

КРИТЕРИЙ RCV В ПРАКТИКЕ ЛАБОРАТОРИИ:

АКТУАЛЬНОСТЬ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ И ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

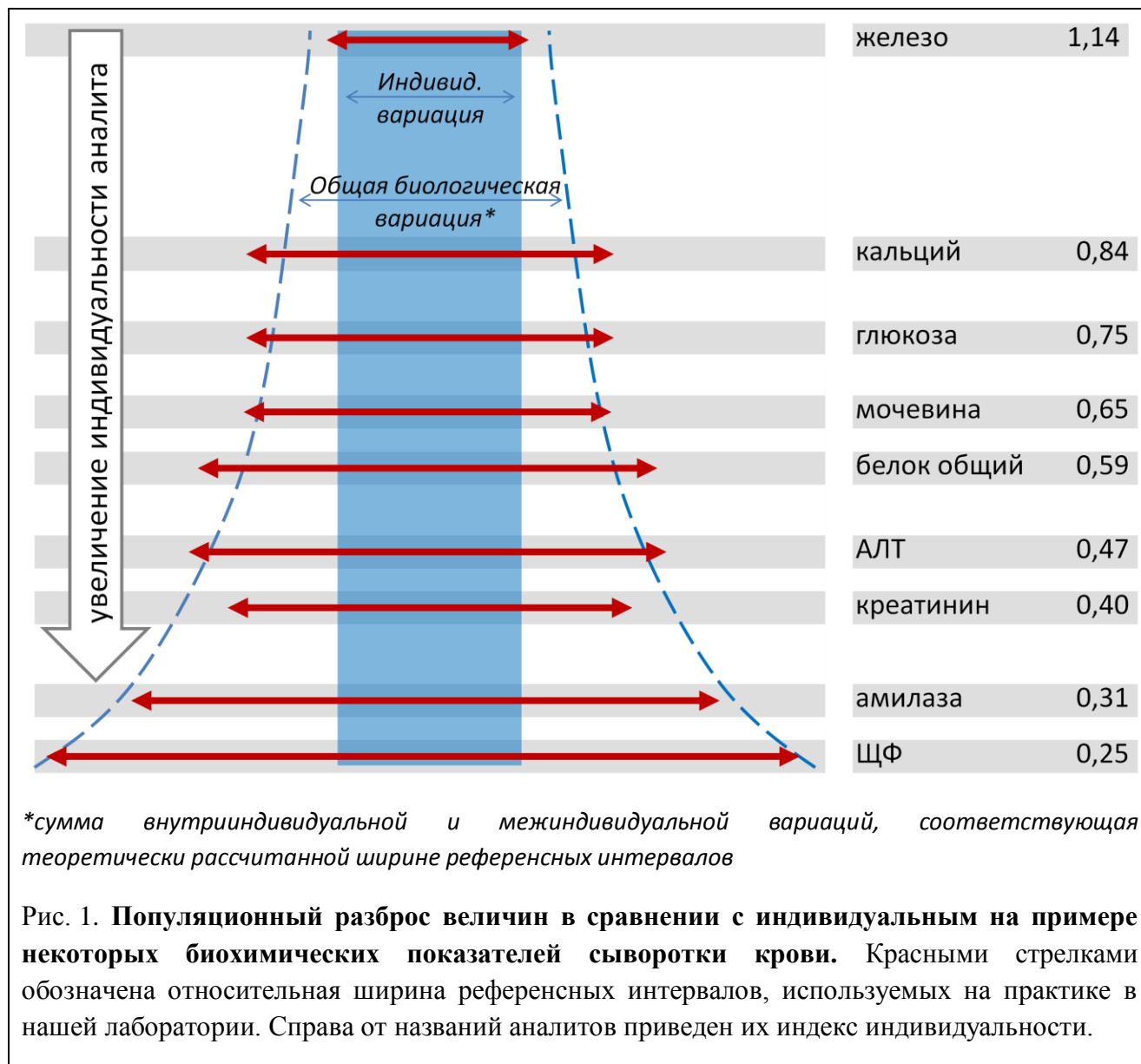
к. м. н. Ивойлов О.О.

ФГКУ Центральный клинический военный госпиталь, г. Москва

С точки зрения врача-клинициста, как конечного потребителя продукта аналитической деятельности лаборатории, неотъемлемым требованием к результату диагностического теста является возможность интерпретировать его с достаточной степенью вероятности. При интерпретации количественных исследований клиницисты, а равно и специалисты лабораторий, чаще всего ограничиваются оценкой соответствия результата установленным референсным пределам. В то же время, известно, что внутрииндивидуальная вариация (CV_I) большинства аналитов существенно уже, чем популяционные «нормы». Гомеостатические концентрации исследуемых веществ у разных индивидуумов также отличаются, а их истинные значения мы можем лишь предполагать. Это существенно снижает информативность референсных интервалов для оценки результата исследования, оставляя за ними определенную ориентировочную роль лишь при первичном обследовании.

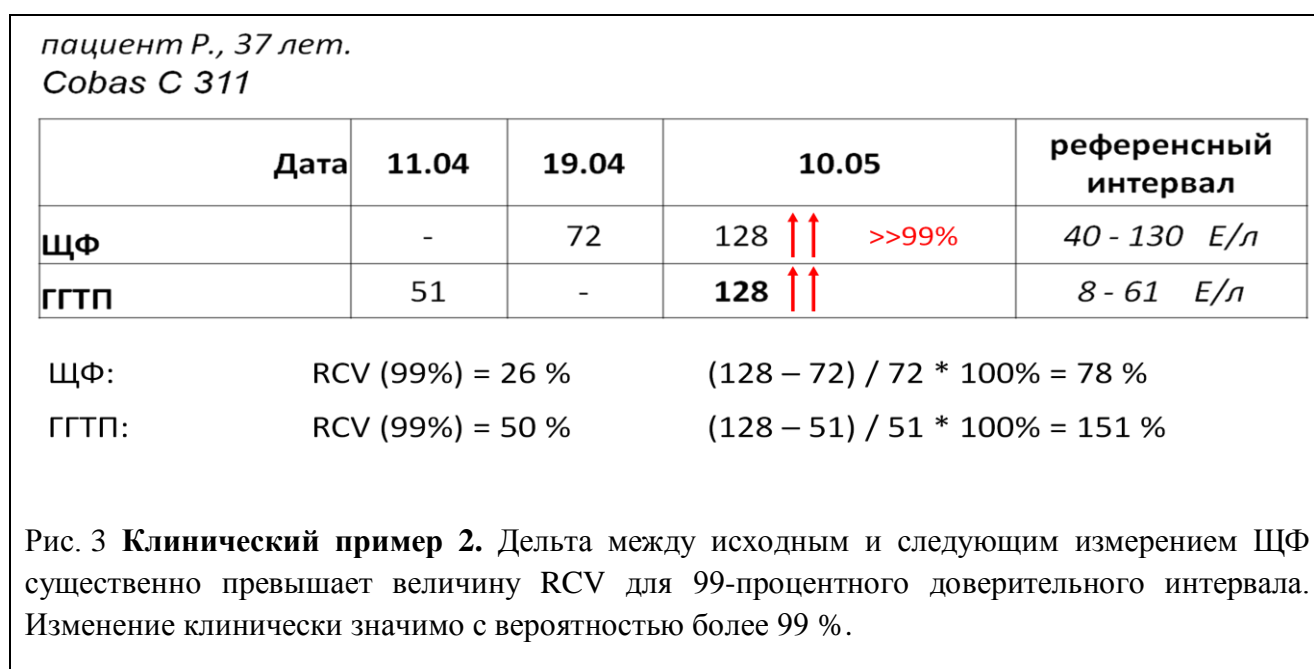
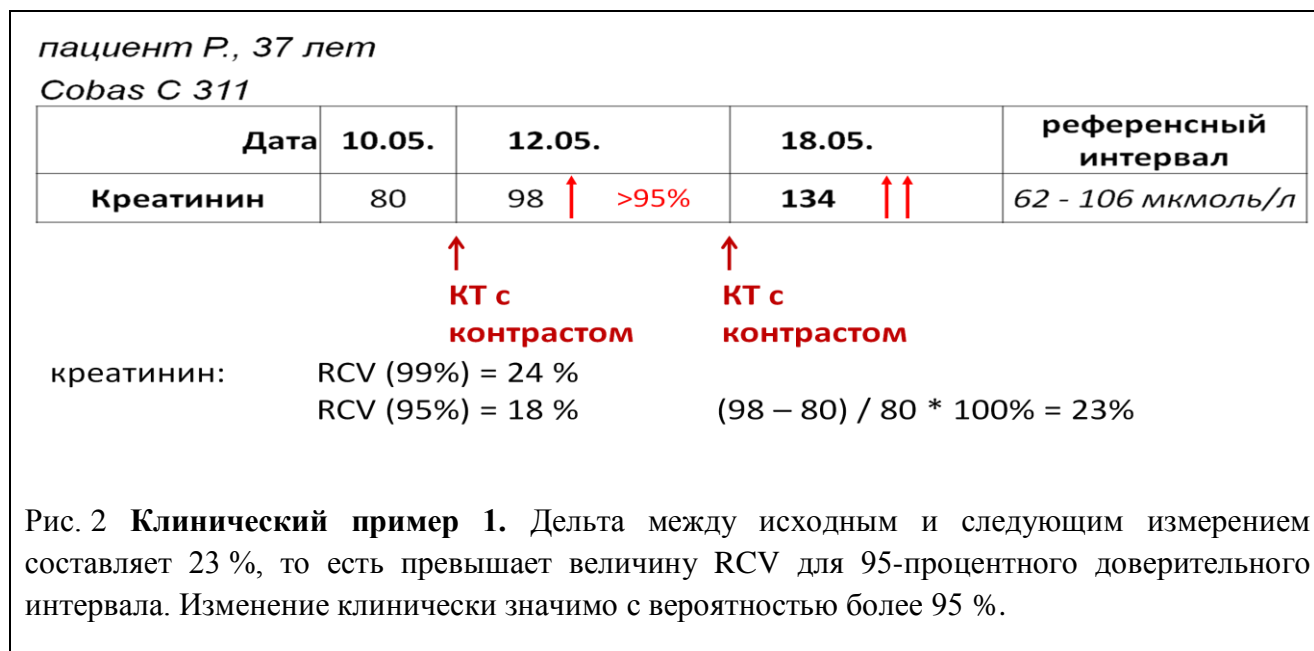
Идеи об использовании при интерпретации результата теста критериев, основанных на величине CV_I , развиваются с 80-х годов прошлого века и, в настоящее время, получили признание за рубежом, заняв место в рутинной лабораторной практике. В первую очередь, это актуально для высокоиндивидуальных аналитов, CV_I которых занимает лишь незначительную часть ширины популяционного референсного интервала. Отношение CV_I к межиндивидуальной (групповой) вариации (CV_G) называется индексом индивидуальности (И). Считается, что для высокоиндивидуальных показателей, чей И ниже 0,6, популяционные референсные интервалы не могут быть адекватным механизмом интерпретации. Отметим, что для большинства биохимических показателей крови И приближается к этой цифре. Несложный расчет позволяет оценить относительный вклад индивидуального компонента в общую ширину референсного интервала (рис.1). Последний, теоретически, складывается из суммы вариаций $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$, представляя собой общую биологическую вариацию в исследуемой популяции. На практике в его ширину вносит коррективы также аналитическая вариация методики (CV_A). Можно отметить, что для высокоиндивидуальных аналитов крови референсный интервал может в 3-5 раз превышать естественные колебания у отдельно взятого индивидуума. То есть, используя традиционные подходы к интерпретации, врач не обратит внимание на результат, для данного пациента совершенно не характерный. Объективная оценка динамики таких показателей невозможна без надежного статистического механизма, учитывающего величины нормальной биологической вариации аналитов. Критерий RCV (reference change value) учитывает величины внутрииндивидуальной и аналитической вариаций и позволяет делать вывод о статистической достоверности полученных изменений. Он может быть рассчитан по формуле: $RCV = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_I^2 + CV_A^2)^{1/2}$, где Z (Z-score) – соответствует ширине используемого доверительного интервала: 1,96 – для 95-процентного ($p < 0,05$), 2,58 – для 99-процентного ($p < 0,01$). Собственно, RCV – это такая разница (дельта) между двумя результатами измерения показателя, выше которой наблюдаемые изменения не могут быть связаны (с заданной степенью вероятности) только лишь с естественными биологическими колебаниями и погрешностью измерения. В зависимости от использования в расчете коэффициентов вариации или стандартных отклонений («сигм») показатель может выражаться в процентах или абсолютных единицах измерения аналита. Следует учитывать,

что RCV базируется на принципах параметрической статистики и может эффективно применяться в отношении показателей, имеющих распределение референсных величин приближенное к нормальному. В случае ассиметричного или бимодального распределения, как это наблюдают, например, у С-реактивного белка и хромогранина А соответственно, применение критерия может дать парадоксальный результат. В то же время, практически доказано, что в отношении серийных измерений кардиоспецифических тропонинов RCV приемлем, при условии использования для расчета абсолютных единиц.



Теоретические выкладки могут быть проиллюстрированы опытом практического применения критерия RCV в нашей лаборатории. На первом клиническом примере (рис. 2) представлена динамика креатинина пациента, последовательно подвергнутого двум компьютерным томографическим исследованиям с введением контрастного вещества – потенциально нефротоксичной процедуре. При расчете RCV становится очевидным, что значимое повышение уровня аналита началось еще после первой процедуры. В то же время, оно останется незамеченным при использовании для интерпретации популяционного референсного интервала, даже стратифицированного по половому признаку. Другим интересным примером (рис. 3) может быть динамика экскреторных ферментов: щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) у этого же пациента ранее. С нарастанием холестаза активность обоих аналитов повышалась. Однако широкий

референсный интервал ЩФ не позволяет верифицировать клинически значимое изменение в тот период, когда уровень ГГТП уже находится в патологическом диапазоне. При расчете RCV не только достоверно обнаруживается значимый сдвиг со стороны ЩФ, но и становится очевидным равный масштаб изменений, произошедший с обоими ферментами: дельта и в том, и в другом случае в 3 раза превысила RCV соответствующего показателя. Последний пример особенно важен для понимания перспектив развития лабораторной диагностики. Современные технологии позволяют достигать высокой прецизионности измерений, улавливая достаточно тонкие сдвиги лабораторных показателей. Однако в полной мере эти технические возможности остаются нереализуемыми в силу неэффективной интерпретации результатов. В качестве примера здесь можно привести не только щелочную фосфатазу или креатинин, но и многие показатели клинической крови, тромбоцитарные параметры и др.



Внедрение критерия RCV в повседневную деятельность клинко-диагностической лаборатории ставит ряд вопросов организационного и технического характера, однако не требует дополнительных материальных затрат. Первоочередным аспектом является налаженная система внутрилабораторного контроля качества, отвечающая требованиям

ГОСТ 53133-2008, с построением контрольных карт с использованием соответствующих компьютерных программ, что позволяет иметь объективные данные по долгосрочным коэффициентам вариации методик. Для отслеживания динамики показателей пациента необходимо располагать лабораторной информационной системой (ЛИС). Кроме того, настройки лабораторного отчета в ЛИС должны обладать достаточной гибкостью для представления результата в нужном формате. При интеграции программы контроля качества в ЛИС должна быть предусмотрена опция автоматического переноса коэффициентов аналитической вариации в формулы расчета RCV показателей, что позволит оперативно корректировать критерий. Эти функции были реализованы в ЛИС «АЛТЭЙ», используемой в нашей лаборатории (рис. 4). Естественным условием является тщательное соблюдение преаналитических рекомендаций, во избежание внесения в результат теста дополнительной ошибки и формирования ложного представления о значимости полученных изменений. Отдельным вопросом стоит проведение разъяснительной работы с сотрудниками лаборатории и клиницистами для объяснения понятия биологической вариации аналитов, а также сущности критерия RCV с точки зрения медицинской статистики.

Параметр	Значение	Комментарий	Данные	Норма	Методика	Предыдущий	Дата предыдущей	DELTA	RCV95	RCV99
Общий белок, г/л	63.70			66.00-87.00	Cobas C 311	65.00	16.01.2017 12:07:	-2	9.64	12.69
Альбумин, г/л	43.10			35.00-51.00	Cobas C 311	43.60	16.01.2017 12:07:	-1.15	11.1	14.61
Мочевина, ммоль/л	5.80			2.76-8.07	Cobas C 311	3.80	16.01.2017 12:07:	62.63	34.95	46
Креатинин крови, мкмоль/л	78.00			62.00-106.0	Cobas C 311	71.00	16.01.2017 12:07:	9.86	18.01	23.7
Мочевая кислота, мкмоль/л	439.00			202.30-416	Cobas C 311	487.00	16.01.2017 12:07:	-9.86	24.66	32.46
Общий холестерин, ммоль/л	5.41			3.40-5.20	Cobas C 311	3.73	16.01.2017 12:07:	45.04	19.5	25.66
Билирубин общий, мкмоль/л	6.10			<21	Cobas C 311	4.40	16.01.2017 12:07:	38.64	71.73	94.42
АСТ, Е/л	19.70			<40.00	Cobas C 311	21.20	16.01.2017 12:07:	-7.08	33.63	44.27
АЛТ, Е/л	15.70			<41.00	Cobas C 311	37.00	16.01.2017 12:07:	-57.57	67.73	89.16
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Е/л	429.00			195.00-450	KoneLab 60	877.00	16.01.2017 16:19:	-51.08		
Фосфатаза щелочная (ФЩ), Е/л	141.00			40.00-130.0	Cobas C 311	219.00	16.01.2017 12:07:	-36.62	21.59	28.42
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), Е/л	98.00			8.00-61.00	Cobas C 311	129.00	16.01.2017 12:07:	-24.03	37.62	49.52

Рис. 4. Образец представления результатов на рабочем месте врача лаборатории в ЛИС «АЛТЭЙ». Приведены значения RCV для доверительных интервалов 95 и 99 %. Значения дельты между измерениями, превышающие RCV, автоматически выделяются цветом.

Внедрение критерия RCV в работу лаборатории – важный шаг в будущем. Речь идет не просто об оценке количественных сдвигов исследуемых показателей по принципу «значимо – не значимо». Этот подход дает возможность в полной мере реализовать диагностическую чувствительность современных количественных методик, опосредованно стимулируя дальнейшее повышение прецизионности при производстве реагентов и анализаторов. Кроме этого, данный механизм статистической оценки позволит медицинским учреждениям самим уточнять существующие критерии принятия клинических решений или эффективности терапии, учитывая аналитические характеристики тест-систем, используемых в их лабораториях. Перспективным может оказаться подход к статистическому сравнению результатов исследований пациентов, периодически проходящих диспансеризацию с проведением лабораторных исследований в условиях одних и тех же медицинских учреждений. В этом случае фактически становится возможен эффективный скрининг заболеваний на основе представлений об индивидуальной биологической вариации аналитов.

2. Ивойлов, О.О. Интерпретация результатов количественных исследований с применением критерия RCV: проблемы практического внедрения / О.О. Ивойлов // Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции, посвященной 130-летию основания лабораторной службы в Главном военном клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко: тезисы докладов. – М.: «Эко-Пресс», 2016. – С. 31–32
3. Ивойлов, О.О. Критерий RCV – перспективный способ оценки динамики количественных показателей в практике лаборатории / О.О. Ивойлов, И.Н. Кочеткова, Ю.Ю. Васильева, С.П. Казаков, Л.А. Сулова // Материалы XXII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Теория и практика клинической лабораторной диагностики». Лаборатория. – М.: РМАПО, 2017. – № 2. – С. 25
4. Braga, F. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: an update / F. Braga, M. Panteghini // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2016. – 53(5). – P. 313–325