

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

УТВЕРЖДЕНО

на заседании кафедры ФГБОУ ВО
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

(наименование кафедры)

«__» _____ 20__ г., протокол №__
заведующий кафедрой

(ФИО заведующего кафедрой)

Методические указания для преподавателя

| | |
|--|--|
| по | Клинической лабораторной диагностике <small>(наименование дисциплины)</small> |
| по | Статистическим критериям – характеристикам лабораторного теста <small>(наименование темы занятия)</small> |
| для специальности/ направления подготовки | 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика <small>(наименование и код специальности/направление подготовки)</small> |
| факультет/ отделение (при наличии) | Послевузовского образования <small>(наименование факультета/отделения)</small> |
| кафедра | Клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины <small>(наименование кафедры)</small> |

1. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

составляет 4 часа

2. ЦЕЛИ

- Освоение теоретических основ доказательной медицины в лабораторной диагностике;
- Владение основными принципами оценки диагностической эффективности лабораторного теста;
- Проведение ROC-анализа и построение ROC-кривых на основе чувствительности и специфичности лабораторного теста;
- Освоение порядка определения порогов принятия клинического решения.

В результате изучения темы обучающийся должен

знать:

1. Основные положения доказательной медицины
2. Свойства и формулы расчета основных характеристик лабораторного теста
3. Понятия референсных диапазонов и нормы как медико-биологического понятия
4. Построение ROC-кривых, проведение ROC-анализа
5. Правила определения порогов принятия клинического решения.

уметь:

1. Производить расчет основных характеристик лабораторного теста
2. Проводить ROC-анализ с построением ROC-кривых
3. Принимать решение о выборе оптимального порога отсечения (cut-off).

3. ТРЕБОВАНИЯ К РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ

| Код компетенции | Содержание компетенции | Индикаторы достижения компетенции | Оценочные средства |
|-----------------|--|--|---------------------------------------|
| УК-1 | – способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий | ИД-1 Знать разделы медицинской статистики, применяемой при диагностике и лечении. Уметь производить расчет основных характеристик лабораторного теста. | Контрольные вопросы, тестовые задания |
| | | ИД-2 Знать порядок проведения ROC-анализа с построением ROC-кривых. Принимать решение о выборе оптимального порога отсечения (cut-off). | Контрольные вопросы, тестовые задания |

4. СОДЕРЖАТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

Для большинства исследований, проводимых в лаборатории, существуют понятия чувствительности и специфичности. С трактованием данных понятий существует определенный казус. Дело в том, что существуют чувствительность и специфичность в смысле аналитических свойств диагностической системы.

Остановимся на понятиях клинической (диагностической) чувствительности и специфичности.

В ГОСТ приводятся следующие определения этих понятий:

- "Клиническая (диагностическая) чувствительность лабораторного теста: число лиц, точно классифицированных по результатам исследования как находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц в этом состоянии."

- "Клиническая (диагностическая) специфичность лабораторного теста: число лиц, правильно классифицированных по результатам исследования как не находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц, не находящихся в определенном состоянии."

Теперь давайте разберем ситуацию немного подробнее.

У нас существует некая популяция людей, которую нужно обследовать на конкретное заболевание (например, сифилис). В популяции при этом существуют люди как больные сифилисом, так и здоровые. На основании результатов проведенного нами лабораторного исследования мы решаем болен ли каждый конкретный обследуемый сифилисом (положительный результат) или нет (отрицательный результат). При этом мы всегда помним, что прерогатива постановки диагноза конечно же принадлежит лечащему врачу.

Из-за того, что как у больных, так и у здоровых может быть, как положительный, так и отрицательный результат все наши обследуемые теперь делятся на четыре группы:

| | Заболевание | Здоровье |
|-------------------------|--------------------|-----------------|
| Положительный результат | И.П. | Л.П. |
| Отрицательный результат | Л.О. | И.О. |

- И.П. - истинно положительный результат: группа больных сифилисом с положительным результатом теста.

- Л.П. - ложно положительный результат: группа здоровый с положительным результатом теста.

- Л.О. - ложно отрицательный результат: группа больных сифилисом с отрицательным результатом лабораторного теста.

- и наконец И.О. - истинно отрицательный результат: группа здоровых с отрицательным результатом.

Таким образом диагностическую чувствительность лабораторного теста можно формализовать как:

Чувствительность=И.П.И.П.+Л.О.Чувствительность=И.П.И.П.+Л.О.

В то время как диагностическая специфичность это:

Специфичность=И.О.И.О.+Л.П.Специфичность=И.О.И.О.+Л.П.

То есть отношение здоровых с отрицательным результатом ко всем здоровым.

Естественно, чем выше значения чувствительности и специфичности, тем лучше.

На первый взгляд все просто: врач смотрит на результаты анализов и если они выше верхней границы нормы, то ставит диагноз. На самом деле все не совсем так.

На практике в некоторых случаях врач ставит диагноз на основании порога принятия клинического решения (или по крайней мере должен так делать). Данную цифру уже не указывают в результатах анализов и пациенту о ней как правило ничего не известно.

Итак, порог принятия клинического решения это некоторое пороговое числовое значение нашего показателя, принятое в качестве критерия наличия или отсутствия конкретного заболевания. Еще раз стоит отметить что эта цифра не имеет ничего общего с референтными интервалами.

О теоретических основах определения порога клинического решения будет сказано ниже.

Существует несколько вариантов существования порога принятия клинического решения:

1. Максимальная диагностическая чувствительность теста.

Порог принятия клинического решения установлен так, чтобы добиться максимальной чувствительности.

Плюсы: Таким образом можно добиться чувствительности - 100%, так как все больные на основании данного теста будут отнесены к группе больных.

Минусы: Вместе с больными захватывается множество людей из здоровой популяции, результаты которых в данном случае являются ложно положительными, специфичность теста при этом уменьшается.

2. Максимальная диагностическая специфичность теста.

Противоположная ситуация. Порог сдвинут так, чтобы добиться максимальной специфичности теста, так как всем действительно здоровым людям на основании результатов такого теста не поставят неправильный диагноз.

Очевидный минус такого метода: здоровыми так же будет считаться часть больных, результаты которых в данном случае будут ложно отрицательными, чувствительность теста при этом уменьшается.

3. Как видно из предыдущих примеров невозможно одновременно добиться максимальной чувствительности и специфичности теста. При увеличении чувствительности теста падает его специфичность и наоборот. Поэтому в реальной жизни, конечно же никто в такие крайности не впадает и порог принятия клинического решения ставится в некоторой средней точке, где чувствительность и специфичность теста максимально сбалансированы.

При этом вблизи порога существуют как ложно положительные, так и ложно отрицательные результаты.

До сих пор рассматривались случаи, так называемой бинаomialной классификации. Единственный существующий порог принятия клинического решения делил всех пациентов на две группы (больных и здоровых).

Совершим небольшой экскурс в историю. Во второй половине XX века, после появления методов определения холестерина, возможных для массового применения в лабораторной диагностике, естественно встал вопрос об определении референтных интервалов. Что и было сделано в рамках эпидемиологического исследования. Но затем (через несколько лет) оказалось, что у пациентов, имевших значение концентрации холестерина близкое к верхней границе нормы (но все-таки находящееся в диапазоне нормальных значений) гораздо чаще возникают сердечно-сосудистые заболевания и смертность от их осложнений у этих пациентов гораздо выше. Появилась мысль о том, что данные пациенты на момент проведения исследования были не совсем здоровы, они были включены в референтную группу обследуемых ошибочно и, соответственно верхняя граница нормы холестерина должна быть ниже. Возникла следующая дилемма: с одной стороны, невозможно выработать критерии для исключения таких людей из группы обследуемых для установления референтных интервалов, так как по всем доступным даже на данный момент медицинским исследованиям они здоровы. С другой стороны, из-за корреляции верхних значений нормы с неблагоприятным прогнозом очевидно, что эти люди обладают какими-то минимальными нарушениями и должны быть исключены из группы обследуемых.

Вопрос решили просто: поделили диапазон нормальных значений еще на два, таким образом получаем:

- нижний диапазон нормы - целевое значение концентрации холестерина (в том смысле, что к нему нужно стремиться как к цели)
- верхний диапазон нормы - она же зона риска, по большому счету патологией не является, но считается фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний
- и, наконец, выход за верхний диапазон нормальных значений

Таким образом, "серая зона" - в лаборатории это такое значение измеряемого параметра, когда невозможно однозначно принять решение о том, болен человек или нет.

Серая зона не всегда является фактором риска. Например, при проведении ИФА исследований с целью диагностики инфекционных заболеваний пациенту, зачастую выдается результат в качественном формате, но само измерение проводится как количественное. При превышении верхнего порога серой зоны результат интерпретируется как положительный. Если значение не достигает нижнего порога серой зоны результат считается отрицательным. Но при попадании результата в серую зону он интерпретируется как неопределенный и просто требует дополнительных исследований для подтверждения или опровержения наличия заболевания.

Как уже упоминалось ранее для диагностики одного и того же заболевания может быть использовано несколько биологических маркеров и соответственно несколько лабораторных методов. Например, для диагностики острого инфаркта миокарда используются такие лабораторные показатели как тропонин, АЛТ, ЛДГ и т.д. Конечно на практике они, чаще всего используются все в совокупности, но давайте предположим, что нам нужно выбрать один, но лучший тест (так как такой вопрос иногда возникает при выборе одного метода для скрининга). Ответ на этот вопрос дает ROC-анализ.

ROC (receiver operating characteristic). Метод впервые был применен для распознавания самолетов противника радарными США во время Второй мировой войны. Теперь используется повсеместно в том числе в медицине.

Очевидно, что метод, ROC-кривая которого проходит максимально близко к левому верхнему углу является наилучшим, так как при значительном увеличении чувствительности падение специфичности не так ярко выражено, как на остальных графиках. И при прочих равных условиях, для диагностики выбирают именно этот метод.

Количественным выражением этого является характеристика, называемая площадью под кривой (AUC - Area Under Curve). Это площадь фигуры, ограниченной правым нижним углом и кривой. В случае идеального маркера кривая проходит через левый верхний угол, а $AUC=1$. То есть чем ближе AUC к единице, тем лучше тест. В случае с кривой красного цвета, она проходит через центр и $AUC=0.5$, что соответствует, например, подбрасыванию монеты для диагностики какого-либо заболевания. И хотя в ряде случаев примерно так и поступают этот метод не является предпочтительным

Ответ на вопрос о том, как же все-таки устанавливается порог принятия клинического решения так же дает ROC-анализ.

На приведенных ранее графиках представлены все возможные для данного метода варианты сочетаний чувствительности и специфичности в виде линии. Но когда мы устанавливаем порог принятия клинического решения мы останавливаемся в какой-то одной точке этой кривой с определенными значениями чувствительности и специфичности. При этом передвигая порог принятия клинического решения на графике распределения, мы одновременно передвигаем и соответствующую ему точку на ROC-кривой.

Порог принятия клинического решения устанавливается так, чтобы площадь прямоугольника с левым верхним углом в точке соответствующей порогу принятия решения была максимальной.

Теперь давайте наконец поговорим о том, что же все-таки значит получение результата, который трактуется как положительный в пользу какого-либо заболевания. Как мы уже поняли, результаты могут быть ложными (ложно положительными или ложно отрицательными). Так вот для каждого варианта результата существует его прогностическая значимость.

Прогностическая значимость положительного результата - это отношение истинно положительных результатов ко всем положительным результатам. Иными словами, это вероятность того, что человек, получивший положительный результат действительно болен.

Из приведенной формулы однозначно следует, что прогностическая значимость положительного результата зависит в том числе и от распространенности заболевания в

популяции. Так как с уменьшением частоты встречаемости заболевания доля ложно положительных результатов в группе всех положительных результатов возрастает в силу несовершенства методов диагностики о которых упоминалось выше.

В силу этих обстоятельств лабораторные методы так же делятся на скрининговые и назначаемые только по показаниям.

Скрининговые методы - это методы исследования, которые могут проводиться в популяции поголовно для выявления какого-либо заболевания. Скрининговыми могут стать только методы, значения чувствительности и специфичности которых настолько высоки, что они нивелируют малую частоту встречаемости заболевания во всей популяции обследуемых. В то время как остальные методы, не обладающие такими характеристиками, используются только по назначению врача. Направляя на обследование только тех пациентов, у которых есть, например, клинические признаки данного заболевания врач формирует группу, где вероятность обнаружить это заболевание гораздо выше чем во всей популяции в целом, тем самым повышая прогностическую значимость положительного результата.

6. ТРЕБОВАНИЯ К ПОДГОТОВКЕ К ЗАНЯТИЮ:

- Основные термины и понятия.
- Нормативно-правовая база.
- Статистические методы.
- База данных референсных значений.
- Характеристика лабораторного теста.

7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, РЕКОМЕНДОВАННОЙ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Основная литература:

ЭБС «Консультант студента»:

1. Гаранина Е.Н. Качество лабораторного анализа. Факторы, критерии и методы оценки / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ТОО «Лабинформ», 1997. – 192 с.
2. Долгов В.В., Морозова В.Т. История и современность. 80 лет кафедре клинической лабораторной диагностики РМАПО // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 11. – С. 16-20.
3. Кишкун А.А. Современные технологии повышения качества клинической лабораторной диагностики. – М.: РАМЛД, 2005. – 528 с.
4. Меньшиков В.В. Точность, неопределенность и прослеживаемость в клинических лабораторных исследованиях // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 7. – С. 33-34.
5. Меньшиков В.В., Лукичева Т.И., Кадашева О.Г. Обеспечение и контроль качества лабораторных исследований в первичном звене медицинской помощи // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 9-14.
6. Хоровская Л.А. Внутренний контроль качества и процедуры рекалибровки с использованием биоматериала пациента : Пособие для врачей / Под ред. А.Каллнера и В.Л.Эмануэля. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2007. – 67 с.
7. Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л., Вишняков Н.И., Петрова Н.Г., Каллнер А. Система управления качеством клинических лабораторных исследований : Пособие для врачей общей практики. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2007. – 64 с.

Дополнительная литература:

1. Омельченко, В. П. Медицинская информатика / В. П. Омельченко, А. А. Демидова. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2016. – 528 с.

2. Хоровская Л.А. Корректность представления лабораторного измерения или «неопределенность» в клинической практике // Клинико-лабораторный консилиум. – № 13. – 2006. – С. 77-81.
3. Хоровская Л.А., Грашин Р.А., Петрова Н.Г. Контроль качества клинических лабораторных исследований//Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике/Под ред. Проф.А.И.Карпищенко в 2-х томах, 3-е издание. – Москва: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – Том 1. – С.134-196.
4. Меньшиков В.В. Зачем клинической лабораторной диагностике нужна стандартизация и как ее применить на практике?//Учебно-методическое пособие – Москва:Лабора, 2012 – 71.
5. Методика проведения внутренних аудитов медицинских лабораторий на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15189:2009. Учебное пособие./ А.В. Эмануэль, Г.А. Иванов, Ю.П. Зубков, Л.А. Конопелько, О.Н. Осипова, О.А. Тарасенко. Под ред. проф. Никонова Е.Л., Новикова В.А., Эмануэля В.Л.//СПб.– «Издательство СПбГМУ». Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. – 83 с.
6. Руководство по качеству системы менеджмента качества медицинской лаборатории. Учебное пособие./ Осипова О.Н., Меньшеня В.А., Капитулец Н.Н., Савичева А.М., Чередниченко Д.В., Эмануэль А.В. (под ред. проф. Эмануэля В.Л. и Домейки) // СПб. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 88 с.
7. Методические указания по обеспечению клинической безопасности получения и применения лабораторной информации» / Меньшиков В.В., Эмануэль А.В., Годков М.А //, утвержденные Профильной комиссии МЗ РФ по клинической лабораторной диагностике (30.05.2013).