

# **Информативность лабораторных исследований**

# Примеры информационного содержания результатов лабораторных тестов

Тест должен помочь разграничить:

- Болен/здоров
- Болен:
  - Заболеванием А
  - Заболеванием В
- Терапия:
  - помогает/не помогает
- Прогноз:
  - благоприятный/неблагоприятный
- И т.д.



# Информативность лабораторных исследований

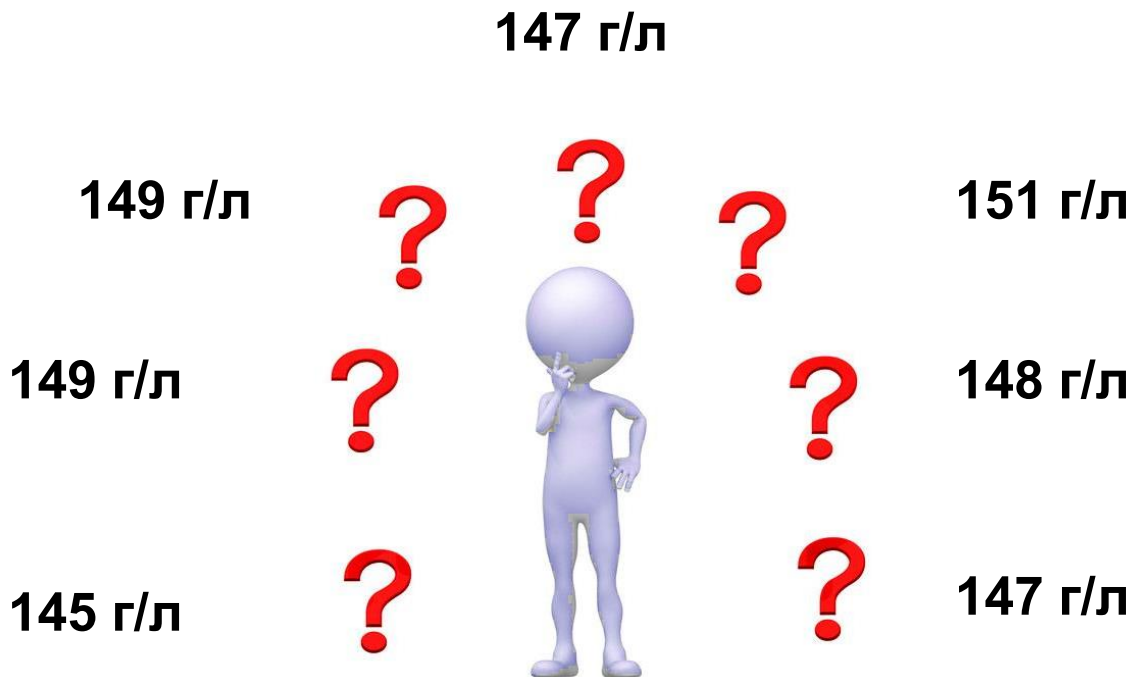
Информативность теста – *насколько уменьшилась неопределенность* представления о физиологическом процессе, состоянии органа или организма в целом на основе результата данного теста

Способы повышения информативности:

- учет вариация лабораторных результатов
- референтные интервалы
- статистические методы
- отсечные точки (cut-off, пороговые значения)

# Вариация лабораторных результатов

# Hb ежедневно в течение недели



*Причины неопределенности?*

# Виды вариации

- Биологическая
- Преаналитическая
- Ятрогенная
- Аналитическая
- **Патологическая**

# Виды непатологической вариации лабораторных результатов

Биологическая внутрииндивидуальная (персональная)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Колебания проявлений физиологических функций вокруг гомеостатических точек у обследуемого лица</li></ul>
Биологическая межиндивидуальная (групповая)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Интервалы колебаний гомеостатических точек у разных людей, составляющих популяцию</li></ul>
Преаналитическая	<ul style="list-style-type: none"><li>• Влияние условий взятия, хранения и транспортирования в лабораторию образцов биологических материалов, взятых у пациентов</li></ul>
Ятрогенная	<ul style="list-style-type: none"><li>• Влияние диагностических и лечебных воздействий на пациента перед проведением лабораторного теста</li></ul>
Аналитическая (метрологическая)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Колебания результатов измерений содержания аналитов в пробах биологических материалов, вызванные факторами случайных и систематических погрешностей аналитических процедур</li></ul>

# Биологическая вариация

- Диета
- Пол
- Циркадные ритмы (*АКТГ, кортизол  $\Delta > 200\%$* )
- Возраст
- Раса (*лейкоциты, ЛП*)
- Беременность (*белок  $\downarrow$ , ФГ  $\uparrow$* )
- Курение (*адреналин, кортизол  $\uparrow$* )
- Физическая активность
- Профессиональная среда



# Преаналитическая вариация

- Прием пищи / голодание - ↑ ТГ, билирубин, глюкоза / ↓ белок, ХС, ↑ мочевиная к-та
- Физическая нагрузка - ↑ ЛДГ, АСТ
- Положение тела – значения «стоя» на 10% выше значений «лёжа»
- Тип пробы – капиллярная и венозная кровь
- Пережатие жгутом - ↑ билирубин, кальций
- Время доставки, центрифугирование, хранение пробы

# Ятрогенная вариация

- Тетрациклины — ↑ катехоламины в моче

- Рибофлавин, каротин - ↑ билирубин сыворотки

- Сульфаниламиды - ↑ билирубин

- Препараты опия - ↑ амилаза, липаза

- Этамид - ↑ мочева к-та в моче

Аналитическая  
интерференция

Биологическая  
интерференция

# Аналитическая вариация

Следствие систематических или случайных погрешностей при проведении аналитических процедур

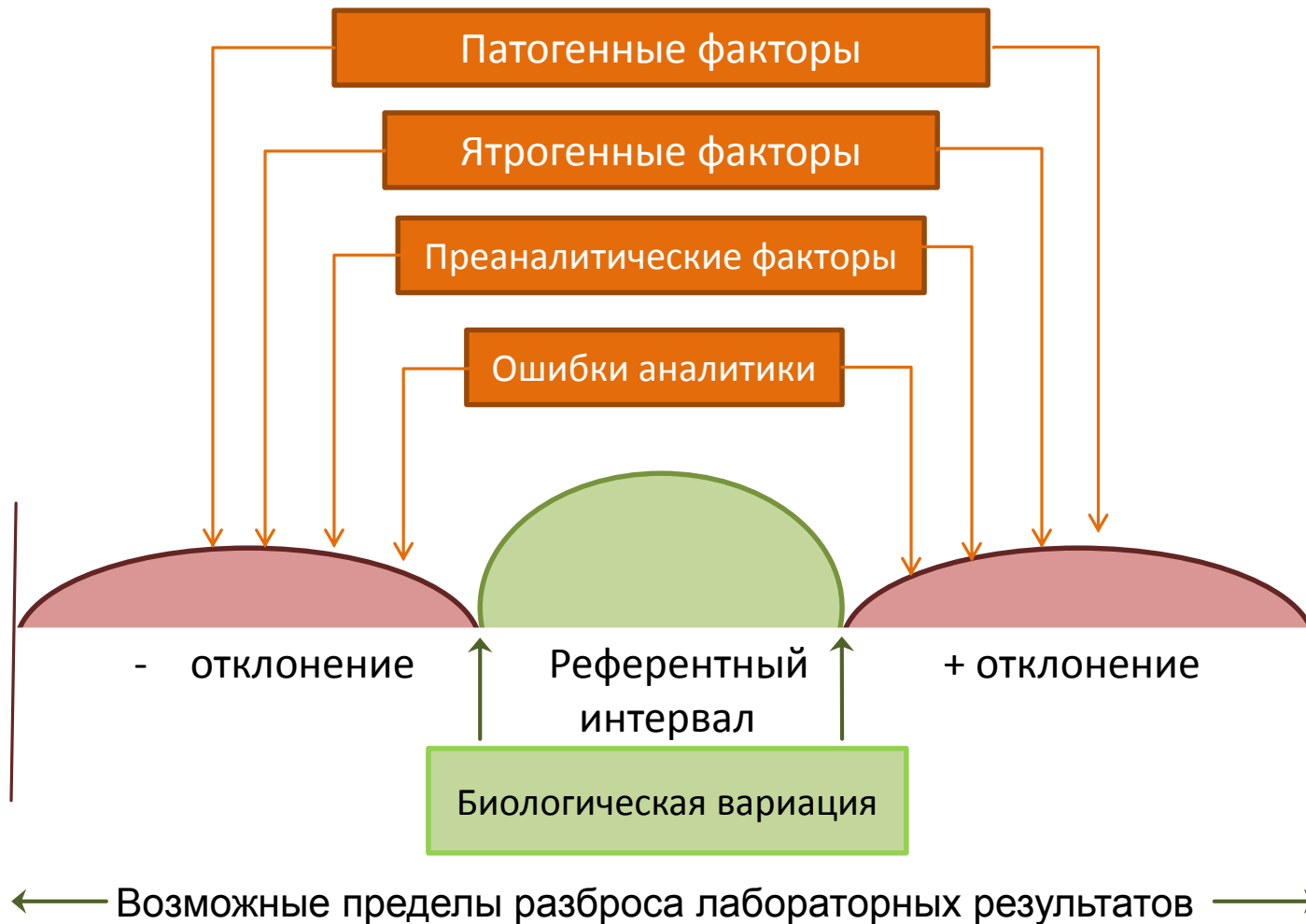
- Систематические погрешности связаны с принципом метода, свойствами калибратора, примесями в реагентах или в пробе. Приводят к неправильности измерения.
- Случайные погрешности связаны с влиянием непостоянных факторов – невнимательность оператора, колебания напряжения в сети и тп. Приводят к дефектам воспроизводимости метода.

# Патологическая вариация и ее механизмы

Отклонения лабораторных показателей,  
присущие состоянию болезни

1. Понижение или повышение поступления аналита в данную биожидкость
2. Понижение или повышение удаления аналита из данной биожидкости
3. Изменение объема распределения аналита
4. Изменение в структуре или активности аналита, ведущее к изменению степени детекции аналитической системой

# Влияние основных видов вариации на результаты клинических лабораторных исследований



# Концепция референтных интервалов

# Основные понятия (1)

- **Референтный индивид** – индивид, отобранные по строго определенным критериям, наиболее важный из которых – состояние здоровья
- **Референтная популяция** – популяция, представленная всеми возможными референтными индивидами
- **Референтная группа** – адекватное количество референтных индивидов, которое может характеризовать всю популяцию, являясь ее подгруппой

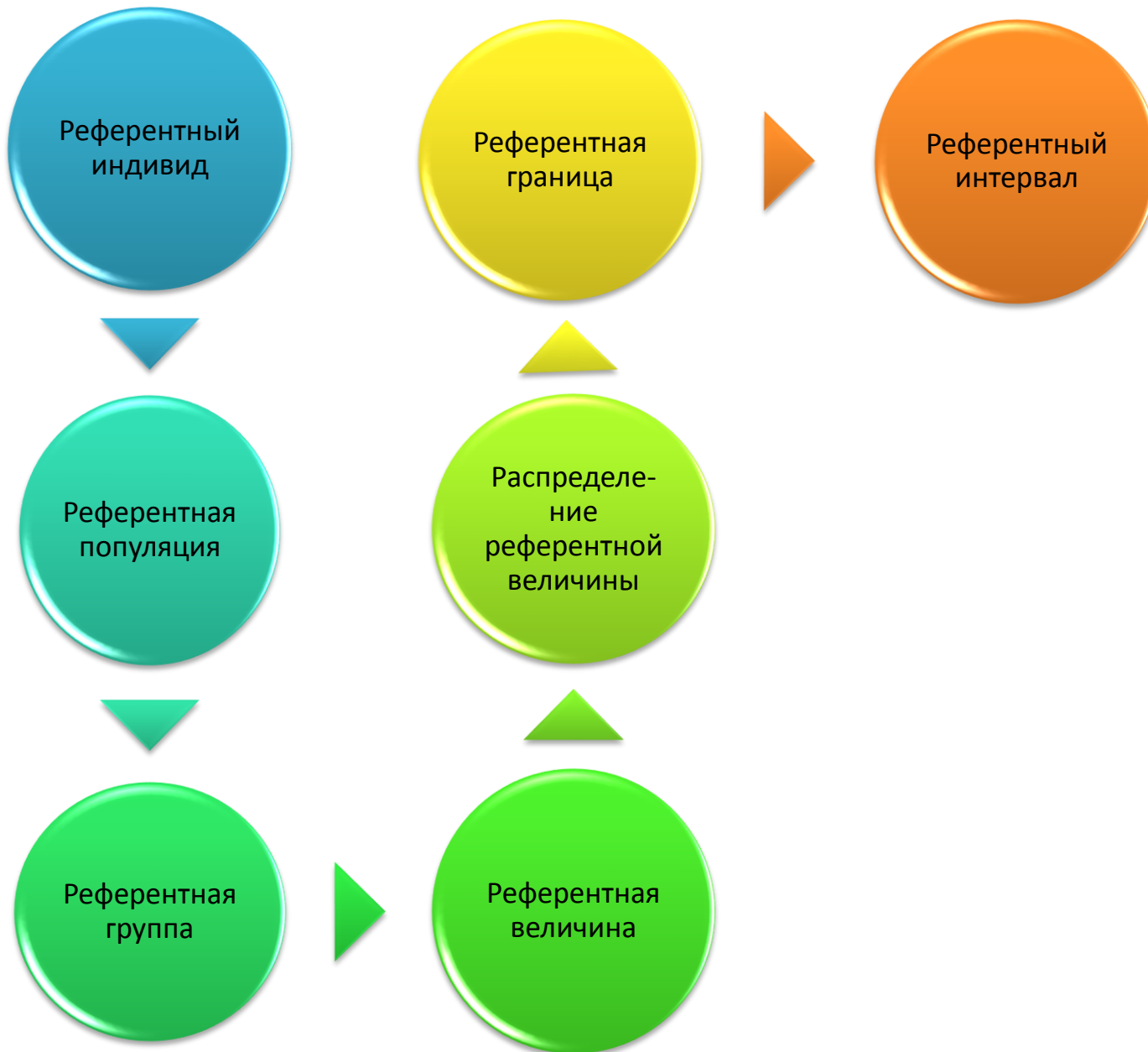
# Основные понятия (2)

- **Референтная величина** – величина лабораторного показателя у индивида референтной группы
- **Референтное распределение** – распределение референтных величин
- **Референтная граница** – величина, которая отсекает определенный процент величин референтной группы

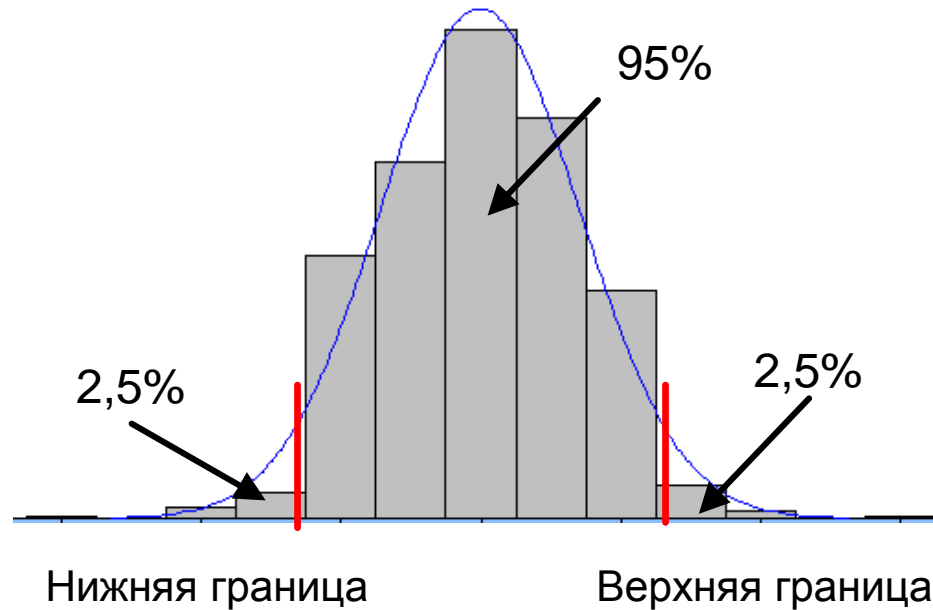


# Основные понятия (3)

- **Референтный интервал** – интервал величин между двумя референтными границами и включающий их. Это дисперсия значений содержания аналитов, определенных в группе здоровых референтных индивидуумов.
- Референтные интервалы, установленные в здоровой популяции, отражают групповую биологическую вариацию и обычно применяются для разграничения патологии от состояния здоровья.



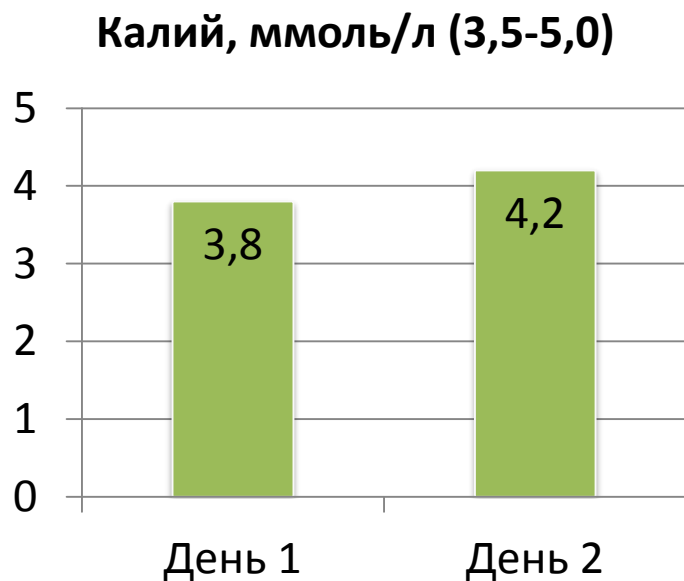
**Референтный интервал – интервал величин между двумя референтными границами и включающий их**



# Требования для расчета референтных интервалов

- Стандартизация условий режима и диеты обследуемых лиц, а также условий взятия, обработки и хранения биоматериала
- Использование чувствительного, специфического, стабильного, хорошо откалиброванного аналитического метода
- Применение единых сертифицированных реагентов и оборудования

**Вопрос клинициста:** «Увеличилась ли концентрация натрия и калия на второй день по сравнению с предыдущим днем?»



*Изменение концентрации электролитов у пациента 78 лет с тяжелым сепсисом.*

# Коэффициент критической разницы

- ККР - диагностически значимое изменение показателя

- $$ККР = \sqrt{2} * 1,96 * \sqrt{CVa^2 + CVi^2}, \text{ где}$$

$CVa$  – максимально допустимая аналитическая вариация ;

$CVi$  – внутрииндивидуальная вариация;

1,96 – двусторонний квантиль стандартного нормального распределения для уровня значимости 0,05.

Пример для калия:

$$D = \sqrt{2} \cdot 1.96 \cdot \sqrt{1.5^2 + 4.8^2} = 14\%$$

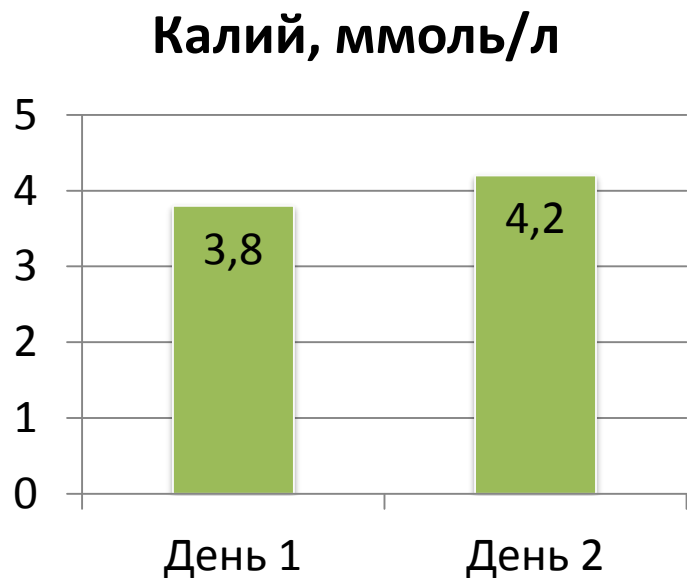
Изменение концентрации калия у данного пациента более, чем на 14% может считаться диагностически значимым

Пример для натрия:

$$D = \sqrt{2} \cdot 1.96 \cdot \sqrt{1.0^2 + 0.6^2} = 3,2\%$$

Изменение концентрации натрия у данного пациента более, чем на 3,2% может считаться диагностически значимым

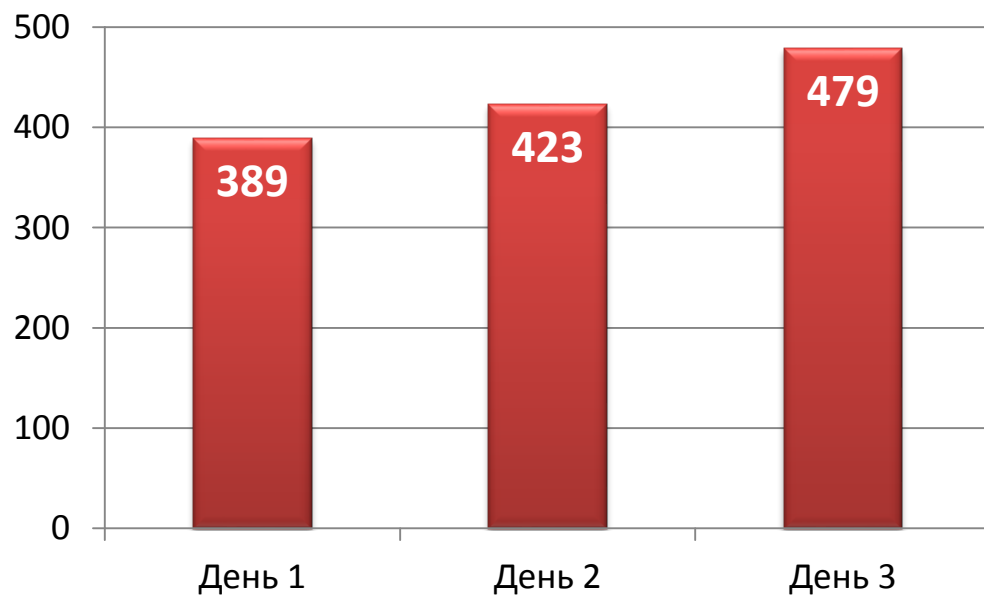
- **Вопрос клинициста:** «Увеличилась ли концентрация натрия и калия 09.07.04 по сравнению с предыдущим днем?»
- **Ответ врача-лаборанта:** «Концентрация калия возросла на 10,5%, что не является значимым изменением, а натрия – на 4,3%, что можно расценивать как реальную динамику для этого анализа»





# Коэффициент критической разницы

- **Фибриноген** 200-400 мг/дл ( $\Delta$  200 мг/дл)
- ККР = 41% , т.е. 41% от 200 мг/дл = **82 мг/дл**



$p(1-2) > 0,05$

$p(2-3) > 0,05$

$p(1-3) > 0,05$

$\Delta(1-3) = 90$  мг/дл

# Чувствительность и специфичность лабораторного исследования



- **Аналитическая чувствительность** - способность выявлять наименьшее различие между двумя концентрациями анализируемого компонента
- **Аналитическая специфичность** - способность метода обнаруживать/определять только искомый компонент

# Клиническая чувствительность

- Чувствительность теста - вероятность того, что тест будет положительным, если человек болен.
- Например, если чувствительность равна 86%, значит из 100 больных тест среагирует только у 86 человек, а 14 больных тест "пропустит".
- Чувствительный тест часто дает положительный результат при наличии заболевания (обнаруживает его). Однако, особенно информативен он, когда дает **отрицательный результат**, т.к. редко пропускает пациентов с заболеванием.

# Клиническая специфичность

- Специфичность теста - это вероятность того, что тест будет отрицательным, если человек здоров (не болен).
- Например, если специфичность равна 88%, значит из 100 здоровых людей тест будет отрицательным только у 88, а у 12-ти покажет ложноположительный результат
- Специфичный тест редко дает положительный результат при отсутствии заболевания. Особенно информативен при **положительном результате**, подтверждая (предположенный) диагноз.

Лабораторный тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
<b>Диффузный токсический зоб</b>		
АТ к тиреоглобулину >70 МЕ/мл	62	97
<b>Гиперпаратиреоз</b>		
Паратгормон >30 пг/мл	100	73
<b>Феохромоцитома</b>		
Адреналин в моче	82	95
Метанефрины в моче	67-91	100
Ванилилминдальная к-та в моче	28-56	98
<b>Системная красная волчанка</b>		
Антинуклеарный фактор	89	78
АТ к двуспиральной ДНК	38	98
<b>Сифилис</b>		
IgM и IgG в сыворотке	95	100
<b>Инфаркт миокарда</b>		
Тропонин I	99	95
Тропонин T	98	80

# Пороговые значения

## Общий холестерин

Риск ИБС: >5,18 ммоль/л

Референтные значения: 3,24-6,22 ммоль/л

- 20-29 лет: 3,24-6,29 ммоль/л
- 60-69 лет: 4,07-8,00 ммоль/л

## Фибриноген

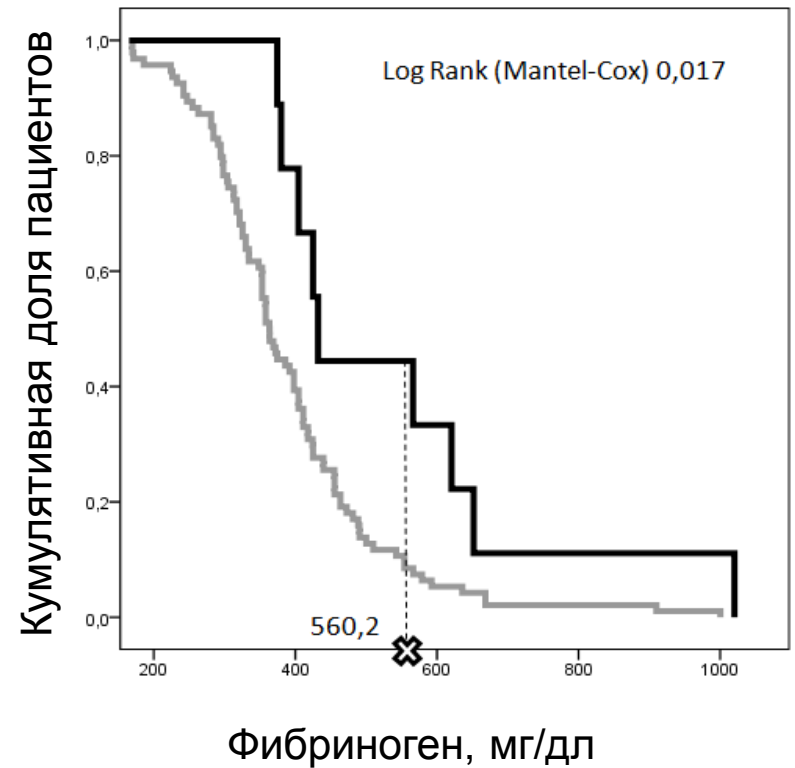
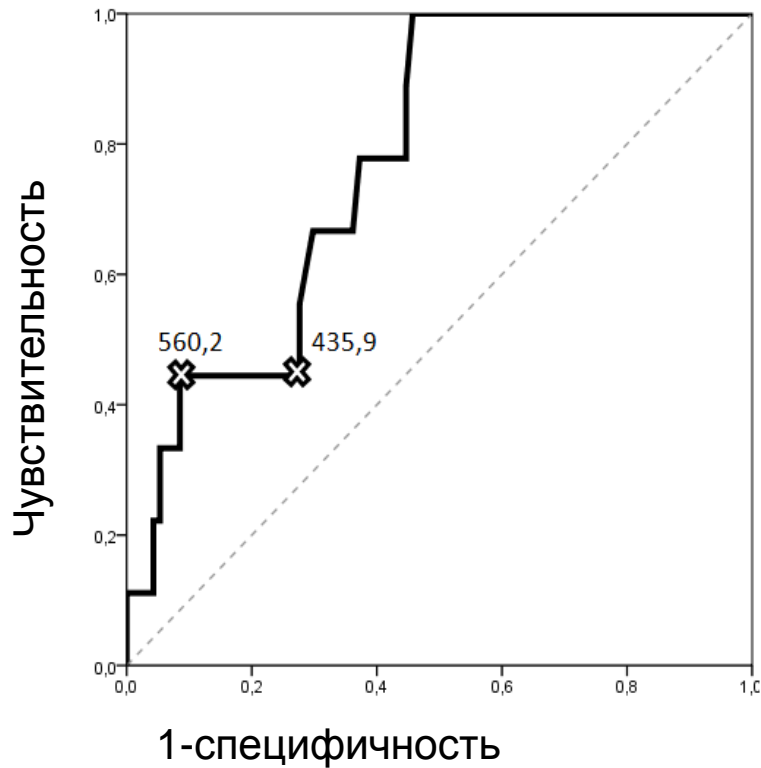
Референтные значения: 200-400 мг/дл

Риск ИБС: >350 мг/дл



# Пороговые значения

Пороговые концентрации фибриногена в прогнозе летального исхода у больных с ишемическим инсультом без тромболизиса



**>560 мг/дл: Отношение шансов 8,6 (95%ДИ 1,92-38,6, p=0,01)**