Харківський національний медичний університет



СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА,

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ’Я

(БІОСТАТИСТИКА)

Методичні вказівки

для студентів до практичного заняття

на тему ***«Скринінг. Методика оцінки ефективності скринінгових тестів»***

для підготовки студентів за спеціальністю:

– 222 «Медицина»,

– 228 «Педіатрія»,

– 221 «Стоматологія».

Харків

2018

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ’Я

ТА УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА,

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ’Я

(БІОСТАТИСТИКА)

Методичні вказівки

для студентів до практичного заняття

на тему ***«Скринінг. Методика оцінки ефективності скринінгових тестів»***

для підготовки студентів за спеціальністю:

– 222 «Медицина»,

– 228 «Педіатрія»,

– 221 «Стоматологія».

*Затверджено вченою радою Харківського національного*

*медичного університету.*

*Протокол № 8 від 30.08.2018*

Харків

ХНМУ

2018

УДК: 614:616–07:001.891.5–027.236(083.13)

Соціальна медицина, громадське здоров’я (біостатистика) : методичні вказівки для студентів до практичного заняття на тему «Скринінг. Методика оцінки ефективності скринінгових тестів» для підготовки студентів за спеціальністю 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія»/ укл. В.А. Огнєв, І.А. Чухно, Г.В. Лісова, Я.С. Бєлєвцова. – Харків : ХНМУ, 2018. – 24 с.

|  |  |
| --- | --- |
| Укладачі: | Огнєв В.А.  Чухно І.А. |
|  | Лісова Г.В.  Бєлєвцова Я.С. |

**РЕКОМЕНДАЦІЇ ПО ВИВЧЕННЮ ТЕМИ**

**Мета заняття:** ознайомити студентів зі скринінговими технологіями у системі охорони здоров’я, вивчити методики оцінки ефективності та якості скринінгового тесту.

**Знати:**

* ***програмні питання:***
* скринінг;
* оцінка результатів скринінгу;
* вимоги до скринінгових тестів;
* чутливість та специфічність скринінгового тесту, методика розрахунку та оцінки;
* зв'язок між чутливістю і специфічністю;
* поняття ROC-аналізу.

**Вміти:**

**–**застосовувати скринінгові технології в практичній діяльності лікаря;

– оцінювати ефективність скринінгового тесту;

– приймати медичне рішення за результатами скринінгу.

**Рекомендована література**

**Базова література**

1. Епідеміологічні методи вивчення неінфекційних захворювань : навчальний посібник / В. М. Лехан, Ю. В. Вороненко, О. М. Максименко та інш. – К. : Сфера, 2005. – С. 49–66.

2. Біостатистика / за заг. ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.Ф. Москаленка. – К. : Книга плюс, 2009. − С. 41–44.

3. Огнев В.А. Эпидемиология астмы и аллергии у детей: монография. – Харків. – «Щедра садиба плюс», 2015. – 336 с..

4. Лекційний курс кафедри.

**Допоміжна література**

1. Триша Гринхальх. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – С.142-159.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – С. 161-193.

3. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под. ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицинав, 2007. – С. 146–196.

4. Доказательная медицина. Карманный справочник / Карл Ханеган, Дуглас Баденоч; пер. с англ. под. ред. В.И. Петрова. – М. : ГЭОТАР. – Медиа, 2011. – С. 48–57.

**Інформаційні ресурси**

1. Населення України. Демографічний щорічник. − К.: Держкомстат України − www.ukrstat.gov.ua

2. U.S. National Library of Medicine − Національна медична бібліотека США http://www.nlm.nih.gov/

3. Державна науково-педагогічна бібліотека України ім. В.О. Сухо-млинського− http://www.dnpb.gov.ua/

4. Наукова бібліотека Харківського національного медичного університету – http://libr.knmu.edu.ua/index.php/biblioteki

5. Наукова педагогічна бібліотека ім. К.Д. Ушинського Російської академії освіти − http://www.gnpbu.ru/

6. Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського −<http://www.nbuv.gov.ua/>

7. Національна наукова медична бібліотека України − http://www.library.gov.ua/

8. Харківська державна наукова бібліотека ім. В.Г. Короленка − http://korolenko.kharkov.com

9. Центральна бібліотека Пущинского наукового центру РАН − http://cbp.iteb.psn.ru/library/default.html

10. Центральна наукова медична бібліотека Першого Московського державного медичного університету ім. І.М. Сеченова −<http://elibrary.ru/defaultx.asp>

**ОСНОВНИЙ ТЕОРЕТИЧНИЙ**

**МАТЕРІАЛ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ЗАНЯТТЯ**

**1. Визначення скринінгових тестів та їх класифікація**

Сучасній системі охорони здоров’я, для забезпечення своєчасного та ефективного втручання, необхідно отримувати медичну інформацію на ранніх стадіях розвитку захворювання, що можливо здійснити за допомогою скринінгових технологій.

Скринінгові тести дозволяють виділити з середовища ніби-то здорового населення тих, хто, можливо, має захворювання та тих, хто, можливо, його не має. Скринінговий тест не призначений для діагностики. Особи з позитивними або сумнівними результатами повинні направлятися до своїх лікарів для встановлення діагнозу та призначення необхідного лікування. Ініціатива в проведенні скринінгу зазвичай виходить від дослідника, особи або організації, котрі надають медичну допомогу, а не від пацієнта зі скаргами. Зазвичай скринінг націлений на хронічні хвороби та на виявлення хвороб, відносно яких медична допомога не надається. Скринінг дозволяє виявити фактори ризику, генетичні схильності та передвісники або ранні прояви хвороби.

Існують різні типи медичного скринінгу, кожен з яких має власний напрямок.

Термін «скринінг» походить від англійського слова «***screening*»** та означає «відбір», «сортування», «просіювання», він проявляється в різних своїх **видах** та може бути:

**– скринінг в охороні здоров’я (профілактичний скринінг –** *Prescriptive S*.**)** – масове обстеження осіб, які не вважають себе хворими, для виявлення захворювань, що протікають приховано або інших станів (факторів ризику майбутніх хвороб) **або скринінг** – це система первинного обстеження груп клінічно безсимптомних осіб з метою виявлення випадків захворювання. Прикладом може бути мамографія для виявлення раку молочної залози;

**– генетичний скринінг** (*Genetic Screening*) – використання методів молекулярної біології для виявлення мутацій, котрі присутні у людини і підвищують ризик розвитку захворювання, наприклад, генів BRCA1 та BRCA2, що значно підвищують ризик розвитку раку молочної залози та яєчників у жінок;

– [**перинатальний скринінг**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3) – комплекс досліджень, направлений на виявлення ризику розвитку вад плоду під час вагітності;

– [**скринінг в мікробіології**](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3_(%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F)&action=edit&redlink=1) **–** метод, що використовують для вибіркового виділення цільових видів мікроорганізмів з величезної кількості мікробів;

Також скринінг може використовуватись і в інших галузях, наприклад:

– [**скринінг в економіці**](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3_(%D1%8D%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B0)&action=edit&redlink=1) – перевірка кредитоспроможності потенційних партнерів, їх порядності;

**– скринінг для забезпечення кадрами** – одна з технологій підбору персоналу;

– [**віртуальний скринінг**](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3) – обчислювальна процедура, яка включає автоматизований перегляд бази даних хімічних сполук і відбір тих з них, для яких прогнозується наявність бажаних властивостей.

Крім цього, скринінг може бути:

**– масовим скринінгом** (*Mass S.*), що означає скринінг всього населення;

**– складний або багатовимірний скринінг** (*Multipleormultiphasic S.*) мається на увазі використання багатьох скринінгових тестів одночасно;

**– систематичний (безвибірковий) скринінг** – проводиться всім особам в певній популяції, наприклад, ультразвуковий скринінг хромосомної патології, котрий виконують в першому триместрі вагітності. Популяцією для даного скринінгу є всі без виключення вагітні жінки;

**– вибірковий скринінг** – проводиться серед осіб, на котрих впливають деякі фактори ризику, що можуть викликати те чи інше захворювання. Прикладом такого скринінгу є дослідження медичних працівників на захворюваність гепатитами В та С, ВІЛ, сифіліс, так як, представники даної професії контактують з біологічним матеріалом потенційно хворих людей та відповідно, мають підвищений ризик зараження даними інфекційними хворобами;

**– вибірковий скринінг –** виконується за відсутності симптомів, але при наявності одного чи більше факторів ризику розвитку досліджуваного захворювання, наприклад вказівки на хвороби найближчих родичів, особливості способу життя або належності обстежуваного до популяції з високою поширеністю відповідного захворювання.

При вивченні предмету соціальна медицина та громадське здоров’я ми будемо розглядати скринінг більшою мірою в системі охорони здоров’я.

**2. Мета, завдання та вимоги до скринінгових технологій**

**Метою скринінгу** у медицині найчастіше є виявлення і охоплення лікарським контролем кожного випадку, котрий вимагає медичного втручання.

У зв’язку з чим головним практичним завданням скринінгу медицини є виявлення хвороб на ранніх стадіях. Дане завдання може бути вирішене тільки при наявності 2-х умов, якщо хвороба має передклінічний період відповідної тривалості та наявність відповідного діагностичного тесту.

При дуже малому передклінічному періоді в ході масового обстеження ймовірність виявлення випадку хвороби в ранньому періоді буде малою.

Необхідно пам’ятати, що ідеальних скринінгових тестів не існує, у зв’язку з чим національні та міжнародні організації з метою зниження діагностичних помилок, розробляють вимоги до скринінгових тестів.

Так, національний комітет по скринінгу Великобританії (UK National Screening Committee) вважає, що скринінговий тест повинен бути:

1. простим у виконанні, безпечним для здоров’я пацієнта, точним та достовірним;
2. має бути відомим нормальний розподіл отриманих в результаті проведення тесту показників у досліджуваній популяції та має бути встановлений прийнятний граничний рівень показників тесту, при якому результат скринінгу буде вважатися позитивним. **Граничний рівень скринінгу** (*Screening Level*) – межа «норми» або точка поділу, після якої тест вважається позитивним (*примітка автора: Граничний рівень скринінгу, ще називають рівнем порога відсікання (точка поділу на хворого чи здорового) і т.д.);*
3. тест повинен бути прийнятним для обстежуваної популяції;
4. скринінг генних хвороб повинен проводитися тільки на ті захворювання, для яких можливо провести діагностику усіх можливих мутацій генів, що викликають дану хворобу. За неможливості діагностики всіх генних мутацій скринінг даної генної хвороби здійснюватися не повинен.

**Комітет експертів ВООЗ** з санітарної статистики на XI доповіді (Женева, 1968) запропонував свої вимоги. Так, скринінговий тест на думку ВООЗ повинен бути:

1. достовірним, тобто забезпечити вимірювання того, що повинно бути виміряне;
2. досить точним, точність відповідає частці правильних результатів тесту в загальній кількості результатів – як позитивних, так і негативних. Необхідна ступінь точності залежить від мети дослідження;
3. зручним, простим, дешевим, доступним, добре відтвореним обстежуваними особами;
4. точність та відтворюваність характеризують ефективність скринінгового тесту.

**3. Концепції скринінгового тесту**

**та діагностичного обстеження**

Концепція скринінгового тесту повністю відрізняється від концепції діагностичного дослідження. За результатами скринінгового тесту не можна встановити точний діагноз та провести лікування. Скринінговий тест дозволяє поділити обстежуваних на 2 групи, першу групу будуть складати ймовірно хворі, а другу групу – особи, у яких з великою ймовірністю хвороби немає. Діагностичне дослідження дозволяє лікарю проводити клінічне втручання.

Основні особливості та відмінності між оглядовим масовим обстеженням (скринінгом) та діагностичним (клінічним) обстеженням відображені у таблиці 1.

Результат скринінгового тесту може бути або позитивним (ймовірність наявності захворювання) або негативним (норма), а справжнє захворювання може бути присутнім, або відсутнім як при позитивному, так і негативному результаті тесту. Таким чином, можливі 4 варіанти тлумачення результатів тесту – 2-а дійсних та 2-а помилкових (див. таблицю 2). Таблиці, котрі представляють дані результати, мають назву ***таблиці спряженості*** або таблицями 2х2 або чотирьохпольними таблицями. Таблиця спряженості, це засіб представлення спільного розподілу змінних, призначений для дослідження зв’язку між ними. Таблиця спряженості є найбільш універсальним засобом вивчення статистичних зв’язків, так як в ній можуть бути представлені тільки абсолютні числа з різним рівнем вимірювання.

Таблиця 1

Відмінність між оглядовим масовим обстеженням (скринінгом)

та діагностичним (клінічним) обстеженням

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Оглядове  масове обстеження | Діагностичне  клінічне обстеження |
| 1. | Застосовується в популяційних обстеженнях | Застосовується по відношенню до осіб, котрі звертаються за консультацією. |
| 2. | Дешеве та просте | Вартісне та іноді дуже складне |
| 3. | Менш надійне | Забезпечує обґрунтований діагноз |
| 4. | Не є підставою для призначення лікування | На підставі результатів дослідження можна призначити лікування |
| 5. | Виконується без медичних показань | Виконується за медичними показаннями |

Таблиця 2

Співвідношення між результатами

діагностичного тесту та наявністю захворювання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тест | Хвороба | |
| присутня | відсутня |
| Позитивний | **а**  Істинно позитивний | **b**  Хибний позитивний |
| Негативний | **c**  Хибний негативний | **d**  Істинно негативний |

Незалежно від того, де застосовується скринінг, він має ряд основних характеристик, котрі оцінюють скринінговий тест. До них відносять коефіцієнти ефективності або точності (чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР), прогностична цінність негативного результату (ПЦНР), [відтворюваність](http://medspecial.ru/wiki/%D0%92%D0%BE%D1%81%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B7%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C/) (показник відповідності та показник відтворюваності), а також якості скринінгового тесту (РОС-аналіз) та інші.

**4. Показники, що характеризують**

**точність (ефективність) скринінг-тесту**

**Чутливість (*sensitivity*) тесту** – це здатність тесту давати достовірну оцінку ***наявності даного захворювання*** у обстежуваної особи.

Тести, що володіють високою чутливістю, повинні рідко помилятися в оцінці здоров’я осіб, що дійсно мають будь-яку патологію (*хворобу).* Іншими словами, ***чутливі тести не повинні пропускати хворих***, хоча при цьому, майже неминуче, в ряді випадків, захворювання може бути помилково «приписане» здоровим особам.

Чутливість тесту вимірюється за питомою вагою (*часткою*) правильних (*достовірних*) діагностичних оцінок серед осіб, що дійсно мають дане захворювання. Частку правильних діагнозів називають ***істинно позитивними результатами.*** Частина дійсно хворих осіб, що залишилась нерозпізнаною –***хибно негативними результатами***.

***Приклад.*** Якщо в популяції скринінговий тест з 100 осіб, що страждають тією чи іншою патологією, виявляє 95% хворих, а в 5% він дає хибний результат, то його чутливість буде відповідно дорівнювати 95%.

Чутливість тесту визначається за наступною формулою (1):

(1)

де, Se – чутливість тесту;

a – істинно позитивний результат;

c – хибний негативний результат.

**Специфічність (*specificity*) тесту** – це його здатність давати достовірну оцінку ***відсутності*** даної хвороби у індивідуума. Зазвичай в цьому випадку, кажуть, – людина здорова, розуміючи під цим відсутність певного захворювання.

Високоспецифічні тести, як правило, не відносять здорових до хворих, але можуть пропустити частину випадків з легким, атиповим перебігом хвороби. Специфічність тесту вимірюється часткою достовірних оцінок відсутності даної хвороби серед дійсно здорових осіб. Цю частку оцінок називають ***істинно негативними результатами***, а частку здорових, котрих помилково оцінили, як хворих позначають, як ***хибний позитивний результат***.

***Приклад.*** Якщо в популяції, скринінговий тест з 100 абсолютно здорових осіб, визначив 94% як здорових, та 6 помилково відніс до групи з захворюванням, то його специфічність відповідно складатиме 94%.

Специфічність тесту визначається за наступною формулою (2):

(2)

де, Spe – специфічність тесту;

d – істинно негативний результат;

b – хибний позитивний результат.

**Основною метою діагностичного тесту** є встановлення діагнозу, тому необхідно знати ймовірність того, наскільки тест дає змогу встановлювати правильний безпомилковий діагноз. [*Чутливість та специфічність*](https://sites.google.com/site/konstbel/knigi/zametki-po-medicinskoj-statistike/diagnosticeskie-testy-1-cuvstvitelnost-i-specificnost) не дають нам подібної інформації. Замість них необхідно аналізувати так звані ***прогностичні значення:*** прогностична цінність тесту може бути як для позитивного, так і негативного результату.

***Прогностична цінність позитивного результату*** (*positive predictive value*) ПЦПР – ймовірність наявності захворювання при позитивному (патологічному) результаті тесту або частка пацієнтів з позитивними результатами тесту, котрі були правильно діагностовані.

Формула визначення прогностичної цінності позитивного результату представлена нижче (3):

(3)

де, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату;

a – істинно позитивний результат;

b – хибний позитивний результат.

***Прогностична цінність негативного результату*** (*negative predictive value*) ПЦНР – ймовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті тесту або частка пацієнтів з негативними результатами тесту, котрі були правильно діагностовано.

Формула для визначення прогностичної цінності негативного результату (4):

(4)

де, ПЦНР – прогностична цінність негативного результату;

c – хибний негативний результат;

d – істинно негативний результат.

До факторів, що визначають прогностичну цінність скринінгового тесту відносять:

1. чутливість скринінгового тесту;
2. специфічність скринінгового тесту;
3. поширеність захворювання, що виявляється в досліджуваній популяції.

**Поширеність** (*prevalence*) визначається як відношення числа осіб з наявність захворювання (чи будь-якого іншого стану) до всієї досліджуваної популяції.

Поширеність називається ***апріорною*** (претестовою) ймовірністю, тобто це ймовірність виявлення захворювання до того, як стали відомі результати тесту. Прогностична цінність називається ***апостеріорною*** (посттестовою) ймовірністю захворювання.

Формула, що пов’язує чутливість, специфічність та поширеність захворювання з прогностичною цінністю, виводиться з теореми Байеса (За Р. Флетчер «Клінічна епідеміологія») (5–6):

*– для позитивного результату*

**PPV**=(Se\*P)/[(Se\*P)+(1-Spe)\*(1-P)] (5)

– *для негативного результату*

**NPV**= (1-P)\*Spe/[(1-P)\*Spe+(1-Se)\*P)] (6)

де, PPV– прогностична цінність позитивного результату;

NPV – прогностична цінність негативного результату;

Se – чутливість;

Spe – специфічність;

P – поширеність.

Чим **більш чутливий** тест, тим вище прогностична цінність його **негативного** результату (т.ч. збільшується ймовірність того, що негативні результати тесту спростують ймовірний діагноз).

Навпаки, чим ***більш* специфічним** є тест, тим вище прогностична цінність його **позитивного** результату (т.ч. збільшується ймовірність того, що позитивні результати тесту підтвердять ймовірний діагноз).

Інтерпретація прогностичної цінності позитивного або негативного результату тесту змінюється в залежності від поширеності захворювання.

Якщо **позитивні** результати навіть високоспецифічного тесту отримані в популяції з малою поширеністю захворювання, то вони виявляться переважно **хибними позитивними**.

У популяції, в якій немає досліджуваного захворювання, всі позитивні результати будуть хибними позитивними. Т.ч., коли поширеність захворювання прагне до нуля, прогностична цінність позитивного результату теж прагне до нуля.

Якщо **негативні** результати високочутливого тесту, отримані в популяції з **високою поширеністю** захворювання, більшість з них буде **хибними негативними.** В популяції, де захворювання має ***кожен***, всі негативні результати навіть високочутливого тесту виявляться ***хибними негативними***. Коли поширеність прагне до 100%, прогностична цінність негативного результату прагне до нуля. Крім того, зазначені зв'язки можна ілюструвати аналізом наведеної нижче таблиці (таблиця 3). Фіксуючи чутливість і специфічність на постійному рівні та змінюючи поширеність.

Таблиця 3

Приклад зв’язку прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР)

з чутливістю, специфічністю та поширеністю

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тест | **Поширеність**  **раку = 1%.** | | **Поширеність**  **раку = 0,1%.** | |
| рак є | раку не має | рак є | раку не має |
| Позитивний | 900 | 9900 | 90 | 9990 |
| Негативний | 100 | 89100 | 10 | 89910 |
|  | ПЦПР = 8,3% | | ПЦПР = 0,9% | |

Обстежуваний масив населення – 100000 осіб; чутливість тесту – 90%; специфічність тесту – 90%.

Якщо серед 100000 чоловік рак зустрічається в 1% випадків, це означає що раком хворі 1000 чоловік, а 99000 не матимуть даного захворювання. За умови, що скринінговий тест має 90% чутливість і 90% специфічність.

Скринінговий тест, який має цю чутливість і специфічність, виявить з кожної тисячі істинно хворих 900 хворих, але одночасно припише 9900 захворювання здоровим. Таким чином, частка осіб з позитивним результатом, які дійсно хворі ПЦПР складе 900/10800 або 8,3%.

Якщо ж цей же тест будемо використовувати на масиві з поширеністю 0,1% захворювання, то ПЦПР знизиться до 0,9% – 111 хибних позитивних результатів на кожен істинний випадок виявлення раку.

**5. Показники, що характеризують**

**відтворюваність скринінг-тесту**

***Відтворюванність*** (*repeatability*) ***тесту*** – це його здатність ***однаково*** вимірювати будь-які явища, процеси, стани, **під час серії** повторних вимірювань. Абсолютно однакові оцінки будь-яких параметрів здоров'я при повторних обстеженнях зустрічаються відносно рідко. Причини варіабельності показників пов'язані з істинною (об'єктивною, біологічною) і з суб'єктивною варіабельністю.

**Істинна варіабельність** результатів пов'язана з особливостями процесу життєдіяльності організму обстежуваного. Відомо, що навіть у здорових осіб, багато показників варіюють протягом невеликого проміжку часу між дослідженнями.

***Суб’єктивна варіабельність*** пояснюється помилками персоналу або погрішністю тесту (*техніки*).

Як сильно можуть впливати помилки персоналу на варіабельність результатів, наочно показує перевірка вміння вимірювати артеріальний тиск на спеціальних тренажерах, які задають певні і постійні параметри АТ. Практично завжди, особи, які не пройшли спеціальне тренування, по-різному вимірювали задані параметри АТ. Навіть у одного лікаря в серії вимірювань виходили істотно варіюючі результати. Ще більша відміність результатів вимірювання однієї ознаки, спостерігається при застосуванні різних технічних засобів, наприклад, різних апаратів вимірювання артеріального тиску.

Суб'єктивна варіабельність породжує ***випадкові* *і* *систематичні* *помилки вимірювань***. Для оцінки ступеня відтворюваності тесту проводять серію випробувань з вивченням варіабельності отриманих результатів.

Щоб звести до мінімуму суб'єктивну варіабельність, відповідний персонал, який бере участь в проведенні епідеміологічного дослідження, повинен бути ретельно підготовлений. Підготовка персоналу, перш за все, передбачає його навчання особливостям використання відповідних стандартизованих методів. Навчання повинні проводити висококваліфіковані фахівці.

Остаточна перевірка і закріплення отриманих навичок відбувається при застосуванні обраного методу обстеження щодо спеціально підібраної групи осіб. «Спеціально підібрані» в даному випадку означає, що вони по набору індивідуальних характеристик будуть схожі з тими, кого належить обстежити в планованому епідеміологічному дослідженні.

Крім навчання техніці методу, персонал повинен бути, якщо це необхідно, підготовлений щодо стандартних умов застосування методу, наприклад, температури приміщення, положення тіла обстежуваного, його фізичної активності і т.д.

Суб'єктивна варіабельність буває особливо значною, коли помилки персоналу поєднуються з похибками методу (тесту).

На рис. 1 продемонстровані результати біохімічного аналізу на концентрацію креатиніну в крові. Як випливає з представлених даних, більшість лабораторій завищують результати в порівнянні з еталоном. При цьому в лабораторіях № 8 і 9 зазначається великий розкид отриманих результатів.

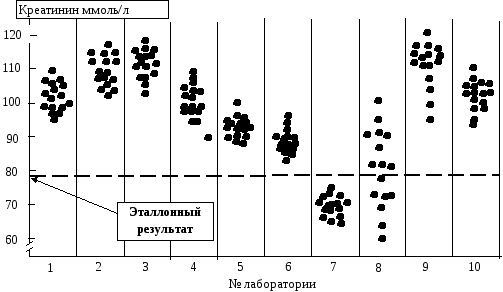


Рис. 1. Концентрація креатиніну в одній порції крові за результатами 10 шведських лабораторій, які проаналізували одну і ту ж пробу 16 разів. (Джерело: А.Альбом, С Норелл. «Введення в сучасну епідеміологію» 1996).

Результати проведеного дослідження показують, наскільки важливо стандартизувати методики тестів та умови їх проведення.

Відтворюваність результатів оцінюється за показниками відповідності та відтворюваності при зіставленні даних 2-х досліджень, проведених в однакових умовах. Формули їх розрахунку наведені нижче (7–8).

(7)

(8)

де, a – істинно позитивний результат;

b – хибний позитивний результат;

c – хибний негативний результат;

d – істинно негативний результат.

Німецькі автори Bothing зі співавторами розробили наведену в таблиці 4 оціночну шкалу показників відтворюваності.

Таблиця 4

Оціночна шкала показників відтворюваності

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Оцінка | Показник  відповідності, % | Показник  відтворюваності, % |
| Добре | 90–100 | 75–100 |
| Задовільно | 75–89 | 50–74 |
| Незадовільно | 74 и менее | 49 и менее |

Для оцінки основних характеристик скринінгових технологій можна використовувати також таблицю 5.

Таблиця 5

Узагальнююча таблиця

основних характеристик скринінгових тестів

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Істинно позитивні  (a) | Хибні позитивні  (b) | Хибні негативні  (c) | Істинно негативні  (d) | Формула розрахунку |
| Чутливість | Якомога більше |  | Якомога менше |  |  |
| Специфічність |  | Якомога менше |  | Якомога більше |  |
| Показник відповідності та відтворюваності | Якомога більше | Якомога менше | Якомога менше | Якомога більше |  |

**6. ROC-аналіз та його особливості**

**ROC-крива** ([англ.](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *receiver operating characteristic*, *робоча характеристика приймача*) – графік, що дозволяє оцінити якість **бінарної класифікації**, відображає співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки, які несуть дану ознаку і вірно класифіковані, (англ. *true positive rate*, TPR, що названа вище *чутливістю* алгоритму класифікації) і часток об'єктів від загальної кількості об'єктів, що не несуть ознаки, але помилково класифіковані як такі, що несуть ознаку (англ. *false positive rate*, FPR, величина 1-FPR називається *специфічністю* алгоритму класифікації) при варіюванні порога вирішального правила.

ROC-криві вперше використані в теорії обробки сигналів в США під час Другої світової війни для підвищення якості розпізнавання об'єктів супротивника (літаків Японії) по радіолокаційному сигналу.

Згодом ROC-криві отримали широке застосування в медичній діагностиці, часто застосовують в епідеміології та медичних дослідженнях і згадуються в одному контексті з доказовою медициною.

Аналіз класифікацій із застосуванням ROC-кривих називається **ROC-аналізом.**

Завдання класифікації полягає в тому, щоб віднести раніше невідомі сутності до того чи іншого класу. Прикладом такого завдання може бути постановка діагнозу за результатами медичного обстеження. В цьому випадку є два класи результатів: позитивний (*positive*) і негативний (*negative*). Тоді на виході класифікатора матимемо чотири різних ситуації:

1. Якщо результат класифікації *позитивний*, і справжнє значення теж *позитивне*, то мова йде про *істинно-позитивне значення* *(true-positive, TP).*

2. Якщо результат класифікації *позитивний*, але справжнє значення *негативне*, то мова йде про *хибно-позитивне значення* *(false-positive, FP).*

3. Якщо результат класифікації *негативний*, і справжнє значення теж *негативне*, то мова йде про *істинно-негативне значення* *(true-negative, TN).*

4. Якщо результат класифікації *негативний*, але справжнє значення *позитивне*, то мова йде про *хибно-негативне значення* *(false-negative, FN).*

Повертаючись до прикладу з тестом на яке-небудь захворювання, припустимо, що лікарю на основі медичних досліджень необхідно встановити діагноз раку або його відсутність. Тоді:

*– true-positive, TP –* пацієнт хворий на рак, діагноз позитивний;

*– false-positive, FP –* пацієнт здоровий, діагноз позитивний;

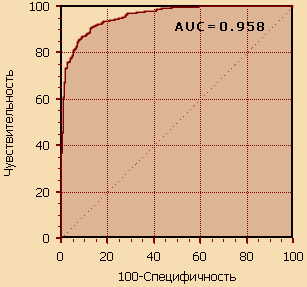
*– true-negative, TN –* пацієнт здоровий, діагноз негативний;

*– false-negative, FN –* пацієнт хворий на рак, діагноз негативний.

Чотири можливих висновки можуть бути сформульовані й оформлені у вигляді раніше розглянутої таблиці спряженості розміру 2×2.

Тоді значення Sen=TP/(TP+FN), здатність алгоритму «бачити» хворих є **чутливістю**, а Spe=TN/(TN+FP) – **специфічністю**, здатність алгоритму не приймати здорових за хворих.

Буває, що класифікатор видає не 2 варіанти «здоровий або хворий», а інше число, наприклад 5: «дійсно здоровий» – «швидше за все, здоровий» – «невизначено» – «швидше за все, хворий» – «дійсно хворий». Це краще, але все одно набір прийнятих рішень кінцевий, а найчастіше, все-таки, бінарний: чи відправляти пацієнта на дообстеження?

ROC-крива будується наступним чином:

1. Для кожного значення порога відсікання (точка поділу на хворого або здорового або пороговий **рівень скринінгу** (*Screening Level*)), яке крок за кроком змінюється від 0 до 1 з кроком dx (наприклад, 0,01) розраховуються значення чутливості Se і специфічності Sp. В якості альтернативи порогом може бути кожне наступне значення прикладу в вибірці.

2. Будується графік залежності: по осі Y відкладається чутливість Se, по осі X – 100% – Sp (сто відсотків мінус специфічність), або, що те ж саме, FPR – частка хибно позитивних випадків.

Для ідеального класифікатора графік ROC-кривої проходить через верхній лівий кут, де частка істинно позитивних випадків становить 100% або 1,0 (ідеальна чутливість), а частка хибних позитивних прикладів дорівнює нулю. Тому, чим ближче крива до верхнього лівого кута, тим вище здатність моделі передбачити результати. Навпаки, чим менше вигин кривої і чим ближче вона розташована до діагональної прямої, тим менш ефективна модель. Діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повній нерозрізненості двох класів.

**7. Загальна оцінка ефективності скринінг-тесту**

Візуальне порівняння 2-х і більше кривих ROC не завжди дозволяє виявити найбільш ефективну модель. У зв'язку з чим, своєрідним кількісним методом порівняння ROC-кривих є оцінка площі під кривими. Теоретично вона змінюється від 0 до 1,0, але, оскільки модель завжди характеризують кривою, що розташована вище позитивної діагоналі, то зазвичай говорять про зміни від 0,5 («непотрібний» класифікатор) до 1,0 («ідеальна» модель). Ця оцінка може бути отримана безпосередньо обчисленням площі під багатогранником, обмеженим праворуч і знизу осями координат і зліва вгорі – експериментально отриманими точками. Чисельний показник площі під кривою називається AUC (*Area Under Curve*).

З великими припущеннями можна вважати, що чим більше показник AUC, тим кращою прогностичної силою володіє модель. Однак слід знати, що:

– показник AUC призначений скоріше для порівняльного аналізу декількох моделей;

– AUC не містить ніякої інформації про чутливість і специфічність моделі.

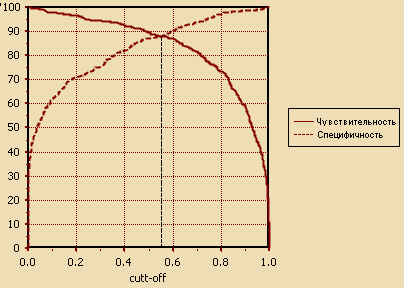
У літературі іноді наводиться така експертна шкала для значень AUC, по якій можна судити про якість моделі (таблиця 6):

Таблиця 6

Експертна шкала для показників AUC

|  |  |
| --- | --- |
| **Інтервал AUC** | **Якість моделі** |
| 0,9–1,0 | Відмінна |
| 0,8–0,9 | Дуже добра |
| 0,7–0,8 | Добра |
| 0,6–0,7 | Середня |
| 0,5–0,6 | Незадовільна |

Ідеальна модель має 100% чутливість та специфічність. Однак на практиці домогтися цього неможливо, більш того, неможливо одночасно підвищити і чутливість, і специфічність моделі. Компроміс знаходиться за допомогою порога відсікання, тому що порогове значення впливає на співвідношення Se і Sp. Можна говорити про завдання знаходження *оптимального порогу відсікання* (*optimal cut-off value*).

Поріг відсікання потрібен для того, щоб застосовувати модель на практиці: відносити нові приклади до одного з двох класів. Для визначення оптимального порогу потрібно задати критерій його визначення, тому що в різних завданнях є своя оптимальна стратегія. Критеріями вибору порога відсікання можуть виступати:

* вимога мінімальної величини чутливості (специфічності) моделі. Наприклад, потрібно забезпечити чутливість тесту не менше 80%. У цьому випадку оптимальним порогом буде максимальна специфічність (чутливість), яка досягається при 80% (або значення, близьке до нього «справа» внаслідок дискретності ряду) чутливості (специфічності);
* вимога максимальної сумарної чутливості і специфічності моделі;
* вимога балансу між чутливістю і специфічністю, тобто коли Se≈Sp;
* оптимальним порогом може бути точка перетину двох кривих, коли по осі X відкладається поріг відсікання, а по осі Y – чутливість або специфічність моделі.

**8. Питання, на які відповідають характеристики діагностичного тесту**

1. *Чутливість –* наскільки гарний тест для виявлення пацієнтів, що мають даний стан?

2. *Специфічність –* наскільки гарний тест для правильного виключення пацієнтів, які не мають даного стану?

3. *Прогностична цінність позитивного результату тесту –* якщо у людини тест позитивний, наскільки ймовірним є те, що у неї дійсно є дане захворювання?

4. *Прогностична цінність негативного результату тесту –* якщо у людини тест негативний, наскільки ймовірним є те, що у неї дійсно немає даного захворювання?

5. *Показник відтворюваності –* наскільки близькі один до одного окремі значення в серії результатів повторних (паралельних) вимірювань, або ступінь розкиду результатів в різних (повторних) дослідженнях щодо середнього значення.

6. *Індекс точності –* яка частина всіх тестів дала правильні результати (тобто істинно позитивні і істинно негативні результати по відношенню до всіх)?

7. *Відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio of a positive test) –* наскільки більш ймовірно те, що тест буде позитивним у людини з захворюванням у порівнянні зі здоровим?

**ПРАКТИЧНЕ ЗАВДАННЯ**

У населеному пункті, розташованому в безпосередній близькості від великого промислового комплексу, було проведено вибірковий скринінг-тест серед населення з метою виявлення стенокардії напруги, було всього обстежено 337 осіб, з них 17 осіб мали позитивні результати і 320 – негативні. Детальний розподіл скринінг-тесту наведено в таблиці.

Необхідно:

– обчислити показники точності (чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного і негативного результату) і відтворюваності (показник відповідності та відтворюваності);

– провести ROC-аналіз (оцінити якість скринінг тесту);

– зробити висновки.

В ході самостійної роботи студентів викладач відповідає на виниклі питання і стежить за правильністю виконання завдання. Після закінчення самостійної роботи викладач перевіряє виконання завдання.

Таблиця

Розподілення результатів скринінг-тесту

серед населення з метою виявлення результатів стенокардії напруги

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Скринінг -тест | Лікарське опитування | | Всього |
| Присутнє | Відсутнє |
| Позитивний | 10 (a) | 7 (b) | 17 |
| Негативний | 34 (c) | 286 (d) | 320 |
| Всього | 44 (a+c) | 293 (b+d) | 337(a+b+c+d) |

Показник чутливості:

Показник специфічності:

Прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР):

Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР):

Показник відповідності:

Показник відтворюваності :

**2.ROC –** аналіз скринінг-тесту

**Висновки:**

1. Аналізований скринінг тест має низьку чутливість (22,7%), прогностичну цінність позитивного результату (58,8%) і показник відтворюваності (19,6%), в той же час досить високу специфічність (97,6%), прогностичну цінність негативного результату (58,8%) і показник відповідності (87,8%).

2. Для ідеального класифікатора графік ROC-кривої проходить через верхній лівий кут, де частка істинно позитивних випадків становить 100% або 1,0 (ідеальна чутливість), а частка хибних позитивних прикладів дорівнює нулю. Тому, чим ближче крива до верхнього лівого кута, тим вище здатність моделі передбачити результати. Навпаки, чим менше вигин кривої і чим ближче вона розташована до діагональної прямої, тим менш ефективна модель. Діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повній нерозрізненості двох класів.

В даному випадку через відсутність покрокового розрахунку чутливості і специфічності якісну ROC криву побудувати неможливо, також не можемо обчислити показник площі під кривою званої AUC (Area Under Curve), можна тільки припустити, що крива буде проходити вище діагональної прямої, але цього не достатньо для того щоб говорити про ефективний скринінг-тест.

**ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Сучасній системі охорони здоров'я, для забезпечення ефективного втручання, необхідно одержувати вчасно медичну інформацію про здоров'я населення, що можливо за допомогою скринінгових технологій. Виберіть правильне визначення поняття «скринінг». | |
|  | А | Всі поняття вірні |
|  | В | Діагностичне обстеження з використанням сучасних дорогих методів виявлення захворювань серед населення |
|  | С | Лікарське обстеження населення, що звертається до медичного закладу |
|  | \*D | Масове обстеження осіб, які не вважають себе хворими, для виявлення захворювань, що протікають приховано або інших станів |
|  | E | Одномоментне обстеження населення або окремих груп з метою виявлення захворювань |
| 2. | Комітет експертів ВООЗ по санітарній статистиці в XI доповіді (Женева, 1968) запропонував вимоги до скринінгових тестів. Вкажіть їх основні вимоги до діагностичних тестів. | |
|  | \*А | Всі вище перераховані |
|  | В | Достовірність |
|  | С | Простота, низька вартість |
|  | D | Результативність |
|  | Е | Точність |
| 3. | Тести, що володіють високою точністю, повинні рідко помилятися в оцінці здоров'я осіб, в цьому важливе значення відводиться чутливості. Що таке чутливість діагностичного тесту? | |
|  | А | Відсоток осіб зі станом, визначеним як негативний |
|  | В | Відсоток осіб зі станом, визначеним як негативний при відсутності захворювання |
|  | С | Здатність тесту давати точні результати |
|  | \*D | Імовірність позитивного результату діагностичного тесту при наявності хвороби |
|  | Е | Частка осіб з негативним результатом тесту в популяції з досліджуваним захворюванням |
| 4. | Тестові технології, повинні максимально достовірно оцінювати стан здоров'я населення, в цьому важливе значення відводиться специфічності. Що таке специфічність діагностичного тесту? | |
|  | А | Відсоток осіб зі станом, визначеним як позитивний |
|  | В | Відсоток осіб зі станом, визначеним як негативний при наявності хвороби |
|  | С | Здатність тесту давати об'єктивні, достовірні результати |
|  | \*D | Імовірність негативного результату діагностичного тесту при відсутності хвороби |
|  | Е | Частка осіб з позитивним результатом тесту в популяції з досліджуваним захворюванням |
| 5. | Основною метою діагностичного тесту є постановка діагнозу, тому необхідно знати ймовірність того, на скільки тест дозволяє ставити правильний безпомилковий діагноз. Що розуміють під прогностичною цінністю позитивного результату? | |
|  | А | Відсоток осіб з негативним результатом тесту, які дійсно здорові |
|  | В | Відсоток осіб з позитивним результатом тесту, які насправді здорові |
|  | С | Імовірність наявності захворювання при негативному (нормальному) результаті тесту |
|  | \*D | Імовірність захворювання при позитивному (патологічному) результаті тесту |
|  | Е | Імовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті тесту |
| 6. | Метою діагностичного тесту є постановка діагнозу, тому необхідно знати ймовірність того, на скільки тест ефективно розпізнає прогноз. Що розуміють під прогностичною цінністю негативного результату? | |
|  | А | Відсоток осіб з позитивним тестом, які дійсно хворі |
|  | В | Всі відповіді вірні |
|  | С | Імовірність негативного результату діагностичного тесту при наявності захворювання |
|  | D | Імовірність захворювання при позитивному (патологічному) результаті тесту |
|  | \*Е | Імовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті тесту |
| 7. | Однією з вимог експертів комітету ВООЗ по санітарній статистиці до скринінг-тестів є відтворюваність тесту. Що розуміють під відтворюваністю діагностичного тесту? | |
|  | А | Здатність тесту давати об'єктивні, достовірні результати |
|  | В | Здатність тесту не пропускати пацієнтів, у яких є захворювання |
|  | С | Здатність тесту не пропускати пацієнтів, у яких немає захворювань |
|  | \*D | Імовірність того, що при повторних вимірах будь-якого стійкого явища буде отримано один і той же результат |
|  | Е | Імовірність наявності захворювання за умови відомого результату тесту |
| 8. | Скринінгові тести дозволяють виділити з середовища нібито здорових людей тих, хто, ймовірно, має захворювання, і тих, хто, ймовірно, його не має. Особи з позитивними або підозрілими результатами повинні направлятися до своїх лікарів для встановлення діагнозу. Перерахуйте показники, за якими вимірюється точність діагностичного тесту. | |
|  | А | Відсутність помилок I і II порядку |
|  | В | Прогностична цінність тесту, відсутність випадкових і систематичних помилок |
|  | С | Специфічність, відтворюваність, відсутність випадкових помилок |
|  | D | Чутливість, відтворюваність, відсутність систематичних помилок |
|  | \*Е | Чутливість, специфічність, прогностична цінність тесту |
| 9. | Проведено одномоментне епідеміологічне дослідження з метою вивчення поширеності артеріальної гіпертензії серед населення з використанням скринінг-тесту, що має параметри чутливості 90% і специфічності 60%. Яку частку серед тих, кого за результатами тесту віднесли до здорових, складають істинно здорові? | |
|  | А | 30 |
|  | В | 40 |
|  | \*С | 60 |
|  | D | 90 |
|  | Е | 100 |
| 10. | Використовуваний в когортних дослідженнях тест має показники чутливості – 70%, специфічності – 60%, добру відтворюваність і показник відповідності, рівний 75%. Яку частку серед обстежених, яких за результатами тесту віднесли до хворих, становитимуть істинно хворі? | |
|  | А | 10 |
|  | В | 60 |
|  | \*С | 70 |
|  | D | 75 |
|  | Е | 80 |
| 11. | У практичній діяльності лікаря при порівнянні декількох тестів по скринінгу певного захворювання, часто виникає питання який з тестів найбільш ефективний. Для цього використовують ROC-криві. Що є своєрідним кількісним методом порівняння ROC-кривих? | |
|  | А | Коефіцієнт правдоподібності |
|  | В | Оцінка площі над кривими |
|  | \*С | Оцінка площі під кривими |
|  | D | Показники відтворюваності |
|  | Е | Чутливість і специфічність |
| 12. | Для аналізу якості скринінг-тестів в ряді випадків виникає необхідність використовувати бінарні класифікатори, що відображають співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки, вірно класифікованих, як таких, що мають ознаку і часток об'єктів від загальної кількості об'єктів, що не мають ознаки, помилково класифікованих як такі, що мають. Що з нижче перерахованого дозволяє оцінити якість бінарної класифікації? | |
|  | А | Відсутність випадкових і систематичних помилок |
|  | В | Прогностична цінність негативного результату |
|  | С | Прогностична цінність позитивного результату |
|  | \*D | ROC-крива |
|  | Е | Специфічність і чутливість |

**КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Що таке скринінг-тест? Основна мета і завдання скринінгових технологій.

2. Назвіть види скринінг-тесту, наведіть приклади?

3. Перерахуйте основні вимоги, що пред'являються експертами до скринінгових тестів.

4. У чому полягають відмінності концепції скринінгового тесту і діагностичного обстеження.

5. Що таке таблиці спряженості, та їх тлумачення.

6. Що розуміють під чутливістю і специфічністю скринінгового тесту?

7. Як Ви розумієте прогностичне значення позитивного і негативного результату в скринінгових технологіях, їх обчислення.

8. Вкажіть про наявність зв'язку між чутливістю, специфічністю і поширеністю патології.

9. Що таке показник відповідності та показник відтворюваності, їх методики розрахунку.

10. ROC-аналіз та його завдання.

11. Порядок побудови ROC-кривих та їх оцінка.

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Рекомендації по вивченню теми ……………………................................. | 3 |
| Основний теоретичний матеріал для підготовки до заняття.…………… | 4 |
| 1. Визначення скринінгового тесту та їх класифікація ………… | 4 |
| 2. Мета, завдання і вимоги до скринінгових технологій …......... | 6 |
| 3. Концепції скринінгового тесту і діагностичного обстеження………………………………………………………………..... | 7 |
| 4. Показники, що характеризують точність скринінг-тесту …. | 8 |
| 5. Показники, що характеризують відтворюваність скринінг-тесту ……………………………………………………………………….. | 12 |
| 6. ROC-аналіз і його особливості ………………………………. | 14 |
| 7. Загальна оцінка ефективності скринінгових технологій …..... | 16 |
| 8. Питання, на які відповідають характеристики діагностичного тесту ………………………………...………………….. | 17 |
| Практичне завдання …………….……………………………………….... | 18 |
| Тестові завдання………………………………………………………….... | 20 |
| Контрольні питання……………………………………………………....... | 23 |

*Навчальне видання*

**СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА,**

**ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я**

**(БІОСТАТИСТИКА)**

Методичні вказівки для студентів

до практичного заняття на тему

«**Скринінг. Методика оцінки**

**ефективності скринінгових тестів**»

для підготовки студентів за спеціальністю:

222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія».

|  |  |
| --- | --- |
| Укладачі: | ***Огнєв Віктор Андрійович***  ***Чухно Інна Анатоліївна*** |
|  | ***Лісова Ганна Володимирівна***  ***Бєлєвцова Яна Сергіївна*** |

Відповідальний за випуск *В. А. Огнєв*

Формат А5. Ризографія. Ум.друк. арк. 1,5.

Тираж 150 прим. Зам. № 18-33654.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Редакційно-видавничий відділ

ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022

izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії  
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.