

СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ

А.Маймакова

К.м.н., заведующая клинико-диагностической
лаборатории ЦГКБ г.Алматы

Аббревиатура: СТ РК

Дата введения: 01-01-2019

Информация о первоисточнике:

Настоящий стандарт разработан с учетом требований ГОСТ Р 53022-3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов».

Информация о приказе:

приказом председателя Комитета технического регулирования и метрологии Министерства индустрии и новых технологий Республики Казахстан от 10 ноября № 313-од.

Количество страниц: 56

Обозначение: СТ РК 3044-3-2017

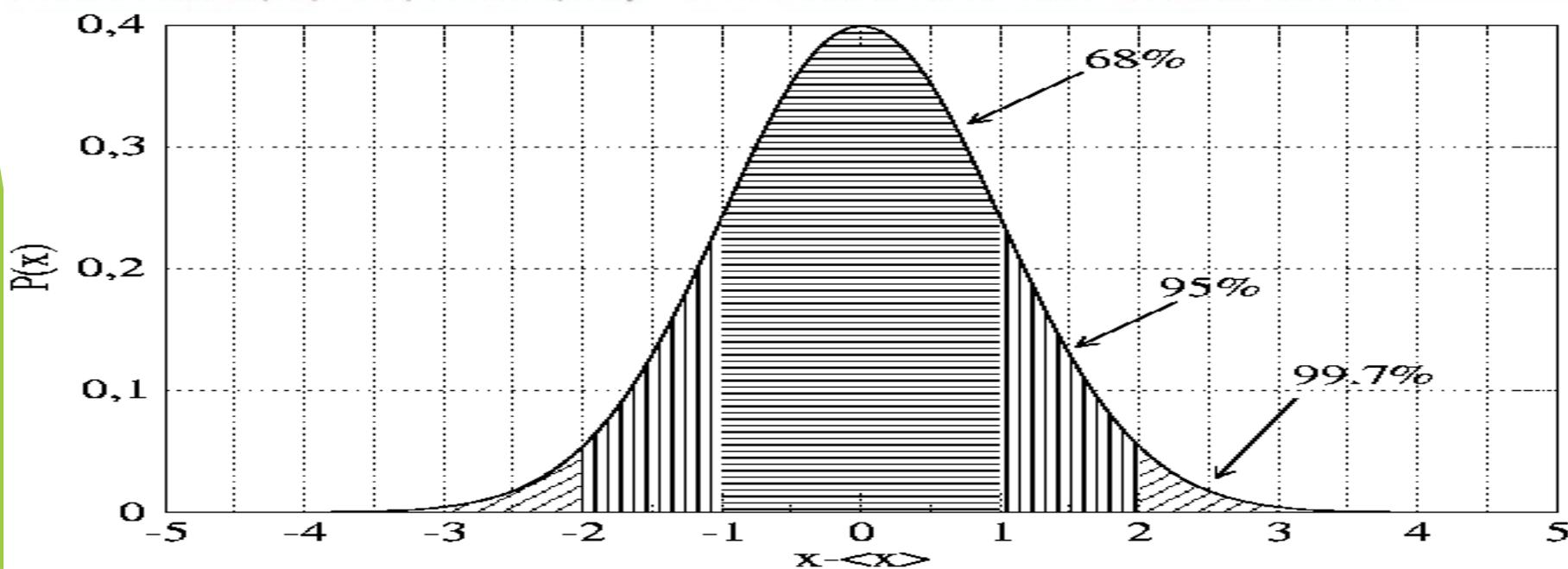
Перевод: Казахский +русский

Разработчик НД: РГП "КазИнСт" (г. Астана ул. Орынбор 11)

Статус: Действует

«Референтный интервал представляет собой ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного аналита, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям, часто - интервал, который определяет 95%-ный предел референтных значений, полученных в референтной популяции.»

Референтные значения – это релевантные данные, с помощью которых можно интерпретировать результаты медицинских исследований.



Концепция референтных интервалов

СТ РК 3044-3-2017 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов

Референтная популяция – контингент референтных индивидуумов, значения аналитов в котором используются для сравнения со значениями, получаемыми у больного, страдающего определенным заболеванием; референтная популяция должна быть подобна, насколько это возможно обследуемым лицам, за исключением болезни, которая исследуется. IFCC (Международная Федерация Клинической Химии и Лабораторной Медицины) рекомендует использовать группу, состоящую не менее чем из 120 референтных индивидуумов.

Референтный индивидуум – лицо, отобранное на основании критериев включения в здоровую популяцию и исключения из нее, для формирования референтной популяции.

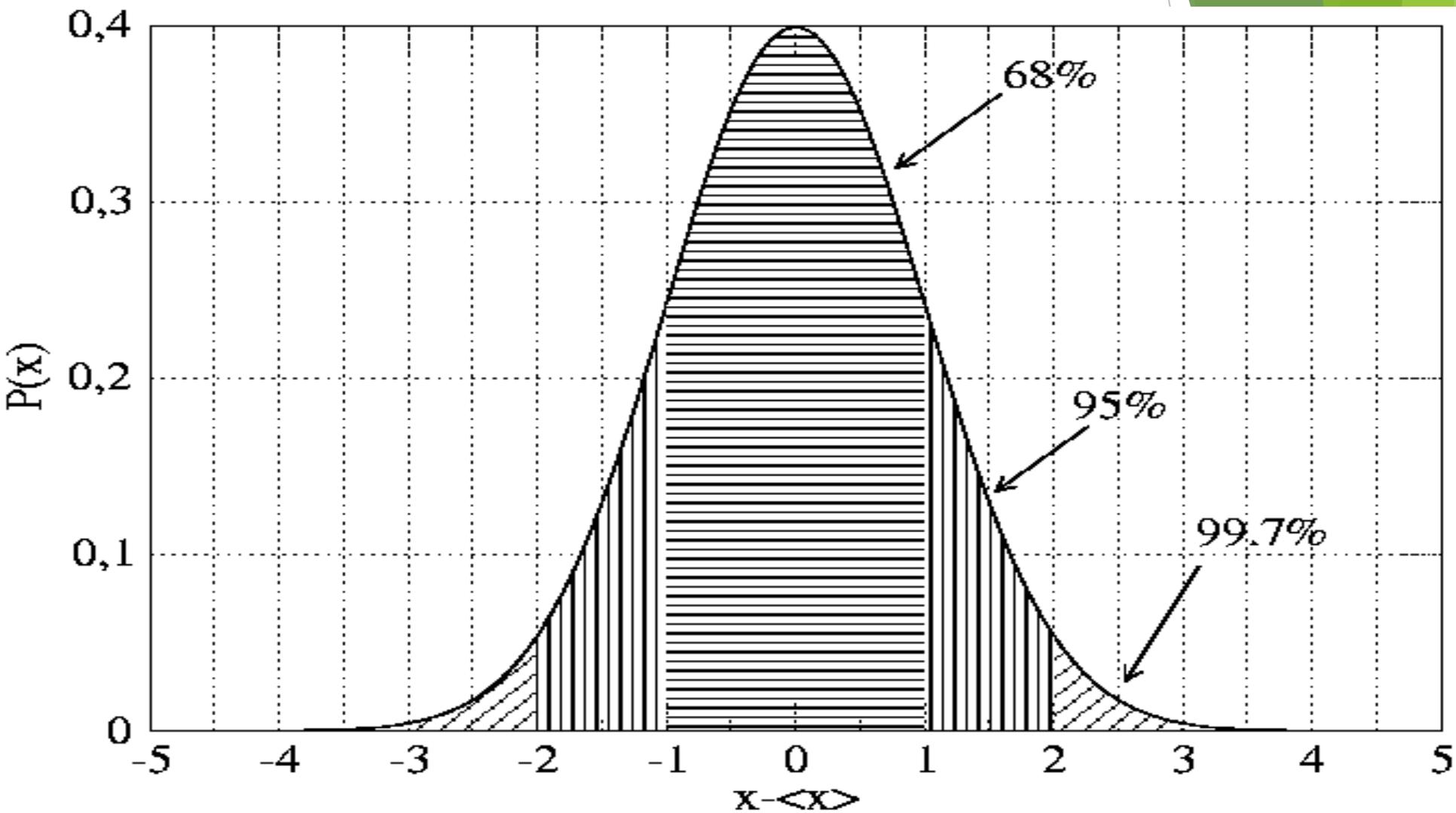
Референтный предел – верхний или нижний предел референтного интервала (не идентичный с порогом клинического решения).

Выбор референтной группы - примеры



- амбулаторно отобранные индивиды без особенно определяемых признаков патологии (практически/условно здоровые лица);
- госпитализированные отобранные больные без определенных признаков патологии;
- все госпитализированные больные;
- отобранные больные с определенными признаками одной болезни;
- отобранные индивиды из группы "лежачих" больных без определяемых признаков патологии.

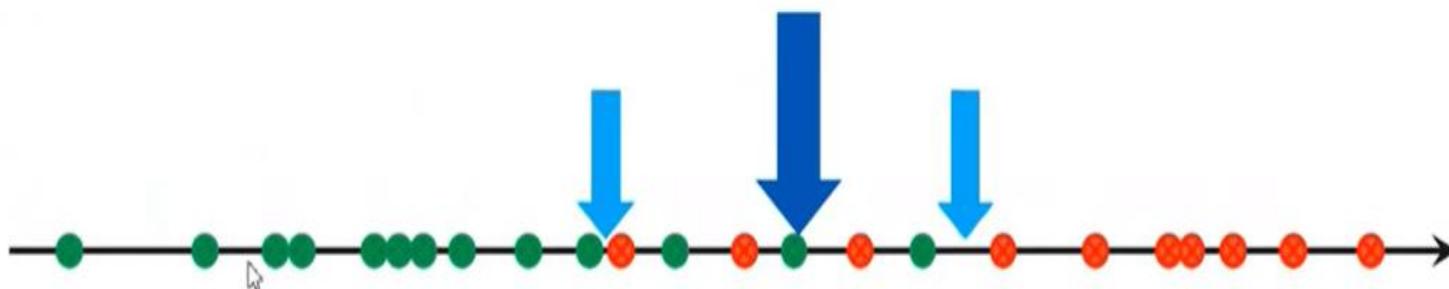
Гауссово распределение - в обследуемой однородной группе здоровых людей статистическая обработка результатов определенного параметра биоматериала позволяет вычислить среднюю величину и стандартное отклонение, причем в интервале $M \pm 2SD$ (средняя арифметическая ± 2 среднеквадратичных отклонения) окажутся примерно 95% показателей, а 5% показателей здоровых людей окажутся вне этого интервала



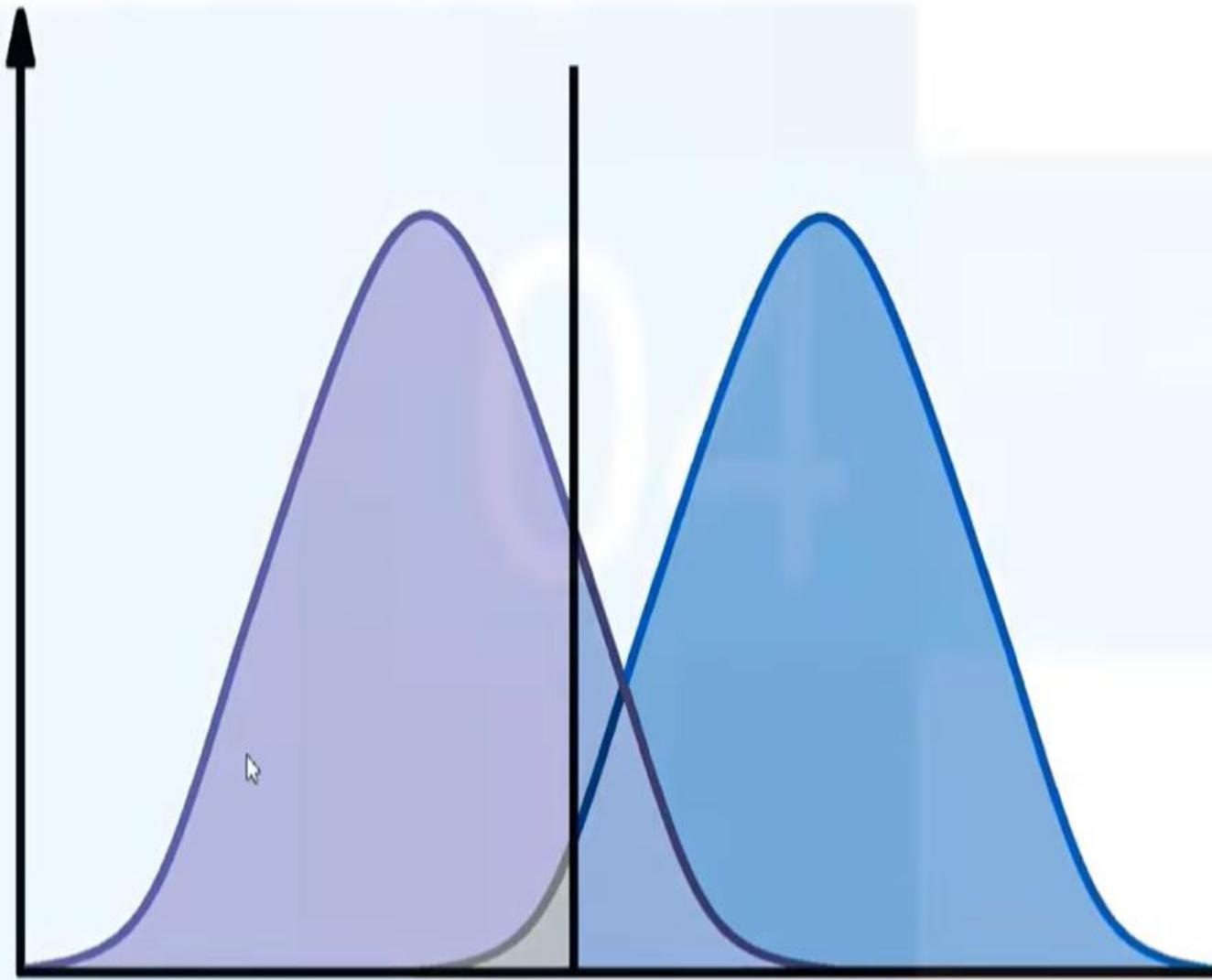
Порог клинического решения

При интерпретации по пороговому значению речь всегда идет о разделении нормы и патологии

- Числовое значение определенного анализа, принятое на основании экспериментальных данных в качестве критерия наличия или отсутствия существенных сдвигов в состоянии внутренней среды и соответствующих клинических проявлений у обследуемого человека и объективного основания для принятия решения об оценке состояния пациента и применении лечебных мер*
- Порог принятия клинического решения = порог отсечки = cutoff = threshold

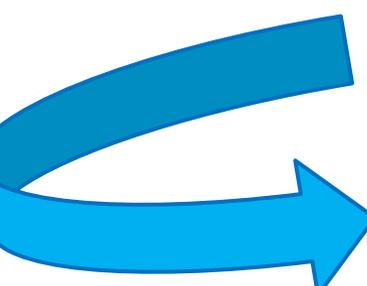


Активация Windows
Чтобы активировать Windows, перейдите в раздел "Параметры".



ИП	ЛП
ЛО	ИО

Активация Windows
Чтобы активировать Windows, перейдите в раздел "Параметры".

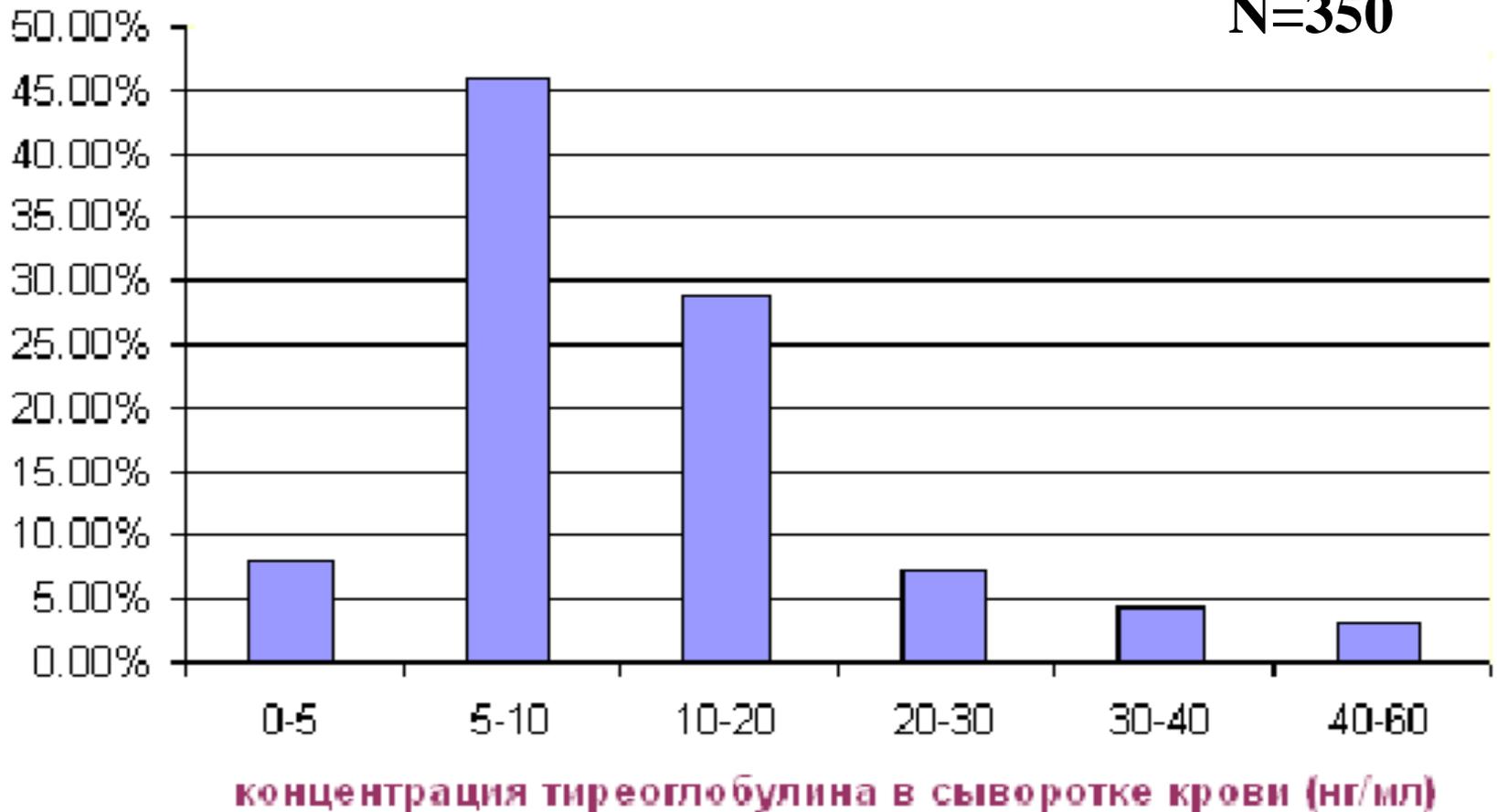


Длительно существующий термин *норма* в лабораторной диагностике постепенно заменяется понятием референтный интервал (95%), а референсные значения – 100% полученные данные у референтной популяции

Причина этого кроется в довольно узком значении понятия **норма**. Выход за эти пределы приходится трактовать однозначно как патологию, без учета возможности наличия промежуточных результатов, характерных для той или иной клинической ситуации, возраста пациента, пола, расы. С принятием этих критериев в оценке результата анализа норма как бы растягивается, приобретает более размытый характер.

Уровень тиреоглобулина среди доноров

N=350

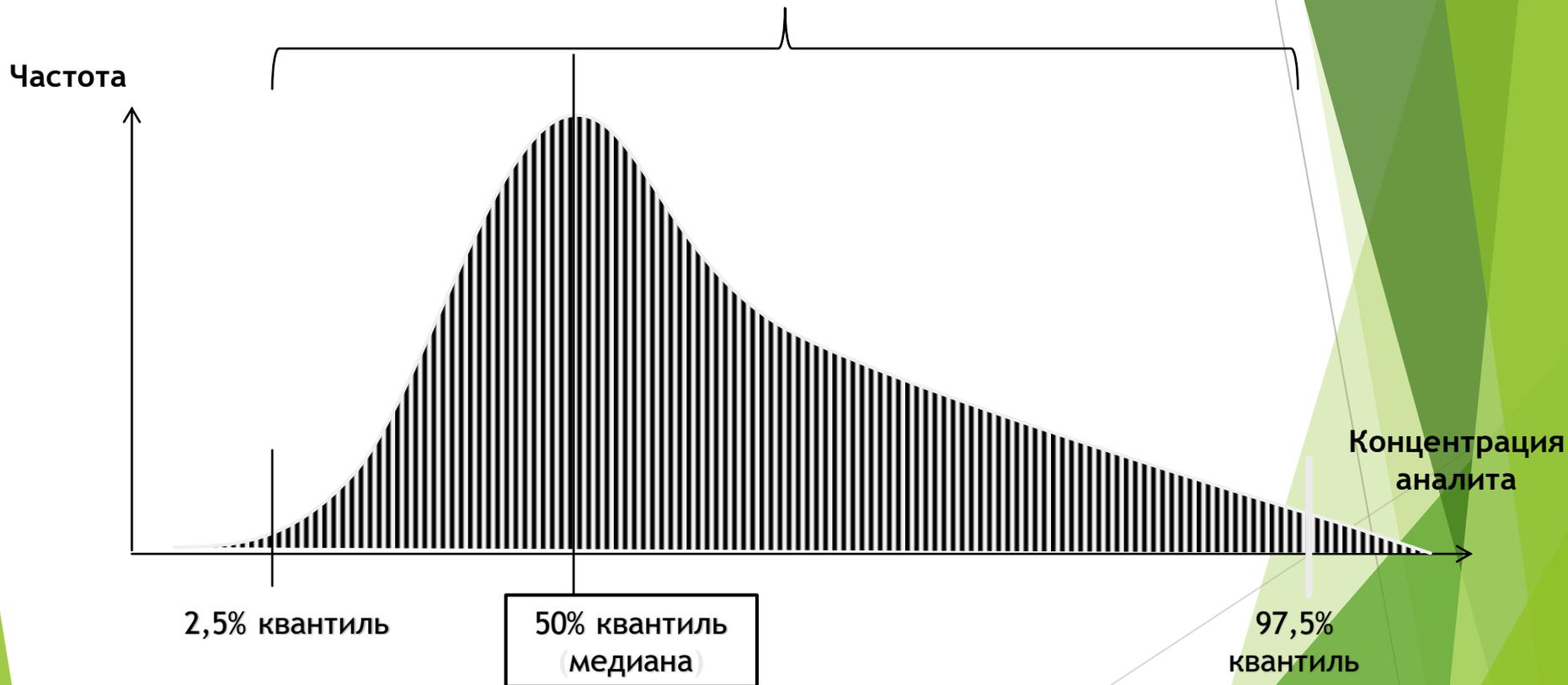


Концентрация ТГ- 3,1-43,7нг/мл
Средний уровень – 14,5±0,6 нг/мл
Медиана - 9,3

Референтный интервал

(свидетельствует о 95% попавших в центральную область распределения)

Частота встречаемости разных концентраций аналита будет неравномерной и в данном случае, количество более высоких значений больше, чем более низких



Несимметричное распределение.

Такой закономерности подчиняется большинство лабораторных параметров.

К этой группе лабораторных показателей относят результаты, для которых расчёт средней величины и среднеквадратичного отклонения невозможны. Поэтому для таких показателей вместо наиболее частой нормальной величины определяют и указывают пределы нормальных колебаний. Можно просто указать диапазон полученных результатов от самой малой до самой большой величины, но чаще отсекают 3% первых величин (снизу) и 3% последних (сверху).

Вместе с тем нормальные лабораторные показатели различных веществ, которыми нередко пользуются в лабораторной диагностике, включают только **общую биологическую вариацию** без учёта отдельных факторов, что снижает диагностическую ценность лабораторных тестов.

Поэтому на смену термину «нормальные лабораторные показатели» приходит концепция **референтных величин**.

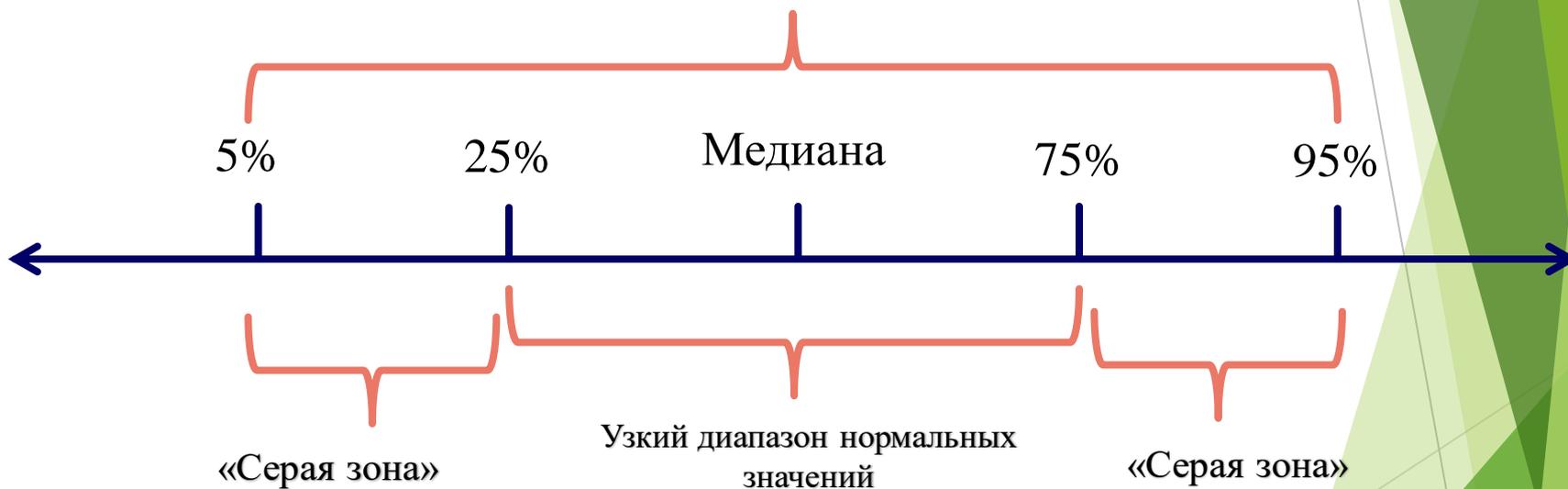
Референтные величины дают представление о диапазоне, в котором располагаются нормальные величины. Смысл этого введения состоит в том, что результаты лабораторного исследования сравнивают с референтными величинами, полученными в чётко определённых условиях с учётом отдельных факторов, влияющих на биологическую вариацию. Референтные величины в настоящее время установлены для ограниченного количества показателей (приблизительно 150).

Установление **референтных интервалов колебаний** для каждого лабораторного параметра имеет существенное значение для всей проблемы надёжности лабораторной информации, так как сравнение с ними служит основанием для принятия диагностических и лечебных решений.

Варианты выбора диапазона нормальных значений показателя

Биноминальное распределение

Широкий диапазон нормальных значений



Для определения интервала нормы в этих случаях наиболее часто применяют метод перцентильных границ. Весь диапазон значений разбивают на 4 интервала, получая, соответственно, 25%, 50%, 75% квантили.

Внутри интерквартильного интервала (25% - 75%) лежат 50% наиболее типичных (близких к центральному) значений. Выбор референтного интервала должен производиться, исходя из клинических соображений. Если выбрать в качестве референтного интервала интерквартильный размах (25-75%), диагностическая чувствительность теста становится выше в ущерб специфичности, так как часть результатов, попадающих в так называемую «серую зону», будут расцениваться как патологические (измененные), тогда как на самом деле это определение может быть ложным. При выборе в качестве диапазона нормы границы 5-95% диагностическая специфичность повышается, то есть выход значений лабораторного параметра за указанные пределы будет более точно свидетельствовать о патологии, что позволяет произвести надежную дискриминацию показателей здорового и больного человека.

Следует помнить, что референтные колебания должны быть установлены для каждого параметра внутренней среды организма.

Учитывая обилие факторов, влияющих на результат лабораторного анализа, оптимальным является установление каждой лабораторией своих референтных интервалов с учетом всех требований, предъявляемых к качеству лабораторного анализа.

Это имеет существенное значение для всей проблемы надежности лабораторной информации, так как именно сравнение каждого показателя с референтным интервалом служит основанием для принятия диагностических и лечебных решений.

Кривая нормального распределения



В клинической лабораторной диагностике используется также такое понятие как «**индивидуальная норма**», когда производится сопоставление результатов пациента с его же собственными параметрами, полученными в период полного здоровья.

Индивидуальная норма признается наиболее удобным ориентиром для оценки состояния здоровья у каждого конкретного человека.

Однако при отсутствии систематического диспансерного наблюдения за пациентом такими индивидуальными интервалами удастся воспользоваться лишь в отношении очень ограниченного круга пациентов.

«референсные значения» \neq «нормальные значения»

«референсные значения» \approx соотнесенные (или ассоциированные) со здоровьем референсные значения

Augustus Windows



Факторы, влияющие на выбор референтных значений

- Факторы, которые не могут быть изменены:

Эндогенные (возраст и пол)

Генетические и этнические факторы

- Изменяемые факторы:

Экзогенные (диета, спорт, проживание в особенных климатических зонах, беременность)

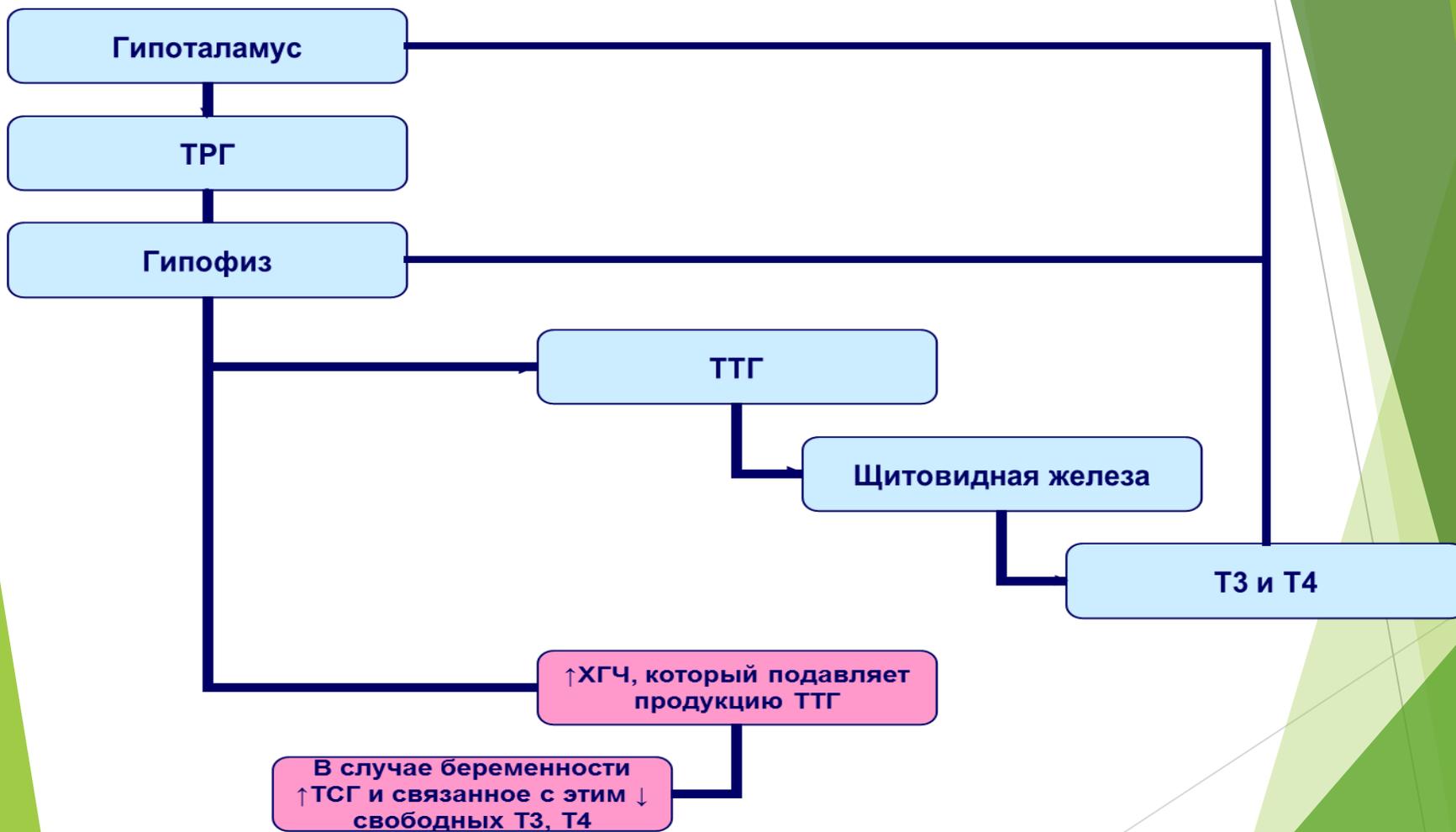
Лабораторные (преаналитические, аналитические, постаналитические)

Используемые при установлении референтных интервалов статистические методы

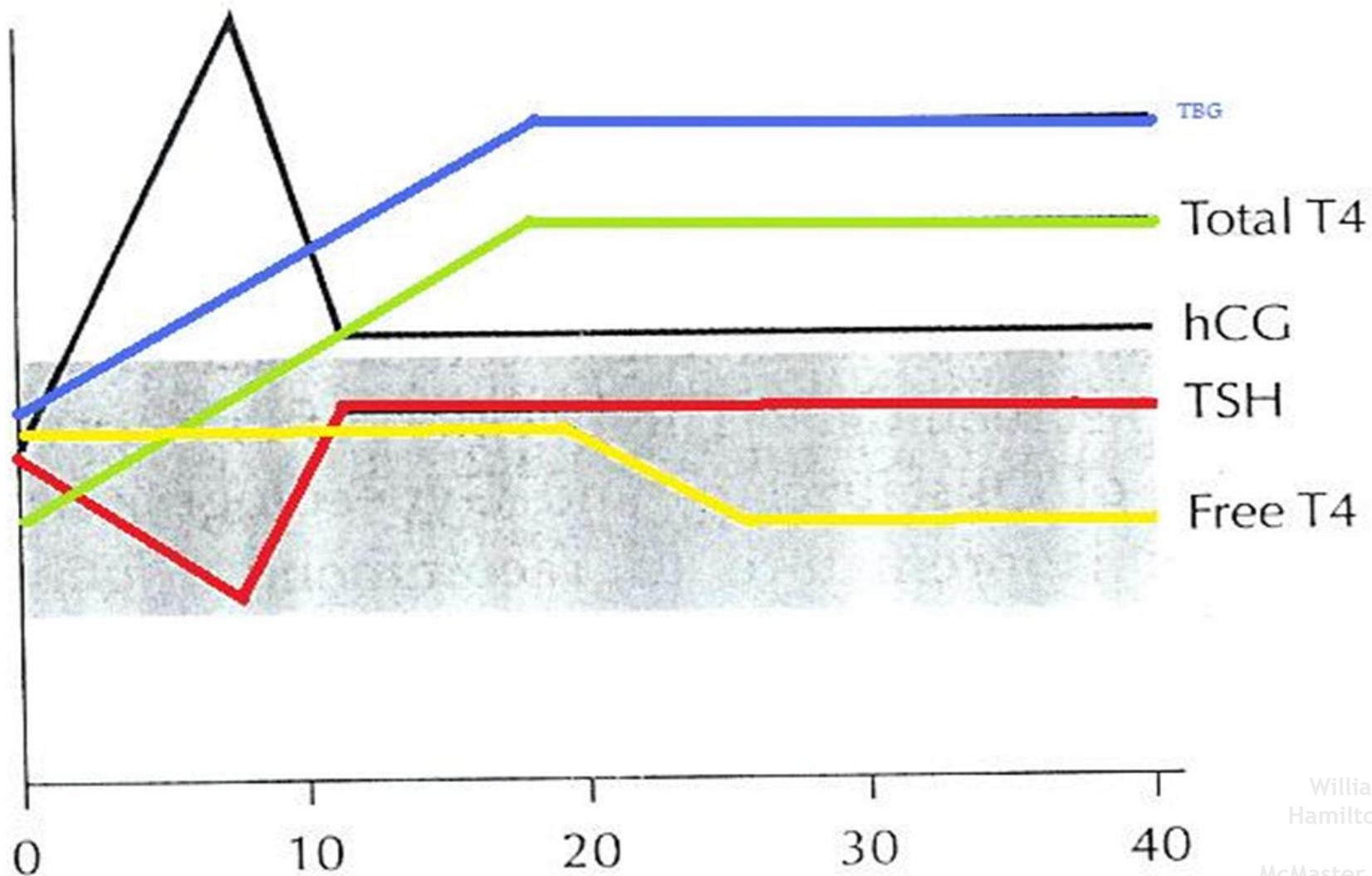
Основные факторы и состояния, влекущие за собой возможные ложные результаты:

- ✓ Прием пищи
- ✓ Физиотерапия или массаж
- ✓ Время суток
- ✓ Пищевые привычки (*неправильный режим питания*)
- ✓ Стрессовые ситуации
- ✓ Физические нагрузки
- ✓ Начало лечения до получения результатов исследования
- ✓ Беременность
- ✓ Менструальный цикл
- ✓ Прием алкоголя

Физиологические особенности работы щитовидной железы во время беременности



Физиологические особенности работы щитовидной железы во время беременности



Вариация лабораторных результатов и ее виды

Вид вариации	Причина и механизм возникновения колебаний
Биологическая внутрииндивидуальная (персональная)	Колебания проявлений физиологических функций вокруг гомеостатических точек у обследуемого лица
Биологическая межиндивидуальная (групповая)	Интервалы колебаний гомеостатических точек у разных людей, составляющих популяцию
Преаналитическая	Влияние условий взятия, хранения и транспортирования в лабораторию образцов биологических материалов, взятых у пациентов
Аналитическая (метрологическая)	Колебания результатов измерений содержания аналитов в пробах биологических материалов, вызванные факторами случайных и систематических погрешностей аналитических процедур
Ятрогенная	Влияние диагностических и лечебных воздействий на пациента перед проведением лабораторного теста

Значения биологической вариации некоторых маркеров

№	Маркер	Биологическая вариация	
		CVw, %	CVg, %
1	ФСГ	8,7	18
2	Т4 свободный	7,6	12,2
3	Т3 свободный	7,9	-
4	ЛГ	14,5	27,8
5	Т3 общий	8,7	17,2
6	ПСА	18,1	72,4
7	анти-ТПО	11,3	147,0
8	ТТГ	19,3	19,7
9	АФП	12,0	46,0

Westgard QC: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

СТ РК 3044-3-2017 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов

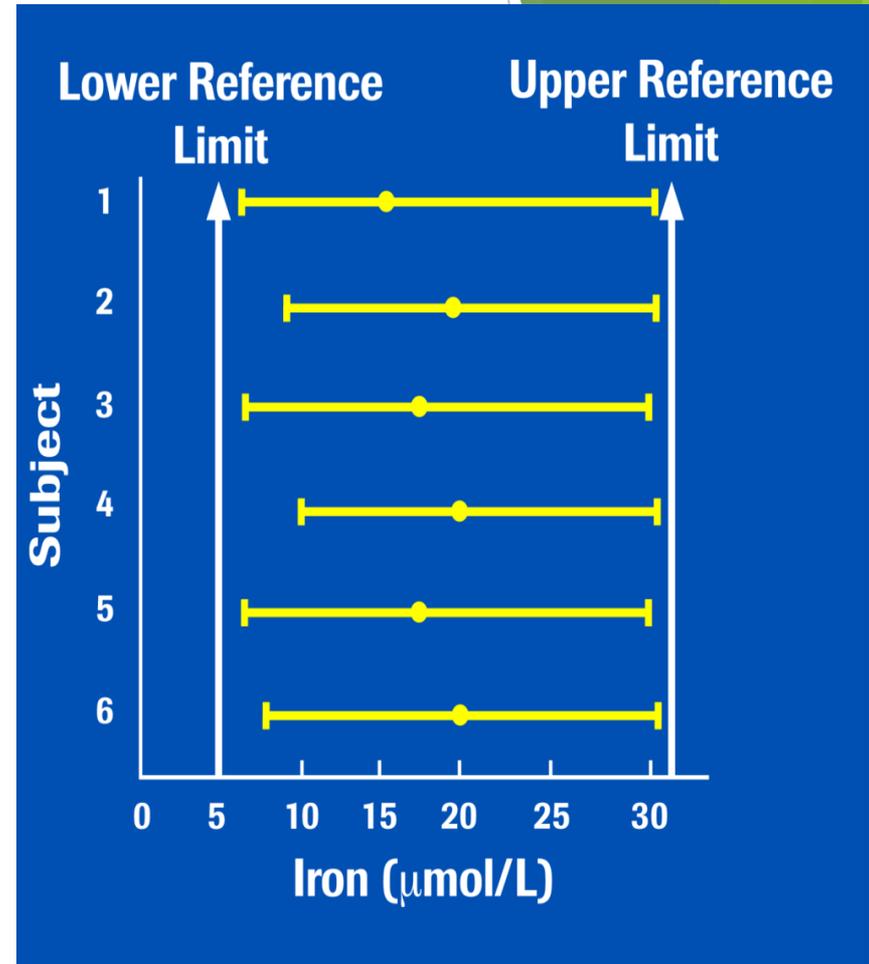
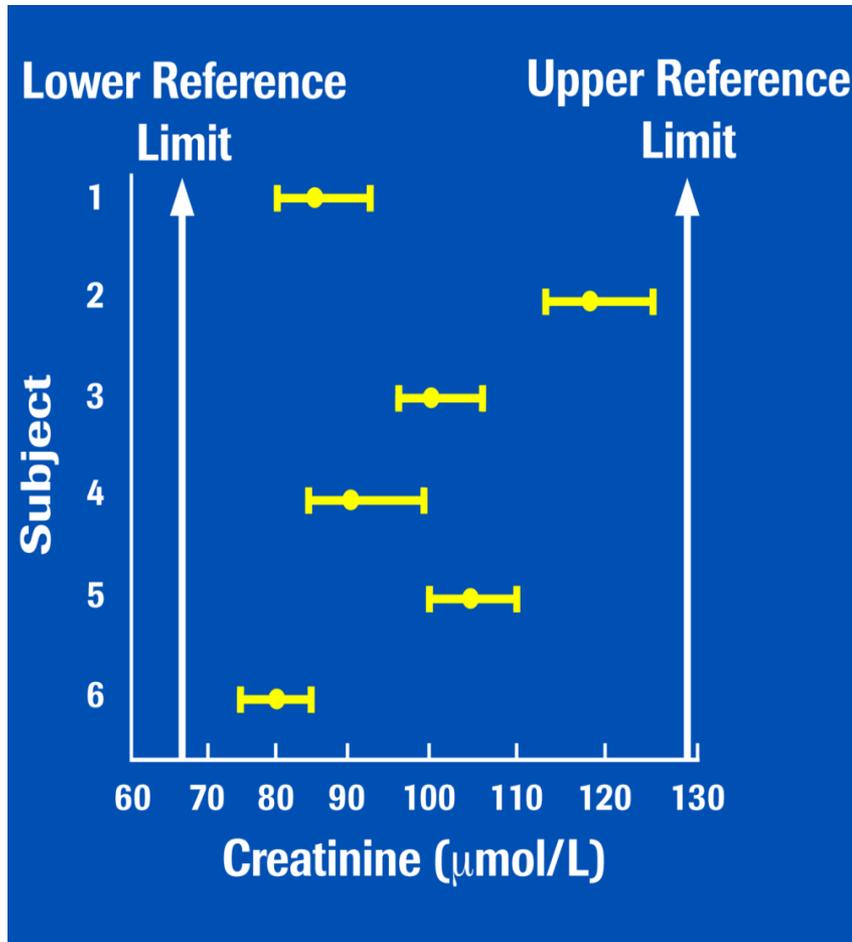
Наименование анализа в сыворотке крови	Биологическая вариация	
	CV_i, %	CV_g, %
Тестостерон	8,8	21,3
Лютеинизирующий гормон	14,5	27,8
Тиреоглобулин	13,0	25,0
Эстрадиол	22,6	24,4
Простатический специфический антиген	14,0	72,4
Пролактин (мужчины)	6,9	61,2
Кортизол	20,9	45,6

Индексы индивидуальности аналитов и их влияние на характер применения соответствующих тестов

Выход значений содержания аналита у обследуемого пациента за референтные пределы обычно принято считать признаком патологии. Универсальность такого подхода может быть ограничена особенностями индивидуальных свойств аналитов - широким диапазоном вариации результатов их определений.

Для аналитов с малым диапазоном вариации в состоянии здоровья индивидуума вероятность выхода патологической вариации за популяционные референтные пределы меньше, чем для аналитов с большим диапазоном вариации.

Референтные интервалы и биологическая вариация



Индекс Индивидуальности

СТ РК 3044-3-2017

Особенности определения аналитов можно охарактеризовать количественно с помощью расчета их индекса индивидуальности (ИИ) как отношения коэффициентов внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариаций этих аналитов:

$$\text{ИИ} = \text{CV}_i / \text{CV}_g$$

Диагностическая чувствительность теста тем выше, чем больше значение индекса индивидуальности.

анти-ТПО	11,3	147,0
-----------------	-------------	--------------

$$\text{ИИ} = 11,3 / 147$$

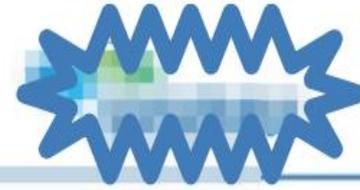
$$\text{ИИ} = 0,076$$

ТТГ	19,3	19,7
------------	-------------	-------------

$$\text{ИИ} = 19,3 / 19,7$$

$$\text{ИИ} = 0,98$$

5.5.5 Биологические референтные интервалы следует периодически пересматривать. Если лаборатория имеет основания полагать, что данный референтный интервал больше не соответствует референтной популяции, должны быть предприняты исследования с дальнейшими, при необходимости, коррективами. Пересмотр биологических референтных интервалов также должен иметь место, когда лаборатория изменяет аналитические и преаналитические процедуры.



Способы установления РИ

1. Локальное установление

- классический (рекомендованный) подход – набор референсной группы с применением строгих критериев включения и исключения, обследование и расчет РИ
- “апостериорный”/косвенный подход – использование для расчета РИ результатов ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени;

2. Установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий)

3. Перенос данных (из справочной литературы, инструкций производителей реагентов и оборудования)

Активизация Windows
Чтобы активировать Windows, перейдите в раздел "Параметры".

Валидация существующих РИ (IFCC)



Четкие критерии включения в анализируемую группу



- ❑ Если ≤ 2 результата не попадают в реф. интервал, данный интервал можно использовать
- ❑ Если 3-4 значения не попадают в реф. интервал, повторить валидацию сначала
- ❑ Если ≥ 5 значений не попадает в реф. интервал, его нельзя использовать

В36 =ЕСЛИ((ИЛИ(СЧЕТ(С15:С34)<20;D35>0));"Недостаточно данных";ЕСЛИ(G35>40;"Выше нормы";ЕСЛИ(G35<20;"Ниже нормы";"В пределах нормы")))

7 нормальный диапазон, то нормальный диапазон необходимо валидировать.
 8
 9 Введите в таблицу значения верхней и нижней границы нормального диапазона из вкладыша к реагенту. Для валидации протестируйте показатель в свежей плазме минимум 20 здоровых доноров обоих полов. Правила отбора доноров и их тестирования подробно изложены в стандарте CLSI C28.
 10
 11 Результаты введите в таблицу:

Нижняя граница нормального диапазона (из вкладыша)	20
Верхняя граница нормального диапазона (из вкладыша)	40
Пациент 1	22
Пациент 2	33
Пациент 3	34
Пациент 4	35
Пациент 5	21
Пациент 6	20
Пациент 7	19
Пациент 8	37
Пациент 9	38
Пациент 10	35
Пациент 11	34
Пациент 12	28
Пациент 13	29
Пациент 14	15
Пациент 15	25
Пациент 16	33
Пациент 17	29
Пациент 18	25
Пациент 19	20
Пациент 20	40

Валидация пройдена успешно.

40 Если валидация не была пройдена, то процедуру можно повторить на других 20 здоровых донорах.
 41 Если повторная валидация снова не была пройдена, то требуется вывести собственные нормы лаборатории.

С16 33

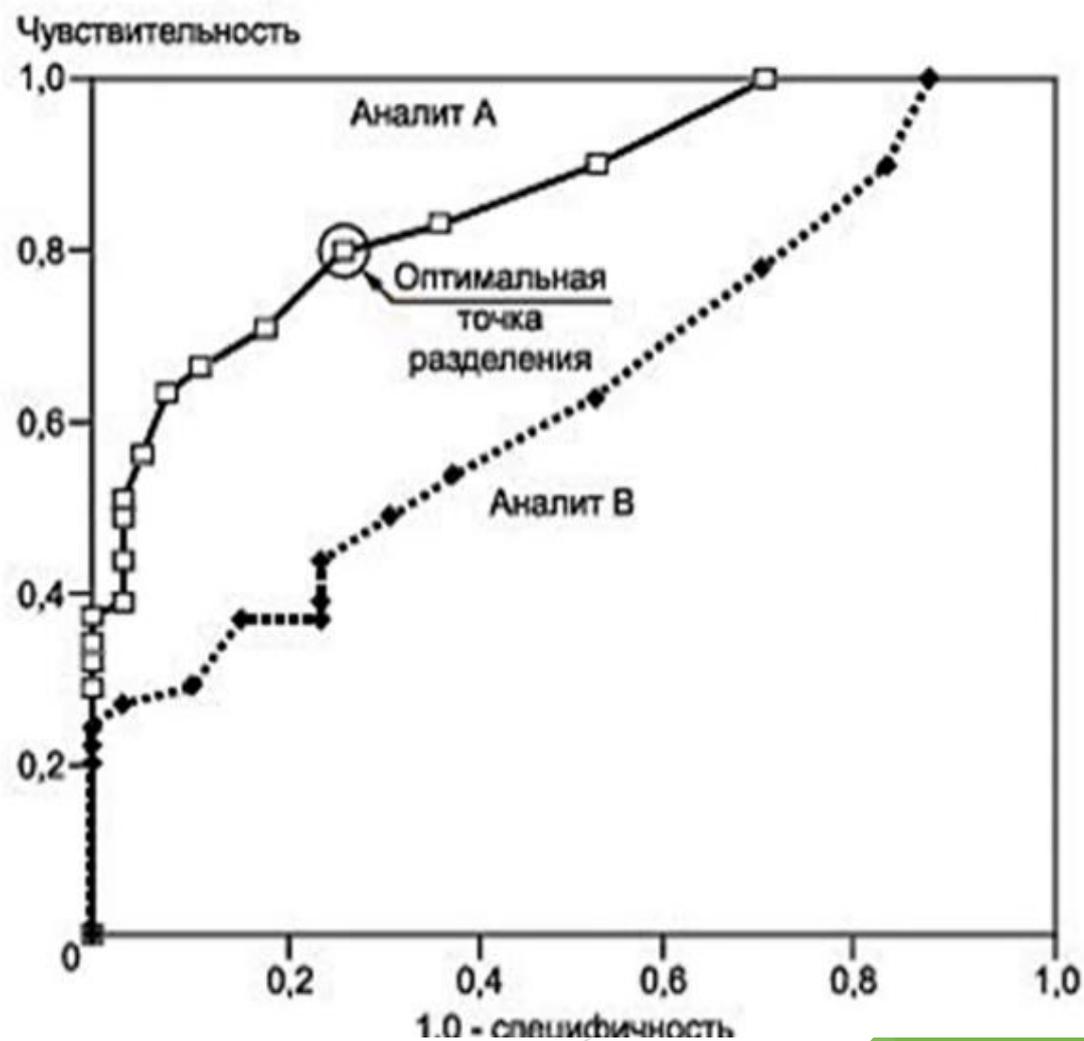
7 нормальный диапазон, то нормальный диапазон необходимо валидировать.
 8
 9 Введите в таблицу значения верхней и нижней границы нормального диапазона из вкладыша к реагенту. Для валидации протестируйте показатель в свежей плазме минимум 20 здоровых доноров обоих полов. Правила отбора доноров и их тестирования подробно изложены в стандарте CLSI C28.
 10
 11 Результаты введите в таблицу:

Нижняя граница нормального диапазона (из вкладыша)	20
Верхняя граница нормального диапазона (из вкладыша)	40
Пациент 1	10
Пациент 2	33
Пациент 3	34
Пациент 4	35
Пациент 5	21
Пациент 6	20
Пациент 7	19
Пациент 8	37
Пациент 9	38
Пациент 10	35
Пациент 11	34
Пациент 12	28
Пациент 13	29
Пациент 14	15
Пациент 15	25
Пациент 16	33
Пациент 17	29
Пациент 18	25
Пациент 19	20
Пациент 20	40

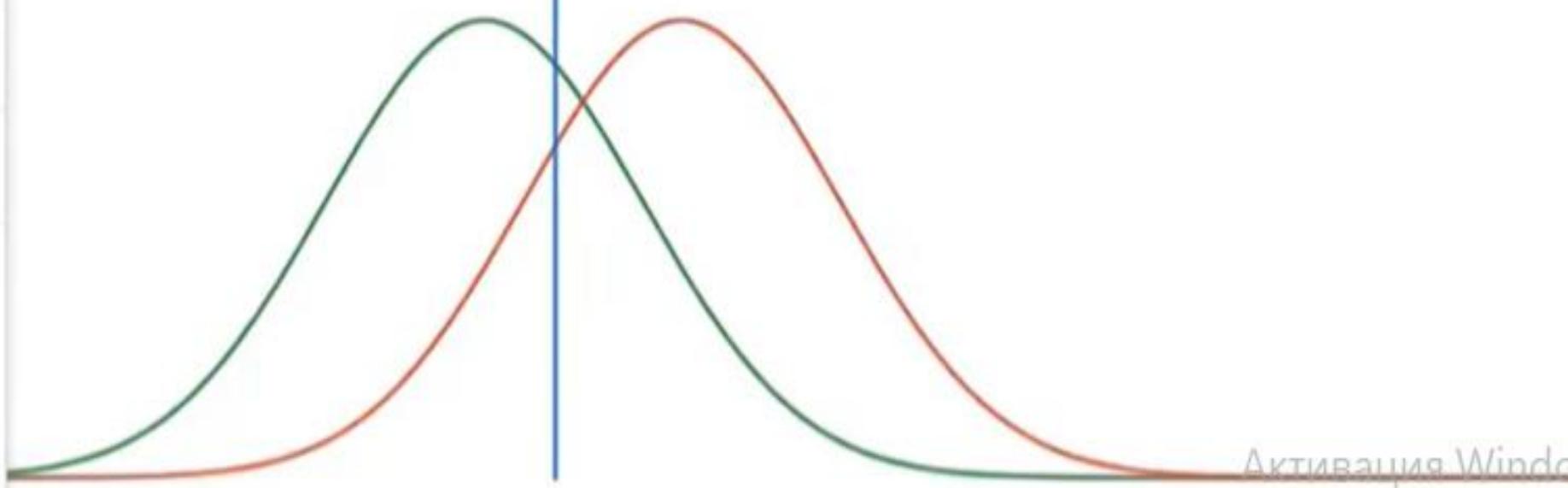
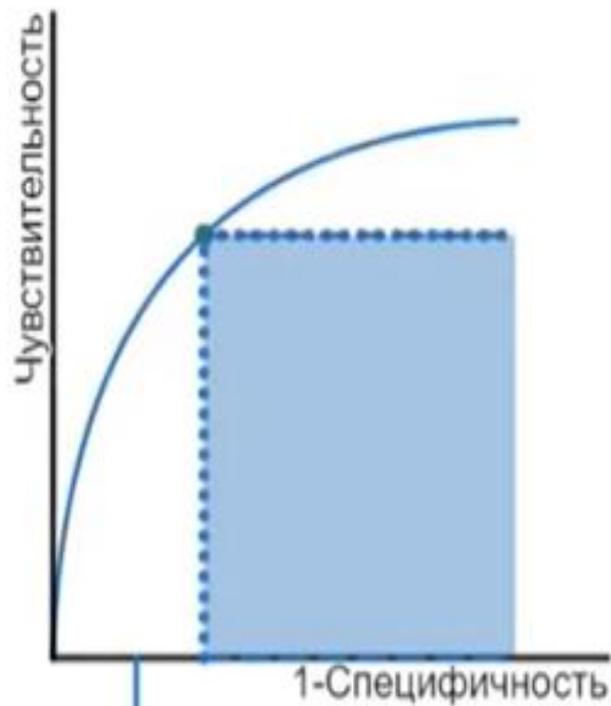
Валидация не пройдена.

40 Если валидация не была пройдена, то процедуру можно повторить на других 20 здоровых донорах.
 41 Если повторная валидация снова не была пройдена, то требуется вывести собственные нормы лаборатории.

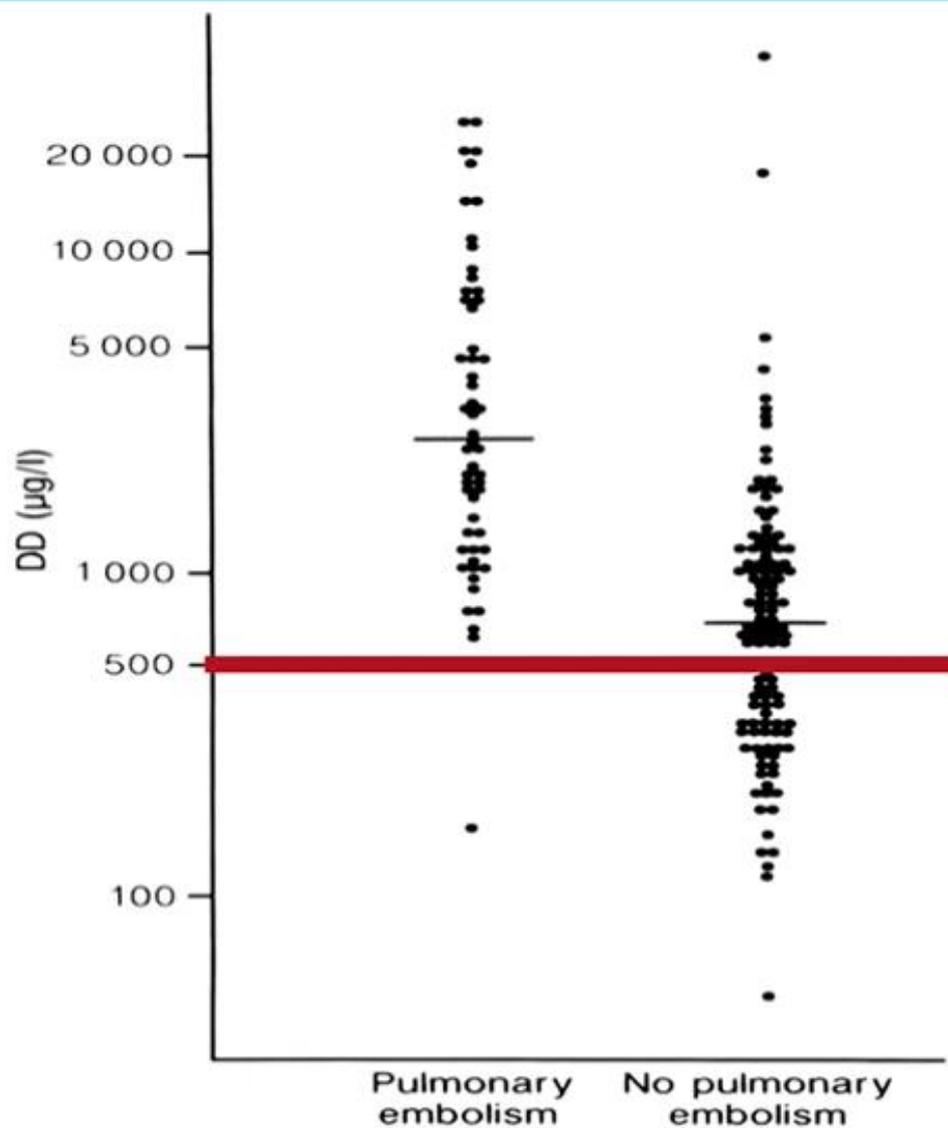
Кривая оперативной характеристики (ROC-кривая)



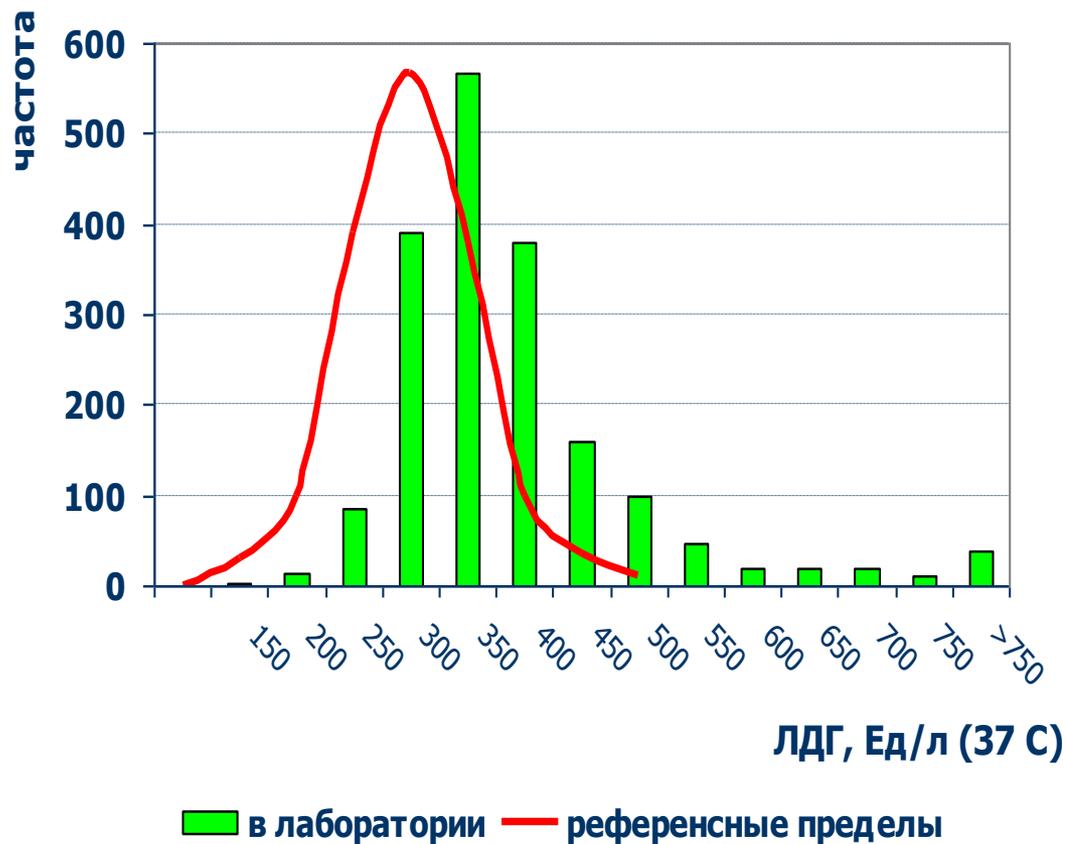
AUC = 0.73401447



Д-Димер: специфичность к ТЭЛА



Соблазн изменения референтных интервалов



Взятие/ сбор проб:

- например, минимальный гемолиз при взятии и транспортировке проб сыворотки
- ЛДГ, АСТ, калий, ...

Варианты решения проблемы гемолиза:

- Оптимальный диаметр иглы
- Пробирка с гелем в сочетании с центрифугированием перед транспортировкой проб

Мошкин А.В., XII Московская Ассамблея «Здоровье столицы»

Научно-практическая конференция

«ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

22 ноября 2013 года

Стандартизация лабораторных исследований позволяет ли использование общих референтных интервалов?

Но, производители in vitro диагностики предлагают разные интервалы для одного анализа

Стандартизация лабораторных исследований не достаточна для использования общих референтных интервалов, т.к лабораторные исследования на тест системах разных производителей, или разными методиками, не стандартизованы. Поэтому нет и общих значений референтных интервалов.

Основные лабораторные показатели ЩЖ

Показатель	Норма		
	Диагностические системы	Алкор Био	Сербский медицинский центр
ТТГ	0,4 – 4 мЕд/л	0,23 - 3,4 мкМЕ/мл	0,42 – 3,67 мМЕ/л
Общий Т4	77 – 142 нмоль/л	53-158 нмоль/л	66 – 136.1 нмоль/л
Свободный Т4	10 – 23 пмоль/л	10,2-23,2 пмоль/л	10.2 – 18.4 пмоль/л
Общий Т3	1,4 – 2,8 нмоль/л	1,0-2,8 нмоль/л	1,1 – 2,39 нмоль/л
Свободный Т3	5,4 – 12,3 пмоль/л	-	3,17 – 5,59 пмоль/л
ТГ (тиреоглобулин)	Менее 50 нг/мл	1,5-63,6 нг/мл	-
Ат-ТГ	менее 100 мЕд/л	0-65 Ед/мл	-
Ат-ТПО		0-30 Ед/мл	-

Некорректная разработка, выбор или валидация РИ =>
затруднение интерпретации результата

Некорректная постановка диагноза => ненадлежащее лечение
(передозировка препаратами, «хронизация» заболевания, отсутствие
лечения при гиподиагностике)

Дополнительные
затраты на лечение,
медикаменты,
процедуры

Дополнительные
затраты на
повторные и
подтверждающие
лабораторные тесты

Ухудшение
состояния здоровья
пациенты, вплоть до
летального исхода

Потеря репутации и
доверия к
компетенции

Активация Windows
Чтобы активировать Windows, перейдите в
раздел "Параметры".



**Благодарю
за внимание!**