Диагностика

подход с позиций теории и практики доказательной медицины

Основные типы ситуаций, требующих принятия клинических решений

- диагностика,
- профилактика,
- прогноз,
- терапия,
- риск и вред.

Научно обоснованная медицинская практика ориентирована на следующие положения:

- в большинстве клинических ситуаций диагноз, прогноз и результаты лечения отдельного больного неопределенны и поэтому должны выражаться через вероятности;
- в клинические наблюдения заложены предвзятость и систематические ошибки;
- любые исследования, включая клинические, подвержены влиянию случайности;
- клиницисты должны полагаться на наблюдения, основанные на твердых научных принципах, включающих способы уменьшения предвзятости и оценку роли случайности.

Сбор данных о больном в ходе обследования
Сравнение с нормой
Анализ данных
Изучение динамики
Формулировка предварительногодиагноза
Сбор дополнительных данных о больном
Формулировка окончательногодиагноза

Типы клинических данных

- качественные,
- порядковые
- количественные.

Качественные данные (nominal data)

- это величины, которые нельзя расположить в естественном порядке.
- Примерами качественных данных служат:
  - характеристики пациента, определяющиеся малым числом генов (тканевые антигены, пол, врожденные нарушения метаболизма)
  - важные дискретные события (смерть, гемодиализ, хирургическое вмешательство).
- Качественные данные, которые могут быть отнесены только к двум категориям (присутствует - отсутствует, да - нет, жив -умер), называются дихотомическими (dichotomous data).

Порядковые данные (ordinal data)

- это величины, которые могут быть расположены в естественном порядке или ранжированы, например от малого до большого или от хорошего до плохого, но размер интервала между такими категориями не может быть выражен количественно.
- Примеры:
  - оценка выраженности отеков нижних конечностей по шкале от + до ++++;
  - градация сердечных шумов от 1 до 6 баллов (от прослушиваемых с трудом до слышимых без стетоскопа).

Количественные данные (interval data)

- Это такие величины, которым присущ естественный порядок расположения с равными интервалами между последовательными значениями, независимо от их места на шкале.
- Количественные данные могут быть непрерывными и дискретными.
  - *Непрерывные* данные могут принимать любое значение на непрерывной шкале. В качестве примеров можно привести большинство биохимических показателей крови, массу тела, кровяное давление, парциальное давление кислорода в артериальной крови.
  - *Дискретные* данные всегда выражаются целыми числами. Примеры дискретных данных - число беременностей и число рождений живых младенцев; число судорожных припадков у больного в месяц.

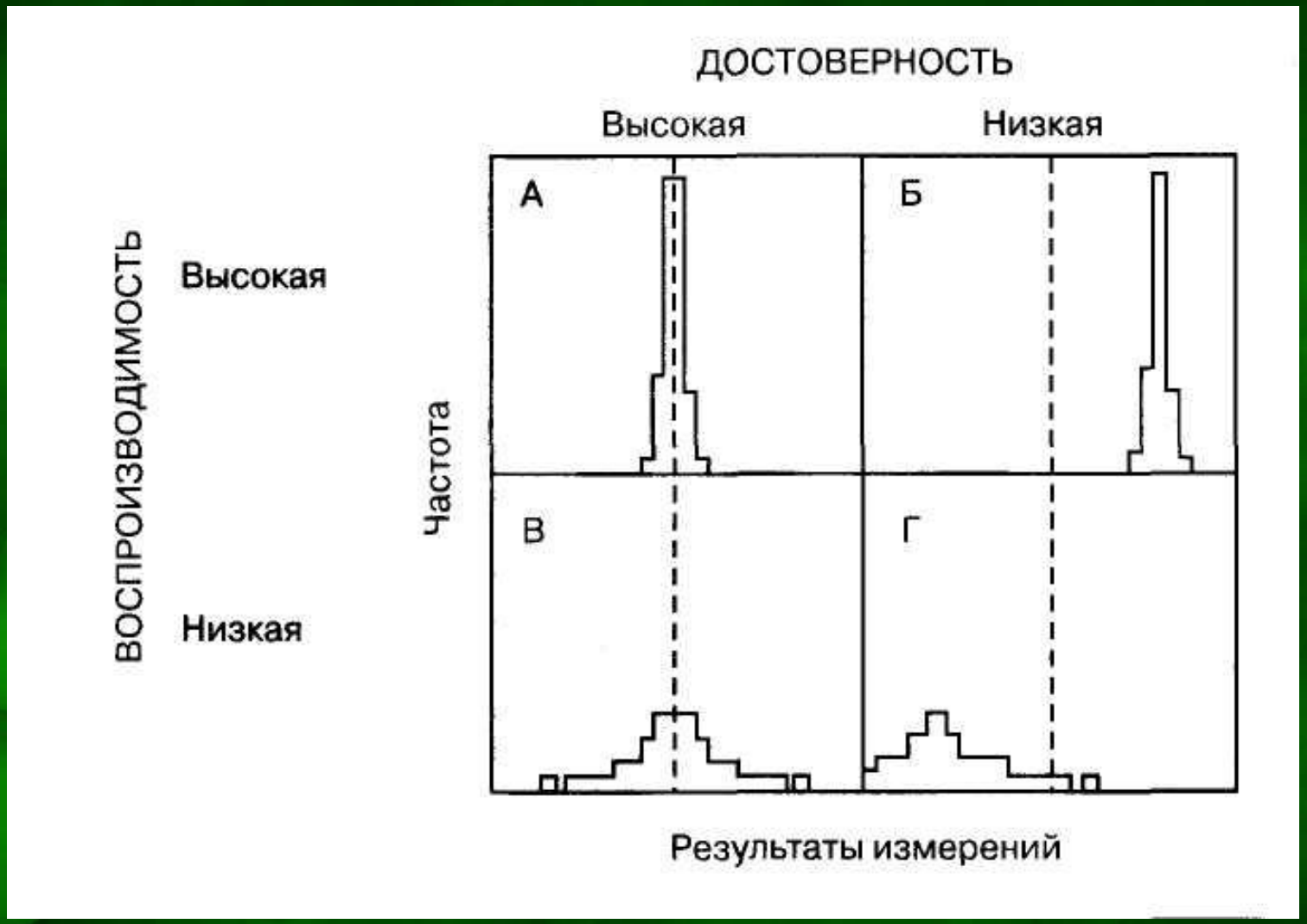
Достоверность измерений (validity)

- Существуют три способа обеспечения достоверности данных:
  - метод измерения должен охватывать все аспекты изучаемого явления и ничего кроме них (например, опросник по оценке боли должен включать в себя такие характеристики, как тупая, пульсирующая, жгучая, жалящая боль, но не вопросы относительно кровяного давления, зуда, тошноты, звона в ушах и т.п.);
  - метод измерения должен отражать, в какой мере результат отдельного теста согласуется с другими оценками того же явления (например, интенсивность боли, определенная по опроснику, должна соответствовать другим проявлениям этой боли, таким как испарина, стоны, судороги, просьба дать обезболивающие лекарства);
  - метод измерения должен показывать, насколько предсказуемы были данные, полученные в ходе измерений (например, можно проверить, соответствуют ли ответы на опросник по оценке боли явлениям, вызывающим боль известной интенсивности: слабая боль от минимальной царапины, умеренная боль при обычной головной боли или пептической язве, сильная боль при почечной колике).

Воспроизводимость (reliability)

- Под воспроизводимостью понимается вероятность того, что при повторных измерениях некоего устойчивого явления, сделанных разными людьми, на разных приборах, в разное время и в разных местах, будет получен один и тот же результат.
- Воспроизводимость лабораторных показателей устанавливается путем повторных измерений, например, на одном и том же образце сыворотки или ткани, производимых разными специалистами или на разных приборах.
- Воспроизводимость находок подтверждается, если их одинаково описывают разные наблюдатели при различных обстоятельствах

Соотношение между воспроизводимостью и достоверностью



Диапазон измеряемых значений

- Инструмент может не позволять регистрировать очень низкие или очень высокие значения измеряемого параметра, ограничивая получаемую исследователем информацию.
- Примеры:
  - поначалу метод измерения в сыворотке уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не был пригоден для диагностики гипертиреоза и титрования дозы тироксина, поскольку не давал возможности определять низкие уровни ТТГ.
  - опросник "Шкала повседневной жизненной активности" (с помощью которой оценивают способность пациента принимать пищу, и регулировать отправление естественных потребностей: передвигаться, пользоваться туалетом, одеваться и умываться) не учитывает способности читать, писать или играть на фортепьяно - виды деятельности, которые могут быть очень важны для некоторых пациентов

Способность реагировать на изменения измеряемого параметра (responsiveness)

- Например, шкала сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, имеющая классы тяжести от I до IV (отсутствие симптомов, симптомы при слабой и умеренной нагрузке, симптомы в покое), не позволяет выявить незначительные изменения степени сердечной недостаточности, которые ощущают сами больные, тогда как измерение концентрации BNP дает возможность определить даже незначительные изменения, не замечаемые больными.

Интерпретируемость (interpretability)

- Недостаток оценочных шкал, используемых в опросниках, заключается в том, что получаемые оценки, в отличие от результатов физикального исследования, не всегда понятны врачам и пациентам.
- Например, хорошо или плохо иметь 72 балла по шкале депрессии Занга? Для того чтобы преодолеть этот недостаток, исследователи "привязывают" значения шкалы к знакомым явлениям: указывают, что балл ниже 50 рассматривается как норма, а от 70 и выше — как состояние тяжелой или крайне тяжелой депрессии, требующее немедленной медицинской помощи.

Вариация (variation)

- Результаты клинических измерений одного и того же явления могут быть распределены в некотором диапазоне значений, в зависимости от условий проведения этих измерений.
- Для того чтобы избежать ошибочных выводов из таких результатов, врач должен учитывать возможные причины их вариации в конкретной ситуации и знать вклад каждой из этих причин в общую вариацию.

- Общая вариация — это сумма вариаций, связанных с процессом измерения, биологическими изменениями, происходящими в организме в течение времени, и биологическими различиями между разными индивидуумами

Источники вариации

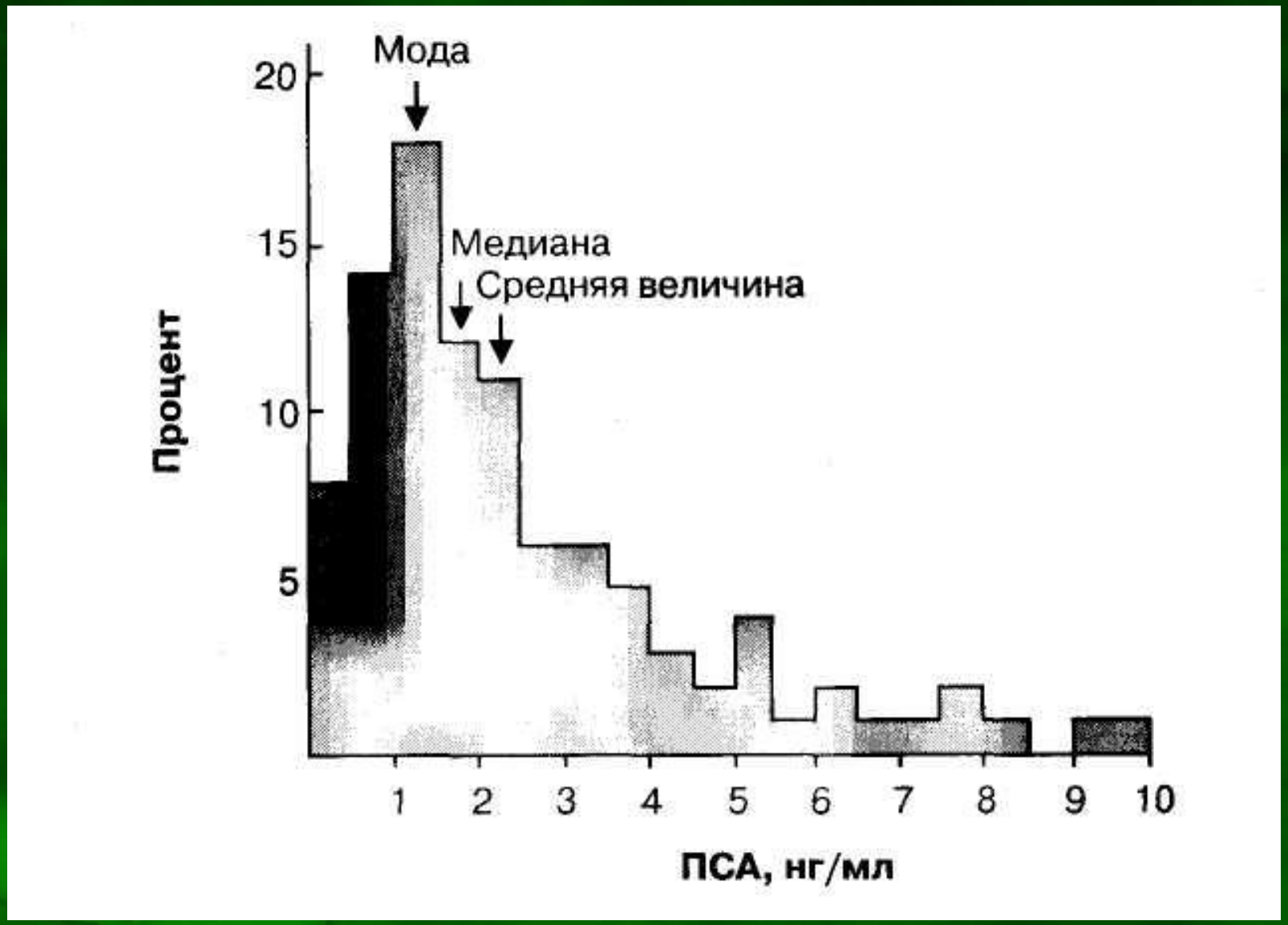
Источник	Определение
Метод измерениях	
Инструмент	Средства измерения
Наблюдатель	Лица, производящие измерения
Биологические причины	
В пределах одного индивидуума	Изменения в организме в зависимости от времени и внешних условии
Между индивидуумами	Биологические различия между индивидуумами

Центральная тенденция

Способ представления	Определение	Преимущества	Недостачи
Среднее	Сумма полученных значений, деленная на число наблюдений	Удобна для математической обработки	Подвержена влиянию крайних значений
Медиана	Точка, по обе стороны которой находится равное число наблюдений	Не подвержена влиянию крайних значений	Не слишком удобна для математической обработки
Мода	Наиболее часто встречающееся значение	Проста для понимания	Иногда мода отсутствует, **а** иногда их бывает несколько

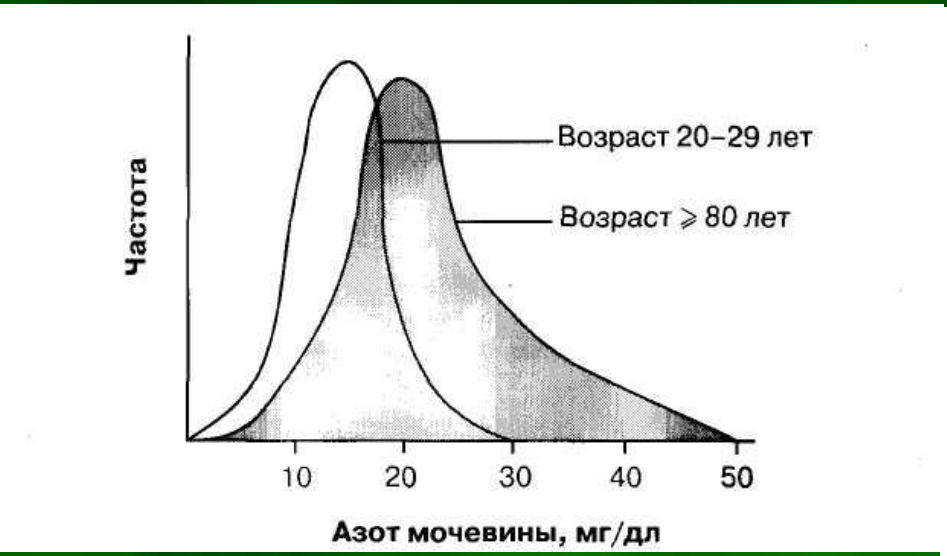
Характеристики рассеяния

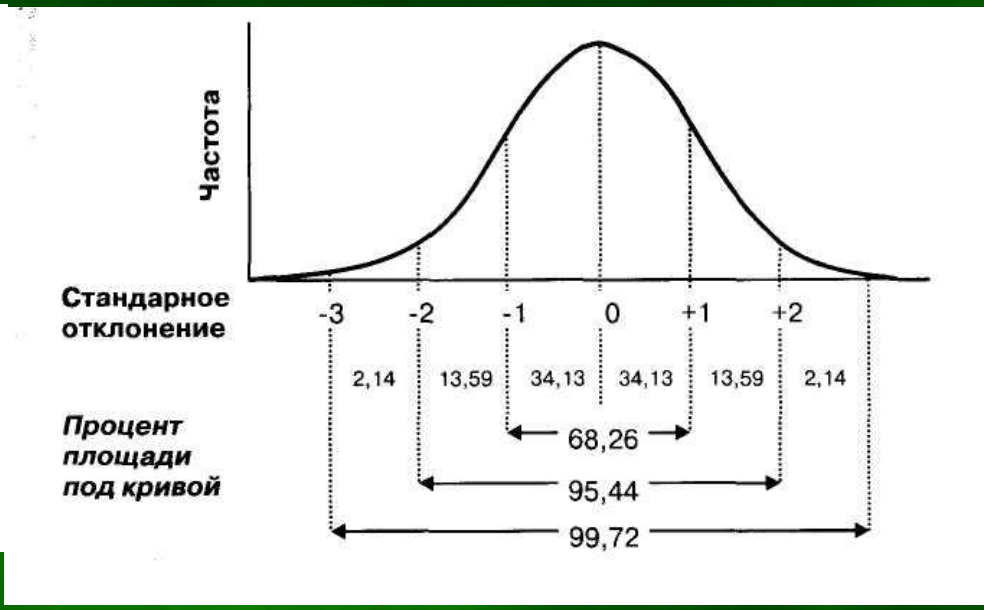
Способ представления	Определение	Преимущества	Недостачи
Диапазон значений	Рассеяние от минимального до максимального значения в распределении	Охватывает все значения	Сильно подвержен влиянию крайних значений
Стандартное отклонение*	Абсолютная величина среднего арифметического отклонения индивидуальных значений от среднего значения	Удобно для математической обработки	Для не гауссов а (ненормального) распределения не описывает известную долю наблюдений (не всегда пригодно для описания негауссовых распределений)
Процентили, децили, квартили и т.д.	Доля наблюдений, находящихся в определенной части распределения	Характеризуют "необычность" значения независимо от типа распределения	Неудобны для статистических расчетов



- Оценки центральной тенденции и рассеяния Распределение уровней простатспецифи-ческого антигена (ПСА) у предположительно здоровых мужчин [Капе R.A., Littrup P.J., BaPaian K. e.a. Prostate-specific antigen leyels in 1695 men without evidence of prostate cancer. Cancer 1992;69:1201-1207].

Нормальное распределение



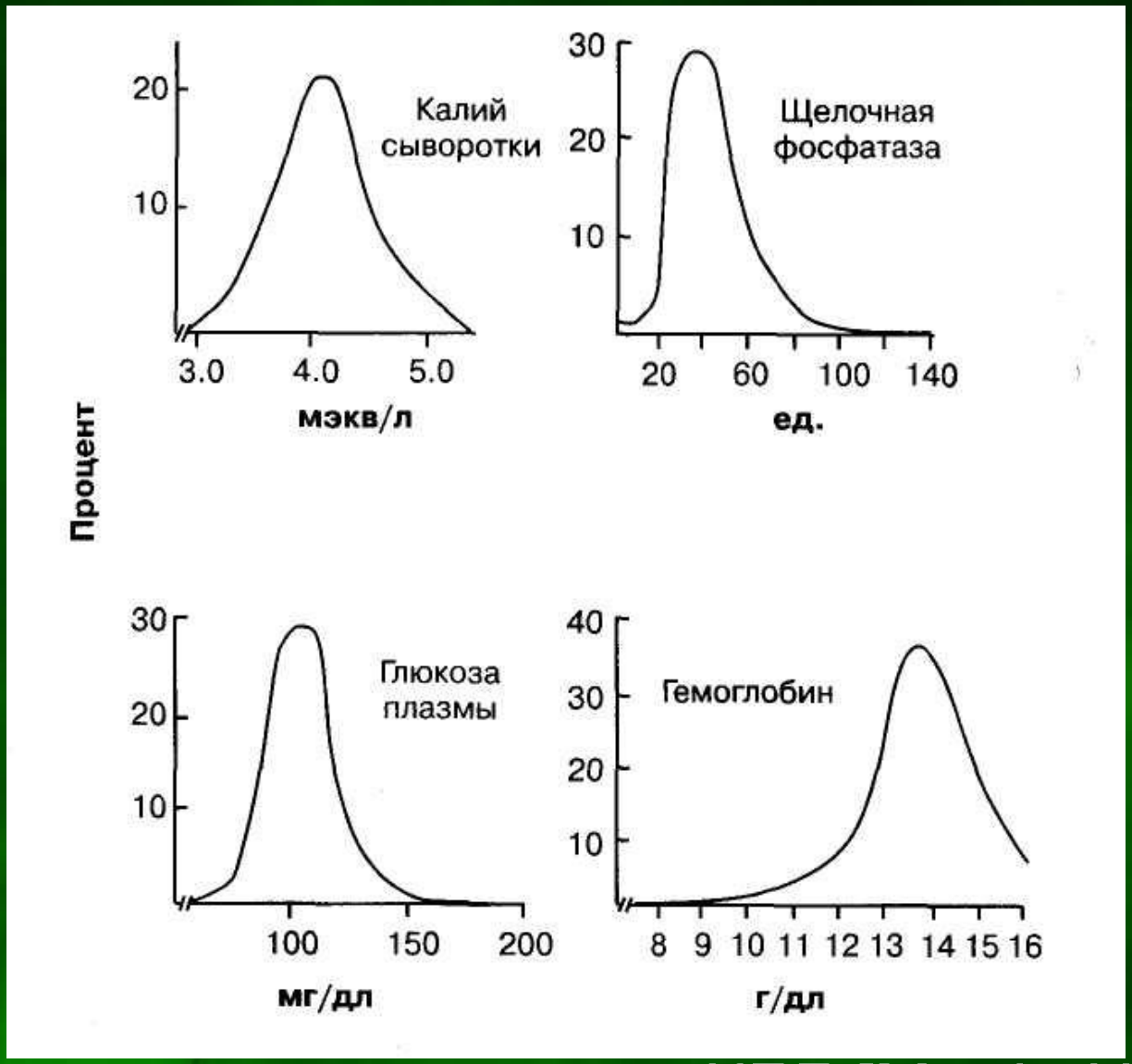


- Распределения переменных в клинической медицине в зависимости от возраста: азот мочевины у людей в возрасте 20 - 29 лет и старше 80 лет [Martin H.R, Gudzinowicz B.J., Fanger H. Normal values in clinical chemistry. New York: Marcel Dekker, 1975]

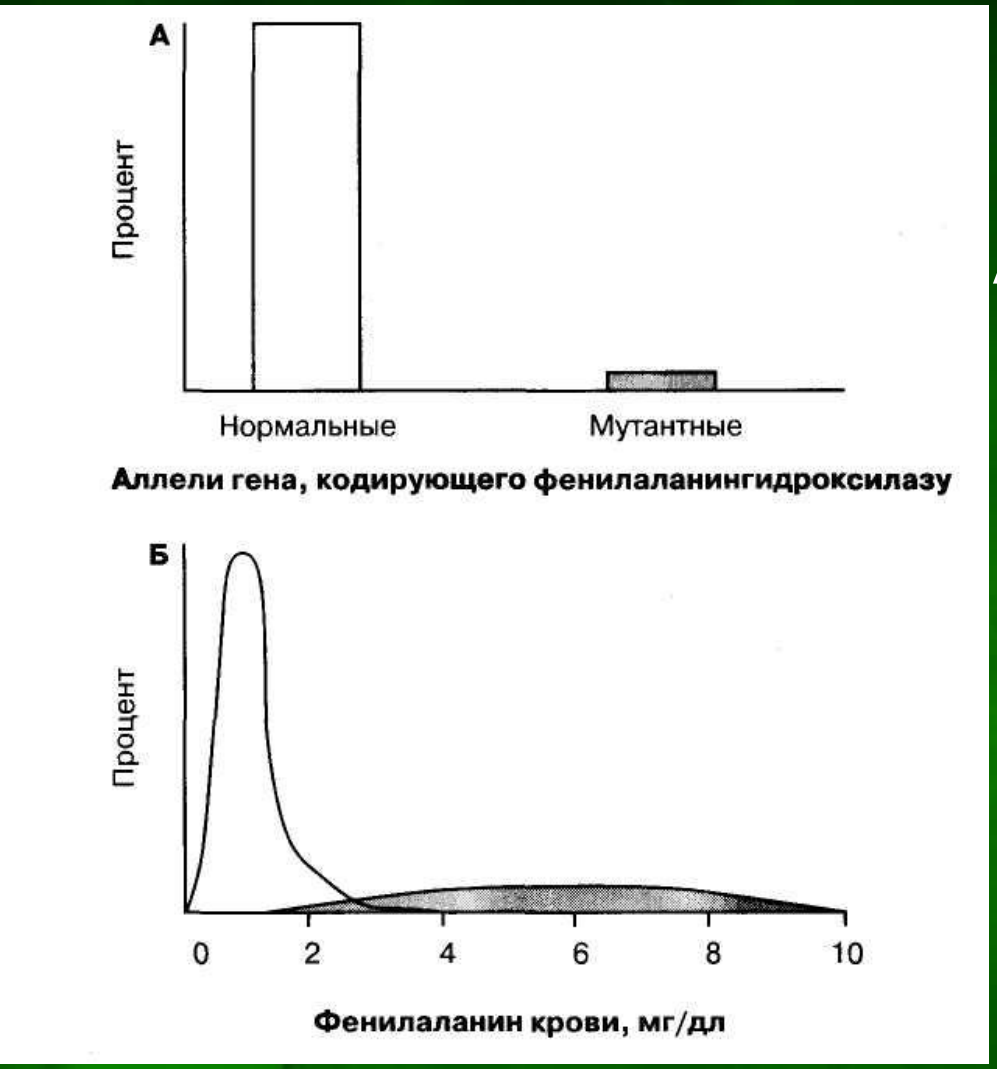
Хотя распределения, с которыми имеет дело клиническая медицина, часто напоминают нормальные, это сходство поверхностное

- "Согласно экспериментальным данным, для большинства физиологических переменных частотные распределения представляют собой гладкие унимодальные асимметричные кривые, причем площадь под кривой, ограниченная средней величиной ± 2 стандартных отклонения, не включает желаемых 95% значений. Математических, статистических или каких-либо других теорем, которые позволяли бы нам предсказать форму распределения результатов физиологических измерений, не существует."

Elveback L.R., Guillier C.L., Keating F.R. Health, normality, and the ghost of Gauss. JAMA 1970:211:69-75.



Фактические распределения в КЛД [Martin H.F., Gudzinowicz B.J., Fanger H. Normal values tn clinical chemistry New York: Marcel Dekker, 1975].

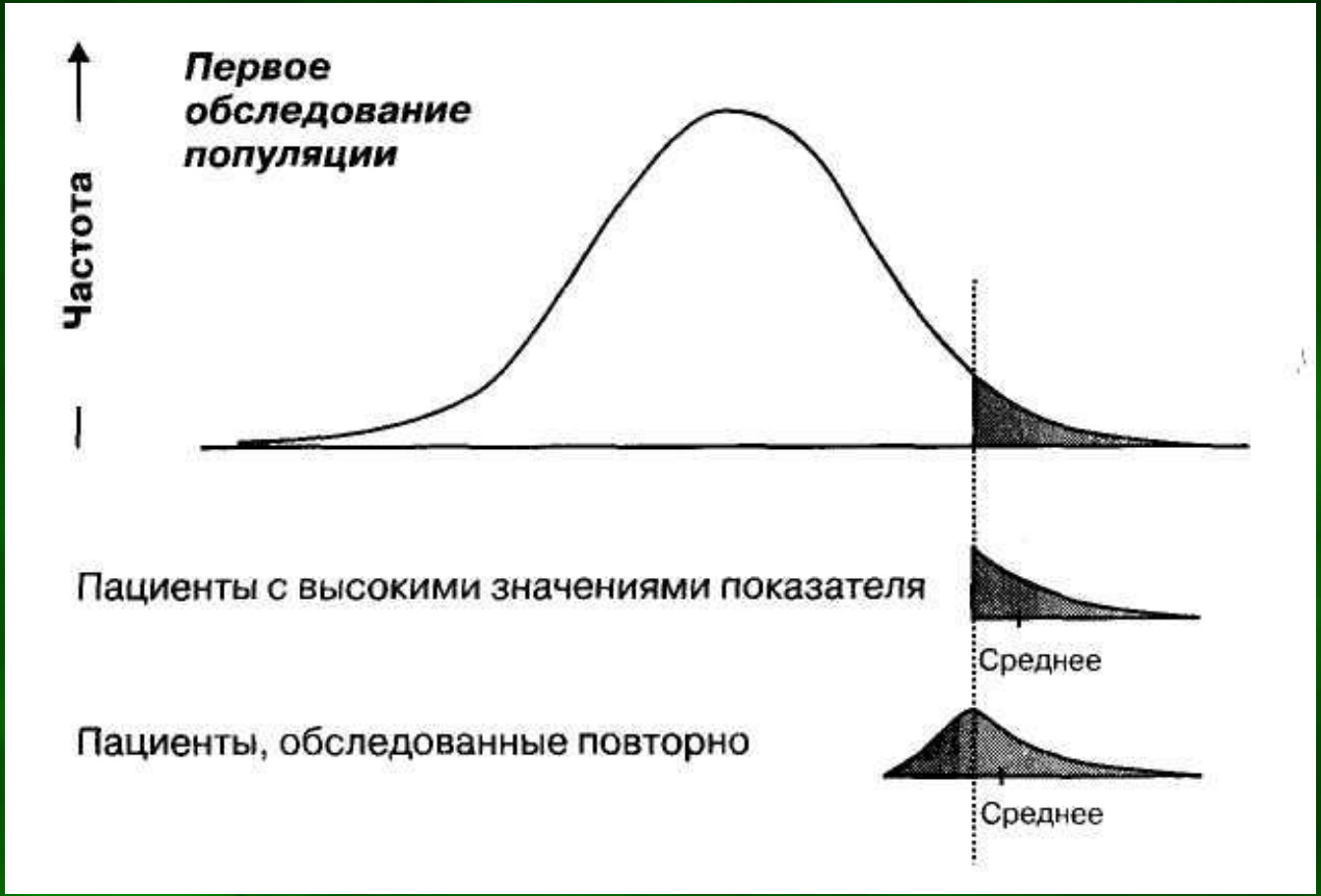


Скрининг на фенилкетонурию (ФКУ) у младенцев: дихотомические и перекрывающиеся распределения в норме и при патологии.

А - аллели гена, кодирующего фенилаланингидроксила-зу либо нормальны, либо мутантны;

Б - кривые распределения новорожденных с ФКУ и без нее по уровню фенилаланина в крови резко различаются по амплитуде и частично перекрываются. (Распространенность ФКУ в действительности составляет примерно 1 на 10 000 и завышена на рисунке для наглядности.)

Смещение к среднему (regression to the mean)



- у пациентов, отобранных по необычно низкому или высокому результату лабораторного теста, при повторном тестировании следует в среднем ожидать сдвига результатов к центру распределения. Более того, результаты повторных измерений будут все больше приближаться к истинному значению признака, а именно к тому, которое можно было бы получить при многократном повторении измерения у одного и того же пациента. Таким образом, проверенную временем практику повторения лабораторных тестов, результаты которых оказались патологическими, и использования зачастую нормального результата повторного теста в качестве верного никак нельзя считать надуманной

Интерпретация данных обследования

- *Упрощение данных*
- *Диагностическая эффективность теста, ценность симптома*
  - *Чувствительность и специфичность*
  - *Прогностическая ценность*
- *Оценка динамики состояния пациента*

Упрощение данных

- Клинические показатели, включая данные диагностических тестов, бывают разных типов:
  - качественные,
  - порядковые
  - количественные.
- Независимо от характера данных, клиницисты обычно приводят их к более простой форме, чтобы ими было легче оперировать.

Ключевая проблема интерпретации разделить норму и патологию

Ab haedis segregare oves

Евангелие От Матвея 25 32

Определение статистическими методами того, что есть норма, является общепринятым, однако

- если все значения, находящиеся за произвольным статистическим пределом (допустим, за 95-м процентилем), рассматривались как патологические, то распространенность всех болезней должна быть одинаковой и составлять 5%.
- не существует соответствия между степенью статистической "необычности" и болезнью вообще.
- риск заболевания коррелирует с показателями многих лабораторных тестов по всему диапазону их возможных значений, снизу доверху. Для "высоких нормальных" и "низких нормальных" значений уровня холестерина сыворотки, риск заболевания различается примерно в три раза.
- некоторые крайние, явно необычные значения, на самом деле предпочтительнее обычных.

Определение статистическими методами того, что есть патология, тоже является общепринятым, однако

Процесс **установления** диагноза несовершенен — в итоге, мы можем лишь предполагать, что диагноз верен, нежели утверждать это со всей определенностью

«Медицина – это наука неопределенности и искусство вероятности»
Ослер

"Золотой стандарт"

- Оценка точности теста основана на сравнении его результата с результатом некоторого точного способа определения болезни, т.е. с заслуживающим доверия показателем истины - так называемым "золотым стандартом" (референтным, или эталонным методом). В действительности "золотой стандарт" тоже нельзя считать абсолютным.

Для разума при восприятии окружающего возможны четыре ситуации: явление существует и воспринимается так, как оно есть; не существует и не воспринимается; существует, но не воспринимается; не существует, но кажется существующим. Правильно распознать каждый случай — задача, достойная мудреца.

Эпиктет (греческий философ-стоик, II век н.э.

		БОЛЕЗНЬ	
		Присутствует	Отсутствует
ТЕСТ	Положительный	Истинно положительный	Ложно-положительный
	Отрицательный	Ложно-отрицательный	Истинно отрицательный

Соотношение между результатами диагностического теста и наличием заболевания.

Специфичность — это показатель частоты получения отрицательных результатов у лиц, не страдающих данной болезнью, т. е. "истинно отрицательных" результатов (ИОР).

Специфичность, оцениваемая в 90 %, означает, что 10 % лиц, не страдающих данным заболеванием, на основании результата анализа будут расценены как больные, т. е. у 10 % результаты анализа будут ложноположительными.

Чувствительность — это показатель частоты получения положительных результатов у пациентов, имеющих данное заболевание, т. е. "истинно положительных" результатов (ИПР).

Чувствительность, оцениваемая в 90 %, предполагает, что только 90 % больных будут на основании данного анализа признаны таковыми, а у 10 % результаты анализа будут ложноотрицательными.

		БОЛЕЗНЬ			
		Присутствует	Отсутствует		
ТЕСТ	Положительный	**a**	**b**	a + b	$+PV = \frac{a}{a+b}$
	Отрицательный	**c**	**d**	c + d	$-PV = \frac{c}{c+d}$
		a+c	b+d	a+b+c+d	

$$Se = \frac{a}{a+c} \qquad Sp = \frac{d}{b+d} \qquad P = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

$$LR+ = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \qquad LR- = \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}}$$

Se (sensitivity) - чувствительность; Sp (specificity) - специфичность; P (prevalence) - распространенность заболевания, -PV (negative predictive value) - прогностическая ценность отрицательного результата теста; +PV (positive predictive value) - прогностическая ценность положительного результата теста; LR+ (positive likelihood ratio) - отношение правдоподобия положительного результата теста; RL- (negative likelihood ratio) - отношение правдоподобия отрицательного результата теста

		Клинический диагноз стрептококковой ангины		
		Присутствует	Отсутствует	
Бета-гемолитический стрептококк в посеве мазка из зева	Да	**27**	**35**	62
	Нет	**10**	**77**	87
		37	112	149

$$+PV = \frac{27}{62} = 44\%$$

$$-PV = \frac{77}{87} = 88\%$$

$$Se = \frac{27}{37} = 73\% \quad Sp = \frac{77}{112} = 69\% \quad P = \frac{37}{149} = 25\%$$

$$LR+ = \frac{\frac{27}{27+10}}{\frac{35}{35+77}} = 2{,}3 \quad LR- = \frac{\frac{10}{10+27}}{\frac{77}{77+35}} = 0{,}39$$

Точность диагноза стрептококковой ангины, установленного на основе клинических наблюдений, по сравнению с результатами посева мазка из зева [Fletcher S.W, Hamann C. J Comm Health 1976; 1:196-204]

Использование чувствительных тестов

- Чувствительный тест (т.е. такой, который при наличии болезни обычно дает положительный результат) следует выбрать, если есть риск пропустить опасную, но излечимую болезнь - туберкулез, сифилис, лимфогранулематоз.
- Чувствительные тесты рекомендуются на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволят исключить некоторые из них, т.е. сделать вывод, что эти заболевания маловероятны.
  - Например, при инфильтратах в легких, сочетающихся с похуданием, в качестве раннего диагностического теста целесообразен тест на антитела к ВИЧ для исключения оппортунистических инфекций, связанных со СПИДом.

N.B. для врача чувствительный тест особенно информативен в том случае, когда он дает отрицательный результат

Пример скринирующего теста

Скрининг-тесты на ФКУ являются максимально чувствительными и высокоспецифичными. Однако ФКУ встречается редко, поэтому даже при чувствительности 100 % и специфичности 99,9 % прогностическое значение положительного анализа только 10 %, т. е. девять из десяти положительных тестов при проведении дополнительного исследования окажутся ложноположительными. Это заключение является результатом следующих расчетов:

Число ИП- и ЛП-результатов:
ИПР= 1, ЛПР = 9.Прогностическое значение положительного теста:

Тем не менее прогностическое значение отрицательного теста будет равно 100 %, а это значит, что
Заболеваемость фенилкетонурией составляет
1 случай на 10 000 новорожденных.

Чувствительность равна 100 %, или 1 ИПР на
1 случай ФКУ.

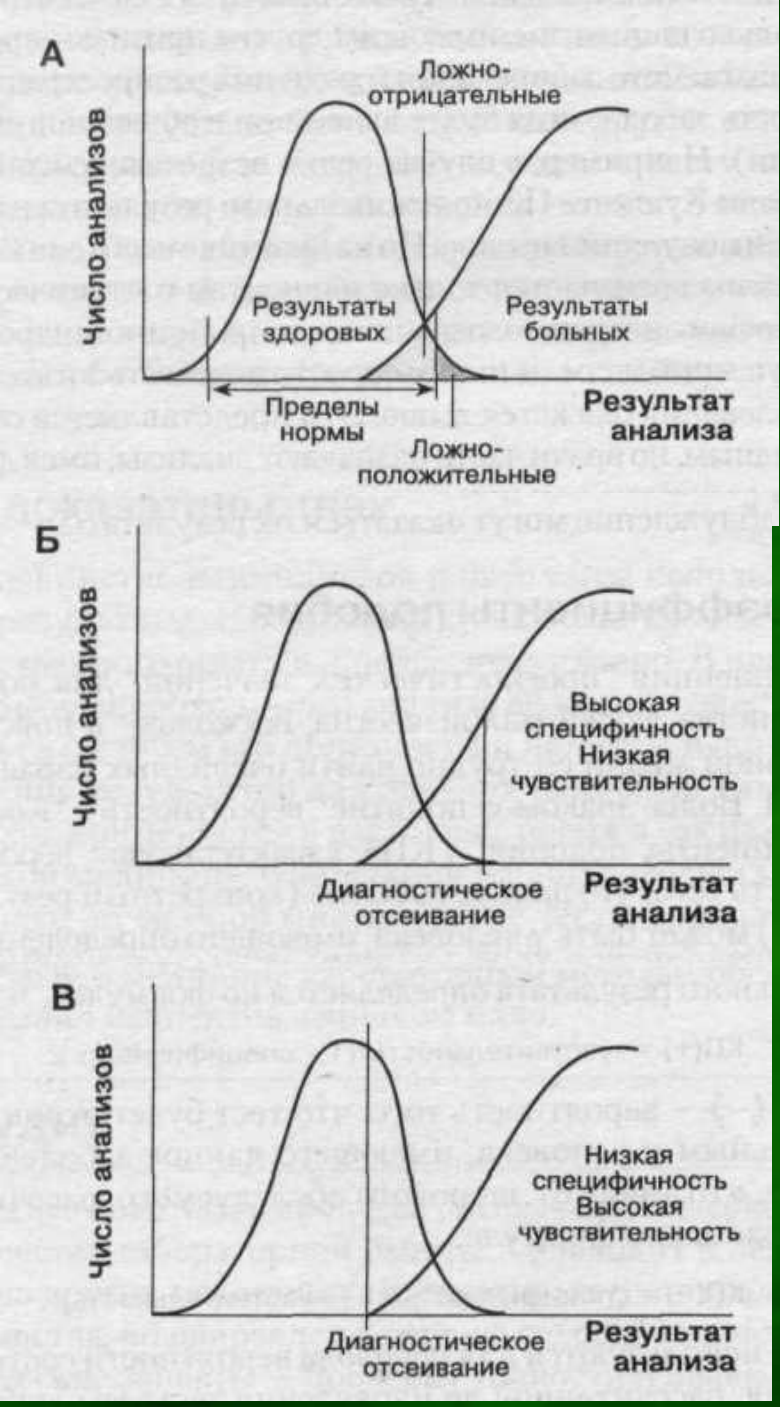
Специфичность равна 99,9 %, или 9990 ИОР на
9999 случаев без ФКУ.

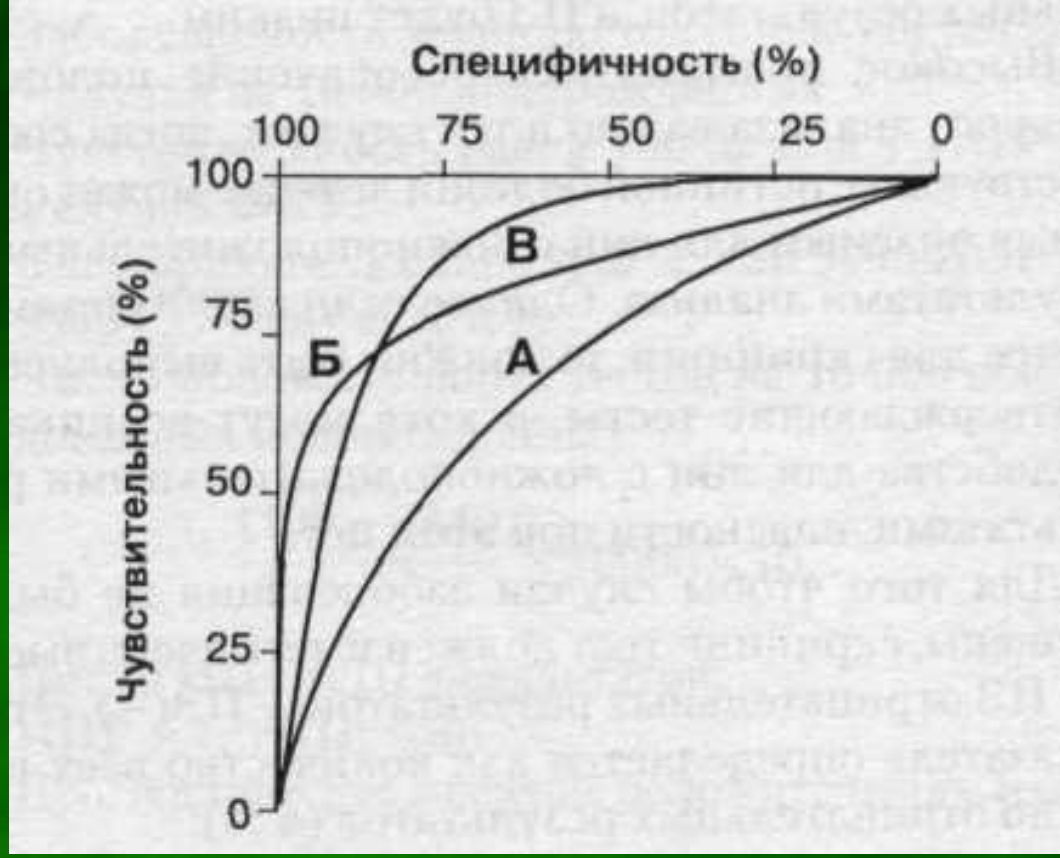
Число положительных тестов на 10 000 обсле
дованных новорожденных

Использование специфичных тестов

- Специфичные тесты нужны для подтверждения (установления) диагноза, предложенного на основании других данных.
- Высокоспецифичный тест не должен дать положительный результат в отсутствие заболевания (т.е. редко бывает ложно-положительным).
- Высокоспецифичные тесты особенно необходимы, если ложноположительный результат может нанести пациенту вред - физический, эмоциональный или финансовый.
  - Например, прежде чем назначать больному со злокачественным новообразованием химиотерапию, сопряженную с риском осложнения, эмоциональной травмой и затратой средств, требуется морфологическое подтверждение диагноза, так как результаты менее специфичных тестов недостаточны.

N.B. Специфичный тест диагностически наиболее эффективен, когда дает положительный результат





Характеристические кривые для трех гипотетических тестов — А, Б и В. Исследование кривых показывает, что тест А хуже и по чувствительности, и по специфичности, чем тесты Б и В. Тест Б обладает лучшей специфичностью, а тест В — большей чувствительностью

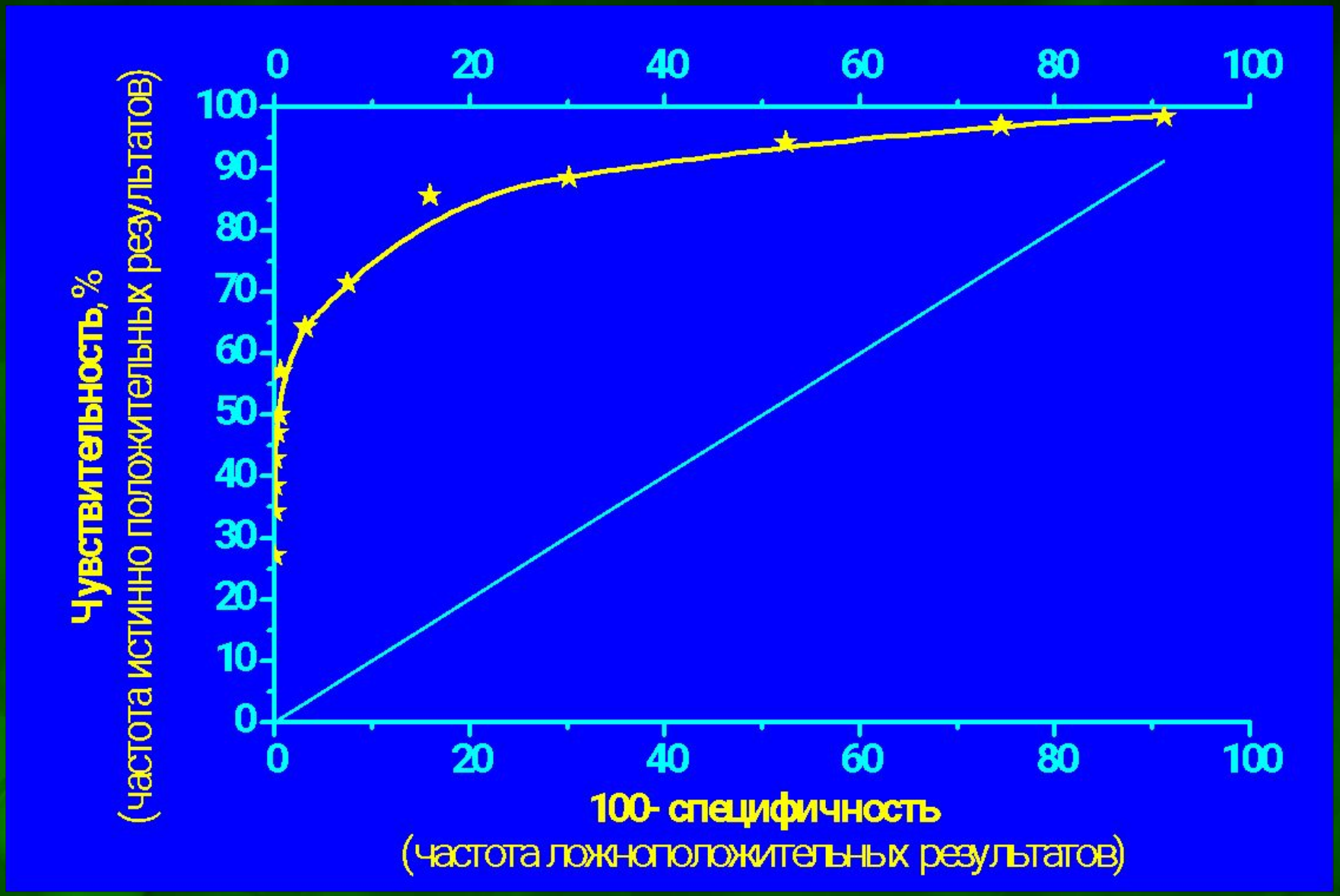
Компромисс между чувствительностью и специфичностью

ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis)

- Позволяет объективно оценить диагностическую значимость отдельного теста
- Позволяет провести сравнительную оценку нескольких тестов, в том числе и разнородных, проводимых для диагностики какого-либо заболевания.
- Определяет индивидуальный критерий каждого интерпретатора, который он использует при оценке данных тестов.

Компромисс между чувствительностью и специфичностью при диагностике сахарного диабета

Глюкоза крови через 2 ч после нагрузки, ммоль/л (мг/дл)	Чувствительность, %	Специфичность, %
3,85 (70)	98,6	8,8
4,4 (80)	97,1	25,5
4,95 (90)	94,3	47,6
5,5 (100)	88,6	69,8
6,05 (110)	85,7	84,1
6,6 (120)	71,4	92,5
7,15 (130)	64,3	96,9
7,7 (140)	57,1	99,4
8,25 (150)	50	99,6
8,8 (160)	47,1	99,8
9,35 (170)	42,9	100
9,9 (180)	38,6	100
10,45 (190)	34,3	100
11 (200)	27,1	100


Чувствительность, %
(частота истинно положительных результатов)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
100- специфичность
(частота ложноположительных результатов)

Диагностические критерии СД и другие категории гипергликемии (ВОЗ, 1999 г.)

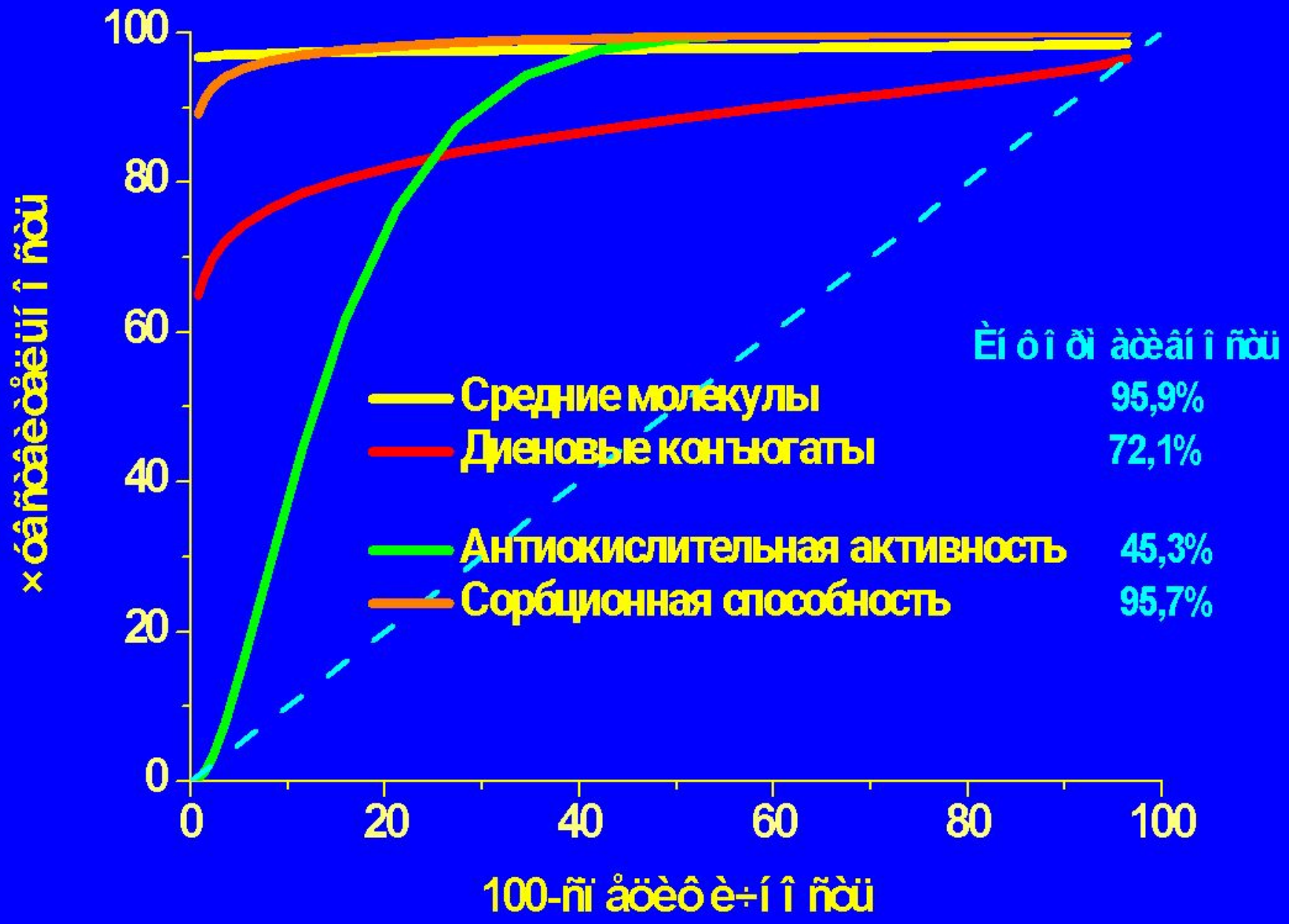
	Уровень глюкозы, ммоль/л			
	цельная кровь		плазма крови	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
СД				
Натощак	>6,1	>6,1	> 7,0	>7,0
Через 2 ч после нагрузки глюкозой или оба показателя	>10,0	>11,1	>11,1	>12,2
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	>6,7, но <10,0	>7,8, но <11,1	>7,8, но <11,1	>8,9, но <12,2
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак	>5,6, но <6,1	>5,6, но <6,1	>6,1, но <7,0	>6,1, но <7,0
Через 2 ч (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9

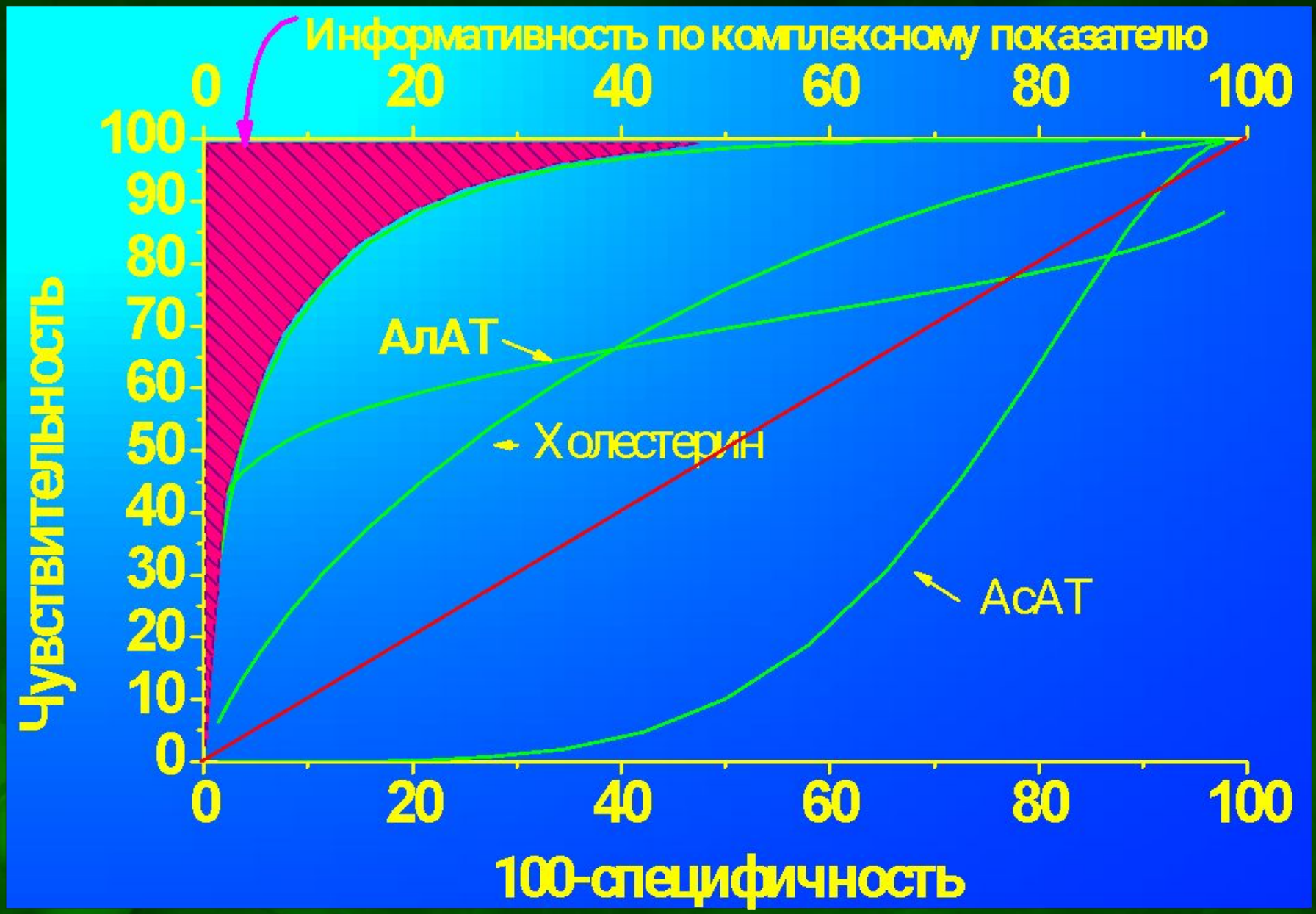
Результаты обследования 1000 человек при разных уровнях диагностического критерия

5,5 ммоль/л		Диабет	
		Присутствует	Отсутствует
Результат теста	+	886	302
	-	114	698

7,15 ммоль/л		Диабет	
		Присутствует	Отсутствует
Результат теста	+	643	31
	-	357	969

Public Health Service. Diabetes program guide.


100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Èí ôî ðì àöèâí î ñòü
Средние молекулы 95,9%
Диеновые конъюгаты 72,1%
Антиокислительная активность 45,3%
Сорбционная способность 95,7%
100-ñï åöèôè÷í î ñòü


Информативность по комплексному показателю
0
20
40
60
80
100
Чувствительность
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
АлАТ
Холестерин
АсАТ
0
20
40
60
80
100
100-специфичность

Факторы, определяющие чувствительность и специфичность

- В простейшем случае, характеристики диагностического теста (например, чувствительности и специфичности) могут быть оценены неточно по причине выбора неверного стандарта для сравнения.
- Это разброс характеристик пациентов, которым проводился тест,
- Систематическая ошибка при оценке характеристик теста
- Случайная ошибка

Прогностическая ценность теста

Задача, стоящая перед врачом, заключается в том, чтобы, зная результат теста, сделать вывод, болен человек или нет.

- Вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста называется *прогностической ценностью* (predictive value) теста
- *Прогностическая ценность положительного результата* - это вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате теста
- *Прогностическая ценность отрицательного результата* - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста

Прогностическое значение (ПЗ)

Прогностическое значение положительного результата, ПЗ(+), определяется как количество всех истинно положительных результатов (в %):

$$ПЗ(+) = \frac{ИПР}{ИПР + ЛПР} \times 100.$$

Для того чтобы случаи заболевания не были упущены, скрининг-тест должен иметь очень высокое ПЗ отрицательных результатов — ПЗ(-). Этот показатель определяется как количество всех истинно отрицательных результатов (в %):

$$ПЗ(-) = \frac{ИОР}{ЛОР + ИОР} \times 100.$$

- Прогностическую ценность иногда называют *апостериорной* (или *посттестовой) вероятностью,* т.е. вероятностью выявления болезни после того, как стали известны результаты теста

Терминология

- Прогностическая значимость
- Предсказательная значимость
- Диагностическая ценность

Факторы, определяющие диагностическую ценность теста

- чувствительность и специфичность теста, прогностическая значимость
- распространенность заболевания

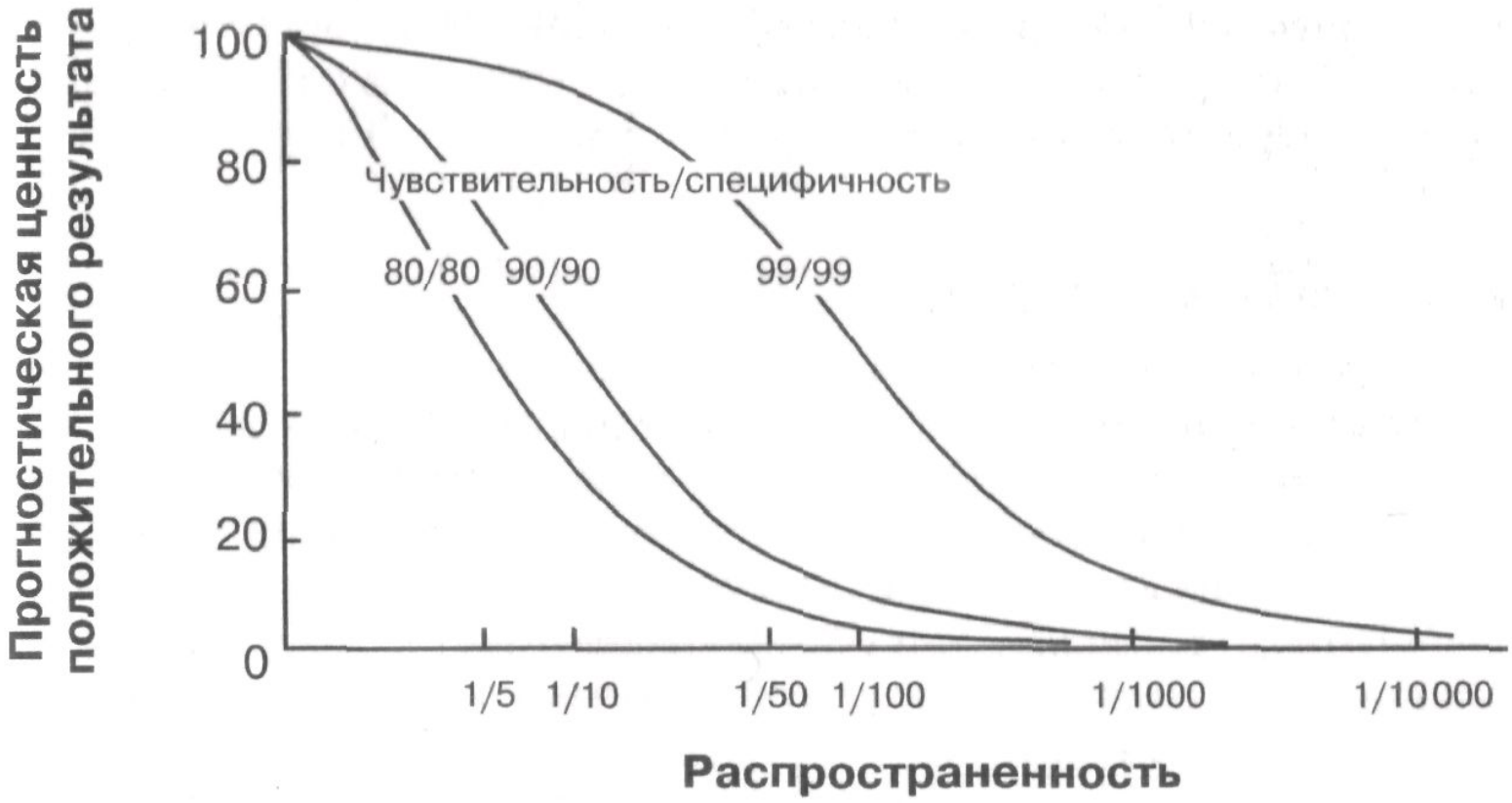
Распространенность называется также *априорной* (или *претестовой) вероятностью,* т.е. это вероятность выявления болезни до того, как стали известны результаты теста

Ситуация 1

- Представим себе популяцию, в которой ни у кого нет рассматриваемого заболевания.
- В такой группе все положительные результаты, даже при очень специфичном тесте, будут ложноположительными.
- Следовательно, когда распространенность заболевания стремится к нулю, прогностическая ценность положительного результата теста тоже стремится к нулю.

Ситуация 2

- если данная болезнь есть у каждого в исследуемой популяции, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными.
- Когда распространенность стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата теста стремится к нулю.



- Прогностическая ценность положительного результата теста в зависимости от чувствительности, специфичности и распространенности заболевания

Распространенность =N1/(N1+N2) = P

Больные= N1

Здоровые=N2

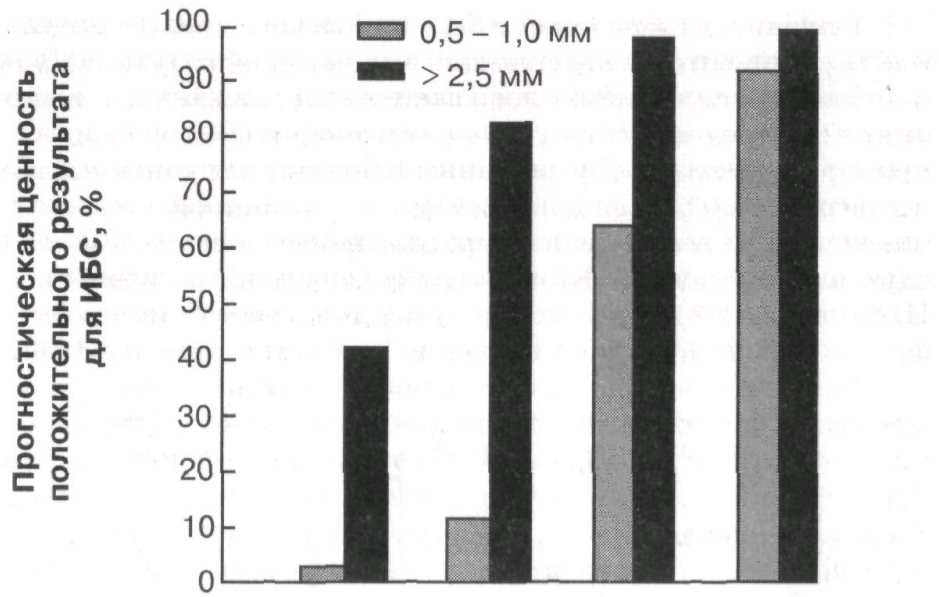
N x ДЧ x P

N x ДС x (1-P)

Положительный результат

Доля больных среди лиц с положительным результатом

$$\frac{N \times ДЧ \times P}{N \times ДЧ \times P + N \times ДС \times (1-P)}$$



Возраст, годы	30–39	60–69	60–69	60–69
Симптоматика	Нет	Нет	Атипичные боли	Типичные боли
Распространенность ИБС, %	1,9	12,3	67,1	94,3

Влияние распространенности заболевания на прогностическую ценность положительного результата теста. Вероятность наличия ишемической болезни сердца (ИБС у мужчин в зависимости от возраста, симптомов и снижения сегмента ST на ЭКГ при пробе с физической нагрузкой [Diamond G A , Forrester J.S. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease N Engl J Med 1979:300 1350-1358]

Оценка динамики показателя

Аналитическая и биологическая вариабельность

Определяемый показатель	Аналитическая вариабельность	Биологическая вариабельность
Натрий	1,1 ммоль/л	2,0 ммоль/л
Калий	0,1 ммоль/л	0,19 ммоль/л
Бикарбонат	0,5 ммоль/л	1,3 ммоль/л
Мочевина	0,4 ммоль/л	0,85 ммоль/л
Креатинин	5,0 мкмоль/л	4,1 мкмоль/л
Кальций	0,04 ммоль/л	0,04 ммоль/л
Фосфат	0,04 ммоль/л	0,11 ммоль/л
Общий белок	1,0 г/л	1,66 г/л
Альбумин	1,0 г/л	1,44 г/л
Аспартаттрансаминаза	6,0 МЕ/л	8,0 МЕ/л
Щелочная фосфатаза	4,0 МЕ/л	15,0 МЕ/л

Пример оценки динамики показателя

Вероятность того, что различие между двумя результатами *аналитически* значимо при уровне $p<0,05$, равна стандартному отклонению, помноженному на 2,8. Например, если аналитическое стандартное отклонение для концентрации кальция в плазме крови равно 0,04 ммоль/л, то увеличение концентрации кальция от 2,54 до 2,62 ммоль/л (2 X SD) находится в пределах ожидаемой аналитической вариабельности, а увеличение от 2,54 до 2,70 (4xSD) — за ее пределами. Однако, чтобы решить, является ли аналитическое изменение *клинически* значимым, необходимо учесть естественную биологическую вариабельность. Влияние аналитической и биологической вариабельности можно оценить, если рассчитать общее стандартное отклонение:

$$SD = \sqrt{SD_a^2 + SD_b^2}$$

где SD_a и SD_b — стандартные отклонения для, соответственно, аналитической и биологической вариабельности. Если разница между двумя результатами теста более чем в 2,8 раза превосходит SD для данного анализа, можно считать это различие клинически значимым, вероятность того, что это различие является следствием аналитической и биологической вариабельности меньше 0,05

История болезни

Мужчина, 41 год, впервые диагностирован сахарный диабет и гипертензия. Сделан анализ на содержание креатинина в сыворотке крови. Результат: 105 мкмоль/л. Спустя 6 мес оба состояния хорошо контролировались. Был выполнен повторный анализ.

Лабораторные данные

Содержание креатинина в сыворотке:

118 мкмоль/л.

Пациент был встревожен кажущимся возрастанием содержания креатинина, но врач не был уверен в его значимости.

Интерпретация

Аналитическая вариабельность для концентрации креатинина равна 5,0 мкмоль/л, а биологическая — 4,1 мкмоль/л. Критическое различие определяется как:

$2{,}8 \times \sqrt{4{,}1^2 + 5{,}0^2}$

т. е. равно 18 мкмоль/л.

Таким образом, кажущееся возрастание содержания креатинина не является значимым *при* $p = 0{,}05$.

- У нас механизм другой: формально документы, предписывающие врачам действовать так, а не иначе, разработаны и «спущены» Минздравом на места. Поэтому нередко основанием для установления, к примеру, диагноза становится мнение врача, а не доказательства, объективно подтверждающие диагноз.
- Доказательная медицина не ограничивает инициативу врача. Он может пользоваться интуицией или опытом, но действовать должен только обоснованно. В этой связи не стоит бояться, что с внедрением доказательной медицины уйдут в прошлое вековые традиции российской врачебной школы - скорее, наоборот, она сможет обогатиться новыми возможностями. Выиграть же от этого должны не только пациенты, но и врачи - ведь при таком подходе у них будет гораздо меньше шансов совершить врачебную ошибку...

М.А.Пальцев интервью. Медицинский вестник № 25 (332), 12 октября 2005 г.

Замечания по поводу медицинской литературы

- В настоящее время большинству авторов научных статей известны простейшие статистические рассуждения, особенно благодаря тому, что редакторы журналов часто просят авторов “вставить статистику”, которая, по их мнению, придает статьям необходимую респектабельность. Конечно, пытаться включать статистический материал в уже завершенную экспериментальную программу не имеет смысла. Чтобы достигнуть наилучших результатов, нужно планировать экспериментальную работу таким образом, чтобы в ней с самого начала была предусмотрена соответствующая статистическая обработка данных.

Американское Агентство по политике здравоохранения и научным исследованиям выделяет следующие уровни доказательств в порядке убывания их достоверности:

- Ia - мета-анализ РКИ
- Ib - как минимум одно РКИ
- IIa- хорошо организованное контролируемое исследование без рандомизации
- IIb- как минимум одно хорошо организованное квази-экспериментальное исследование
- III- не экспериментальные исследования
- IV- отчет экспертного комитета или мнение и/или клинический опыт уважаемых авторитетов.

Clinical Chemistry 51:5
810–824 (2005)

Review

Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome

Fred S. Apple,[1*] Alan H.B. Wu,[2] Johannes Mair,[3] Jan Ravkilde,[4] Mauro Panteghini,[5] Jillian Tate,[6] Franca Pagani,[7] Robert H. Christenson,[8] Martin Mockel,[9] Oliver Danne,[10] and Allan S. Jaffe,[11]
on behalf of the Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC

Background: Evaluation of patients who present to the hospital with a complaint of chest pain or other signs or symptoms suggestive of acute coronary syndrome (ACS) is time-consuming, expensive, and problematic. Recent investigations have indicated that increases in biomarkers upstream from biomarkers of necrosis (cardiac troponins I and T), such as inflammatory cytokines, cellular adhesion molecules, acute-phase reactants, plaque destabilization and rupture biomarkers, biomarkers of ischemia, and biomarkers of myocardial stretch may provide earlier assessment of overall patient risk and aid in identifying patients with higher risk of an adverse event.

Approach and Content: The purpose of this review is to provide an overview of the pathophysiology and clinical and analytical characteristics of several biomarkers that may have potential clinical utility to identify ACS patients. These biomarkers (myeloperoxidase, metalloproteinase-9, soluble CD40 ligand, pregnancy-associated plasma protein A, choline, ischemia-modified albumin, unbound free fatty acids, glycogen phosphorylase isoenzyme BB, and placental growth factor) have demonstrated promise and need to be more thoroughly evaluated for commercial development for implementation into routine clinical and laboratory practice.

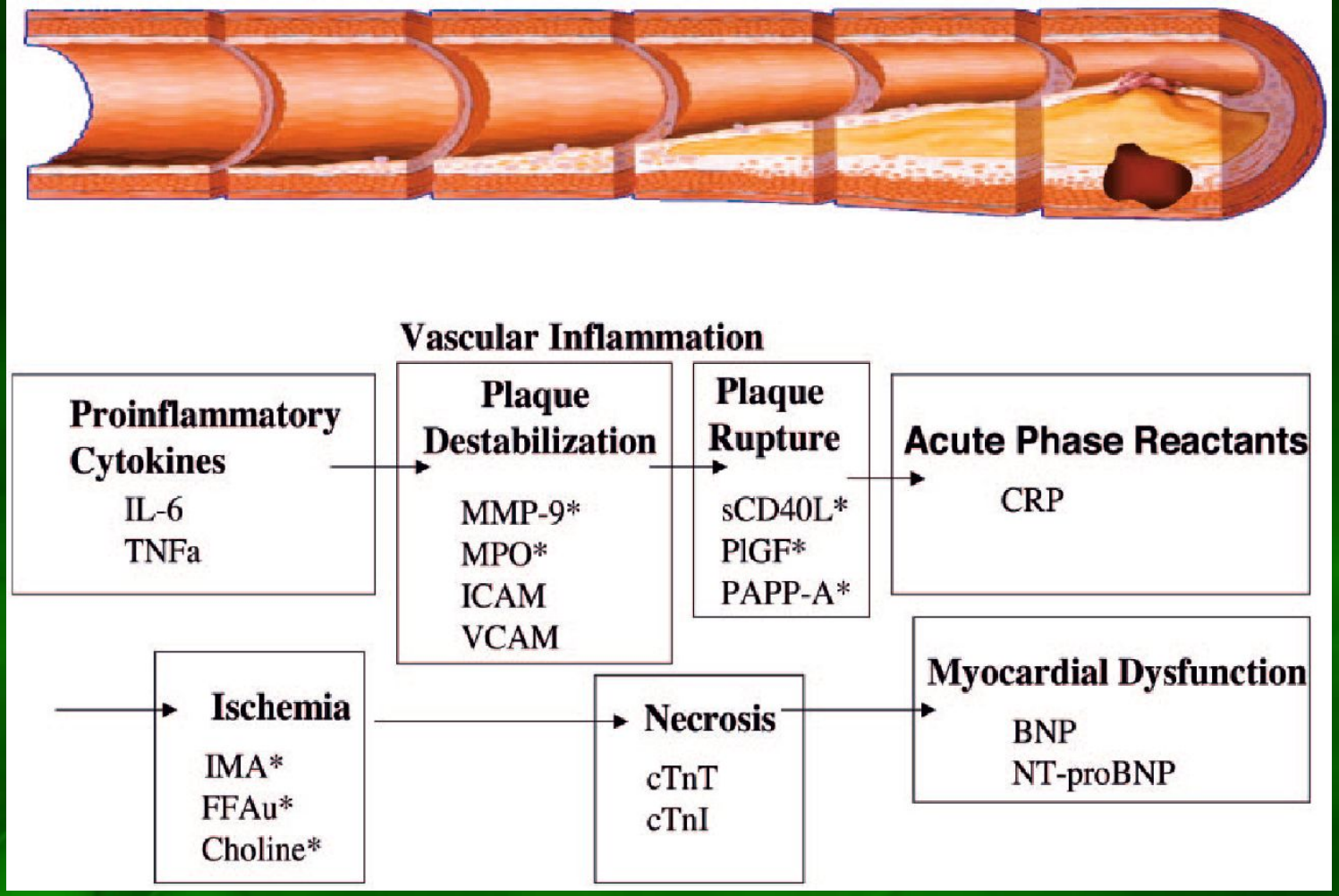
Summary: Specifications that have been addressed for cardiac troponins and natriuretic peptides will need to be addressed with the same scrutiny for the biomarkers discussed in this review. They include validating analytical imprecision and detection limits, calibrator characterization, assay specificity and standardization, preanalytical issues, and appropriate reference interval studies. Crossing boundaries from research to clinical application will require replication in multiple settings and experimental evidence supporting a pathophysiologic role and, ideally, interventional trials demonstrating that monitoring single or multiple biomarkers improves outcomes.

© 2005 American Association for Clinical Chemistry

[1] Departments of Laboratory Medicine and Pathology, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.
[2] Departments of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA.
[3] Clinical Division of Cardiology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria.
[4] Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.
[5] Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano, Milan, Italy.
[6] Departments of Chemical Pathology, Queensland Health Pathology Service, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia.
[7] Laboratorio Analisi Chimico Cliniche 1, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia, Italy.
[8] Departments of Pathology, University of Maryland, Baltimore, MD.
Departments of [9] Medicine and [10] Cardiology, University Hospital Charite, Berlin, Germany.
[11] Departments of Laboratory Medicine and Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, MN.
*Address correspondence to this author at: Hennepin County Medical Center, Clinical Laboratories F4, 701 Park Ave., Minneapolis, MN 55415. Fax 612-904-4229; e-mail fred.apple@co.hennepin.mn.us.
Received December 2, 2004; accepted March 4, 2005.
Previously published online at DOI: 10.1373/clinchem.2004.046202

Clinical Importance

Millions of patients with chest pain present annually to hospitals, and many more present with other symptoms potentially indicative of ischemia (1–4). A considerable proportion have suspected acute coronary syndromes



Biomarkers indicated by an are covered in this review. *MMP*, matrix metalloproteinase; *TNFa*, tumor necrosis factor-; *MPO*, myeloperoxidase; *ICAM*, intercellularadhesion molecule; *BNP*, B-type natriuretic peptide; *NT-proBNP*, N-terminal proBNP; *sCD40L*, soluble CD40 ligand; *PAPP-A*, pregnancy-associated plasma protein A; *PlGF*, placental growth factor; *IMA*, ischemia-modified albumin; *FFAu*, unbound free fatty acids;