной книге описать всю медицинскую и математическую статистику, мы привели в конце книги собственную библиографию по 459 книжным изданиям и статьям, из которых 433 издания даны на русском языке. Для некоторых из этих источников приведены адреса, по которым читатель может прочитать их в Интернете.

Одним из существенных достоинств данной книги является приведение в главах примеров использования конкретных статистических методов. Причем уровень описания этих примеров таков, что он демонстрирует полную доступность повторения таких примеров самим читателем в собственных исследованиях. Те, у кого таких данных не будет, могут найти их в библиотеке RusDASL (российская библиотека данных для изучающих биостатистику)¹, где в формате Excel представлены материалы из различных областей медицины и биологии. Расширился и глоссарий статистической терминологии.

Завершая обсуждение актуальности и ценности данного издания, рекомендуем всем читателям этой книги помнить о том, что результативное использование медицинской статистики имеет в итоге два важных последствия. Во-первых, получаемые в конечном счете выводы приводят к повышению эффективности практической медицины. Во-вторых, эти выводы, будучи опубликованными, будут вызывать большой интерес у читателей и, как следствие, повышать у авторов этих статей индексы их цитируемости, что в итоге существенно способствует получению ученых степеней и званий.

В. Леонов, редактор сайта **БИОМЕТРИКА**
(<http://www.biometrica.tomsk.ru>)

¹ http://www.biometrica.tomsk.ru/rus_dasl.htm.

Предисловие

«Наглядная медицинская статистика» (*Medical Statistics at a Glance*) предназначена для медиков-интернов, медицинских исследователей, аспирантов биомедицинских дисциплин и персонала фармацевтической промышленности. Все эти лица в своей профессиональной практике неизбежно столкнутся с количественными результатами (собственными или чужими), которые потребуют критической оценки и интерпретации, а некоторые из них, конечно, будут вынуждены пройти экзамен по этой наводящей ужас статистике! Надлежащее понимание статистических концепций и методологии неосенимо для этих целей. Будучи прагматиками, мы хотели бы зажечь читателя энтузиазмом в области статистики. Наша цель — дать студенту и исследователю, как и клиницисту, которые сталкиваются со статистическими концепциями в медицинской литературе, книгу, которая логична, легко читается, исчерпывающа и имеет практическое применение.

Мы полагаем, что «Наглядная медицинская статистика» будет особенно полезна в качестве дополнительного материала к лекциям по статистике и как руководство с соответствующими ссылками. Вместе с другими книгами серии «At a Glance» мы ведем читателя через ряд самостоятельных двух- и трехстраничных тем, причем каждая из них охватывает отдельный аспект медицинской статистики. Из собственного опыта обучения мы узнали и приняли во внимание трудности, с которыми столкнулись наши студенты при изучении медицинской статистики. По этой причине мы предпочли ограничить теоретическое содержание книги до уровня, который достаточен для понимания включенных процедур, но все-таки не затмевает практических аспектов их выполнения.

Медицинская статистика — предмет, имеющий широкий диапазон и включающий большое число глав. Мы дали элементарное введение в основополагающие концепции медицинской статистики и руководство по наиболее часто применяемым статистическим процедурам. Эпидемиология тесно связана с медицинской статистикой, поэтому обсуждаются некоторые основные вопросы, относящиеся к разработке исследования и его интерпретации. Включены также темы, которые читатель может найти полезными только изредка, но которые тем не менее фундаментальны во многих областях медицинских исследований, например доказательная медицина, систематические обзоры и метаанализ, анализ временных рядов, анализ выживаемости и байесовские методы. Мы объяснили принципы, лежащие в основе этих тем, так, чтобы читатель смог понять и интерпретировать результаты, когда они представлены в литературе.

Заголовки глав этой третьей редакции идентичны таковым второго издания, кроме главы 34 (названной теперь «Смещение и конфаундинг» вместо «Актуальные вопросы статистического моделирования»); кроме того, мы добавили новую главу (глава 46 «Развитие прогностических меток»). Некоторые из первых 45 глав не изменились в этом новом издании, а в ряде глав есть относительно незначительные изменения, которые согласованы с недавними достижениями путем перекрестных ссылок, или дополнение нового материала. Мы расширили много глав: например, мы включили раздел о множественных сравнениях (глава 12), предоставив больше информации о различных дизайнах исследования, включая многоцентровые исследования (глава 12) и последовательные испытания (глава 14), акцентируя значимость управления исследованием (главы 15 и 16), посвятив больше места для ROC-кривых (главы 30, 38 и 46), предоставив больше подробностей того, как проверить базовые предположения логистического регрессионного анализа (глава 30), исследуя далее частично другие методы, чтобы дезавуировать конфаундинг в исследуемых наблюдениях (глава 34). Мы также реорганизовали часть остального материала. Так, краткое введение о систематических смещениях было перемещено из главы 12 второго издания в главу 34 третьего издания, в которой эта проблема рассмотрена более подробно. Обсуждение «взаимодействия» в главе 33 в данном издании и разделе по прогностическим меткам теперь более объемно и содержится в новой главе 46.

Новой для третьего издания является формулировка целей изучения для всех глав, которые приведены в начале книги. Каждый набор целей служит основой для того, чтобы оценить понимание и продвижение вперед. Если вы в состоянии удовлетворительно решать все выделенные в конкретной главе задания, то вы овладели концепциями этой главы.

Как и в предыдущих изданиях, описания большинства статистических методов сопровождаются примером, иллюстрирующим его применение. Мы использовали данные для этих примеров из совместных исследований, в которых участвовали мы или наши коллеги; в некоторых случаях мы использовали реальные данные из ранее изданных статей. Где возможно, мы использовали один и тот же набор данных более чем в одной главе, чтобы отразить реальность технологии анализа данных, которая редко ограничивается единственным методом или подходом. Хотя мы полагаем, что формулы должны обеспечивать логику подхода, помогая объяснению и пониманию, мы избегали показывать в деталях сложные вычисления — большинство читателей будут иметь доступ к компьютеру, и вряд ли они будут выполнять любые, даже самые простые вычисления вручную.

Мы полагаем, что для читателя особенно важно уметь интерпретировать получаемые результаты вычислений на компьютере. Именно поэтому мы предпочли, где это применимо, показывать результаты с использованием фрагментов компьютерного вычисления. В некоторых случаях, когда мы полагаем, что человек может иметь трудность с такой интерпретацией, мы включили (приложение С) аннотированные компьютерные распечатки (листинги) анализа набора данных. Есть много статистических пакетов общего применения; для того чтобы дать читателю указание на то, как эти распечатки могут видоизменяться, мы не ограничились листингом какого-то одного конкретного пакета, а использовали три хорошо известных статистических пакета: SAS, SPSS и STATA.

В тексте книги есть обширные перекрестные ссылки, чтобы помочь читателю связать различные процедуры. Основной набор статистических таблиц содержится в приложении А¹. Данные таблицы, помимо всего прочего, позволяют читателю получать более точные результаты при расчетах вручную. Глоссарий терминов (приложение D) дает легкодоступные объяснения часто применяемой терминологии.

Известно, что одна из наибольших трудностей, с которой сталкиваются не-статистики, — это выбор подходящего метода статистического анализа. В связи с этим мы привели две древовидные диаграммы, которые могут использоваться и помогать решению в выборе того, какой конкретно метод использовать в данной ситуации, и легко находить в книге необходимую технологию. Эти диаграммы изображены на внутренней стороне обложки книги.

Читатель может найти полезное для своего самостоятельного изучения, попробовав также диалоговые упражнения на нашем сайте (<http://www.medstatsaag.com>). Этот сайт также содержит полный набор ссылок (некоторые из них непосредственно связаны с базой данных Medline), чтобы расширить ссылки, указанные в тексте, и обеспечить себя дополнительной полезной информацией для примеров. Для тех читателей, которые желают получить большее понимание в специфических областях медицинской статистики, мы можем рекомендовать следующие книги.

- *Altman D.G.* Practical Statistics for Medical Research. — London: Chapman and Hall/CRC, 1991.
- *Armitage P., Berry G., Matthews J.F.N.* Statistical Methods in Medical Research. — 4th ed. — Oxford: Blackwell Science, 2001.
- *Kirkwood B.R., Sterne J.A.C.* Essential Medical Statistics. — 2nd ed. — Oxford: Blackwell Publishing, 2003.
- *Pocock S.J.* Clinical Trials: A Practical Approach. — Chichester: Wiley, 1983.

Мы чрезвычайно благодарны Марку Гилторпу и Джонатану Стерну, которые сделали неоценимые комментарии и предложения по ряду аспектов второго издания, а также Ричарду Моррису, Фионе Ламп, Шаку Хаджату и Абулу Басару за их обсуждения первого издания. Мы желаем поблагодарить каждого, кто помог нам, обеспечивая данные для примеров. Естественно, мы берем полную ответственность за любые ошибки, которые остаются в тексте или в примерах. Мы также хотели бы поблагодарить Майка, Джеральда, Нину, Эндрю и Карен, терпеливо и хладнокровно переносивших нашу увлеченность первыми двумя изданиями и переживших вместе с нами все испытания и огорчения этого третьего издания.

Авива Петри,
Кэролайн Сэбин,
Лондон

¹ *Neave H.R.* Elementary Statistical Tables, Routledge: London, and Diem, K. Documenta Geigy Scientifi c Tables. — 7th ed. — Oxford: Blackwell Publishing, 1970.

Список сокращений

ВКК — внутриклассовый коэффициент корреляции
ДИ — доверительный интервал
ДМ — доказательная медицина
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
МНК — метод наименьших квадратов
ОЛМ — обобщенная линейная модель
ОМП — оценка максимального правдоподобия
ОНК — оценка наименьших квадратов
ООУ — обобщенные оценки уравнения
ОР — относительный риск
ППК — площадь под кривой
ПРК — первичное послеродовое кровотечение
РКИ — рандомизированные контролируемые испытания
СМП — статистика отношения правдоподобия
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита человека

УДВВ — уровень давления в воротной вене
ЦМВ — цитомегаловирусная инфекция
ЧБНЛ — число больных, которое вам необходимо лечить
ШФА — шкала физической активности
CABG — операция шунтирования коронарной артерии
CMV — цитомегаловирус
df — степени свободы
HAART — высокоактивное антиретровирусное лечение
HHV-8 — вирус герпеса человека
HRT — терапия замены гормона в постменопаузе
FEV₁ — объем форсированного выдоха в 1 с
IVF — экстракорпоральное оплодотворение
LR — отношение правдоподобия
ROC — кривая операционной характеристики диагностического теста
SD — стандартное отклонение
SEM — стандартная ошибка среднего

Цели изучения

К концу соответствующей главы вы должны овладеть следующими знаниями.

1. Тип данных.

- Различие выборки и популяции (генеральной совокупности).
- Различие категоризованных (качественных) и числовых данных.
- Описание различных типов категоризованных и числовых данных.
- Объяснение значения терминов «переменная», «процент», «отношение», «доля», «оценка», «метка».
- Объяснение, что означает цензурирование данных.

2. Ввод данных.

- Описание различных форматов, для того чтобы ввести данные в компьютер.
- Описание в общих чертах дизайна анкетного опроса.
- Отличие между отдельной и многомерной переменной.
- Описание, как кодировать пропущенные (неизменные) значения переменных.

3. Проверки на ошибки и выбросы.

- Описание, как проверять наличие ошибок в данных.
- Описание в общих чертах действий с пропущенными данными.
- Определение выбросов (аномальных значений).
- Объяснение, как проверять наличие выбросов (аномальных значений).

4. Отображение данных схематически.

- Объяснение, что обозначается как плотность распределения.
- Описание формы плотности распределения.
- Описание следующих схематичных графиков: столбиковая диаграмма или гистограмма, круговая диаграмма, гистограмма, точечный график, график «стебель и листья», график Voh-plot («ящик с усами»), двумерная диаграмма рассеяния (скаттерплот).
- Объяснение, как идентифицировать выбросы из схемы в различных ситуациях.
- Описание ситуации, когда уместно использовать соединительные линии в диаграмме.

5. Описание данных: «среднее значение».

- Объяснение, что является средним значением.
- Описание соответствующего использования каждого из следующих типов среднего значений: среднее арифметическое, мода, медиана, геометрическое среднее, взвешенное среднее значение.
- Объяснение, как вычислить каждый вид среднего значения.
- Перечисление преимуществ и недостатков каждого вида средних величин.

6. Описание данных: «рассеяние (вариабельность)».

- Определение следующих терминов: «процентиль», «дециль», «квартиль», «медиана» и объяснение их взаимоотношения.
- Объяснение, что обозначается описываемым интервалом/размахом, а также нормальным диапазоном.
- Определение следующих параметров рассеяния: размах (диапазон), междецильный размах, дисперсия,

стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (V).

- Перечисление преимуществ и недостатков различных параметров рассеяния (вариабельности).
- Распознавание внутри- и междуобъектной вариабельности.

7. Теоретические распределения: нормальное распределение.

- Определение терминов: «вероятность», «условная вероятность».
- Распознавание различия между субъективным, частотным и априорным подходами к вычислению вероятности.
- Определение сложения и правила умножения вероятности.
- Определение терминов «случайная переменная», «распределение вероятности», «параметр», «статистический параметр» («показатель»), «функция плотности вероятности».
- Различие дискретного и непрерывного распределения вероятности и перечисление свойства каждого из этих распределений вероятности.
- Перечисление свойств нормального и стандартного нормального распределения вероятности.
- Определение стандартизированного нормального отклонения (SND).

8. Теоретические распределения: другие распределения.

- Перечисление важнейших свойств t -распределения Стьюдента, χ^2 распределения Пирсона, F -распределения Фишера–Снедекора и логнормального распределения вероятностей.
- Объяснение, когда каждое из этих распределений вероятности наиболее полезно.
- Перечисление важнейших свойств биномиального распределения и распределения Пуассона.
- Объяснение, когда наиболее полезны биномиальное распределение и распределение Пуассона.

9. Преобразования.

- Описание ситуаций, в которых преобразование данных может быть полезным.
- Объяснение, как преобразовать набор данных.
- Объяснение, когда применять и что достигается логарифмированием, извлечением квадратного корня, получением обратной величины, возведением в квадрат и логит-преобразованием.
- Описание, как интерпретировать итоговые результаты, полученные с помощью логарифмирования данных, после их обращения к оригинальной шкале.

10. Выборки и выборочные распределения.

- Объяснение, что подразумевается под статистическим выводом и ошибкой выборочного обследования.
- Объяснение, как получить репрезентативную выборку.
- Различие между точечной и интервальной оценками статистического параметра.
- Перечисление свойств выборочного распределения среднего значения (величины).
- Перечисление свойств выборочного распределения пропорции (доли).
- Объяснение, что подразумевается под стандартной ошибкой.

- Объяснение соотношения между стандартной ошибкой среднего значения (SEM) и стандартным отклонением (SD).
 - Различие в использовании SEM и SD.
- 11. Доверительный интервал.**
- Интерпретация доверительного интервала (ДИ; CI).
 - Вычисление доверительного интервала для среднего значения.
 - Вычисление доверительного интервала для пропорции (доли).
 - Объяснение термина «степени свободы».
 - Объяснение, для чего используются методы бутстреп и «складного ножа» (bootstrapping и jackknifing).
- 12. План исследования I.**
- Понимание различия между экспериментальными и наблюдательными исследованиями и между перекрестным (поперечным) и продольным (лонгитюдным) исследованиями.
 - Объяснение того, что означает единица наблюдения.
 - Объяснение терминов «контрольная группа», «эпидемиологическое исследование», «кластер», «рандомизированное исследование», «экологическое исследование», «мультицентровое исследование», «опрос», «перепись».
 - Перечисление критериев, для того чтобы оценить причинную связь в наблюдательных исследованиях.
 - Описание течения времени в перекрестном исследовании, повторном перекрестном исследовании, когортном, исследовании «случай–контроль» и экспериментальном исследовании.
 - Перечисление типичного использования этих различных типов исследования.
 - Различие распространенности (prevalence) и инцидентности (incidence).
- 13. План исследования II.**
- Понимание, как увеличить точность оценки.
 - Объяснение принципов формирования блоков (стратификации).
 - Различие параллельного и перекрестного дизайна.
 - Описание свойств, особенностей факторного эксперимента.
 - Объяснение, что означает взаимодействие между факторами.
 - Объяснение следующих терминов: «конечная точка исследования», «суррогатный маркер», «смешанная конечная точка».
- 14. Клинические испытания.**
- Определение термина «клиническое испытание» и отличие I/II фаз исследований от III фазы.
 - Объяснение важности контроля лечения и различия положительных и отрицательных средств управления.
 - Объяснение смысла плацебо.
 - Различие основных и вторичных конечных точек исследования.
 - Объяснение важности рандомизации формирования пациентов в группы наблюдения и описание разных форм рандомизации.
 - Объяснение, почему важно использовать процедуры ослепления (маскирования).
- Различие процедур двойного и одинарного ослепления (маскирования).
 - Обсуждение этических аспектов результатов рандомизированного контролируемого испытания (РКИ; RCT).
 - Объяснение принципов последовательного испытания.
 - Различие между анализом лечения и анализом в соответствии с назначенным лечением (ITT).
 - Описание содержания протокола исследования.
 - Применение рекомендаций группы CONSORT (CONSORT — CONSolidatedStandardsOfReportingTrials).
- 15. Когортное исследование.**
- Описание аспектов когортного исследования.
 - Различие фиксированных и динамических когорт.
 - Объяснение терминов «историческая когорта», «фактор риска», «эффект здорового участника», «клиническая когорта».
 - Перечисление преимуществ и недостатков когортного исследования.
 - Описание важных аспектов управления когортного исследования.
 - Вычисление и интерпретации относительного риска.
- 16. Исследование «случай–контроль».**
- Описание особенностей исследования «случай–контроль».
 - Различие между распространенностью и инцидентностью.
 - Описание, каким образом могут быть выбраны пациенты для групп в исследовании «случай–контроль».
 - Объяснение, как проанализировать несогласованные группы «случай–контроль» при вычислении и интерпретации отношения шансов.
 - Описание особенностей согласованного подбора групп «случай–контроль».
 - Объяснение, когда отношение шансов может использоваться в качестве оценки относительного риска.
 - Перечисление преимуществ и недостатков исследования «случай–контроль».
- 17. Проверка (тестирование) гипотез.**
- Определение терминов «нулевая гипотеза», «альтернативная гипотеза», «одно- и двусторонняя гипотеза», «статистический критерий», «*p*-значение», «уровень значимости».
 - Различие между частотами согласованных и парных подгрупп «случай–контроль».
 - Перечисление пяти шагов в проверке (тестировании) гипотез.
 - Объяснение, как использовать *p*-значение, чтобы принять или отклонить нулевую гипотезу.
 - Объяснение, что означает непараметрический тест (критерий) и когда такой тест (критерий) должен использоваться.
 - Объяснение, как может использоваться доверительный интервал для конкретного статистического параметра, чтобы протестировать (проверить) статистическую гипотезу.
 - Отличие между собой статистических гипотез со знаками «>», «=» и «≠».
 - Описание подходов, используемых при проверке статистических гипотез равенства и неравенства.

18. Ошибки в проверке (тестировании) гипотез.

- Объяснение, какой эффект проверяется с помощью гипотез.
- Различие ошибки первого и второго рода.
- Соотношение между ошибкой второго рода и мощностью статистического критерия.
- Перечисление факторов, влияющих на мощность статистического критерия.
- Объяснение, почему неуместно выполнять в исследовании тестирование множественных гипотез.
- Описание различных ситуаций, которые приводят к множественным сравнениям, в пределах набора данных, и объяснение, какие трудности сопряжены с множественными сравнениями и могут быть решены в каждой из таких ситуаций.
- Объяснение, что достигается *апостериорным* тестом.
- Описание в общих чертах метода Бонферрони (Bonferroni) при проверке (тестировании) гипотезы множественных сравнений.

19. Числовые данные: одиночная выборка.

- Объяснение смысла одновыборочного t -теста (t -критерия Стьюдента).
- Объяснение, как выполнить одновыборочный t -тест (t -критерий Стьюдента).
- Объяснение основного предположения при проведении оценки одновыборочного t -критерия и объяснение, как продолжить оценку, если это предположение не подтверждается.
- Объяснение, как применить соответствующий доверительный интервал, чтобы протестировать гипотезу о среднем значении.
- Объяснение знакового критерия.
- Объяснение, как вычисляется знаковый критерий.

20. Числовые данные: две взаимосвязанные группы.

- Описание различных условий, при которых две группы данных оказываются связанными.
- Объяснение основной причины использования парного t -теста.
- Объяснение, как выполняется парный t -тест.
- Объяснение основных предположений парного t -теста и объяснение, как продолжить анализ, если эти предположения не выполняются.
- Объяснение основного принципа критерия Вилкоксона знаковых рангов.
- Объяснение, как выполнить ранговый тест Вилкоксона знаковых рангов.

21. Числовые данные: две несвязанные группы.

- Объяснение основных принципов непарного двухвыборочного t -теста (критерия).
- Объяснение, как выполнить непарный t -тест.
- Перечисление основных условий реализации непарного t -теста с их проверкой и продолжение анализа, если условия не выполнены.
- Использование соответствующих доверительных интервалов, чтобы протестировать гипотезу о различии между двумя средними.
- Объяснение основного принципа теста (критерия) Вилкоксона ранговых сумм.
- Объяснение, как выполняется тест ранговых сумм Вилкоксона.
- Объяснение соотношения между тестом ранговых сумм Вилкоксона и U -тестом Манна–Уитни.

22. Числовые данные: более двух групп.

- Объяснение однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).
- Объяснение, как выполняется однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.
- Объяснение, почему *апостериорный* метод сравнения групп должен использоваться, если однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) приводит к статистически значимому результату, и некоторые методы таких сравнений.
- Перечисление основных условий корректного использования однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и объяснение, как проверить эти условия корректности и как продолжить анализ, если данные условия не выполняются.
- Объяснение принципа теста (критерия) Краскела–Уоллиса.
- Объяснение выполнения теста (критерия) Краскела–Уоллиса.

23. Категоризованные (качественные) данные: единственная пропорция (доля).

- Объяснение принципа теста, основанного на нормальном распределении, который может использоваться, чтобы исследовать, равна ли эта пропорция (доля) в популяции конкретному значению.
- Объяснение выполнения данного теста.
- Объяснение, почему поправка на непрерывность (поправка Йейтса) должна использоваться в этом тесте.
- Объяснение, как можно использовать критерий знаков, чтобы протестировать гипотезу о пропорциях (долях).
- Объяснение, как вычисляется критерий знаков, чтобы протестировать гипотезу о пропорциях (долях).

24. Категоризованные (качественные) данные: две пропорции (доли).

- Объяснение следующих терминов: «таблица сопряженности», «частота в ячейке таблицы», «суммарные частоты по строкам и столбцам», «общая частота», «фактическая частота», «ожидаемая частота».
- Объяснение основного принципа вычисления критерия Пирсона χ^2 , чтобы сравнить пропорции (доли) в двух независимых группах.
- Объяснение, как вычисляется критерий Пирсона χ^2 , чтобы сравнить две независимые пропорции (доли).
- Вычисление доверительного интервала для разницы двух пропорций в двух несвязанных группах.
- Базовое условие критерия Пирсона χ^2 для сравнения пропорций; каким образом продолжить анализ, если это условие не выполняется.
- Описание обстоятельств, при которых может обнаруживаться парадокс Симпсона, и объяснение, что может быть сделано, чтобы избежать этого.
- Объяснение основного принципа вычисления критерия Мак–Немара, чтобы сравнить пропорции (доли) в двух взаимосвязанных группах.
- Объяснение вычисления критерия Мак–Немара.
- Вычисление доверительного интервала для разности двух пропорций (долей) в парных группах и использование доверительного интервала для их сравнения.

25. Категоризованные (качественные) данные: более двух градаций (уровней).

- Описание $r \times c$ таблицы сопряженности.
- Объяснение основного принципа вычисления критерия Пирсона χ^2 , чтобы оценить зависимость между одной переменной с r категориями (градациями) и другой переменной, имеющей c категорий (градаций).
- Объяснение вычисления критерия Пирсона χ^2 , чтобы оценить зависимость между двумя качественными переменными, используя данные, представленные в таблице сопряженности $r \times c$.
- Объяснение основного условия вычисления критерия Пирсона χ^2 и объяснение, как продолжить анализ, если это условие не выполняется.
- Объяснение основного принципа вычисления критерия Пирсона χ^2 для упорядоченных градаций в таблице сопряженности $2 \times k$.
- Объяснение вычисления критерия Пирсона χ^2 для упорядоченных градаций в таблице сопряженности $2 \times k$.

26. Корреляции.

- Описание двумерной диаграммы рассеяния.
- Определение процедуры вычисления коэффициента корреляции Пирсона и перечисление его свойств.
- Объяснение, когда неуместно вычислять коэффициент корреляции Пирсона, анализируя взаимосвязь между двумя переменными.
- Объяснение, как протестировать нулевую гипотезу о том, что генеральный (популяционный) коэффициент корреляции Пирсона равен нулю.
- Вычисление 95% доверительного интервала для коэффициента корреляции Пирсона.
- Описание смыслового содержания квадрата коэффициента корреляции Пирсона.
- Объяснение, когда и как вычисляется коэффициент порядковой (ранговой) корреляции Спирмена.
- Перечисление свойств коэффициента порядковой (ранговой) корреляции Спирмена.

27. Теория линейной регрессии.

- Объяснение терминов, используемых в регрессионном анализе: «зависимая переменная», «объясняющая переменная (предиктор)», «коэффициент регрессии», «свободный член» (Intercept), «угловой коэффициент», «ошибки».
- Определение простейшей регрессии с одним предиктором и интерпретации коэффициентов уравнения регрессии.
- Объяснение метода наименьших квадратов (МНК).
- Перечисление основных условий для корректного использования метода линейной регрессии.
- Описание содержания таблицы однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), полученной для линейного регрессионного анализа.
- Объяснение, как использовать таблицу ANOVA, чтобы оценить, насколько хорошо линия регрессии согласована с исходными данными, и протестировать нулевую гипотезу о том, что истинный наклон линии регрессии равен нулю.
- Объяснение, что обозначается регрессией к средним значениям.

28. Выполнение линейного регрессионного анализа.

- Объяснение, как использовать ошибки, чтобы проверить основное условие линейного регрессионного анализа.
- Объяснение, как продолжить регрессионный анализ, если одно или более условий его корректного использования не выполняются.
- Определение терминов «выбросы» (аномальные значения) и «точка влияния» и объяснение, как поступать с ними.
- Объяснение, как оценить качество согласия модели регрессии с реальными данными.
- Вычисление 95% доверительного интервала для углового коэффициента линии регрессии.
- Описание двух методов тестирования нулевой гипотезы о том, что истинный угловой коэффициент регрессии равен нулю.
- Объяснение, как использовать линию регрессии для прогноза.
- Объяснение в регрессионном анализе процедуры центрирования и масштабирования объясняющей переменной (предиктора).
- Объяснение, что достигается с помощью центрирования и масштабирования.

29. Множественная линейная регрессия.

- Объяснение терминов «предиктор», «отдельные коэффициенты регрессии», «коллинеарность».
 - Определение уравнения множественной линейной регрессии и интерпретации его коэффициентов.
 - Приведение трех основных причин для выполнения множественного регрессионного анализа.
 - Объяснение, как создать фиктивные переменные, чтобы использовать номинальный и порядковый предикторы, имеющие более двух градаций (уровней), которые будут включены в уравнение.
 - Объяснение содержания качественного предиктора, когда используемые модели содержат такие переменные.
 - Описание, каким образом множественный регрессионный анализ может быть использован в формате ковариационного анализа.
 - Формулировка эмпирического правила для выбора максимального количества объясняющих переменных (предикторов) во множественном уравнении регрессии.
 - Использование компьютерных результатов регрессионного анализа, чтобы оценить качество соответствия модели реальным данным, и тестирование нулевых гипотез, что все коэффициенты регрессии равны нулю или отдельные регрессионные коэффициенты равны нулю.
 - Объяснение важности разностей фактических и предсказанных значений (ошибок), удаленности предсказанных значений и расстояния Кука в идентификации выбросов и влиятельных точек.
- ## 30. Бинарные исходы и логистическая регрессия.
- Объясните, почему множественный линейный регрессионный анализ не может использоваться для бинарной результирующей переменной.
 - Определение логит-отношения.
 - Определение множественного уравнения логистической регрессии.

- Интерпретации экспоненты коэффициента логистической регрессии.
- Вычисление с помощью уравнения логистической регрессии вероятности того, что у определенного пациента будет интересующий нас исход.
- Описание двух способов оценки статистической значимости коэффициента логистической регрессии.
- Описание различных способов проверки пригодности модели при оценке прогнозирующей эффективности и исследовании основных условий корректности логистической регрессии.
- Объяснение, когда отношение шансов больше и когда меньше относительного риска.
- Объяснение использования следующих типов логистической регрессии: мультиномиальная, порядковая, условная.

31. Интенсивности и пуассоновская регрессия.

- Определение интенсивности и описание ее функций.
- Отличие между интенсивностью и риском и между уровнем инцидентности и уровнем смертности.
- Определение относительного уровня и описание относительного риска.
- Объяснение, когда уместно использовать регрессию Пуассона.
- Определение уравнения регрессии Пуассона и интерпретации экспоненты коэффициента регрессии Пуассона.
- Вычисление с помощью уравнения пуассоновской регрессии интенсивности события для конкретного пациента.
- Объяснение использования смещения (отсечки) в регрессионном анализе Пуассона.
- Объяснение, как выполнять регрессионный анализ Пуассона со (1) сгруппированными данными и с (2) переменными, изменяющимися в течение времени.
- Объяснения смысла и последствий пуассоновской экстрадисперсии.
- Объяснение, как идентифицировать пуассоновскую экстрадисперсию в регрессионном анализе Пуассона.

32. Обобщенные линейные модели.

- Определение уравнения обобщенной линейной модели (ОЛМ).
- Объяснение терминов «функция связи» и «связь идентификационных данных».
- Определение функции связи для моделей логистической регрессии и регрессии Пуассона.
- Объяснение термина «вероятность» и «оценка максимального правдоподобия» (ОМП).
- Объяснение терминов: «насыщенная модель», «отношение правдоподобия».
- Объяснение, как величина отношения правдоподобия (ОП) или значения показателя $2 \times \log$ (правдоподобие) могут быть использованы для:
 - оценивания степени адекватности подгонки модели;
 - сравнения двух моделей, когда одна из них включена в другую;
 - оценки, связывались ли все параметры с предикторами из простой модели (т.е. модели по критерию χ^2).

33. Объясняющие переменные (предикторы) в статистических моделях.

- Объяснение, как протестировать значение номинального предиктора в статистической модели, когда у такой переменной более двух градаций (уровней).
- Описание двух способов включения порядкового предиктора в модель, когда у предиктора число градаций (уровней) более двух градаций, и объяснение преимуществ и недостатков каждого подхода; объяснение, как каждый подход может использоваться, чтобы протестировать модель на линейную тенденцию.
- Объяснение, как проверять линейность зависимостей во множественной, пуассоновской и логистической регрессии.
- Описание трех способов оценок нелинейности регрессионных моделей.
- Объяснение, почему модель не должна быть переопределенной (иметь избыточное количество предикторов) и как избежать этого.
- Объяснение, когда уместно использовать автоматические процедуры выбора оптимальной комбинации предикторов.
- Описание базовых принципов различных автоматических процедур выбора предикторов.
- Объяснение, почему автоматические процедуры отбора должны использоваться с осмотрительностью.
- Объяснение влияния мультиколлинеарности предикторов.
- Объяснение, как протестировать наличие взаимосвязей предикторов в регрессионном анализе.
- Объяснение, как обнаружить мультиколлинеарность предикторов.

34. Смещения и конфаундинг¹.

- Объяснение, что означает термин «смещение».
- Объяснение, что обозначается смещением выборки, информационным смещением, смещением взаимодействия и публикационным смещением.
- Описание различных форм смещения, которые включают любое смещение выборки и отбора или информационное смещение.
- Объяснение, что обозначается как средовая, экологическая ошибка.
- Объяснение, что обозначается термином «конфаундинг» (влияние вмешивающихся факторов) и какие шаги могут быть сделаны, если вы имеете дело с конфаундингом в стадии планирования исследования.
- Описание различных действий с конфаундингом в аналитической стадии исследования.
- Объяснение значения метки склонности.
- Обсуждение преимуществ и недостатков различных действий с конфаундингом в аналитическом этапе.
- Объяснение, почему конфаундинг приводит к специфическому результату в нерандомизированном исследовании.

¹ Власов В. Систематические ошибки и вмешивающиеся факторы // Международный журнал медицинской практики. — 2007. — № 3. — URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/vlasov_2.htm; Эпидемиологический словарь / Под ред. Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. — 4-е изд. — URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/lib/books/epid_dict.pdf.

- Объяснение следующих терминов: «причинная траектория», «промежуточная переменная», «время-зависимый конфаундинг».

35. Проверка предположений (ограничений).

- Формулировка двух тестов и описание двух схем, которые могут использоваться для оценки, имеют ли анализируемые данные нормальное распределение.
- Объяснение терминов гомогенности и гетерогенности (однородности и неоднородности) дисперсий.
- Формулировка двух тестов (критериев), которые могут использоваться, чтобы оценить равенство двух или более дисперсий.
- Объяснение, как вычислить F -критерий, равный отношению дисперсий, чтобы сравнивать две генеральные дисперсии.
- Объяснение, как продолжить анализ, если предположения в предложенном анализе не выполнены.
- Объяснение, что имеется в виду под устойчивым анализом.
- Объяснение, что имеется в виду под анализом чувствительности.
- Обеспечение примеров различных анализов чувствительности.

36. Оценка объема выборки.

- Объяснение, почему необходимо оценить оптимальный объем выборки для предложенного исследования.
- Определение величины, которые влияют на оценку объема выборки, и описание их эффектов в этом.
- Назвать пять подходов к оценке оптимального объема выборки для исследования.
- Объяснение, как информация от предварительного исследования может быть использована для коррекции оценки оптимального объема выборки.
- Объяснение, как использовать номограмму Альтмана (приложение Б), чтобы оценить оптимальный объем выборки для предложенного t -теста Стьюдента (непарного и парного) и критерия Пирсона χ^2 .
- Объяснение, как использовать формулу Лера для оценки объема выборки при сравнении двух средних и двух долей (пропорций) в независимых группах.
- Запись типичных формулировок, включающих упоминание мощности статистического критерия.
- Объяснение, как скорректировать объем выборки с учетом ожидаемых потерь наблюдений, чтобы исследовать группы различных размеров и требований.
- Объяснение, как увеличить мощность статистического критерия для фиксированного объема выборки.

37. Представление результатов.

- Объяснение, как описывать числовые результаты.
- Описание важных свойств и возможностей хороших таблиц и схем.
- Объяснение, как описать результаты проверки статистической гипотезы (теста).
- Объяснение, как описывать результаты регрессионного анализа.
- Указания, как следует описывать комплексные статистические анализы.
- Определение положений и рекомендаций по описанию различных типов исследования.

38. Диагностические инструменты.

- Различие диагностического теста и скрининг-теста и объяснение, когда используется каждый из них.
- Определять референтный интервал и объяснять, как он используется.
- Описание двух способов, которыми может быть вычислен референтный интервал.
- Определять термины для результатов: истинно положительный, ложноположительный, истинно отрицательный, ложноотрицательный.
- Оценка (с 95% доверительным интервалом) и интерпретация следующих терминов: «распространенность», «чувствительность», «специфичность», «прогностичность положительного результата», «прогностичность отрицательного результата».
- Концепция кривой операционной характеристики ROC.
- Объяснение, как кривая ROC может использоваться, чтобы выбрать оптимальную точку разделения для диагностического теста.
- Объяснение, как площадь под ROC-кривой может использоваться для оценки возможности диагностического теста различать между собой пациентов больных и здоровых и сравнения двух диагностических тестов.
- Вычисление и интерпретация отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата испытаний, если известны чувствительность и специфичность теста.

39. Оценки согласия.

- Различие между измерительной изменчивостью и ошибкой измерения.
- Различие систематической и случайной ошибок.
- Различие воспроизводимости и сходимости.
- Вычисление и интерпретация показателя каппа Кохена для оценки согласованности между парными категориальными откликами (результатами).
- Объяснение, что такое взвешенный каппа Кохена и когда может быть определен этот показатель.
- Объяснение, как протестировать систематический эффект, сравнивая пары числовых откликов (результатов).
- Объяснение, как провести анализ Блэнда–Альтмана¹, чтобы оценить согласованность между парными числовыми откликами (результатами), и интерпретация пределов согласованности.
- Объяснение, как вычислить и интерпретировать коэффициент воспроизводимости/сходимости Британского института стандартов.
- Объяснение, как вычислить и интерпретировать внутриклассовый коэффициент корреляции Лина, как коэффициент корреляции соответствия (конкордации) в методе сравнения исследований.
- Объяснение, почему неуместно вычислять коэффициент корреляции Пирсона, чтобы оценить сопоставление (конкордацию) между числовыми парами откликов (результатов).

40. Доказательная медицина.

- Определение термина «доказательная медицина».
- Описание иерархии доказательств, ассоциированных с различными дизайнами исследования.

¹ См. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Bland–Altman_plot.

- Перечисление шести шагов, включенных в реализацию доказательной медицины, чтобы оценить эффективность нового лечения, и описание важных функций каждого шага.
 - Объяснение термина «число лиц, подвергаемых лечению, для достижения одного полезного исхода» (ЧПЛП, ЧБНЛ, NNT).
 - Объяснение, как вычислять величину ЧПЛП.
 - Объяснение, как оценить величину результативности, если исход наблюдения является бинарной переменной.
 - Объяснение, как оценить величину результативности, если исход наблюдения является числовой переменной.
 - Объяснение, как определить, являются ли результаты исследования существенными.
- 41. Методы для сгруппированных данных.**
- Описание, с примерами, сгруппированных данных с двухуровневой структурой.
 - Описание, как такие данные могут быть отображены графически.
 - Описание эффекта игнорирования повторных измерений в статистическом анализе.
 - Объяснение, как могут использоваться суммарные, обобщающие измерения, чтобы сравнивать группы с повторными измерениями.
 - Назвать два других метода, которые подходят для сравнения групп из повторных измерений.
 - Объяснение, почему двухвыборочный *t*-тест не соответствует для анализа таких данных.
- 42. Регрессионные методы для сгруппированных данных.**
- Обрисовать в общих чертах следующие подходы к анализу сгруппированных данных двухуровневой структуры: совокупный анализ уровня, анализ с использованием устойчивой, робастной стандартной ошибки, с использованием случайных эффектов (иерархическая, многоуровневая, смешанная, определенной группы, межгрупповая) модель, обобщенные оценки уравнений.
 - Перечислить преимущества и недостатки каждого подхода.
 - Различать случайные пересечения (свободные члены) и случайные регрессионные коэффициенты (угловые коэффициенты).
 - Объяснение, как вычислить и интерпретировать внутригрупповую корреляцию, чтобы оценить эффект группирования как случайный эффект модели.
 - Объяснение, как использовать тест отношения правдоподобия, чтобы оценить эффект группирования.
- 43. Систематизированные обзоры и метаанализ.**
- Дать определение термину «систематизированный обзор», объяснить, что им достигается.
 - Опишите Кокрановское сотрудничество.
 - Дать определение термину «метаанализ» и перечислить его преимущества и недостатки.
 - Перечислите 4 этапа в выполнении метаанализа.
 - Различать статистическую и клиническую неоднородность (гетерогенность).
 - Объяснение, как протестировать гипотезу статистической однородности.
 - Объяснение, как оценить средний значимый эффект в метаанализе, если есть доказательство статистической неоднородности.
- Объяснить термины: «фиксированные эффекты метаанализа», «случайные эффекты метаанализа», «метарегрессия».
 - Различие форест-графика и воронкообразного графика.
 - Описание способов выполнения анализа чувствительности после выполнения метаанализа.
- 44. Анализ выживаемости.**
- Объяснение необходимости использования специальных методов, для того чтобы проанализировать данные выживаемости.
 - Отличие между терминами «право-цензурированные» и «лево-цензурированные» данные.
 - Описание кривой выживаемости.
 - Различие между методом Каплана–Мейера и таблицей выживаемости при оценке вероятностей выживания.
 - Объяснение сути лог-рангового теста в анализе выживаемости.
 - Объяснение принципа регрессионной модели Кокса пропорционального риска.
 - Объяснение, как оценить отношение рисков в регрессионной модели пропорционального риска Кокса и как интерпретировать эту оценку.
 - Перечисление других регрессионных моделей, которые также могут использоваться для описания данных выживаемости.
 - Объяснение проблем, связанных с информативным цензурированием и конкурирующими рисками.
- 45. Байесовские методы.**
- Объяснение, в чем заключается содержание частотного подхода к вероятности.
 - Объяснение недостатков частотного подхода к вероятности.
 - Объяснение принципов байесовского анализа.
 - Перечисление недостатков байесовского подхода.
 - Объяснение терминов: «условная вероятность», «априорная вероятность», «апостериорная вероятность», «отношение правдоподобия».
 - Отобразить теорему Байеса в виде отношения шансов.
 - Объяснение, как использовать номограмму Фагана, чтобы интерпретировать диагностический тест в байесовской структуре.
- 46. Развитие прогностических меток.**
- Определение термина «прогностическая метка».
 - Различие прогностического индекса и метки риска.
 - Описание в общих чертах различных способов получения прогностических меток.
 - Перечисление требуемых функций хорошей прогностической метки.
 - Объяснение, что обозначает суммарная точность оценки.
 - Описание, как можно использовать таблицу переклассификации и среднюю метку Бриера¹, чтобы оценить точность общей оценки.

¹ См. *Brier G.W.* Verification of forecasts expressed in terms of probability // *Monthly Weather Review*. — 1950. — Vol. 78. — P. 1–3.
http://en.wikipedia.org/wiki/Brier_score.
<http://empslocal.ex.ac.uk/people/staff/dbs202/publications/2008/stephenson-brier.pdf>.
http://www.esrl.noaa.gov/psd/people/tom.hamill/Skill_overforecast_hamill_NCAR2010.pdf.

- Объяснение смысла оценки прогностической метки для различения между теми, у кого происходит, и теми, у кого не происходит изучаемое событие.
- Описание классификации пациентов прогностической меткой, изображая ROC-кривую¹ и вычисляя статистику Харрелла², используя которые каждый может оценить возможность прогностической метки различать тех, у кого наблюдается изучаемое событие, и тех, у кого оно не происходит.
- Объяснение, что означает корректная калибровка прогностической метки.
- Описание, как может быть использован критерий согласия Хосмера–Лемешова, чтобы оценить, правильно ли калибрована прогностическая метка.
- Объяснение, что означает трансмобильность прогностической метки.
- Описание различных методов внутренней и внешней проверки валидности прогностической метки.

¹ См. <http://www.biometrika.tomsk.ru/ROC-analysis.pdf>; http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_4.htm/

² См. <http://kc.vanderbilt.edu/site/people/10515/harrell-frank.aspx>; *Harrell F.E., Lee K.L., Mark D.B.* Tutorial in Biostatistics: Multivariable prognostic models // *Statistics in Medicine*. — 1996. — Vol. 15. — P. 361–387; <http://www.lerner.ccf.org/qhs/outcomes/documents/pencina.pdf>; <http://kc.vanderbilt.edu/site/newsandevents/podcastandvideo/page.aspx?id=3407>.

Предметный указатель

- А**
- 2×log (правдоподобие) 110
 - Альтернатива пуассоновской регрессии 107
 - Альтернативная гипотеза 62
 - Анализ
 - агрегированных уровней 146
 - выживаемости 22, 154
 - ковариационный 97
 - когортных исследований 57
 - однофакторный дисперсионный 77
 - несогласованных исследований
 - «случай-контроль» 60
 - пролеченных 55
 - повторных измерений дисперсионный 144
 - промежуточный 52
 - регрессии Пуассона 106
 - согласованных исследований
 - «случай-контроль» 61
 - Анализы сложные 130
 - Аномальные значения 28, 93
 - Антилогарифм 69
 - Апостериорная вероятность 158
 - Апостериорные шансы заболевания 158
 - Априорная вероятность 158
- Б**
- Байесовский подход 158
 - Байесовские методы 158
 - Безразмерные β -коэффициенты 96
 - Бинарная переменная 96
 - Бинарные исходы 100
 - Биометрика 12, 205
 - Блокирование 50
 - Большие таблицы сопряженности 85
 - Бутстреппинг 45
- В**
- Вариабельность
 - наблюдений 65, 125
 - измерения 136
 - Вариация
 - остатков 77
 - необъясненная 77, 187
 - Величина
 - коэффициента корреляции 88
 - предсказанная 93
 - Вероятность
 - апостериорная 158
 - априорная 158
 - условная 158
 - Взаимодействие между факторами 51
 - Влиятельное наблюдение 93
 - Выбор
 - автоматический предикторов 113
 - контроля 59
 - независимых переменных 97
 - предикторов 113
 - Выборка 187
 - квотированная 42
 - наблюдений 138
 - представительная 42
 - приемлемая 42
 - репрезентативная 42
 - рандомизированная 42
 - систематическая 42
 - случайная 42, 197
 - Выборочное распределение пропорций 43
 - среднего 42
 - Выброс 34, 93, 97
- Г**
- Генеральный
 - коэффициент корреляции 88
 - параметр 42
 - угловой коэффициент 92
 - Гетерогенность
 - дисперсии 122
 - клиническая 152
 - Гипотеза нулевая 62, 85, 110
 - Гистограмма 102
 - Гомогенность дисперсии 122
 - Гомоскедастичность 122
 - График
 - двумерный 91, 93
 - нормальный 123
 - остатков 93
 - рассеяния 88
 - «стебель и листья» 31
 - точечный 31, 79
 - «ящик с усами» 31, 34
 - Box-plot 31
 - Границы
 - доверительные 44
 - Группы
 - две связанные 71
 - независимые 82, 127
 - связанные 83
- Д**
- Данные
 - качественные 85
 - парные 71
 - цензурированные 25, 154
 - Диагностика регрессии 110
 - Дисперсия 34, 39
 - внутригрупповая 77
 - выборочная 42
 - межгрупповая 77
 - остатков 77
 - равная 147
 - Дисперсии
 - неравные 78
 - равные 40

З

- Зависимость 152
 - «доза-эффект» 48
- Знак коэффициента корреляции 88
- Значения прогностические 133

И

- Идентификация
 - выбросов 31
 - факторов риска 60
- Изменения
 - внутрисубъективные 35
 - межсубъективные 35
- Индекс надежности 137
- Инструменты
 - диагностические 132
- Интенсивность 105
- Интервал
 - доверительный 44
 - для пропорции 44, 46
 - для среднего 46
 - изменения 34
 - референтный 34, 132
- Интерпретация доверительного интервала 68
- Инцидентность
 - относительная 105
- Использование точек разделения 133
- Испытание дважды слепое 55
- Испытания
 - клинические 52
 - рандомизированные контролируемые 54
 - экспериментальные 47
- Исследование
 - когортное 47, 56
 - лонгитюдное 48–49
 - перекрестное 48
 - повторное перекрестное 49
 - типа «случай-контроль» 47, 59
 - углового коэффициента 93

К

- Каппа Кохена 136
- Качество согласия 92
- Квадраты обычные наименьшие 109
- Квартиль 16
- Квантили распределения 115
- Кластер 47
- Ковариата 96
- Когорта фиксированная 56
- Когорты
 - исторические 56
 - клинические 58
- Коллинеарность 115
- Комитет этический 55
- Контроль
 - отрицательный 52
 - положительный 52
- Конфаундинг 115
- Корреляция 88
- Коэффициент
 - детерминации 94

- корреляции внутригрупповой 147
- корреляции внутриклассовой 147
- корреляции Пирсона 88
- ранговый корреляционный Спирмена 89
- регрессии 129
 - регрессионный 143
- Пуассона 20
- угловой 91

Кривые

- выживаемости 154
- Каплана-Мейера 154
- операционной характеристики 134
- сигмовидная кривая 41

Критерий

- включения и исключения 55
- знаковых рангов Вилкоксона 68, 71
- знаковый 68, 80
- Колмогорова-Смирнова 122
- Краскела-Уоллиса 78
- Левене 122
- логранговый 155
- Макнемара 84
- Манна-Уитни 188
- одной пропорции 80
- односторонний 62
- отношения дисперсий 122
- проверки гипотез 89
- Хи-квадрат Пирсона 82, 85
- Шапиро-Уилка 122

Критерии непараметрические (свободные от распределения) 63

Л

Лечение

- контрольное 52
- со сравнением 52

Линеаризация 40

Линейность 40

Линия

- линейной регрессии 93
- парной регрессии 91

Логарифм 69

Логит 41

М

Маскирование 55

Медиана 31, 68

Медицина

- доказательная 140, 150

Метаанализ 150

Метод

- максимального правдоподобия 100
- наименьших квадратов 91
- для сгруппированных данных 143
- наименьших квадратов 91

Методы

- анализа корректные 143
- анализа неподходящие 143
- байесовские 158
- выживаемости 154
- графические 155
- для сгруппированных данных 143

- ранговые 63
- регрессионные 144
 - для сгруппированных данных 146
- статистические 53
- Метка Бриера 162
- Мода 16
- Модели
 - линейные обобщенные 109
 - неустойчивости 156
 - специфические 146
 - случайных эффектов 146
- Модель
 - Вейбулла 156
 - Гомпертца 156
 - Кокса регрессионная 155
 - переопределенная 110
 - регрессионная пропорциональных рисков Кокса 103
 - регрессии Пуассона 106
 - случайного пересечения 147
 - случайных наклонов 147
 - экспоненциальной 156
- Мощность критерия 65
- Мультиколлинеарность 100
- Н**
- Надежность 136
- Недостатки
 - байесовских методов 159
 - исследований «случай-контроль» 61
 - когортных исследований 57
- Номограмма Альтмана 126
- Нормализация 40–41
- О**
- Обеспечение компьютерное программное 126
- Обзоры систематические 150
- Обработка пропущенных данных 28
- Объем
 - выборки 50
 - испытания 55
- Определение гипотезы
 - альтернативной 62
 - нулевой 62
- Ослепление 55
- Отклонение 110
 - стандартное 35
- Отклонения от протокола 55
- Отношение
 - оценочное шансов 60
 - правдоподобия 134
 - рисков заболевания 155
- Отображение данных 143
 - выживаемости 154
- Отсечка 106
- Оценка 42
 - адекватности подгонки 109
 - дисперсии остатков 92
 - допущения линейности 112
 - интервальная 44
 - качества согласия 93, 97
 - максимального правдоподобия 109
 - надежности 132
 - несмещенная 42
 - относительного риска 103
 - прогнозной эффективности 101
 - согласия 136
 - средних разностей 138
 - уравнений обобщенные 148
 - эффекта группирования 147
- Оценки точечные 42
- Ошибка
 - 1-го рода 65
 - 2-го рода 65
 - при проверке гипотез 65
 - стандартная среднего 42
 - большая 43
 - небольшая 43
- Ошибки устойчивые стандартные 146
- П**
- Параметр 42
- Переменная
 - дихотомическая 96
 - категориальная зависимая 103
 - независимая 100
 - номинальная 96
- Переменные
 - индикаторные 96
 - искусственные 130
 - качественные независимые 96
 - объясняющие 112, 155
- Пересечение 91, 147
- Период размыва 51
- План
 - исследования 47
 - с перекрытием 50
 - рандомизированный полностью 50
- Планы
 - особенные исследования 50
 - параллельные исследования 50
 - факторные 51
- Плацебо 52
- Повторности 50
- Повторность
 - измерений 194
 - в дисперсионном анализе 194
- Повторяемость 136
- Подход
 - статистический 150
 - частотный 158
- Получение
 - p*-значения 62
 - статистики критерия 62
- Поправка Йэйтса на непрерывность 82
- Популяция 42
- Последовательное включение предикторов 113
- Пошаговый отбор 97
 - предикторов 113
- Правдоподобие 109
 - максимальное 106
 - частное 155
- Пределы согласия 195

- Предиктор 96
 порядковый 97
 Предикторы
 номинальные 112
 ординальные 112
 числовые 112
 Представление результатов 129
 в статье 129
 Преимущества
 исследований «случай-контроль» 61
 когортных исследований 57
 Преобразование
 Бокса-Кокса 106
 квадратичное 41
 логарифмическое 40
 логистическое 41
 обратное 41
 Преобразования 40
 типичные 40
 Применение
 линии регрессии для прогноза 94
 p-значения 62
 суммарных измерений 143
 Принятие неправильного решения 65
 Проверка
 гипотез 62
 допущений 93, 122
 значимости 62
 множественных гипотез 66
 Проблемы этические 55
 Прогностичность отрицательного результата теста 133
 Пропорция одна 80
 Протокол 55
 Процедуры
 автоматического выбора предикторов 113
 с нелинейностью 113
 Процентили 34
 Процентиль 34
Р
 Различие в качестве 152
 Размах 28, 34
 интердецильный 34
 межквартильный 34
 нормальный 34
 референтный 34
 Размерность 35, 40
 Разность стандартизованная 125
 Рандомизация 52, 140
 кластерная (групповая) 54
 ограниченная 54
 Ранжирование независимых предикторов 96
 Распределение
 выборочных средних 42
 логнормальное 38
 нормальное 36
 Пуассона 39, 106
 случайное 52
 стандартное нормальное 37
 Расчет
 размера выборки 125
 референтных интервалов 132
 Регрессия
 к среднему 92
 логистическая 100
 множественная линейная 96
 мультиномиальная логистическая 103
 ординальная логистическая 103
 полиномиальная 113
 порядковая логистическая 103
 простая линейная 91
 пуассоновская 106
 условная логистическая 103
 Результаты
 регрессионного анализа 130
 числовые 129
 Риск
 относительный 57, 155
 оценочный заболевания 57
С
 Сверхдисперсия 107
 Словарь терминов 186
 Смещение 49
 возникающее вследствие ошибок памяти 61
 выбора 57
 оценки 55
 ошибки памяти 57
 публикационное 151
 распределения 52
 Согласие
 осведомленного больного 55
 Соотношение
 прямолинейное 91
 линейное 91
 Сотрудничество кохрановское 150
 Специфичность 132
 Сравнение
 выживаемости 155
 двух пропорций в независимых группах 127
 интенсивности риска 105
 отношения шансов 103
 средних в независимых группах 127
 Среднее
 арифметическое 32
 взвешенное 33
 геометрическое 33
 Стабилизация дисперсии 40
 Статистика
 Вальда 104
 отношения правдоподобия 110
 Харрелла 164
 Хосмер-Лемешов 164
 Степени свободы 38, 45
 Суммирующее выживание 155
 Суммы частные 82
 Сходимость 136
Т
 Таблица
 дисперсионного анализа 92
 сопряженности $r \times c$ 82
 2×2 82
 Таблицы статистические 165

- Теорема
 - Байеса 158
 - центральная предельная 42
- Теория линейной регрессии 91
- Тест
 - Барлетта 78
 - Вальда 101
 - золотого стандарта 132
 - Левене 78
 - Макнемара 191
 - Манна-Уитни 123, 191
- Тесты 132
 - диагностические
- Тестирование эквивалентности 63
- Точка процентная 44
- Точки влияния 93
- Требования CONSORT 54
- У**
- Уравнение логистической регрессии 100
- Уровень
 - значимости 65, 125
 - критический 63
- Уровни фактора 51
- Усреднение популяционное 149
- Ф**
- Фактор 17, 51
- Факторы связанные 65
- Фактор риска 17, 48, 49, 56
- Формулировка мощности 126
- Функция связи 109
- Х**
- Хи-квадрат
 - Вальда 104
 - для ковариат 107
 - для предикторов 101
 - Кохрана 152
 - критерий 199
 - распределения Пирсона 38
 - со степенью свободы 86
 - тест 156
- Ц**
- Цензурирование
 - административное 156
 - информативное 156
 - слева 154
 - справа 154
- Ч**
- Частота
 - заболеваемости 105
 - летальности 105
- Частоты ожидаемые 82
- Число вновь обнаруженных больных 59
- Член свободный 91
- Чувствительность 132
- Э**
- Эксперименты факторные 51
- Экстрадисперсия пуассоновская 107
- Эффект
 - в популяции 62
 - двухуровневый случайный 147
 - здорового участника 56
 - конфаундеров 119
 - лечения 121
 - модификаторов 58
 - мультипликативный 104
 - наименьший интересующий 125
 - систематический 137
 - трубы 137
- Эффекты главные 114
- Эффективность 150
 - лечения 52
 - прогнозная 101
- А**
- ANOVA 77
 - повторных измерений 144
 - однофакторный 78
- AUC 133
- AUROC 162
- С**
- CONSORT 54
- Ф**
- F*-критерий 122
 - в таблице ANOVA 97
 - Фишера 93
- И**
- Incidence 105
- Р**
- p*-значение 62
 - двустороннее 62
 - статистики Хосмер-Лемешов 164
- Т**
- t*-критерий
 - одновыборочный 68
 - отдельного коэффициента регрессии 97
 - парный 71
 - Стьюдента 40
 - непарный 74
 - двухвыборочный 74

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ

учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Учебное издание

Петри Авива

Сэбин Кэролайн

НАГЛЯДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТАТИСТИКА

Перевод с английского под редакцией **В.П. Леонова**

3-е издание, переработанное и дополненное

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*

Зав. редакцией *А.В. Андреева*

Менеджер проекта *Е.А. Власова*

Выпускающий редактор *И.М. Филленкова*

Корректоры *М.А. Шандренко, Е.И. Макеева*

Компьютерная верстка *С.В. Луценко*

Дизайн обложки *Н.Ю. Лён*

Технолог *Ю.В. Дмитриева*

Подписано в печать 10.03.2015. Формат 60×90 ¹/₈. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 27 усл. печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

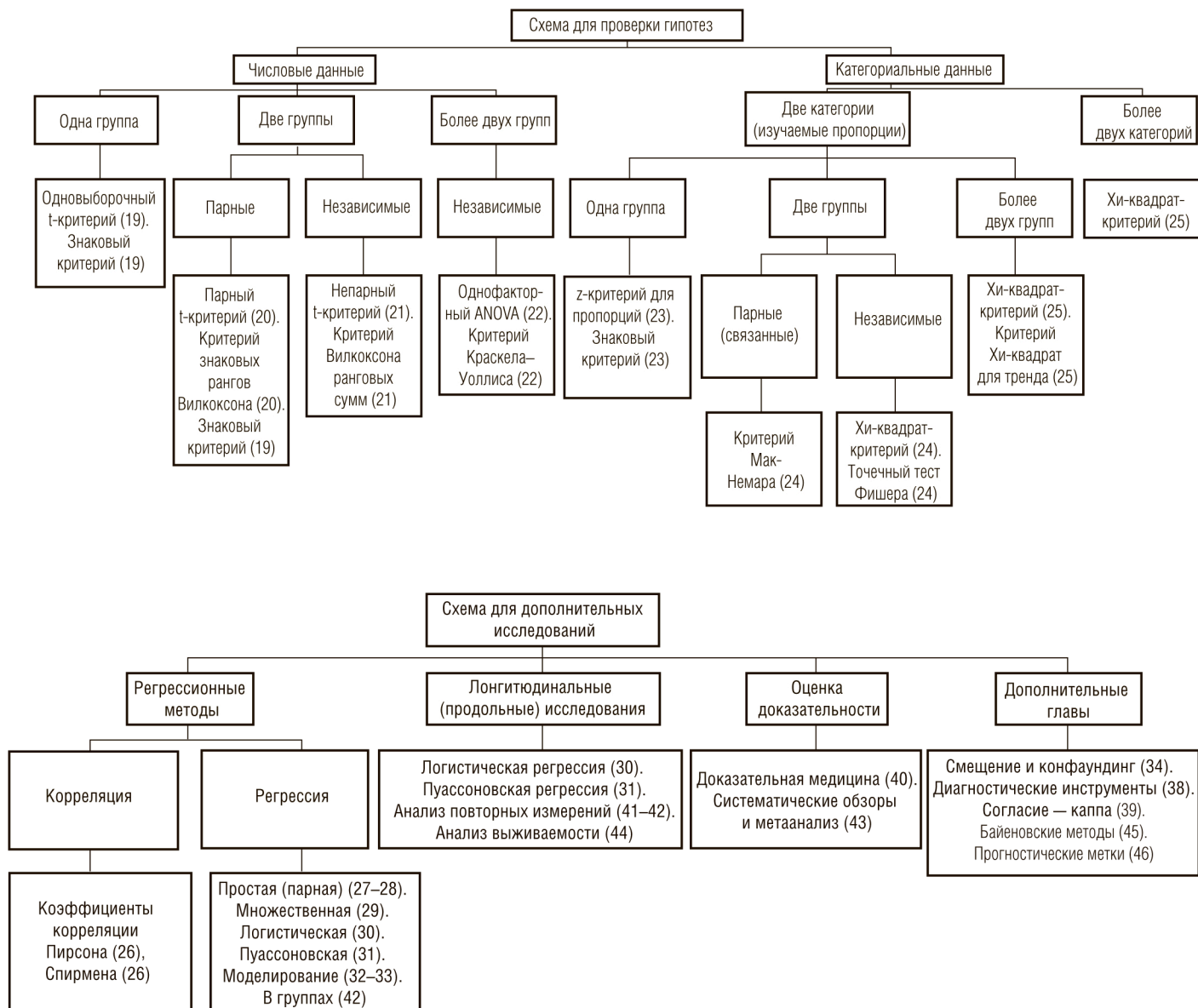
Отпечатано в ППП «Типография “Наука”».
121099, Москва, Шубинский пер., д. 6.

ISBN 978-5-9704-3373-7



9 785970 433737 >

СХЕМЫ, УКАЗЫВАЮЩИЕ СООТВЕТСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ В РАЗЛИЧНЫХ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАХ*



* Номера соответствующих глав приведены в скобках.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРИИ

- **Краткость:** основной материал по дисциплине в небольшом объеме
- **Наглядность:** множество примеров и иллюстраций
- **Эффективность:** студент готовится к экзамену на «отлично», а врач получает современное представление о предмете

Предыдущие издания оригинала этой книги были опубликованы в 2000, 2005 и 2009 гг. Третье издание книги, как и два предыдущих, имеет целью донести до читателя основные понятия и принципы медицинской статистики, которые достаточно широко используются зарубежными медиками и биологами. Книга содержит необходимую теоретическую часть, а также в доступной форме дает практическое описание того, как могут применяться статистические методы в реальных клинических исследованиях. Для освоения изложенного материала читателю необходимы не только знания по математике в объеме школьного курса. Требуется также понимание важности статистических методов анализа как надежного инструмента доказательной медицины, повышающего экономическую эффективность медицинских технологий. Ценность этой книги для медицинской науки определяется и проводимой в России реформой отечественной науки, в том числе реформой ВАК и системы научной аттестации.

Учебное пособие предназначено для студентов, аспирантов и докторантов медицинских вузов, биологических факультетов университетов, врачей, исследователей-клиницистов и всех, кто является сторонником доказательной медицины.

Посетите наш сайт в Интернете: www.geotar.ru



20 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



В серии
вышли книги:

Наглядная
биохимия

Наглядная
гастроэнтерология

Наглядная
иммунология

Наглядная
медицинская
генетика

Наглядная
нефрология

Наглядная
органическая
химия

Наглядная
педиатрия

Наглядная
фармакология

Наглядная
физиология

Наглядная ЭКГ

Наглядная
эндокринология

Наглядное
акушерство
и гинекология

Наглядные
инфекционные
болезни
и микробиология

Планируется
к выпуску
второе издание книги:

Наглядная
офтальмология