



ЛЕКЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕТРОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Лекция 6. Технологии улучшения рабочих значений аналитических характеристик аналитических систем

М.И. Прищепа, кандидат технических наук, ЗАО «АНАЛИТИКА»

В данной лекции речь пойдет о косвенных способах эффективного улучшения прецизионности и систематического смещения аналитических систем, а точнее говоря, о способах улучшения правильности и воспроизводимости результатов, на них получаемых. Важность таких способов трудно переоценить, особенно в случаях, когда аналитические характеристики аналитической системы не удовлетворяют установленным нормам, не позволяя проводить адекватную интерпретацию получаемых на них результатов. Излагаемые далее технологии позволяют существенно улучшать правильность и воспроизводимость результатов, приводя их в соответствие установленным требованиям или пожеланиям клиницистов, без каких либо специальных изменений основных частей аналитической системы и/или условий ее эксплуатации. В основе этих технологий лежит либо увеличение кратности измерения уровня аналита в одних и тех же образцах, включая биопробы пациентов, калибраторы и контрольные материалы, когда стоит задача уменьшить величину аналитической вариации, либо увеличение числа исследуемых биопроб пациента, когда стоит задача эффективно уменьшить величину биологической вариации в результатах измерений. В этой связи основное внимание в лекции будет уделено технологиям уменьшения величин именно этих вариаций.

Суть увеличения кратности измерения уровня аналита состоит в том, что его в одном и том же образце определяют не по одному измерению, а по серии повторных измерений, используя в качестве итогового результата анализа среднее значение всех полученных в этой серии результатов. Теоретически за счет увеличения кратности измерения можно улучшить воспроизводимость результатов анализа практически в любое количество раз по сравнению с воспроизводимостью результатов однократных измерений. Это, в свою очередь, вследствие улучшения воспроизводимости результатов будет косвенным образом улучшать и их правильность, так как результаты анализа на базе многократного измерения будут всегда ближе к своему генеральному (фактическому) значению не только в пробах пациентов, но также и в калибраторах и в контрольных материалах. И, соответственно, калибровочные значения, используемые для построения калибровочной зависимости, и оценочные значения систематического смещения аналитической системы, которые обычно получают по результатам анализа контрольных материалов с аттестованными значениями аналитов, будут также ближе к своим генеральным значениям. Таким образом, увеличение кратности измерения уровня аналита в одной и той же биопробе помимо уменьшения величины аналитической вариации результатов позволяет также уменьшать величину систематического смещения и в конечном счете улучшать правильность результатов.

Тем не менее, в обычной лабораторной практике для определения уровня аналита у пациента проводят, как правило, только одно измерение и используют только одну биопробу. Главным образом из-за экономии средств и времени. Причем вне зависимости от величины аналитической вариации получаемых результатов и индекса индивидуальности аналита, который зависит от соотношения между его внутри- и

межиндивидуальной биологическими вариациями, и по этой причине уже достаточно широко используемый в клинической медицине. А между тем, как станет ясно из дальнейшего, величины аналитической вариации результатов и индекса индивидуальности играют существенную роль для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований.

Первоначально концепцию индекса индивидуальности описал в 1974 году Е.К. Harris [1], который определил его как отношение коэффициента полной внутрииндивидуальной вариации результатов, состоящего из коэффициента внутрииндивидуальной биологической вариации CV_i и коэффициента аналитической вариации CV_{ac} , к коэффициенту межиндивидуальной биологической вариации CV_g . Индекс индивидуальности обычно обозначают аббревиатурой II (Index of Individuality) и вычисляют по формуле, которая также была предложена в работе [1]:

$$II = \frac{\sqrt{CV_{ac}^2 + CV_i^2}}{CV_g} \quad (6.1)$$

Если при определении уровней каких-либо аналитов величина $(CV_{ac})^2$ окажется много меньше величины $(CV_i)^2$, то есть в 10 и более раз, что практически никогда не реализуется при однократных измерениях, то тогда формулу (6.1) можно упростить и показатель II вычислять для таких аналитов по существенно более простой формуле:

$$II = \frac{CV_i}{CV_g} \quad (6.2)$$

Значительно проще рассчитывать величины индексов индивидуальности аналитов по формуле (6.2), просто используя данные о внутри- и межиндивидуальным биологическим вариациям, приведенные на сайте Дж.Вестгарда [2]. Но чтобы эту формулу можно было использовать для любого аналита, необходимо уменьшить коэффициент аналитической вариации результатов анализа искомого аналита настолько, чтобы начало выполняться условие $(CV_{ac})^2 \ll (CV_i)^2$. В принципе, это можно сделать всегда, поскольку, как было упомянуто ранее, коэффициент аналитической вариации результатов анализа при необходимости можно уменьшить за счет увеличения кратности измерений до практически любого значения, в том числе сделать величину $(CV_{ac})^2$ много меньше величины $(CV_i)^2$.

В качестве реального примера в Таблице 6.1 представлены типовые значения II для некоторых аналитов, широко используемых в клинической практике. Эти значения II были рассчитаны по формулам (6.1) и (6.2) с использованием данных о коэффициентах биологической вариации CV_i и CV_g и данных о предельно допустимых значениях (ПДЗ) для коэффициента аналитической вариации CV_a ($CV_a = 0,5 \cdot CV_i$), приведенных на сайте Дж.Вестгарда [2]. Здесь такая замена вполне допустима, поскольку на практике эксплуатационные значения коэффициента аналитической вариации CV_{ac} как правило близки к своим ПДЗ. Хотя, конечно, с целью соблюсти корректность расчетов при вычислении значений II по формуле (6.1) вместо

предельно допустимых значений CVa надо использовать эксплуатационные значения коэффициента аналитической вариации CVac.

В работе Е.К. Harris [1] также отмечается, что индексы индивидуальности с низкими значениями, рассчитанные по формуле (6.1), когда их величина $\leq 0,6$, говорят о том, что такие аналиты обладают ярко выраженной индивидуальностью, в то время как индексы индивидуальности с высокими значениями, рассчитанные по той же формуле (6.1), когда их величина $\geq 1,4$, говорят о том, что такие аналиты обладают слабой индивидуальностью.

Когда величина индекса индивидуальности у аналита является низкой, в таких случаях биологически обусловленная флуктуация его уровня у любого индивидуума будет перекрывать только малую часть референтного диапазона. Это вполне понятно, поскольку ширина последнего обуславливается и внутри-, и межиндивидуальной биологическими вариациями уровня аналита выбранной группы индивидуумов. Для таких аналитов полезность их референтных значений при решении клинических задач является весьма незначительной, особенно в случаях когда нужно подтверждение, что у пациента произошло существенное изменение уровня аналита. Именно поэтому для аналитов с ярко выраженной индивидуальностью значительно большим преимуществом является сравнение текущего результата измерения уровня аналита с предыдущими, а не с его референтными значениями. Ниже будет рассмотрен типовой случай, поясняющий суть возможного возникновения неправильной интерпретации результатов исследования аналита с ярко выраженной индивидуальностью.

Таблица 6.1. Значения индекса индивидуальности II для некоторых аналитов

Аналиты	CVi,%	CVg,%	CVa,%	II, включая CVa,% формула (6.1)	II, исключая CVa,% формула (6.2)
ЩФ	6,45	26,10	3,23	0,28	0,25
Холестерин	5,95	15,30	2,98	0,44	0,39
Креатинин	5,95	14,70	2,98	0,45	0,41
АЛТ	19,40	41,60	9,70	0,52	0,47
АСТ	12,30	23,10	6,15	0,60	0,53
Магний	3,60	6,40	1,80	0,63	0,56
КК	22,80	40,00	11,40	0,64	0,57
ЛДГ	8,60	14,70	4,30	0,65	0,59
Общий белок	2,75	4,70	1,38	0,66	0,56
Мочевина	12,10	18,70	6,05	0,72	0,65
Альбумин	3,20	4,75	1,60	0,75	0,67
Глюкоза в сыворотке	5,60	7,50	2,80	0,84	0,75
Фосфаты	8,15	10,80	4,08	0,84	0,76
Билирубин общий	21,80	28,40	10,90	0,86	0,77
Хлориды	1,20	1,50	0,60	0,89	0,80
Калий	4,60	5,60	2,30	0,92	0,82
Кальций	2,10	2,50	1,05	0,94	0,84
Натрий	0,60	0,70	0,30	0,96	0,86
Железо	26,50	23,20	13,25	1,28	1,14

И наоборот, когда величина индекса индивидуальности у анализа является высокой, то в этих случаях биологически обусловленная флуктуация его уровня будет перекрывать достаточно большую часть референтного диапазона, определенного на базе референтного контингента. В таких случаях сравнение результатов анализа с общепринятыми референтными значениями уровней анализов вполне будет позволять решать большинство клинических задач.

Следует отметить, что только незначительное количество анализов имеют величины индексов индивидуальности свыше 1,4, в то время как у большинства анализов величины этих индексов либо меньше 0,6, либо попадают в диапазон от 0,6 до 1,0 (см. Таблицу 6.1). Поэтому для большинства анализов их референтные значения не являются хорошим критерием подтверждения отсутствия существенного изменения уровня анализа у пациента. В том смысле, что у пациента за время между двумя исследованиями может существенно измениться уровень анализа с точки зрения внутрибиологической вариации, но оба результата анализа могут оказаться в пределах референтного диапазона. Напомним (см. [Лекцию 1](#)), что для выявления статистически значимого отличия между результатами анализа у одного и того же пациента при сравнении текущего результата измерения уровня анализа с предыдущими используют показатель значимого отличия RCV (Reference Change Value), который также часто называют критической разницей двух результатов. Значения RCV в процентах для случая 95% двустороннего доверительного интервала вычисляют по формуле:

$$RCV(\%) = 2,77 \cdot \sqrt{CV_{ac}^2 + CV_i^2} \quad (6.3)$$

где CV_{ac} – коэффициент аналитической вариации результатов, CV_i – коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации уровня исследуемого анализа. Когда $|D, \%| = |100 \cdot (X_1 - X_2) / X_1| > RCV, \%$, то тогда можно с 95% надежностью полагать, что текущий X_2 и предыдущий X_1 результаты измерения уровня анализа имеют статистически значимое отличие, и что реальный уровень анализа у пациента тоже стал меньше (или больше) именно из-за изменения его клинического состояния. В противном случае, то есть когда $|D, \%| \leq RCV, \%$ можно с 95% вероятностью полагать, что отличие результатов обусловлено их аналитической и/или биологической вариациями.

Теперь рассмотрим типовой случай возможной некорректной интерпретации результатов анализа анализа с выраженной индивидуальностью на примере креатинина, который, как видно из Таблицы 6.1, имеет достаточно низкий индекс индивидуальности, равный 0,45, то есть обладает достаточно высокой индивидуальностью. Как видно из этой же таблицы, для креатинина коэффициенты внутри- и межиндивидуальной биологических вариаций соответственно равны $CV_i = 5,95\%$ и $CV_g = 5,3\%$, а ПДЗ для коэффициента аналитической вариации равно $CV_a = 2,98\%$. Предположим, что для используемого метода исследования референтные значения креатинина для мужчин находятся в диапазоне 60-110 мкмоль/л. Далее предположим, что для пациента мужского рода были получены последовательно, скажем через сутки, два результата $X_1 = 65$ мкмоль/л и $X_2 = 80$ мкмоль/л при использовании аналитической системы с эксплуатационным значением коэффициента вариации $CV_{ac} = CV_a = 2,98\%$. Это позволяет по полученным

результатам X_1 и X_2 вычислить нижние и верхние границы 95% доверительных интервалов для фактических уровней креатинина в каждой из двух биопроб по известным формулам: $X_{\text{ниж}} = X - 2 \cdot S_{\text{ac}} = X - 2 \cdot X \cdot CV_{\text{ac}} / 100$ и соответственно $X_{\text{верх}} = X + 2 \cdot S_{\text{ac}} = X + 2 \cdot X \cdot CV_{\text{ac}} / 100$, где S_{ac} – эксплуатационное значение стандартного отклонения аналитической системы. В результате получим, что нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала для фактического уровня будут соответственно равны $X_{1\text{ниж}}=61,1$ мкмоль/л и $X_{1\text{верх}}=68,9$ мкмоль/л для первой биопробы и $X_{2\text{ниж}}=75,2$ мкмоль/л и $X_{2\text{верх}}=84,8$ мкмоль/л для второй биопробы. Отсюда следует, что фактическое содержание креатинина в обеих биопробах как бы вполне соответствуют норме. И тогда на этом основании можно сделать предположительный вывод о нормальном функционировании почек у пациента. Это с одной стороны. Но с другой стороны, если сравнить между собой первый и второй результаты, можно увидеть, что относительное изменение уровня креатинина у пациента составило величину $|D, \%| = |100 \cdot (X_1 - X_2) / X_1| = 23,1\%$, что значительно больше показателя статистически значимого отличия результатов, равного $RCV, \% = 2,77 \cdot (CV_{\text{ac}}^2 + CV_i^2)^{1/2} = 18,4\%$. То есть такую разницу в уровнях креатинина в последовательных пробах пациента нельзя объяснить ни аналитической, ни биологической, ни обеими вариациями. И на этом основании никак нельзя сделать вывод о нормальном функционировании почек у пациента. Из этого следует, что для аналитов с ярко выраженной индивидуальностью для адекватной интерпретации результатов важно скорее всего именно сравнение их между собой, а не с референтными значениями.

Поскольку в обычной клинической практике для анализа используют только одну биопробу пациента и измеряют в ней уровень аналита тоже обычно только однократно, то следует иметь в виду, что и в случаях, когда исследуемый аналит обладает достаточно низкой индивидуальностью, то есть высоким ее индексом, и результаты однократного измерения уровня аналита как бы вполне адекватно отражают его гомеостатический уровень у пациента, то и такие результаты будут все равно обладать внутренне присущими им аналитической и внутрииндивидуальной биологической вариациями.

Напомним, что гомеостатический уровень аналита или гомеостатическая точка - это физиологически устанавливаемое значение, вокруг которой происходят колебания содержания аналита в биожидкости, образуя нормальную область его изменений. Такое название обусловлено тем, что именно гомеостаз обеспечивает динамическое равновесие внутренней среды организма, которая включает в себя органические жидкости - плазму крови, лимфу, межклеточное вещество и цереброспинальную жидкость. Для такого динамического равновесия органических жидкостей характерны колебания уровней их компонент в относительно небольших пределах вокруг их неких равновесных значений, зависящих от половых, возрастных и других отличий индивидуумов, которые и называются гомеостатическими точками. Размах же таких колебаний определяет внутрииндивидуальную биологическую вариацию содержания аналита в биожидкости.

Наличие в результатах измерений аналитической вариации свыше установленных норм может быть и в этих случаях причиной неадекватной их интерпретации клиницистами, если лаборатория не предпримет усилий по уменьшению величины аналитической, а при необходимости и биологической вариации результатов до определенной величины. Как упоминалось выше, при появлении такой необходимости величины аналитической и внутрииндивидуальной биологической вариации результатов могут быть уменьшены: коэффициент аналитической вариации посредством увеличения кратности измерений уровня

аналита в одной той же биопробе, а коэффициент биологической вариации - посредством увеличения количества исследуемых проб пациента.

Технологию уменьшения величины аналитической вариации результатов исследований, как упоминалось выше, обычно связывают с увеличением кратности измерений, называя ее просто многократным измерением. Будем по аналогии называть технологию уменьшения величины биологической вариации результатов многобиопробным анализом. С целью прояснения сути этой технологии уменьшения величины биологической вариации результатов предположим, что результаты измерения уровня аналита в повторных пробах одного и того же здорового пациента теоретически имеют равный нулю коэффициент аналитической вариации и что все они распределены по нормальному закону. И соответственно имеют в качестве математического ожидания генеральное значение гомеостатического уровня исследуемого аналита, а в качестве относительного стандартного отклонения - коэффициент его внутрииндивидуальной биологической вариации. Будем также предполагать, что все повторные пробы каждого многобиопробного анализа берутся у пациента произвольным образом в течение характерного времени изменения уровня аналита, обусловленного влиянием биологических ритмов и образом жизни пациента. Тогда становится достаточно ясным, почему для таких идеальных случаев коэффициент биологической вариации результатов многобиопробного анализа, определяемых усреднением результатов измерения уровня аналита в повторных биопробах пациента, будет по аналогии с коэффициентом аналитической вариации уменьшаться пропорционально корню квадратному из числа проб многобиопробного анализа.

Таким образом, чтобы получить количественную оценку величины биологической вариации результатов в проводимом многобиопробном анализе, надо просто разделить коэффициент биологической вариации CV_i исследуемого аналита на \sqrt{n} , где n - число повторных биопроб в проводимом многобиопробном анализе. Это абсолютно аналогично тому, когда для оценки величины аналитической вариации результатов многократного измерения уровня аналита, надо коэффициент аналитической вариации результатов однократного измерения разделить на \sqrt{n} , где n - число повторных измерений уровня аналита в одной и той же биопробе пациента в проводимом многократном измерении. Далее будут приведены типовые примеры оценок уменьшенной величины аналитической вариации в результате увеличения кратности измерений и уменьшенной величины биологической вариации в результате увеличения кратности исследуемых биопроб в проводимом многобиопробном анализе.

Отметим сразу, что уже только двукратное измерение уровня аналита позволяет уменьшить коэффициент аналитической вариации результатов в $\sqrt{2}$ раз, то есть более чем в 1,4 раза по сравнению с коэффициентом аналитической вариации результатов однократных измерений. Плюс к этому такая простая технология позволяет практически исключать из получаемых результатов так называемые грубые аналитические ошибки. Иными словами, уже только двукратное измерение позволяет снизить коэффициент аналитической вариации результатов до 70% от его значения для однократных измерений уровня аналита в той же биопробе.

Аналогичным образом будет уменьшаться коэффициент биологической вариации результатов многобиопробного анализа, если число исследуемых биопроб в нем довести всего лишь до двух. Но это справедливо, конечно, только для идеальных случаев, описанных ранее. В реальной ситуации коэффициент

аналитической вариации результатов не бывает равным нулю, а распределение результатов измерения уровня аналита в повторных пробах одного и того же даже здорового пациента далеко не всегда бывает нормальным.

В реальной ситуации, чтобы быть вполне уверенным, то есть, например, на 95% уровне доверия, что проведенная оценка гомеостатической точки уровня аналита у конкретного пациента не будет отклоняться от ее фактического значения свыше желаемых пределов, необходимо, чтобы возможные отклонения результатов от этого значения, обусловленные их аналитической и биологической вариациями, не превышали в 95% случаев желаемое предельное отклонение. Иными словами, для этого необходимо, чтобы выполнялось следующее равенство:

$$Z \cdot \frac{\sqrt{CV_{ac}^2 + CV_{i}^2}}{\sqrt{n}} = K \quad (6.4)$$

где показатель Z (Z -score) показывает пределы отклонения результатов от математического ожидания (искомого значения) гомеостатической точки в единицах стандартного отклонения и он равен 1,96 для выбранной 95% доверительной вероятности, K - желаемое максимальное отклонение результата измерения в процентах от искомого фактического значения гомеостатической точки, CV_{ac} - значение коэффициента аналитической вариации аналитической системы в условиях ее эксплуатации, CV_{i} - коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации, n – число биопроб, которые следует проанализировать, чтобы выполнялось равенство (6.4).

Чтобы можно было бы достаточно просто определять нужное число биопроб n , которые следует проанализировать, чтобы выполнялось равенство (6.4), несколько преобразуем это выражение и получим формулу для вычисления искомого числа n :

$$n = \left(Z \cdot \frac{\sqrt{CV_{ac}^2 + CV_{i}^2}}{K} \right)^2 = \left(\frac{Z}{K} \right)^2 \cdot (CV_{ac}^2 + CV_{i}^2) \quad (6.5)$$

где, как и в формуле (6.4), показатель Z будет равен 1,96 для 95% доверительной вероятности, K - желаемое максимальное отклонение результата измерения в процентах от искомого значения гомеостатической точки, CV_{ac} - эксплуатационное значение коэффициента аналитической вариации, а CV_{i} - коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации аналита.

В качестве примера расчета необходимого числа биопроб n воспользуемся данными для внутрииндивидуальной биологической вариации уровня глюкозы в сыворотке, которые представлены на сайте Дж.Вестгарда [2]. Согласно этим данным, коэффициент биологической вариации CV_{i} для глюкозы в сыворотке равен 5,6%. Предположим, что эксплуатационное значение CV_{ac} для измерений уровня глюкозы в сыворотке равно 4%, что вполне соответствует практике, но несколько превышает ПДЗ. И допустим, что мы хотим, чтобы наши результаты с 95% вероятностью не отклонялись бы более чем на 10% от

фактического гомеостатического уровня глюкозы в сыворотке у обследуемого пациента. Подставим эти данные в формулу (6.5), и тогда получим:

$$n = (1,96/10)^2 \cdot [(4)^2 + (5,6)^2] = 1,82.$$

Округлим вычисленное значение до целых и получим, что $n=2$. Очевидно, что если CV_{ac} будет равно 1%, то округленное n будет равно 1. Ну а если $CV_{ac}=7\%$ или 10%, то тогда число исследуемых биопроб должно быть равно 3 или соответственно 5.

Такая технология использования нескольких проб пациента для анализа позволяет в принципе значительно улучшать эффективную прецизионность результатов даже в случаях, когда эксплуатационное значение коэффициента вариации аналитической системы значительно превышает установленную для него норму. Но такие аналитические системы по приказам Минздрава страны запрещено эксплуатировать. Поэтому логично сначала привести в соответствие установленным нормам эксплуатационные значения аналитических характеристик аналитической системы, используя хотя бы технологию многократных измерений. Чтобы коэффициент аналитической вариации результатов CV_{ac} в условиях многократных измерений начал соответствовать установленной для него норме, необходимо, чтобы выполнялось равенство:

$$\frac{CV_{ac}}{\sqrt{n}} = 0,5 \cdot CV_i \quad (6.6)$$

где n – искомая кратность измерений, а CV_{ac} и CV_i – соответственно эксплуатационное значение коэффициента аналитической вариации и коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации аналита.

Для простоты вычислений искомого числа повторных измерений уровня аналита в одной и той же биопrobe, необходимых для того, чтобы коэффициент аналитической вариации результатов измерений начал соответствовать установленной для него норме, несколько преобразуем формулу (6.6) и получим:

$$n = 4 \cdot \left(\frac{CV_{ac}}{CV_i} \right)^2 \quad (6.7)$$

Отсюда следует, что если эксплуатационное значение коэффициента вариации $CV_{ac} = 0,5 \cdot CV_i$, то тогда число измерений должно быть равно 1, а если эксплуатационное значение $CV_{ac} = CV_i$, то тогда число повторных измерений в пробе пациента должно быть равно 4, чтобы коэффициент аналитической вариации результатов начал соответствовать установленной для него норме. Например, для аналитической системы, предназначенной для определения содержания глюкозы в сыворотке и имеющей эксплуатационное значение $CV_{ac} = 4\%$, искомое число повторных измерений должно быть равно 3, поскольку $4 \cdot (4/5,6)^2 = 2,86$ или округленно 3.

Краткие выводы по Лекции 6.

1. В тех случаях, когда аналитические характеристики аналитической системы не удовлетворяют установленным нормам, не позволяя проводить адекватную интерпретацию получаемых на них результатов, их можно улучшить за счет внедрения технологий по снижению величин аналитической и/или биологической вариаций в результатах анализа.

2. В основе этих технологий лежит либо увеличение кратности измерения уровня аналита в одних и тех же биопробах, когда стоит задача уменьшить величину аналитической вариации в результатах анализа, либо увеличение числа исследуемых проб пациента, когда стоит задача эффективно уменьшить в результатах анализа величину биологической вариации.

3. Число повторных измерений уровня аналита в биопробе, необходимое для того, чтобы воспроизводимость результатов анализа стала удовлетворять установленным нормам, определяется по формуле (6.6), ранее приведенной в данной лекции.

4. Число повторных биопроб, необходимое для того, чтобы оценка гомеостатической точки уровня аналита у пациента стала удовлетворять выбранным нормам точности, определяется по формуле (6.5), ранее приведенной в данной лекции.

5. Во избежание неадекватной интерпретации результатов исследований аналитов с ярко выраженной индивидуальностью их следует сравнивать с предыдущими, а не с референтными значениями.

6. Для выявления статистически значимого отличия между результатами анализа у одного и того же пациента при сравнении текущего результата измерения уровня аналита с предыдущими следует использовать показатель значимого отличия, вычисляемый по формуле (6.3), ранее приведенной в данной лекции.

Литература к Лекции 6.

1. E.K. Harris. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clinical Chemistry*, v.20, issue 12, pp1535-1542, 1974.
2. www.westgard.com/biodatabase1.htm