

Референтные интервалы: ключевой этап обеспечения клинической надежности

В клинической практике референтным интервалом называют диапазон значений лабораторного показателя, характерный для большинства здоровых людей. Точное определение этих значений критически важно, ведь именно сравнение с ними позволяет врачу принять верное клиническое решение. Откуда берется эта «норма»? Насколько она подходит конкретному пациенту с его уникальными особенностями?



Владимир Малков, заместитель директора по клиничко-экспертной работе Московского научно-практического центра лабораторных исследований

Фото: НИИОЗММ

Важный элемент диагностики

Когда пациент получает результат биохимического анализа крови, его взгляд почти всегда цепляется за одно и то же — не столько за сам результат, сколько за колонку «норма». Именно это часто задает первую реакцию: выдохнуть или насторожиться. Для врача референтный интервал (диапазон лабораторного показателя, характерный для большинства здоровых людей. — Ред.) не менее важен: это та самая опорная точка, без которой значения быстро теряют клинический смысл.

Но тут возникает весьма непростой вопрос: насколько универсальна эта «норма»? Сегодня он уже не выглядит сугубо лабораторным и связан с качеством диагностики, маршрутизацией пациентов, ранним выявлением заболеваний. Именно поэтому в нашем

центре было проведено исследование, посвященное определению референтных интервалов основных биохимических показателей для московской популяции, которое показало: локальные референтные интервалы — это необходимый элемент современной лабораторной медицины.

Почему «норма» может меняться?

В клинической практике врач сопоставляет с референтным интервалом конкретный результат пациента. Но уже сама эта формулировка подводит к важной мысли: речь идет не об абстрактной, вечной норме, а о характеристике определенной группы людей.

Иными словами, референтный интервал всегда отражает определенную >>>

▶ Референтные интервалы служат ориентиром для выявления патологий и определяют необходимость дальнейшего обследования



популяцию. На него влияют возраст, пол, питание, образ жизни, этническая неоднородность, экологическая среда, распространенность факторов риска, структура скрытых сопутствующих заболеваний и даже то, как устроена медицинская помощь. Поэтому устаревшие, «заимствованные» или плохо проверенные интервалы могут становиться источником постаналитических ошибок — той ситуации, когда значение измерено верно, но интерпретировано ложно.

Для пациента это означает вполне практическую вещь: один и тот же результат анализа может получить разную оценку в зависимости от того, насколько правильно выбрана точка отсчета. Для врача — что «норма» в бланке не должна восприниматься как нечто само собой разумеющееся. Она требует внимания не меньше, чем аналитическая точность самого измерения.

Фокус — на мегаполис

Москва — не просто крупнейший город страны. Это мегаполис с высокой плотностью населения, заметной социальной и демографической неоднородностью, интенсивной миграцией, разными стилями жизни, пищевыми привычками и уровнем медицинской активности. В исследовательских материалах подчеркивается: «московская популяция» рассматривается как отдельная референтная группа, на которую воздействуют экологические факторы, этнические и генетические особенности, питание и образ жизни.

В таком контексте попытка пользоваться для Москвы «усредненными» интервалами, созданными вне этой популяции, выглядит все менее убедительной. Чем сложнее и разнообразнее популяция, тем выше риск, что универсальный подход окажется либо слишком грубым, либо недостаточно

чувствительным к реальным биологическим различиям между группами.

Вот почему исследование московских данных важно не только для столичных лабораторий. Оно помогает ответить и на более широкий вопрос: насколько современные референтные интервалы могут быть локальными и где проходит граница между региональной спецификой и возможностью более широкого применения результатов.

Что было сделано?

Исследование было ретроспективным анализом биохимических показателей у условно здоровых пациентов, проходивших общий медицинский осмотр. В выборку включали лиц в возрасте до 80 лет. Для расчетов использовались большие массивы лабораторных данных, что особенно важно для непрямого метода установления референтных интервалов. В большинстве случаев объем данных по каждому аналиту (конкретное вещество, химическое соединение, биологическая молекула или элемент, присутствующий в образце биоматериала (кровь, моча, спинномозговая жидкость и др. — Ред.), превышал 10 тысяч наблюдений, а по ряду показателей доходил до сотен тысяч значений.

Это принципиально. При классическом, прямом подходе нужно специально набрать группу здоровых добровольцев, обследовать их по стандартизированному протоколу и уже на этой основе сформировать интервалы. Такой путь остается эталонным, но он трудоемкий, дорогой и организационно непростой. Непрямой метод позволяет использовать уже накопленные рутинные лабораторные данные и с помощью статистики выделять из них «здоровую» часть распределения.

Обработка, анализ и визуализация выполнялись с помощью специализированных библиотек для научных вычислений

РЕФЕРЕНТНЫЙ ИНТЕРВАЛ ВСЕГДА ОТРАЖАЕТ ОПРЕДЕЛЕННУЮ ПОПУЛЯЦИЮ. НА НЕГО ВЛИЯЕТ МНОЖЕСТВО ФАКТОРОВ. СРЕДИ НИХ: ВОЗРАСТ, ПОЛ, ПИТАНИЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ, ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДА И ДРУГИЕ

и статистики. Полученные границы сопоставлялись между собой, проверялись визуально по распределениям, а для оценки надежности дополнительно рассчитывались 95%-ные доверительные интервалы с помощью усовершенствованного сложного алгоритма.

Такой подход важен не только для статистической части. Он показывает, что речь идет не о механическом «пересчете лабораторной базы», а о методологически аккуратной работе: итоговый интервал выбирался не по одному признаку, а по совокупности аргументов.

Почему одного интервала на всех недостаточно?

Один из ключевых блоков исследования — оценка необходимости распределения по полу и возрасту. Для практики это вопрос совсем непростой. Можно ли использовать один и тот же интервал для молодого мужчины и женщины старшего возраста? Формально иногда можно. Клинически — далеко не всегда.

Исследование показало, что деление на несколько возрастных групп оправдано не для всех биохимических показателей. Зато для ряда анализов значимым оказалось более простое и понятное врачу деление: до 45 лет и старше 45 лет. Особенно отчетливо это проявилось у женщин. Различия были показаны для щелочной фосфатазы, мочевины, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Это крайне важное наблюдение. Он показывает: чрезмерная детализация не всегда помогает, но и грубое объединение всех возрастов в один общий диапазон может быть клинически ошибочным. Задача лаборатории — не делить «на всякий случай», а выделять группы там, где это действительно меняет медицинский смысл результата.

Когда цифры начинают говорить?

Основное преимущество исследования заключается в том, что оно быстро переводит

разговор от общих тезисов к конкретным примерам. И цифры здесь действительно многое объясняют.

Например, для щелочной фосфатазы у женщин младше 45 лет референтный интервал составил 34,7–106,39 Ед/л, а у женщин 45 лет и старше — 42,1–126,64 Ед/л. >>>

В клинической практике врач сопоставляет с референтным интервалом конкретный результат пациента

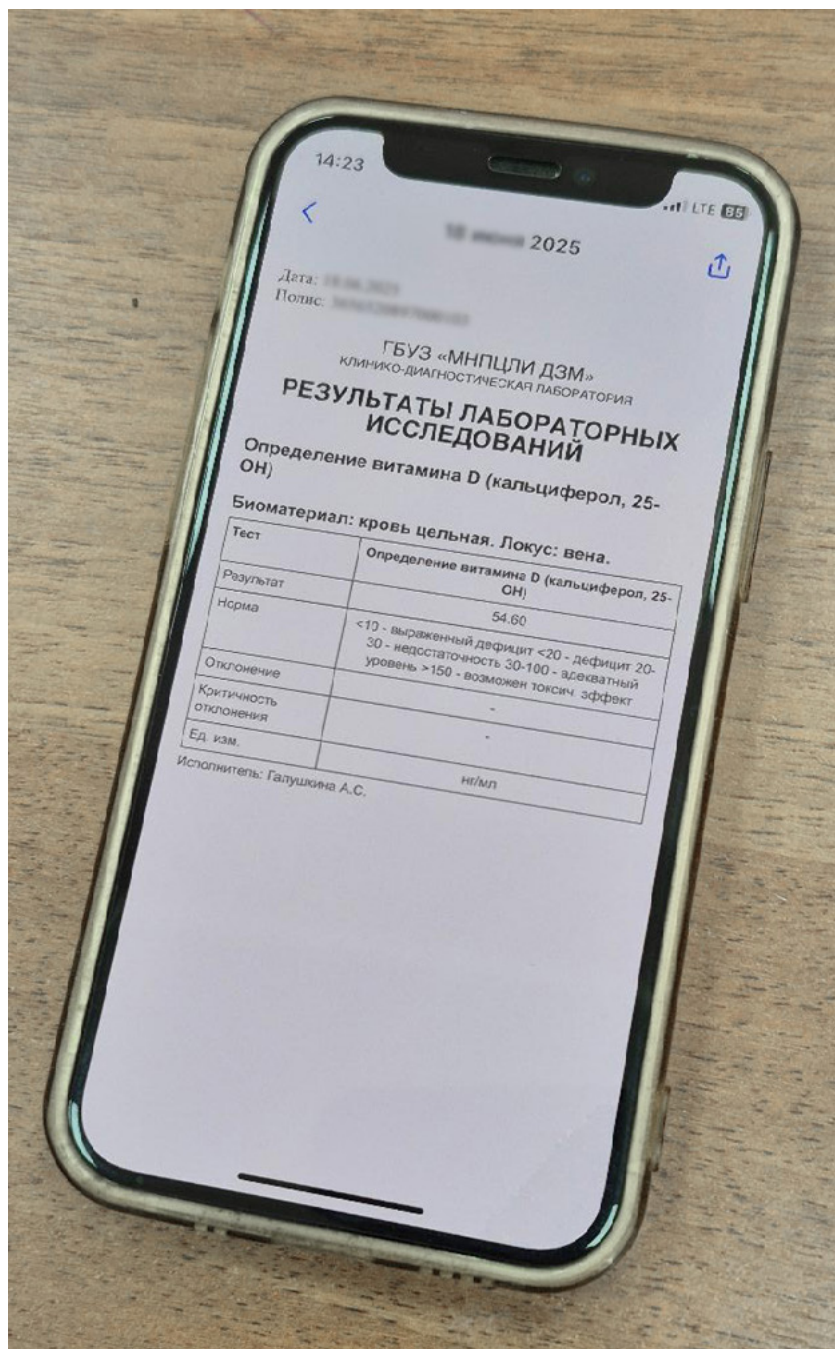


Фото: НИИОЗММ

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА ВСЕ МЕНЬШЕ ПОХОЖА НА ПРОСТРАНСТВО УНИВЕРСАЛЬНЫХ НОРМАТИВОВ И ВСЕ БОЛЬШЕ — НА ОБЛАСТЬ ТОЧНОЙ НАСТРОЙКИ

Различие трудно назвать символическим: оно отражает реальные биологические изменения, которые становятся значимыми при интерпретации результата у пациенток старших возрастных групп. Но ценность исследования в другом: они подтверждены именно на результатах пациентов московской лечебной сети и получены на большом массиве реальных рутинных данных. Отсюда и практическая сила вывода.

Взвешенный подход

Одно из главных ограничений связано с тем, что в рутинной лабораторной базе почти невозможно гарантировать полное отсутствие пациентов со скрытой патологией (заболевание или нарушение в организме, которое протекает бессимптомно. — Ред.). Всегда остается риск, что часть результатов принадлежит людям, которые считали себя здоровыми, но уже имели метаболические, воспалительные или другие отклонения.

Именно поэтому особенно важно, как очищается и анализируется массив данных. В исследовании эта задача решалась комплексно. Не использовался единый «жесткий» фильтр, способный перекосить распределение. Вместо этого сравнивались несколько статистических подходов, а окончательное решение принималось после проверки устойчивости результатов и визуальной оценки распределений.

Для показателей с более симметричным распределением оказалось, что достаточно базового непараметрического перцентильного метода. В случае выраженной асимметрии, например для билирубина и триглицеридов, применялись более сложные подходы. Примечательно, что здесь хорошо видно: в лабораторной медицине нет одного универсального статистического инструмента для всех показателей. Нужна гибкость.

Преимущества модели

Для врача региональные референтные интервалы (диапазоны лабораторных показателей, характерные для здорового населения конкретного географического региона. — Ред.) — способ повысить точность интерпретации лабораторных показателей и снизить риск диагностических ошибок. Особенно это важно для «пограничных» результатов, когда от правильной оценки зависит решение: наблюдать, обследовать дальше или начинать коррекцию.

Для пациента это означает более персонализированную медицину. Не в абстрактном смысле «лечение под конкретного человека», а в очень прикладном: его анализ сравнивают не с условной «средней нормой», а с референтным диапазоном, который лучше отражает биологическую и популяционную реальность.

Для системы здравоохранения — это признак зрелости лабораторной службы. Лаборатория перестает быть просто техническим звеном, которое выдает цифры. Она может стать полноценным участником клинического процесса, отвечающим не только за аналитическую точность, но и за качество интерпретации.

Результаты нашего исследования позволяют сделать несколько важных выводов. Во-первых, локальные референтные интервалы действительно необходимы для лабораторной диагностики в крупном мегаполисе. Во-вторых, возраст и пол не второстепенные параметры: для ряда биохимических показателей именно они определяют, где проходит граница между физиологическим и потенциально патологическим значением. В-третьих, большие массивы рутинных лабораторных данных при грамотной статистической обработке позволяют получать надежные и клинически интерпретируемые результаты. И наконец, в-четвертых, московская популяция благодаря своей гетерогенности



Фото: НИИОЗММ

может рассматриваться не только как объект для создания собственных интервалов, но и как потенциальная база для дальнейшей верификации и адаптации этих интервалов в других регионах.

Качественная диагностика

Современная лабораторная медицина все меньше похожа на пространство универсальных нормативов и все больше — на область точной настройки. В этой настройке важны не только качество прибора и реактивов, но и то, насколько корректно определена сама «норма».

Исследование данных московской лечебной сети убедительно показывает: референтный интервал не должен быть обезличенным. Он должен отражать реальную популяцию, реальную клиническую практику и реальные биологические различия между группами пациентов.

Именно поэтому локальные референтные интервалы — не дополнительная опция, а необходимое условие качественной лабораторной диагностики. А Москва, с ее сложной и неоднородной популяцией, может стать не только регионом, где такие интервалы особенно нужны, но и важной отправной точкой для формирования более точных и современных подходов к интерпретации лабораторных данных в России в целом. 

▲ Автоматизированные системы предназначены для проведения широкого спектра исследований