

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ, ОСНОВАННОЙ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

О. В. Островский, В. Е. Веровский, Т. С. Дьяченко

Кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ВолГМУ

Постулаты клинической лабораторной диагностики рассмотрены с позиции базовых принципов медицины, основанной на доказательствах. Основа любого диагностического теста – сдвиги распределения измеряемой величины у пациентов в сопоставлении с характеристиками здорового населения. Ограничение существующих диагностических процедур – это концепция пороговых изменений для каждого показателя в отдельности. Привлечение к анализу изменений корреляционных соотношений между показателями может существенно улучшить характеристики модели.

Ключевые слова: доказательная медицина; практика, основанная на доказательствах.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASPECTS OF CLINICAL DIAGNOSTICS OF EVIDENCE-BASED PRACTICE

O. V. Ostrovsky, V. E. Verovsky, T. S. Dyachenko

Abstract. The correspondence of basic principles of laboratory diagnostics to evidence-based practice is discussed. The basis of any test used in practice is a shift of the measured value distribution in comparison with the healthy population. Temporary diagnostic procedures are limited by "threshold" concept for individual parameters. Significant improvement of the model can be achieved by taking into account changes in correlations between parameters.

Key words: evidence based medicine, evidence based practice.

Медицинская диагностика представляет собой область интересных и своеобразных задач профессиональной выработки решений в сложных ситуациях или ситуациях с неполной информацией. Особенность работы врача состоит в том, что объект (больной) чрезвычайно сложен, а решение должно быть принято обязательно. Значительная часть информации о больном имеет невербальный характер. Формализация и структуризация хотя бы части используемой врачом информации может быть полезна для самого врача (часть вопросов упростится и может быть решена формально, это освобождает сознание для решения более сложных профессиональных проблем). Кроме того, облегчится передача его опыта новому поколению специалистов.

Структуризация информации может заметно сократить ее объем. Еще в 60-е годы И. М. Гельфанд и М. Л. Цетлин заметили, что в реально возникающих физических и технических задачах оптимизации многомерных функций существует локальная организация данных. Большая часть переменных (почти все) оказываются несущественными, т. е. минимум оценочной функции по ним достигается за сравнительно небольшое число шагов. Несколько [1–3] переменных оказываются существенными, т. е. минимизация по ним требует заметно большего числа существенно более крупных (нелокальных) шагов и дает заметно меньшие значения оценочной функции. Они связали это явление с особой структурой данных ("хорошо организованная задача").

Важной частью структуризации и формализации медицинских данных следует считать поиск небольшого количества существенных переменных в каждой проблемной ситуации принятия специалистом решения в его профессиональной области. Основные типы проблемных ситуаций, требующих от врача принятия клинических решений, это:

- 1) профилактика и диагностика заболевания;
- 2) прогноз течения;
- 3) выбор метода терапевтического воздействия;
- 4) оценка риска и вреда для пациента.

В отличие от случая функции, заданной численно или формулой, поиск существенных переменных в клинической задаче требует специфических методов, учитывая характер доступных данных и способ принятия клинических решений.

Принципы построения диагностических систем сформулированы достаточно давно [1, 2, 4]. Л. Ластед [4] приводит три типа программ для решения диагностических проблем: алгоритмические, моделирующие и эвристические. В частности, алгоритмическое решение включает: "ввод всей информации о симптомах, признаках..., объединение этих переменных любыми возможными способами..., прекращение работы ... когда достигнуто определенное решение или диагноз". В упрощенной форме гипотетико-дедуктивный процесс, предложенный В. Е. Феббом с соавт. [10], можно представить следующей схемой (рис. 1).

(20)

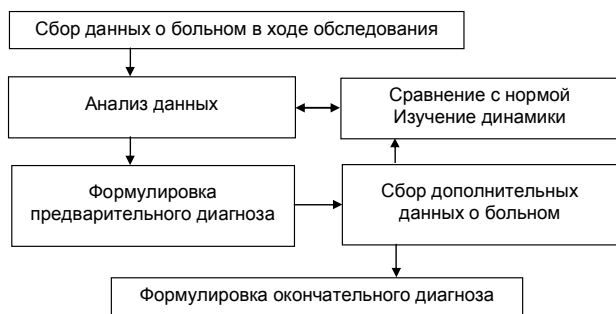


Рис. 1. Схема гипотетико-дедуктивного процесса

Очевидно, что ключевой момент в постановке диагноза – это адекватный анализ данных. Научно обоснованная медицинская практика ориентирована на следующие положения:

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

Эти принципы распространяются не только на лабораторные исследования, но применимы также к данным анамнеза, физикального и инструментального исследования [8]. Формально алгоритм анализа можно представить в виде следующей последовательности:

- 1) выбор существенных показателей;
- 2) в зависимости от типа данных (количественные, качественные или порядковые), приведение их к более простой форме, как правило, симптом "+"/симптом "-".

Способ принятия решений на каждом из этапов собственно и относится к предмету доказательной медицины. До 90-х годов прошлого века общепринятым приемом упрощения данных было сравнение результатов теста с "нормой". Однако термин "норма" достаточно расплывчат ввиду значительных колебаний величин при измерении показателя, включая межиндивидуальные, внутрииндивидуальные вариации и аналитическую ошибку [3]. Поэтому более адекватен термин "референтный интервал" – диапазон значений показателя у 95 % группы лиц, отобранных по определенным критериям, в стандартных условиях (см. "Методические рекомендации по разработке референтных величин лабораторных показателей" МР МЗ СССР № 1011/48-11 от 23 мая 1983 г. [7]). В зависимости от характера распределения показателя – это либо среднее значе-

ние ± 2 стандартного отклонения ($M \pm 2\sigma$), либо 2,5–97,5 % перцентилья распределения. С позиций практики, основанной на доказательствах (EBP), в доступных практикующему врачу "нормах" скрыта первая ловушка, поскольку информация о том, для каких условий справедлив интервал, недоступна. В то же время эти границы могут зависеть от таких факторов, как регион, время года и т. д. Более того, в процессе анализа данных, относящихся к конкретной патологии и их упрощения, используется так называемая "контрольная" группа, параметры которой, по определению, не могут в точности совпадать с параметрами группы, для которой установлен референтный интервал [8]. Помимо этого, исходя из определения референтного интервала, за его пределами заведомо находятся показатели каждого 20-го здорового человека.

Например, рассмотрим значения референтных интервалов и данные, полученные нами для доноров без установленного диагноза осенью 2004–2005 гг. (см. табл.). Если сравнивать полученные результаты с нормами Министерства здравоохранения и социального развития РФ, то для 30 % доноров характерна гипокалиемия. Однако все значения содержания калия в крови находились в пределах референтного интервала, приведенного Тицем [8]. В то же время гипокальциемия, несмотря на отсутствие установленных заболеваний, характерна почти для всех доноров. С учетом размера выборки, это может быть характерно для 83 % населения региона. С этой точки зрения целесообразно проведение эпидемиологических исследований для выяснения, представляет ли это региональные особенности референтного интервала или указывает на распространенность данного фактора риска.

Сравнение референтных интервалов и результатов анализа сыворотки крови доноров Областной станции переливания крови*

Показатель, ммоль/л	Нормы МЗ и СР РФ [6]	Количество доноров, % (доверительный интервал)		Н. У. Тиц [9]
		с пониженным содержанием	с повышенным содержанием	
Калий	3,8–5,4	30 (12–54)	0 (0–17)	3–5,1
Кальций иониз	1,15–1,27	100 (83–100)	0 (0–17)	1,16–1,29
Натрий	135–145	0 (0–17)	0 (0–17)	136–145
Хлор	98–106	0 (0–17)	0 (0–17)	98–107

* – измерения проводились в лаборатории, участвующей в программе внешнего контроля качества.

Выбор существенных показателей и процедура упрощения данных тесно сопряжены и составляют основную проблему с точки зрения ЕВР. По этому с развитием доказательной медицины и ЕВР изменился ключевой момент в упрощении данных. Исходная точка – "золотой стандарт", или дефинитивные тесты [3], – метод или комплекс методов, позволяющих с наибольшей из всех возможных вероятностью отнести пациента к той или иной нозологической форме. Как правило, это комплекс наиболее выраженных симптомов, характерных для пациентов на определенной стадии заболевания. Собственно, этот комплекс симптомов и составляет определение нозологической формы. Так в чем же проблемы? Первая – это существование большего числа нозологических форм, чем симптомов и синдромов. Вторая – выраженность симптомов в динамике (определение риска заболевания, определение стадии заболевания, прогноз исхода, эффективность лечения). Третья – доступность тестов для массовой практики и их стоимость. Четвертая – сопутствующие заболевания. Поэтому для массовой практики актуальна задача обоснования рационального ограниченного набора доступных тестов с характеристиками, соответствующими контексту обследования (риск, скрининг, мониторинг и т. п.).

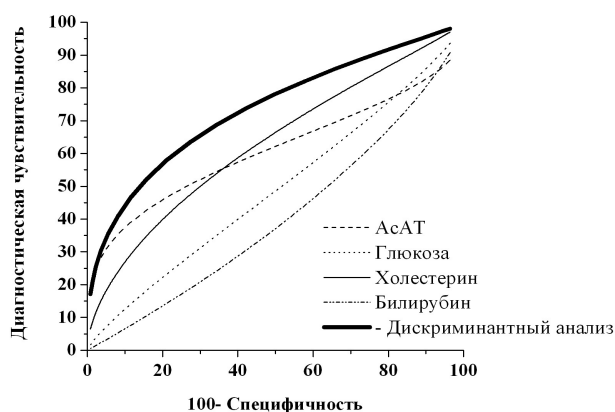
Ценность любого диагностического теста и его соответствие целям конкретного обследования ("существенность"), как известно, зависит от таких характеристик, как: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и сопряженных с ними диагностической значимости положительного и отрицательного результатов теста [2, 3, 8]. Эти характеристики отражают степень перекрытия спектров значений теста у здоровых и больных людей с верифицированным диагнозом. Дополнительно значение распространенности заболевания дает возможность оценить пригодность теста для скрининговых обследований путем расчета прогностической значимости положительного и отрицательного результатов теста. Именно эти характеристики, в отличие от 90-х годов, представляют собой современную основу для упрощения данных.

Информативность ("существенность") конкретного теста определяется по характеру ROC-кривых – взаимозависимости ДЧ и ДС [2, 8], линейный характер зависимости означает нулевую информативность теста. Используя эту зависимость, можно провести упрощение данных: определить порог значений, при котором пациент относится к патологии. Данный этап может быть определен как поиск компромисса между ДС и ДЧ. Значение порога в значительной степени определяется характером обследований, в которых

предполагается использовать этот тест. Однако эта информация, как правило, все еще остается скрытой от практикующего врача, и доступны только референтные интервалы, но не частота и амплитуда смещения при патологии. Поэтому на практике выбор спектра тестов при конкретной патологии не зависит от доказательной базы, а определяется доступностью рекомендаций и указаний профессиональных сообществ и административных органов, а также стоимостного анализа и сложившимися в конкретном лечебном учреждении представлениями.

Например, для диагностики инфаркта миокарда существует ряд высокоспецифичных и высокочувствительных тестов, таких как: тропонины, миоглобин, креатинкиназа и т. д. Анализ историй болезни за 2002–2004 гг. пациентов 3 крупных лечебных учреждений г. Волгограда с диагнозами "острый коронарный синдром" и "стенокардия напряжения" показал, что назначения из перечисленного списка (креатинкиназа) крайне редки. Список назначений состоит из активностей аспартат- и аланинаминотрансферазы (АсАТ, АлАТ), содержания белка, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, билирубина, тимоловой пробы. Типичный для всех трех учреждений спектр показателей – это АсАТ, глюкоза, холестерин, билирубин. Какую же информацию может извлечь врач из результатов данных тестов?

Характер ROC-кривых тестов из этого типичного набора для случая острого коронарного синдрома (рис. 2) показывает, что информативность любого из приведенных показателей для врача близка к нулю. Чем же обусловлена, кроме доступности, столь высокая популярность данного набора? На уровне практического врача это, скорее, результат "естественного отбора" методик в конкретных условиях. С позиции клинической лабораторной диагностики, эта причина кроется в "вырожденности" смещения данных показателей, то есть однотипные смещения характерны для более чем одной патологии и сопряжены с высокораспространенными болезнями.



(20)

Рис. 2. Рос-кривые, построенные по данным анализа амбулаторных карт больных с острым коронарным синдромом и доноров Областной станции переливания крови

Как результат – повышается диагностическая и прогностическая значимость отрицательного результата теста с точки зрения риска возникновения одного из нескольких заболеваний. То есть, перечисленный список тестов позволяет выявить лиц с низким риском заболевания как в случае клинической практики, так и в случае поликлинического приема.

В заключение остановимся на принципиальном ограничении существующей модели: игнорировании механизма формирования сдвигов в биохимических системах, с одной стороны, и их использования в диагностике – с другой. Очевидно, что в жизнеспособном многоклеточном организме каждый компонент системы связан функциональной связью, по крайней мере, хотя бы с одним другим. С этой точки зрения любой полностью независимый параметр – это патология или смерть. Однако в связи с огромной сложностью системы распределение каждого из компонентов выглядит случайным и в большинстве случаев нормальным (Гауссовым). Именно на вероятностном характере проявления значения параметров сфокусирован предмет клинической эпидемиологии. Напротив, внутренне присущая жизнеспособной системе детерминированность (взаимозависимость) состояния компонентов на стадии решения "симптом есть – симптома нет" полностью игнорируется, и значение, полученное в одном тесте, по умолчанию считается полностью независимым от значений, полученных в других тестах. Следствие – большую популярность имеют разработки компьютерных диагностических систем, построенных по принципу нейронных сетей, где решение многомерной задачи разбивается на последовательный ряд одномерных решений.

В то же время за редким исключением [5] упускается из виду простой факт, что изменение взаимосвязей показателей – это также симптом. Привлечение к анализу таких взаимосвязей может быть обеспечено использованием таких методов классификации объектов, как дискриминантный

анализ, который позволяет учесть условную вероятность распределения показателей. Такой подход позволяет повысить диагностическую информативность комплекса параллельных тестов. Например, в системе четырех тестов, типичных для лечебных учреждений г. Волгограда, информативность достигает ~40 % по сравнению с 0–20 % для исходных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При планировании биомедицинских исследований целесообразно оценивать диагностическую чувствительность и специфичность привлекаемых тестов.

2. Адекватное сравнение эффективности альтернативных тестов возможно только при привлечении Рос-анализа.

3. Информативность параллельно назначаемых тестов может быть повышена при учете условно-вероятностного характера распределения показателей, который может быть выявлен, например, с помощью дискриминантного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов В. В. // Междунар. журн. мед. практики. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
2. Власов В. В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Клинический диагноз – лабораторные основы / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997.
4. Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М.: МИР, 1971. – 282 с.
5. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия: пер. с англ. – М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2002. – 384 с.
6. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006.
7. Сборник приказов и методических рекомендаций по медицинской лабораторной диагностике. – М.: МЗ СССР, 1990.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. – М.: МедиаСфера, 1998. – 352 с.
9. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
10. Fabb W. E., et al. (Eds). Focus on learning in family practice. – Melbourne, 1975.