

Интерпретация референтных интервалов и порогов клинических решений

В. С. Берестовская¹, А. В. Эмануэль², И. И. Скибо³, В. Л. Эмануэль⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Тест-СПб», Санкт-Петербург

³ГК «ТАШИР МЕДИКА», Москва

⁴ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Референтные интервалы (РИ) и пределы клинических решений (ПКР) являются необходимой частью для интерпретации результатов лабораторного исследования медицинской информации. Делается акцент на необходимость разграничения двух понятий. РИ позволяют с определенной вероятностью оценить соответствие результата пациента значениям, выявляемых в здоровой популяции. ПКР связаны с конкретными заболеваниями и медицинскими рисками, они могут быть более значимыми для принятия клинических решений, чем РИ. При интерпретации РИ и ПКР необходимо учитывать возможность расхождения результатов на разных аналитических системах как потенциальный источник ошибочных медицинских решений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Референтные интервалы, пределы клинических решений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interpretation of reference intervals and clinical decision limits

V. S. Berestovskaya¹, A. V. Emanuel², I. I. Skibo³, V. L. Emanuel⁴

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Test-SPb LLC, St. Petersburg, Russia

³TASHIR MEDICA LLC, Moscow, Russia

⁴Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Reference intervals (RI) and clinical decision limits (CDL) are an important part of the medical information needed to interpret the results of a laboratory tests. The emphasis is on the need to distinguish between the two concepts. RI allows to assess the compliance of the patient's result with the values detected in a healthy population with a certain probability. CDL is associated with specific diseases and medical risks and may be more significant for clinical decision-making than RI. When interpreting RI and CDL, it is necessary to take into account the possibility of divergence of results on different analytical systems as a potential source of erroneous medical decisions.

KEY WORDS: reference intervals, clinical decision limits.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Формирование точного и недвусмысленного отчета о полученных результатах является ключевой составляющей постаналитического этапа лабораторного исследования. Отчет должен содержать сведения для интерпретации лабораторных результатов, а корректные источники этой информации являются основой правильных клинических и финансовых решений по результатам лабораторных тестов [1,13]. Фундаментальными инструментами для перевода полученных в результате аналитических измерений данных в клинически значимую информацию являются референтный интервал (РИ) и порог клинического решения (ПКР) [2]. Несмотря на привычное использование РИ и насыщенность клинических рекомендаций пороговыми клиническими решениями, эти понятия могут вызывать путаницу в реальной клинической практике. Основные характеристики источников для интерпретации

диагностической информации: референтного интервала и порога клинического решения приведены в *таблице 1*.

Референтные интервалы (РИ) – это диапазон значений, обычно получаемых в популяции практически здоровых людей, людей не подверженных заболеваниям или, по крайней мере, не имеющих каких-либо болезненных состояний, способных повлиять на измеряемый аналит. Исторически РИ назывались нормальным диапазоном. Однако индивидуальное представление о том, что является «нормой» приводило к неопределенности у врачей и ненужному эмоциональному стрессу у пациентов. За последние десятилетия международные и отечественные регуляторные инициативы обязали производителей медицинских изделий для *in vitro* диагностики предоставлять своим потребителям референтные интервалы для соответствующих аналитических платформ и реагентов [4,9].

Таблица 1

Сравнение понятий референсного интервала и порога клинического решения (адаптировано по материалам 3, 4)

Характеристика	Референтный интервал	Порог клинического решения
Определение	Ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного аналита, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям. Часто – интервал, который определяет 95%-ный предел референтных значений, полученных в референтной популяции [5]	Числовое значение определенного аналита, принятое на основании экспериментальных данных в качестве критерия наличия или отсутствия существенных сдвигов в состоянии внутренней среды и соответствующих клинических проявлений у обследуемого человека и объективного основания для принятия решения об оценке состояния пациента и применении лечебных мер [5]
Назначение	Биологическая характеристика здоровой популяции	Выявление и мониторинг заболевания, критерии включения (rule-in)/критерии исключения (rule-out) для диагностических или лечебных мероприятий, достижение целевых значений, оценка реакции на лечение и др.
Популяция	Общая популяция	Клиническая популяция
Число значений	Преимущественно два значения (статистические референтные пределы). Возможно использование только одного биологического референтного предела [1].	Один ПКР для одной клинической ситуации. Однако, в зависимости клинической ситуации или клинической задачи может использоваться несколько значений ПКР для одного аналита [6].
Основа для создания	Преимущественно 95%-ный предел референтных значений, полученных в референтной популяции. Могут использоваться 90-й и 99%-ый пределы референтных значений.	Клинические исследования, клинические рекомендации, консенсусы экспертов.
Влияющие факторы	Референтная популяция (пол, возраст и др. критерии включения), тип биологического материала, аналитическая система (по ГОСТ Р 53133.2–2008)	Клиническая задача, клиническая популяция, возможна зависимость от используемой аналитической системы (по ГОСТ Р 53133.2–2008)
Экспертное сообщество при установлении	Лабораторная медицина	Клиницисты и лабораторная медицина
Экспертное сообщество при применении	Лабораторная медицина	Клиницисты
Согласованный стандарт	CLSI EP28-A3, ГОСТ Р 53022.3–2008 [7].	В процессе обсуждения Комитета по референтным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной Федерации клинической химии (IFCC) [8].

При интерпретации результата клиницисты должны помнить о наличии ряда ограничений. Во-первых, практически невозможно найти в разных возрастных группах людей с идеальным состоянием здоровья. Референтную популяцию формируют люди, находящиеся в приемлемом состоянии здоровья и не страдающие серьезными заболеваниями. Во-вторых, существует множество физиологических вариаций, затрудняющих формирование группы здоровых индивидуумов, которые в равной степени представляли бы всё разнообразие состояний в общей популяции [10]. Для соотнесения результатов индивидуального исследования с данными, полученными при обследовании группы, используется статистическая вероятность.

Референтные интервалы отражают специфичность значения для здоровья, но не чувствительность к заболеванию, обычно с вероятностью 95 % [6]. Статистическая методология 95 %-ного интервала, означает, что примерно 5 % результатов практически здорового населения, располагаются за пределами РИ, при этом 2,5 % выше верхнего референтного предела, а 2,5 % ниже нижнего референтного предела. Другими словами, вероятность того, что числовой результат, полученный у здорового человека, не соответствует РИ, составляет 1 к 20 [4, 9].

Также могут использоваться доверительные интервалы, равные 90 %, когда требуется большая чувствительность и 99 %, если необходима большая специфичность. Указание вероятности РИ позволяет клиницистам с определенным уровнем достоверности определить диапазон, в пределах которого находится «истинный» референтный предел. По сути, указанная вероятность доверительного интервала отражает погрешность, связанную с пределами РИ [9].

Следует учитывать, что РИ имеют меньшую полезность, если внутрииндивидуальная биологическая вариация аналита значительно меньше, чем межиндивидуальная вариация. Другими словами, у пациента могут наблюдаться клинически значимые изменения, но результат все еще остается в пределах референтных интервалов более широкой популяции [4, 9].

Чем больше перечень выполненных тестов у одного пациента, тем выше вероятность того, что один из них окажется за пределами РИ. Повторные результаты одного теста у отдельного человека могут привести к их регрессии к среднему значению [4, 9].

Результаты любого лабораторного исследования должны быть интерпретированы путем сравнения, но используемые сравнительные критерии зависят от поставленной клинической задачи. Важно отметить, что, поскольку РИ рассчитываются на основе диапазона значений, полученных для обычной популяции, лабораторные результаты, которые выходят за рамки РИ, не обязательно указывают на заболевание. По их результатам может потребоваться как лечение, так и дополнительное медицинское наблюдение. Сравнение результатов теста с порогом клинического решения облегчает идентификацию людей с определенным заболеванием, с большим риском неблагоприятных клинических исходов и другими клиническими ситуациями [3, 4].

Пороги клинического решения могут быть получены по результатам оценки клинических исходов (например, в проспективных когортных исследованиях и мета-анализах), которые позволяют оценить вероятность заболевания или другого события, представляющего интерес. В качестве альтернативных подходов, могут учитываться

мнения клиницистов, собранные с помощью анкет, клинические руководства (включая местные, национальные или международные), а также консенсусы экспертов [3, 4].

Самый высокий рейтинг доказательности в иерархии значений, используемых для интерпретации лабораторных тестов, имеют ПКР, полученные в результате клинических исследований [3, 4]. Сильными сторонами этого подхода выступают зависимость результата теста от клинического исхода и возможность улучшения/предотвращения этих исходов с помощью целенаправленного вмешательства. Ограничением метода является то, что установленный в исследовании ПКР связан с отдельным клиническим событием, которое может быть или не быть ключевым для оценки состояния пациента. Также важным фактором является то, что полученное числовое значение ПКР, установленное в одной клинической популяции, может иметь меньшую значимость для другой клинической популяции или поддерживать иной уровень риска при условии выполнения теста на другой аналитической системе [10].

В отличие от референтного интервала, во многом ориентированного на специфичность, предел клинического решения направлен на достижение максимальной чувствительности. При этом необходимо помнить, что вне зависимости от методического подхода при получении ПКР, каждый из порогов соответствует уровню риска клинического исхода или события, полученного в конкретной работе [4].

Сравнение абсолютного результата пациента со значениями для здоровых людей (референтные интервалы) и с когортой больных (предел клинического решения) является важным фактором для клинической интерпретации результатов лабораторного исследования. Общим критерием, влияющим на интерпретацию результата пациента при сравнении его с РИ и ПКР, являются различия в аналитических методах, что препятствует обеспечению преемственности медицинской информации при выполнении исследований в разных лабораториях и на разном оборудовании. Сейчас активно обсуждаются разные статистические инструменты для формализации процесса принятия медицинских решений, но эти модели не учитывают методологические различия, влияющие на числовой результат лабораторного теста. Чем ближе условия проведения тестирования у пациента к условиям, в которых было получено значение для сравнения (РИ и/или ПКР), тем более надежные выводы можно сделать при оценке результатов теста [6].

Когда-то было приемлемо получать референтные интервалы из обычных учебников, но сейчас этот подход оценивается как худший [10]. Такой же принцип справедлив и для пороговых значений. Использование порога клинического решения из публикации не дает уверенности в том, что предложенный ПКР будет иметь заявленную клиническую значимость, если он был установлен с использованием метода, отличного от используемого в медицинской лаборатории [10].

Комитет по референтным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной Федерации клинической химии (IFCC) подчеркивает важность правильного использования обоих критериев, и указывает на необходимость доведения соответствующей информации до клиницистов [8]. В идеале, представители сообщества лабораторной медицины

должны участвовать в обсуждении пределов принятия клинических решений, поскольку они лучше, чем клиницисты, могут быть осведомлены о различиях в методологиях [10].

Успешным примером взаимодействия клиницистов и представителей лабораторной медицины стал прошедший в марте 2024 года экспертный совет с целью формирования рекомендаций по единому формату отчета результата определения NT-proBNP с помощью теста Elecsys proBNP. По итогам обсуждения рекомендовано формировать отчет по результатам с включением порогов клинических решений для исключения хронической сердечной недостаточности (<125 пг/мл), для исключения острой сердечной недостаточности (<300 пг/мл), для исключения хронической сердечной недостаточности при наличии фибрилляции или трепетания предсердий (<375 пг/мл). Совет экспертов указал на целесообразность внесения в отчет по результатам исследования NT-proBNP референтных значений в соответствии с возрастом и полом, т.е. четко обозначил разницу между порогами клинических решений и значениями, полученными в общей популяции [11]. Эксперты отметили, что пороговые значения и вероятности клинических событий, указанные в клинических рекомендациях, подтверждаются в исследованиях с использованием данного метода. Это позволяет верифицировать результаты теста на Elecsys proBNP на соответствие критериям клинических рекомендаций по сердечной недостаточности при постепенном и остром дебюте заболевания [12].

Большинство результатов лабораторных тестов с высокой клинической значимостью не стандартизованы и не гармонизированы, поэтому исследование у одного и того же пациента разными методами может демонстрировать численно различающиеся значения. Часто в клинических рекомендациях приводятся пороговые значения, основанные на результатах применения лабораторных маркеров, без дисклеймера о специфической методике исследования и комментария о возможных различиях между лабораторными методами. Такой подход не дает возможности заострить внимание лечащих врачей на важности расхождения результатов, получаемых на разных методиках, и обратить внимание клиницистов на влияние фактора аналитической системы при разработке клинических стратегий. Для оптимального использования в практической медицине результаты лабораторных исследований должны быть эквивалентны в клинически значимых пределах данным, положенным в основу клинических рекомендаций [13].

Список литературы / References

1. ГОСТ Р ИСО 15189–2015. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности
2. Ozarda Y. Establishing and using reference intervals. *Turk J Biochem.* 2020; 45(1): 1–10. <https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0299>
3. Ireland J, McGowan C. Deciphering reference intervals and clinical decision limits in equine endocrine diagnostic testing. *Vet J.* 2023; 300–302:106037. doi: 10.1016/j.tvjl.2023.106037
4. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2018;55(6):420–431. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1482256>
5. ГОСТ Р 53022.3–2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов
6. Klee G G Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):752–7. doi: 10.1515/CCLM.2004.127
7. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. 3rd ed. CLSI EP28-A3

8. The Committee Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) <https://ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-ridl/>. Дата обращения 08.09.20024
9. Timbrell N E. The Role and Limitations of the Reference Interval Within Clinical Chemistry and Its Reliability for Disease Detection. *Br J Biomed Sci.* 2024;28:81:12339. doi: 10.3389/bjbs.2024.12339
10. Sikaris K. Application of the Stockholm Hierarchy to Defining the Quality of Reference Intervals and Clinical Decision Limits. *Clin Biochem Rev.* 2012; 33(4): 141–148
11. Виноградова Н. Г., Берестовская В. С., Бланкова З. Н., Вавилова Т. В., Гомыранова Н. В., Масенко В. П., Мареев В. Ю., Скворцов А. А., Сорокина Н. А., Терешенко С. Н. Лабораторные аспекты использования результатов иммунохимического определения концентрации NT-proBNP при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью: поддержка принятия клинических решений. *Кардиология.* 2024;64(8):68–78. <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.8.n2720>
- Ranova N. V., Masenko V. P., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A., Sorokina N. A., Tereshchenko S. N. Laboratory aspects of using the results of immunochemical determination of NT-proBNP concentration in the management of patients with chronic heart failure: support for clinical decision making. *Cardiology.* 2024;64(8):68–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2024.8.n2720>
12. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. ID:156. Взрослые. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1
13. Miller W G, Myers G L, Gantzer M L, Kahn S E, Schönbrunner E R, Thienpont L M, Bunk D M, Christenson R H, Eckfeldt J H, Stanley G L, Nubling C M, Sturgeon C M The ways of harmonization of clinical laboratory measurement techniques. *Klin Lab Diagn.* 2013. (2):54–61

Статья поступила / Received 10.09.24
Получена после рецензирования / Revised 12.09.24
Принята в печать / Accepted 15.09.24

Сведения об авторах

Берестовская Виктория Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой¹. E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Эмануэль Артём Владимирович, к.т.н., эксперт-аудитор по сертификации систем менеджмента качества². E-mail: e_artem@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8438-6980

Скибо Ирина Ивановна, директор по лабораторной медицине³. E-mail: Skibo.Irina.spb@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2418-6471

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, директор Научно-методического центра молекулярной медицины⁴. E-mail: e-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Тест-СПб», Санкт-Петербург

³ГК «ТАШИР МЕДИКА», Москва

⁴ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Берестовская Виктория Станиславовна. E-mail: viksta@inbox.ru

Для цитирования: Берестовская В. С., Эмануэль А. В., Скибо И. И., Эмануэль В. А. Интерпретация референтных интервалов и порогов клинических решений. *Медицинский алфавит.* 2024; (20): 79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-79-82>

About authors

Berestovskaya Victoria S., PhD Med, associate professor at Dept of Laboratory Medicine with Clinic¹. E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Emanuel Artyom V., PhD, quality management system lead auditor at Certification Body². E-mail: e_artem@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8438-6980

Skibo Irina I., chief of Laboratory Medicine³. E-mail: Skibo.Irina.spb@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2418-6471

Vladimir L. Emanuel, Dr. Sci. (Med.), head of Centre of Molecular Medicine⁴. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Test-SPb LLC, St. Petersburg, Russia

³TASHIR MEDICA LLC, Moscow, Russia

⁴Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Berestovskaya Victoria S. E-mail: viksta@inbox.ru

For citation: Berestovskaya V. S., Emanuel A. V., Skibo I. I., Emanuel V. L. Interpretation of reference intervals and clinical decision limits. *Medical alphabet.* 2024; (20): 79–82. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-20-79-82>

