Лабораторная служба
2019, Т. 8, № 2, с. 62–64
https://doi.org/10.17116/labs2019802162

Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba
2019, vol. 8, no2, pp. 62–64
https://doi.org/10.17116/labs2019802162

Практика применения референтных интервалов и пороговых значений. Результаты опроса

© С.А. ЕВГИНА[1], Л.А. КОРНОУХОВА[2], В.Л. ЭМАНУЭЛЬ[3]

[1]Ассоциация «Федерация лабораторной медицины», Москва, Россия;
[2]АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
[3]Первый СПб государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: *референтные интервалы, пороговые значения, индекс массы тела, критерии исключения.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Евгина С.А. — https://orcid.org/0000-0002-4945-726
Корноухова Л.А. — https://orcid.org/0000-0002-3840-1032
Эмануэль В.Л. — https://orcid.org/0000-0002-2079-0439

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Евгина С.А., Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л. Практика применения референтных интервалов и пороговых значений. Результаты опроса. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):62-64. https://doi.org/10.17116/labs2019802162

Survey results regarding referent intervals and clinical decision limits

© S.A. EVGINA[1], L.A. KORNOUKHOVA[2], V.L. EMANUEL[3]

[1]Association «Federation of Laboratory Medicine», Moscow, Russia;
[2]North-West Center of Evidence based medicine, St.-Petersburg, Russia;
[3]Pavlov 1st Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

Keywords: *reference intervals, clinical decision limits, body mass index, exclusion criteria.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Evgina S.A. — https://orcid.org/0000-0002-4945-726
Kornoukhova L.A. — https://orcid.org/0000-0002-3840-1032
Emanuel V.L. — https://orcid.org/0000-0002-2079-0439

TO CITE THIS ARTICLE:
Evgina SA, Kornoukhova LA, Emanuel VL. Survey results regarding referent intervals and clinical decision limits. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(2):62-64. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs2019802162

Профессиональный стандарт «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» определил ответственность врача клинической лабораторной диагностики на постаналитическом этапе, акцентируя необходимость интерпретации полученных результатов. Успешное выполнение данной функции предполагает глубокое понимание концепции референтных интервалов (РИ). Обсуждению трудностей ее применения на практике посвящен доклад «Развитие инструментов для интерпретации результатов лабораторного исследования» в рамках IV Российского конгресса лабораторной медицины. В ходе доклада проводился опрос с использованием мобильного приложения Конгресса. Получены ответы от 51 участника секции. Для данной публикации выбраны ответы, посвященные таким трем основным аспектам, как:

— проблема определения критериев исключения при установлении РИ;

— различие в подходах при определении РИ и пороговых значений (ПЗ) для принятия клинических решений;

— представление РИ и ПЗ в бланке выдачи результата исследования.

Автор, ответственный за переписку: Евгина Светлана Александровна — e-mail: s.evgina@fedlab.ru; тел.: +7(910)422-0078; https://orcid.org/0000-0002-4945-7269

Corresponding author: Evgina S.A. — e-mail: s.evgina@fedlab.ru; tel.: +7(910)422-0078; https://orcid.org/0000-0002-4945-7269

Для получения надежных РИ важно установить адекватные критерии включения/исключения для формирования референтной популяции. Существующие в этой части рекомендации имеют обобщенный характер [1]. Принятие решения в условиях конкретного исследования остается непростой задачей, что продемонстрировало обсуждение данной проблемы на примере индекса массы тела (ИМТ). Актуальность темы ИМТ для России связана не только с высокой долей лиц с избыточной массой тела и ожирением, но и с ярко выраженным ростом ИМТ в популяции по мере увеличения возраста. В связи с этим у аналитов, зависимых от ИМТ, возможно наслоение эффектов возраста и ИМТ, проявляющееся в симуляции или маскировке физиологически обоснованных изменений РИ в зависимости от вида корреляции с ИМТ и возрастом.

В качестве практического упражнения участникам секционного заседания был задан следующий вопрос об ИМТ: «Надо ли исключать из референтной выборки лиц с избыточным весом при условии, что с таким весом живут $^1/_3$ исследуемой популяции?» Пятая часть (21%) аудитории дали положительный ответ, подкрепив свое решение аргументом, что нельзя считать «условно здоровыми» лиц с избыточной массой тела (ИМТ ⩾25 и <30 кг/м^2, согласно критериям ВОЗ). Более $^1/_2$ (55%) ответили отрицательно, выбрав в качестве обоснования своего решения утверждение, что «это часть популяции, и ее нельзя исключать при определении РИ». Схожее мнение выразили 14% участников, посчитавших правильным включить в исследование по установлению РИ лиц с ИМТ <30, исключив, таким образом, индивидуумов с ожирением (по критерию ВОЗ ИМТ ⩾30 кг/м^2) и оставив лиц с избыточной массой тела. Согласились включать в исследование по РИ для такой популяции индивидуумов с ИМТ <28 кг/м^2 10% слушателей.

Заметим, что в рамках глобального проекта IFCC по многоцентровым исследованиям РИ разные страны применяли различные границы ограничения по ИМТ. При представлении результатов российского исследования для аналитов, зависимых от ИМТ, использован порог 28 кг/м^2 [2]. При этом принимали во внимание как распространенность в популяции лиц с излишней массой тела, так и величину конкретных изменений РИ при росте ИМТ. Это позволило охватить значительную часть популяции (70% женщин и 66% мужчин, принявших участие в исследовании) и вместе с тем исключить индивидуумов с наиболее значительными отклонениями РИ. Аналогичный критерий исключения — ИМТ >28 кг/м^2 использован в многоцентровом исследовании в Турции [3], в котором наблюдали схожее распределение референтных индивидуумов по ИМТ. В свете обсуждаемой проблемы представляют интерес результаты работы, посвященной исследованию абдоминального ожирения [4]. Показано, что для лиц с абдоминальным ожирением, имеющих метаболические нарушения, характерен ИМТ >28 кг/м^2 (площадь ROC-кривой 0,72; 95% доверительный интервал 0,62—0,81; p<0,005).

Ответы участников опроса отразили наличие различных представлений о величине ИМТ в качестве границы возможного ограничения при отборе референтных индивидуумов. Определение «условно здоровые» лица в референтной популяции вызывает жаркий спор, в котором сложно прийти к консенсусу. Вместе с тем необходимо помнить, что на основании сравнения результата лабораторного теста с РИ нельзя делать вывод о здоровье или болезни пациента, с чем согласились 77% участников опроса. При установлении границы ИМТ в качестве критерия включения/исключения разумно исходить из основного предназначения РИ — быть зеркалом популяции и служить характеристикой межиндивидуальной вариации. Лаборатория должна быть осведомлена о подробных характеристиках использованной референтной популяции и вытекающих возможных ограничениях применимости как конкретных РИ, так и концепции РИ.

Для следующего практического упражнения авторы выбрали вопрос на тему различий между РИ и ПЗ. Слушателям сообщили о наличии базы данных (3 тыс. условно здоровых лиц), полученной в ходе исследования по определению РИ. Она содержала результаты определения 20 основных аналитов, включая гемоглобин и ферритин. Вопрос заключался в следующем: «Можно ли использовать данную базу для определения ПЗ для ферритина с целью диагностики латентного дефицита железа?» Предложенные участникам опроса варианты ответов, помимо «да» или «нет», содержали также возможное обоснование ответа. Почти $^1/_3$ участников дали положительный и соответственно неверный ответ. Четверть обосновали свой утвердительный ответ, сославшись на большой объем выборки. Еще 14% также сочли возможным использовать данные из исследования по РИ для определения ПЗ, но при наличии результатов по большему количеству аналитов, что позволило бы оценить здоровье участника исследования. Две трети ответили отрицательно. Однако 35% мотивировали свой отказ отсутствием данных по всем аналитам, используемым для оценки дефицита железа. Правильное обоснование отрицательного ответа дали 28% участников опроса: в качестве аргумента использован факт целенаправленности отбора условно здоровых лиц. При рекрутинге предпринимались усилия с целью избежать попадания больных в референтную группу. При таком подходе исследователь лишен возможности определить распространенность патологии и соответствующие именно ей клинические специфичность и чувствительность. Дизайн же исследования по определению ПЗ принципиально отличается от работы по установлению РИ и предполагает обязательное наличие в выборке больных с частотой, максимально приближенной к распространенности заболевания в исследуемой популяции.

Следующий блок вопросов посвящен проблеме представления информации в бланке выдачи результата исследования. В первом вопросе из этой серии необходимо указать, какие данные для сравнения лаборатория приводит в бланке. Вопрос задавался до начала доклада, и выбор предложенных ответов отразил сложившуюся практику среди участников опроса. Из них 14% используют в бланках выдачи устаревшую терминологию «нормы». Почти $^1/_2$ (47%) лабораторий для всех определяемых аналитов приводит только РИ. Пятая (22%) часть опрошенных следуют рекомендации стандарта CLSI [1], указывая в бланке выдачи результата либо РИ, либо ПЗ, если последние установлены в клинических рекомендациях. Еще 12% лабораторий включают информацию о ПЗ в дополнение к РИ. Однако 5% сообщили, что приводят ПЗ для всех аналитов, что свидетельствует о непонимании сути понятия ПЗ и задачи по определению ПЗ.

На фоне множества лабораторных исследований количество аналитов с установленными ПЗ относительно невелико. Вместе с тем таких аналитов гораздо больше, чем кажется на первый взгляд, но информации об этом у членов сообщества явно недостаточно. Участникам опроса предложили выбрать из перечня шесть аналитов, для которых рекомендуется приводить в бланке выдачи ПЗ [1]. ПСА и СА125 указали только 75 и 63% опрошенных, хотя в случае онкомаркеров для интерпретации результата традиционно используются именно ПЗ. Несмотря на существование клинических руководств с уровнями ПЗ, антимюллеров гормон выбрали только 49%, тестостерон — 37%, трансферрин — 24%. Почти $^1/_4$ (24%) сочли возможным существование ПЗ для ГГТ. В целом ответы отразили недостаточную осведомленность специалистов лабораторной службы о клинических рекомендациях, которую необходимо восполнить.

Помимо этого, существует проблема подачи информации в бланке выдачи результата. Представление РИ и ПЗ в качестве основы для сравнения в единой колонке цифр осложняет восприятие данных врачом-клиницистом. На заключительный вопрос по итогам обсуждения 16% участников опроса сообщили о планах ставить в бланке с результатом отметки у аналитов с ПЗ; более $^1/_2$ (54%), помимо уточнения, что указаны именно ПЗ, планировали внедрить ссылки на источник ПЗ; 14% участников хотели изменить бланк выдачи, но сообщили, что это слишком сложная для них задача; 7% не определились с планами и 9%, к сожалению, остались при мнении, что врачам не требуется информация о том, что именно приведено для сравнения в бланке выдачи результата.

В целом результаты опроса высветили поверхностное понимание у части аудитории проблем, связанных с установлением и применением РИ и ПЗ. Для формирования вдумчивого, осмысленного подхода к практическому применению рекомендаций стандарта CLSI по РИ [1] необходимо использовать в образовательных программах подобные практические упражнения. С целью разработки обучающих программ предлагается изучить мнения профессионального сообщества через систему опросов, позволяющих выявить наиболее сложные для понимания области и распространенные ошибочные представления.

Для решения проблемы представления информации в бланке выдачи результатов надо разработать методические рекомендации. Необходимо предоставить в распоряжение врача полный арсенал средств, чтобы в ходе интерпретации врач мог сравнить полученный результат с популяцией здоровых с использованием РИ, с когортой больных с применением ПЗ, а также оценить значимость изменения по сравнению с предыдущим результатом пациента с учетом критической разницы значений RCV.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI; 2010.
2. Evgina S, Ichihara K, Ruzhanskya A, Kimura S, Skibo I, Butlitski D, Volkova E, Vilenskaya E, Emanuel V. Russian study on reference intervals for major biochemical analytes conducted as a part of global multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(special suppl):1065. https://doi.org/10.1515/cclm-2017-5031
3. Ozarda Y, Ichihara K, Aslan D, Aybek H, Ari Z, Taneli F, et al. A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1823-1833. https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0228
4. Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Значение лабораторной оценки печени при определении абдоминального ожирения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018; 7,2:10-16.
Kornoukhova LA, Emanuel VL, Denisov NL. Znachenie laboratornoj ocenki pecheni pri opredelenii abdominal`nogo ozhireniya. *Dokazatel'naya gastroe'nterologiya*. 2018;7,2:10-16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20187210

Поступила 15.03.19
Received 15.03.19
Принята к печати 18.03.19
Accepted 18.03.19