

# Референсные значения: развитие концепции\*

Ralph Grasbeck

Хельсинки, Финляндия

*Концепция референсного значения(й) была предложена автором и N-E Saris на Конгрессе клинической лабораторной медицины в 1969 году. Исследователи высказали предположение, что концепция нормальных значений несовершенна с научной точки зрения, и что в данной области не хватает четко определенной номенклатуры, а также рекомендаций относительно методики процесса их установления. Это мнение получило поддержку, для решения вопроса о референсных значениях Скандинавским Обществом клинической химии и клинической патологии (SSCC) был создан Комитет, Международной Федерацией клинической химии (IFCC) – сформирована группа экспертов. Схожая деятельность в отношении референсных значений началась и во Франции. По всей видимости, пришло время распрощаться с неоднозначной концепцией нормальных значений, которую авторы подвергли критике еще в 1968 году.*

**К**онцепция или система понятий о референсных значениях по сути строится на умозаключениях. Ее можно сформулировать как установление и использование релевантных данных для интерпретации медицинских наблюдений. Вскоре после презентации основной идеи в комитетах и рабочих группах путем обсуждения были разработаны главные принципы и стратегия, что получило отражение в рекомендациях\*\*.

Еще несколько лет назад обычный врач дал бы приблизительно такое определение значениям нормы: значения лабораторного показателя в промежутке  $X \pm 2SD$  (среднее значение –  $(X)$  и стандартное отклонение –  $(SD)$  рассчитаны при определении этого показателя в ряде образцов, полученных у здоровых людей), и будут рассматриваться как нормальные. Возможно, был бы использован термин «диапазон нормы». Считалось также, что близкие к границе значения не обязательно патологичны.

Автор заинтересовался этой темой, обнаружив, что распределение концентраций витамина  $B_{12}$  в популяции было ассиметричным, но удивительным образом оставалось нормальным (Гауссовым), когда статистики использовали логарифмы значений. Это противоречило преподаваемой студентам извечной истине, что природа в основном гауссова. Я был поражен, увидев, что при вычитании среднего значения  $\pm 2SD$  из нашего первоначального распределения отрицательные значения становились «нормальными», в то время как высокие значения – в данном случае неопасные – становились «аномальными».

Изучение литературы показало, что этот феномен уже был описан, хотя публикации и не получили должного внимания. В 1953 году Wootton и King описали логнормальное распределение значений стандартных лабораторных тестов. Еще раньше об этом говорил Gaddum. В своей статье он цитирует Poincare, указавшего, что математики считают нормальное распределение эмпирически установленным фактом, и что для ученого это математический закон.

Сегодня большинство из нас признают, что биометрические измерения, включая лабораторные тесты, распределяются «как им угодно» или «как естественно природе», и что параметрическая (создающая кривую) статистика только имитирует распределение с функцией, позволяющей производить вычисление необходимых информативных показателей. Частое обнаружение логнормального распределения объясняется тем, что значения ниже нуля невозможны, а высокие значения – возможны (за исключением несовместимых с жизнью). Субстанции, контролируемые гомеостазом, например, электролиты, не подвержены сильной вариации, в данном случае Гауссово распределение хорошо подходит. Использование непараметрической статистики устраняет необходимость строить предположения в отношении распределения. Для многих область референсных значений ассоциируется с продвинутой статистикой. В действительности, статистика лишь инструмент и напрямую не связана с нашим центральным догматом, утверждающим, что биометрические данные следует интерпретировать в соотношении с релевантными данными. Такие сравнения не обязательно требуют статистических вычислений.

\* Clin.chem.Lab.Med.; 42(7), 2004.

\*\* Рекомендации SSCC можно найти на сайте [nc.ibk.lie.se/nfkk/NORDKEM](http://nc.ibk.lie.se/nfkk/NORDKEM)

То, что нормальные значения автоматически связывают с Гауссовым распределением, – не единственный недостаток этой концепции. Слово «нормальный» имеет много значений, зачастую противоположных. В медицинском контексте его напрямую ассоциируют со здоровьем («быть нормальным» = «быть здоровым, не иметь патологии»). Другие значения – «распространенный; частый; наблюдающийся как правило; без отклонений; соответствующий стандарту или инструкции», и т.д. Может показаться, что придирается к мелочам не стоит, однако во многих случаях эта неоднозначность – источник серьезных проблем. Например, в случае холестерина, с нормальными (= распространенными) значениями скорее ассоциируются сердечно-сосудистые заболевания, чем здоровье. Для пожилого человека артроз и смерть это норма (= обычно), но вряд ли можно назвать стирание суставов или смерть делом нормальным. Еще один пример – «нормальные» и беременные женщины. Murphy называет логическую последовательность нормальный–здоровый–Гауссов силлептическим аргументом, тождеством, подразумевающим омонимичность, или причинной взаимосвязью.

Медицинская практика все еще включает компоненты искусства, старых непререкаемых традиций (постельный режим или обработка кожи спиртом перед взятием крови из вены) и даже волшебства, но она становится все более научной, на это указывает появление понятия «научно-обоснованная медицина». В соответствии с духом времени мы также хотели бы повысить точность интерпретации результатов лабораторных анализов. То что оба автора, предложившие концепцию референсных значений – долгое время были вовлечены в базовые биомедицинские исследования, – не совпадение. В науке ключевую роль играют контроли (отрицательные и положительные). Если мы рассматриваем нормальные значения в качестве контрольных для клинических наблюдений, слабость этого подхода сразу становится очевидной. Кто-то описал типичную ситуацию: в качестве нормальной «контрольной» группы рассматривался персонал больницы – молодые технологи-лаборанты, преимущественно женщины, несколько студентов медиков и старый профессор. Значения лабораторных показателей, полученные в этой группе сравнивали со значениями «лежачих» больных пожилого возраста, которых обследовали в разное время суток.

Переоценке «нормальных значений» способствует и повышение аналитической точности исследований, вследствие которой выявляются и требуют интерпретации менее значительные отклонения. Врачи уделяют лабораторным тестам больше внимания, чем раньше, число анализов так быстро растет, что «хорошие» и «плохие» значения уже трудно запомнить. Эту проблему позволяет решить компьютеризация,

для которой необходимо определить логические этапы процесса принятия решений, один из них – интерпретация лабораторных результатов.

Согласиться с необходимостью определения правил для получения и использования референсных данных (или значений релевантных контролей) для принятия решения в клинической и профилактической медицине – несложно. Но видеть цель не значит с легкостью ее достичь.

Первая сложность была связана с созданием номенклатуры. Должен ли термин «референсное значение (я)» означать данные, полученные у здоровых индивидов, в общей (негоспитализированной) популяции, в оптимальном состоянии здоровья (в возрасте от 20 до 30 лет), или в доступном госпитальном окружении с исключением наиболее резко отклоняющихся значений? Наконец, мы пришли к выводу, что референсные значения могут быть получены несколькими способами при условии, что критерии отбора, состояние здоровья индивидов (включая плохое), метод сбора образцов и аналитические процедуры будут четко зафиксированы и доступны для пользователя. Кстати говоря, понятие «референсное значение (я)» подразумевает, что представлены все значения. Если часть наблюдений удалена при статистических подсчетах, следует использовать другие термины, например, *референсный интервал*.

Для выбора *референсных индивидов* и *референсной популяции* необходимо знать цель назначения лабораторных анализов. Чаще всего это установление диагноза, но совсем другое – поиск эпидемиологической информации или профилактики. В данном случае выявляют отклонения здоровья для назначения терапии и профилактики. Иными словами, целью является здоровье индивидуумов. Поддержать его и помочь сохранить – основная цель медицины. Это предполагает, что известны значения у здоровых лиц.

Но что такое здоровье, и как мы его диагностируем? Один из методов – спросить человека, здоров ли он. Этот субъективный подход широко используется для получения значений нормы. Однако все мы знаем, какими здоровыми бывают люди при страховании жизни или получении водительских прав, и какими больными они же чувствуют себя после дорожного происшествия, или при призыве в армию. В состоянии эйфории человек может чувствовать себя даже более здоровым, чем все окружающие. Здоров или болен человек с нарушением рефракции, дальтонизмом, или отсутствующей почкой? Сложность проблемы стала очевидной, когда специалисты Комитета по референсным значениям SSCC попытались применить на практике известное определение здоровья, предложенное ВОЗ и рассмотреть предположение, что существует абсолютное здоровье. Мы составили список заболеваний и диагнозов, наличие которых требует исключения индивидов из числа референсных.

Применение этой рекомендации на практике показало, что такие «здоровые» люди составляют меньшую часть популяции, и что этот подход к диагностированию «здоровья» почти неосуществим.

Требовалось более глубокое понимание концепции здоровья. С философской точки зрения, концепция здоровья привативна, т.е. характеризуется отсутствием качеств (например, нездоровье), и достичь стопроцентной уверенности невозможно, даже при использовании инвазивных диагностических процедур. Нам пришлось признать, что здоровье – понятие относительное; человек может быть болен с одной точки зрения и здоров с другой. Можно различить субъективное и объективное здоровье, посмотреть на вопрос с определенной точки зрения (напр., работоспособен ли индивид?), или обратить внимание на детали, к примеру, зрение, и, возможно, исключить тех, кто носит очки. Мы считаем здоровыми тех, кто отвечает нашей цели, но когда цель меняется, меняются и критерии здоровья. Учитывая все вышесказанное, автор дает следующее определение здоровью:

*Здоровье характеризуется минимумом субъективных ощущений и объективных признаков болезни, оцениваемых в соотношении с социальной ситуацией для конкретного индивида и целью медицинских действий, и в абсолютном смысле является недостижимым идеальным состоянием.*

Это дает нам значительную свободу при выборе референсной группы. Согласно данным, полученным при обследовании, человек может быть включен в референсную группу для одного теста (например, гемоглобин), и не подходить для другого (например, холестерин). Лечащий врач пациента может быть доволен значениями, которые сильно отличаются от желательных с точки зрения экспертов по вопросу общественного здравоохранения. Однако оптимальные значения, желательные в двух этих ситуациях, могут быть получены у индивидов или в популяциях с известным «состоянием здоровья» – информация, указанная в рекомендациях IFCC как желательная для референсных индивидов. Ничто не мешает нам считать некую группу людей «идеально здоровыми» или «достаточно здоровыми» и использовать их значения в качестве цели медицинских действий. Безусловно, необходимы и значения, типичные для болезни. Согласно рекомендациям, болезнь может также рассматриваться как «состояние здоровья» и использоваться в качестве критерия для выбора референсных индивидов.

Здесь мы подходим к рекомендациям с ними должны обязательно ознакомиться те, кто специализируется на клинических лабораторных исследованиях<sup>7</sup>. Важно понимать, что подобные рекомендации основаны на компромиссе. Международные рекомендации должны давать больше

свободы, чем региональные. Коротко рассмотрим их, чтобы указать на самые распространенные ошибки и заблуждения. Концепция и терминология были описаны в Части 1 предварительных и окончательных рекомендаций IFCC. К сожалению, люди просто начали заменять понятие «нормальное значение» понятием «референсное значение». Довольно быстро термин «референсные значения» стало автоматически приравниваться к значениям, полученным у здорового индивида, но многие делают уточнение, напр., используя термин «нормальные референсные значения(е)». В действительности понятие «референсное значение» требует только, чтобы были заданы критерии выбора индивидов (как раньше упоминалось, особенно его/ее состояние здоровья – включая наличие болезни). Кроме того, пользователю должна быть доступна информация относительно способа сбора образцов и их анализа (по запросу, либо в виде инструкции).

Для обозначения того, что значения получены у людей, считающихся здоровыми, предложено использовать термин *соотнесенные (или ассоциированные) со здоровьем референсные значения*. Кроме того, согласно Части 1 рекомендаций IFCC, термину «референсный» (значение, интервал и т.д.) должно предшествовать слово, определяющее состояние здоровья. Следует уделять больше внимания использованию правильной номенклатуры. Могут использоваться такие термины как «целевые значения» или «оптимальные значения».

Автор подробно рассмотрел понятие здоровья, однако анализ часто назначают не для того, чтобы выяснить, здоров или болен индивид, а для выявления в период наблюдения возможных изменений – спонтанных, либо в результате терапии. Необходимы предыдущие результаты обследования индивида, не обязателен сбор данных у многих лиц. Здесь требуется хранение и восстановление данных, сопоставимость старых и новых результатов, информация о внутрииндивидуальной вариации, различиях, связанных с возрастом и т.д. Интересная и сложная задача – картирование генома индивида и выбор путей применения полученных результатов. Кроме того, было показано, что изменения значения у индивида (например, концентрация кардиомаркеров) может иметь диагностическую ценность, даже если это колебание в пределах интервала для здоровой популяции. Для подобных случаев был введен термин *референсное изменение*. С появлением понятия «индивидуализированная медицина» можно ожидать стремительного развития в области *индивидуальных референсных значений*. В данной области необходимы рекомендации. Однако следует понимать, что индивидуальные значения не обязательно являются целевыми, а скорее позволяют прогнозировать заболевание (например, высокий уровень холестерина).

Одна из важных целей назначения анализа – установление дифференциального диагноза или подтверждение предполагаемого. Если пациент жалуется на боль за грудной, нужно не решать, болен он или здоров, а точно выявить причину: инфаркт миокарда (ИМ), плевропневмония, мышечная боль и т.д. При диагностике ИМ большую ценность имеет сбор значений как у пациентов с инфарктом, так и у остальных, с болью не кардиального происхождения. Желательно получение как популяционных, так и типичных индивидуальных данных в динамике. Внушительный объем работы для нас, клинических химиков!

Еще одна причина назначения анализов – «перестраховочная медицина» (с целью отслеживания возможных пропущенных диагнозов или возможных ошибок, допущенных по невниманию, или соблюдения требований страховых компаний). Необходимые референсные значения в данном случае не отличаются от упомянутых выше. В идеале, должна существовать возможность рутинно соотносить наблюдаемые значения (значения пациента) с разными группами референсных значений (соотнесенные со здоровьем, соотнесенные с болезнью, популяционные и индивидуальные). Желательно, но не слишком реалистично!

В практических целях удобно удалять «хвосты» распределения при статистической обработке, что в результате дает референсный интервал. Статистическим аспектам референсного значения посвящена Часть 5 рекомендаций IFCC. Многие коллеги настаивают на использовании термина «референсный диапазон» (и нормальный референсный диапазон). В математике принято выражать интервал двумя цифрами, а диапазон – одной. К сожалению, референсный интервал часто называют референсными значениями. Интервал, определяемый *референсными пределами* – это только *один* из способов презентации данных, и его не следует путать с *пределами обнаружения*.

Часть 2 рекомендаций IFCC посвящена выбору референсных индивидов. Основная идея – необходимость установления критериев. Данные критерии можно использовать при отборе референсных индивидов (*a priori*), или исключения индивидов нежелательных (*a posteriori*). Однако как говорилось выше, существует распространенное заблуждение относительно строгости этих критериев. Важно установить критерии, а если они неточные, признать это.

Сейчас ведется много споров о том, может ли использовать популяцию пациентов стационара для установления референсных значений. Я долго думал об этом и склоняюсь к утвердительному ответу. Как уже говорилось, отслеживая связь между серийными значениями и диагнозами, можно оценить референсные изменения, указывающие на то или иное заболевание.

Колебания результатов лабораторных тестов вызываются рядом факторов, которые можно отнести к разным категориям. Во-первых, существуют вариации, связанные с индивидом, заложенные генетически (включая пол), обусловленные образом жизни, включая рацион, работу, климатические условия и т.д. Типичные изменения связаны с физиологическим состоянием, например, беременностью, продолжительным стрессом и т.д. К другим факторам относятся принятие пищи, время суток, положение тела, физическая нагрузка и прием лекарственных препаратов (включая алкоголь и контрацептивы). Кроме того, неточность повышается за счет аналитических погрешностей и ошибок при передаче результатов. Факторы принято подразделять на подверженные и неподверженные внешним воздействиям. Все упомянутые факторы, включая процедуру сбора образцов (использование жгута, иглы, пробирки и т.д.) можно классифицировать как *преаналитические*, и им посвящена Часть 3 рекомендаций IFCC, а также многие публикации скандинавских авторов. Безусловно, при высокой вариации местоположение *наблюдаемого значения* (значения пациента) в соотношении с местоположением или статистическим распределением *референсных значений* становится неясным или неизмеримым. В Части 4 рекомендаций IFCC обсуждается необходимость трансферабельности референсных данных, особенно в небольших лабораториях.

Многие преаналитические, а также аналитические влияния можно минимизировать путем стандартизации, например, выполнять взятие крови утром, натощак, после 15 минут в положении сидя, без использования жгута и т.д. Использование одинаковых аналитических методов и соответствующий контроль качества обеспечат перенос референсных данных. Все большее число специалистов признают, стандартизация процедур преаналитического этапа позволяют снизить вариабельность результатов ряда стандартных тестов. К сожалению, этими правилами часто пренебрегают.

Однако на практике *нестандартных условий* избежать не получается. Люди заболевают и получают повреждения в разное время суток, после еды и принятия алкоголя, физических нагрузок и т.д. Желательно знание о влиянии таких преаналитических факторов, а также изучение того, как они взаимодействуют друг с другом. Автор и его сотрудники изучили влияние подобных факторов, включая психологический стресс, на многие аналиты. Интересно, что соблюдение только одного условия взятия крови (после 15 минут покоя в положении сидя, без жгута), уже снижает многие преаналитические воздействия. Соблюдение условий взятия крови желательно и в срочных ситуациях. В любом случае, каждый врач, интерпретирующий данные, полученные

в нестандартных условиях, должен иметь представление о влиянии преаналитических факторов.

У *педиатрических пациентов* сбор крови зачастую невозможно произвести с соблюдением тех же условий, что и у взрослых. По этой причине были разработаны специальные рекомендации относительно взятия крови из пальца и из вены, а также для сбора мочи.

Важный подраздел – презентация наблюдаемых значений в соотношении с релевантными референсными значениями, что облегчает интерпретацию и обработку информации, а также восстановление данных. Этому вопросу посвящена Часть 6 рекомендаций IFCC, и некоторые публикации автора. Релевантность референсных значений заметно повышается после соответствующего группирования (стратификации) данных с учетом источника наблюдаемых значений (пол, этническая принадлежность и т.д.).

Хотелось бы указать на две малоизученных области. Если референсный интервал используется для многих типов величин, быстро повышается вероятность, что некоторые из наблюдаемых значений выйдут за предел интервала. Этого можно избежать путем создания многовариантных референсных интервалов. Речь не обязательно идет о лабораторных данных; можно также включать клинические наблюдения или измерения. Желательно, чтобы используемые компоненты были независимы друг от друга.

Простой способ выбора «здоровых» референсных индивидов, особенно среди людей пожилого возраста, был предложен в одной из первых статей, он заключался в сборе данных в одно и то же время с последующим удалением данных индивидов, заболевших или умерших в пределах установленного периода времени. Оставшиеся

данные, «референсные значения выживаемости», могут быть приняты как целевые значения. Схожие данные были бы полезны для недоношенных детей – популяции, в которой трудно найти «целевые значения». По-видимому, работники лабораторий пока не уделяют должного внимания ни многовариантным, ни референсным значениям выживаемости.

Как отражено в рекомендациях, система понятий о референсных значениях – когерентное логическое построение, во многом как и система единиц СИ. Однако степень понимания и принятия в области референсных значений не столь высока. Частично это объясняется тем, что в данном случае такие организации, как IFCC, менее активно, чем в других областях, внедряют новые разработки. Кроме того, хотелось бы, чтобы скептики предлагали пути модификации или конструктивные альтернативы, а не просто отказывались применять рекомендации на практике.

В этом контексте следует отметить, что референсные значения – только одна область лабораторной медицины. Тесты необходимо оценивать с учетом их диагностической значимости, специфичности, клинической полезности и рентабельности.

Сегодня термин «референсное значение (я)» и соответствующая система принципов широко известны, хотя и не всегда правильно понимаются и передаются с помощью рекомендуемой терминологии. На известность термина указывает тот факт, что в декабре 2003 года поиск по ключевому слову «референсное значение (я)» в MEDLINE выдал около 100 000 ссылок.

*Редакция благодарит профессора Каллнера А. за предоставленную возможность опубликовать данную статью.*

\* Список литературы находится в редакции