

УДК 531.083.8 (045)

Е.А. Мишина

Національний авіаційний університет, Київ

ОЦЕНИВАНИЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показаны недостатки применения коэффициента вариации как характеристики точности результатов клинических измерений. Обосновано использование неопределенности измерений для количественного выражения точности результатов лабораторных исследований. Предложен подход, позволяющий унифицировать оценивание суммарной стандартной неопределенности количественных результатов клинических анализов. В таблице приведены аналитические выражения для оценивания стандартных неопределенностей элементарных функций

Ключевые слова: клинические исследования, медицинские нормы, ошибочные решения, точность, коэффициент вариации, стандартная неопределенность.

Введение

В практике клинико-диагностических лабораторий точность результатов клинических исследований является характеристикой их качества. Понятие качества как категории подразумевает способность продукта удовлетворять определенные потребности в соответствии с его назначением. Для клинико-диагностических лабораторий продуктом их деятельности является выдаваемая в результате проведения клинического исследования информация о составе или свойствах биологического материала, взятого у пациента, а назначение этого продукта – постановка лечащим врачом диагноза. Обеспечение качества результатов клинических лабораторных исследований является крайне актуальной проблемой, поскольку на основании достоверной информации врачи будут ставить неправильные диагнозы и проводить неэффективное лечение. Результаты клинических исследований могут иметь качественное выражение и характеризовать определенное свойство биологической пробы (цвет, кислотность) или наличие в ней отдельного аналита, а могут выражаться в количественных величинах, дающих числовое представление исследуемых показателей (объем, концентрация). Клинические исследования, направленные на измерение количественных показателей биологических проб, являются наиболее распространенными вследствие их информативности, поэтому особенно важной задачей является оценивание точности количественных результатов клинических анализов.

Цель – повышение достоверности врачебных решений на основе реализации подхода к оцениванию лаборантами КДЛ точности количественных результатов клинических исследований и их представлению с учетом этой оценки.

Основная часть

Врачебная интерпретация любого клинического анализа основана на сравнении полученного в результате проведенного лабораторного измерения количественного значения с установленными медицинскими нормами. Поскольку проведение лабораторного исследования включает в себя ряд действий с биологической пробой и реагентами, то на полученный результат оказывают свое влияние множество событий, происходящих в ходе его выполнения (отклонение доз пробы и реагента от номинальных, неполное взаимодействие пробы с реактивом при ее разбавлении, отклонение от номинальных условий протекания реакции). Описанные обстоятельства приводят к тому, что результаты лабораторного исследования всегда искажены случайными погрешностями и при сравнении с нормами могут возникать ошибочные решения.

Принятие ошибочных решений становится особо вероятным, когда полученный количественный результат анализа располагается вблизи нижнего или верхнего значения нормы. Конечно, опытные врачи, оценивая результаты клинических анализов, исходят из предположения о наличии погрешности измерения и интуитивно (основываясь на своем врачебном опыте) учитывают некоторое смещение результатов при принятии врачебного решения. Однако, интуитивное оценивание погрешностей не является научным подходом, позволяющим судить о реальном значении исследуемого показателя. Следствием интуитивного оценивания является принятие ошибочных врачебных решений. Часто интуитивная оценка доверительного интервала у врача бывает «заужена». Тогда при клинической оценке результата, который находится вблизи верхней границы нормы, врач не учитывает возможность того, что реальное значение данного показателя может быть

выше границы нормы. Аналогично, в случае завышения интуитивной оценки, врач при результате анализа, расположенном за пределом нормы, принимает его как «нормальный», предполагая более широкий доверительный интервал. Однако наиболее часто ошибки во врачебной интерпретации результатов клинических анализов допускаются при наблюдении пациентов в динамике. Поскольку существует межсерийная воспроизводимость результатов, а значения случайных за серию погрешностей врачам неизвестны, то изменение во времени значения исследуемого показателя врачами принимается как клинически значимое. Случаются также ситуации, когда врач считает отличие в значениях показателя в динамике клинически незначимым, объясняя это явление погрешностью измерения, в то время как отличие результатов выходит за пределы случайной погрешности.

Из изложенного следует, что когда записывается результат измерения, обязательно должна быть дана некоторая количественная индикация качества результата, такая, чтобы тот, кто использует результат, мог оценить его достоверность. Без такой индикации результаты измерений не могут быть сравнимы ни между собой, ни с нормативными значениями. Следовательно, необходимо, чтобы была процедура для характеристики точности результата измерения. Поскольку точность является качественной характеристикой отдельного измерения, которая не может иметь количественное выражение, а может быть только «достаточной» или «недостаточной», необходимо оперировать количественной мерой точности.

В данное время клинико-диагностические лаборатории для оценивания достоверности лабораторных тестов применяют так называемый коэффициент вариации, обозначаемый как CV% и представляющий частное от деления среднего квадратичного отклонения (S) результатов серии измерений на среднее за серию значение результатов (X). Однако, в отличие от среднего квадратичного отклонения, коэффициент вариации не является математическим параметром, поэтому не существует метода определения достоверности различия двух полученных в эксперименте коэффициентов вариации, так же как нет способа оценить коэффициент вариации генеральной совокупности по выборке. Некорректность использования коэффициента вариации как нормативного показателя можно показать на примере клинического исследования содержания глюкозы в биологической пробе крови пациента. В результате измерения было получено значение концентрации глюкозы 5,0 ммоль/л, при этом для коэффициента вариации не более 5% среднее квадратичное отклонение должно быть не более 0,25 ммоль/л. Достижение такой точности является дос-

тупным и необходимым, поскольку от этого зависит клиническая значимость результата лабораторного исследования. Однако, если у пациента концентрация глюкозы в крови составляет 2,0 ммоль/л, то для получения коэффициента вариации того же уровня необходимо, чтобы среднее квадратичное отклонение было 0,1 ммоль/л. Достижение такой высокой точности затруднительно и нецелесообразно, потому как значения концентрации глюкозы 2,0, 2,1, или даже 3,0 ммоль/л имеют одинаковое клиническое значение. Из примера следует, что для контрольных материалов с низкой концентрацией исследуемого ингредиента, коэффициенты вариации имеют высокие значения. В противоположном случае, при проведении измерений с контрольными материалами с высокой концентрацией искомого вещества коэффициенты вариации будут иметь малые значения и попадать в нужный диапазон. Таким образом, коэффициент вариации является абсолютно неинформативным параметром и его некорректно использовать в работе КДЛ.

С точки зрения автора, более корректным при оценивании точности результатов лабораторных тестов будет использование неопределенности измерения. Во-первых, в концепции неопределенности при оценивании точности оперируют не понятием истинного или установленного значения, а исходят из полученного результата, предполагая наличие свойственной ему некоторой области неопределенности. А поскольку в практике медицинских исследований дело имеет с отдельными индивидами и истинное значение результата всегда остается неизвестным, то применение концепции неопределенности является единственно корректным подходом. Во-вторых, математический аппарат для оценивания неопределенности идентичен вычислению среднего квадратичного отклонения, что позволяет сравнивать неопределенности различных результатов по выборке.

В связи со схожестью вычислительного алгоритма с оцениванием СКО, часто возникает вопрос о целесообразности применения концепции неопределенности взамен существующих статистических методов. Однако, несмотря на схожесть математического аппарата, существует различие в природе исходных теоретических предпосылок. Так, СКО выражает «случайность» отклонения полученного результата от истинного значения (не имеющего логического смысла для целей лабораторных исследований), тогда как неопределенность характеризует степень неуверенности в полученном результате без привязки к истинному (либо установленному) значению, что соответствует основным предпосылкам медико-биологических исследований в части уникальности индивидуальных показателей пациентов.

Исходным нормативным документом, предпи-

сважаючим обов'язальне проведення оцінювання неопределенности результатов работы лабораторий стал международный стандарт ISO/IEC 17025 [1], определяющий комплекс общих требований к компетентности испытательных лабораторий.

Несмотря на интенсивное развитие теории управления качеством и накопленный практический опыт работы лабораторий в рамках требований к компетентности, сформулированных в ISO/IEC 17025, на сегодняшний день в Украине отсутствует единая общепринятая процедура оцінювання неопределенности результатов клинических исследований, а клиничко-діагностическі лабораторії реалізують свої власні програми перевірки якості результатів лабораторних тестів, основанні на примененні коефіцієнтів варіації.

Разработка практических подходов к оцінюванню неопределенности результатов лабораторных исследований в большинстве случаев базируется на рекомендациях Руководства по выражению неопределенности [2]. Однако, предложенные в статьях украинских и российских авторов подходы к оцінюванню неопределенности, развитые из приведенных в Руководстве примеров, представляют собой расширенные математические алгоритмы [3, 4]. В результате большинство из них в силу своей сложности требуют значительных аппаратных и временных затрат, наличия большого штата специалистов, имеющих соответствующие статистическое образование.

Описанные обстоятельства привели к необходимости выработки простого и доступного для работников лабораторной службы алгоритма оцінювання неопределенности результатов клинических исследований, суть которого заключается в следующем. На основании выражений для оцінювання неопределенности, приведенных в Руководстве, были вычислены и сведены в удобную для использования таблицу оценки неопределенностей результата для модельных уравнений, заданных элементарными математическими функциями. Для вычисления суммарной неопределенности в случае сложной модели характеристики преобразования, предлагается представить исходную математическую модель в виде отдельных выражений, состоящих только из элементарных операций, которые вычисляются по одному из приведенных в таблице выражений.

Согласно предложенной в Руководстве по выражению неопределенности методологии, оцінювання неопределенности результата измерения осуществляется из выражения:

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^N \left[\frac{\partial f}{\partial x_i} \right]^2 u^2(x_i).$$

Каждое $u(x_i)$ представляет собой стандартную неопределенность, а частные производные вы-

ходной величины по каждой из входных величин, оціненні при значеннях входных величин представляют собой коэффициенты чувствительности:

$$c_i = \frac{\partial f}{\partial x_i} = \frac{\partial Y}{\partial X_i} \Big|_{x_1, \dots, x_m}.$$

Для примера проведем вычисление суммарной стандартной неопределенности для модельного уравнения, включающего только сумму входных величин:

$$Y = \sum_{i=1}^n X_i = X_1 + X_2 + \dots + X_n.$$

В этом случае коэффициенты чувствительности определяются из выражения:

$$c_i = \frac{\partial Y}{\partial X_i} = 1.$$

Тогда, суммарная стандартная неопределенность $u_c(y)$ величины Y определяется выражением:

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n u^2(x_i)} = \sqrt{u^2(x_1) + u^2(x_2) + \dots + u^2(x_n)}, \quad (1)$$

где $u(x_1)$, $u(x_2)$ и $u(x_n)$ – стандартные неопределенности величин X_1 , X_2 и X_n .

При нахождении суммарной стандартной неопределенности для модельных уравнений, включающих только произведения

$$Y = X_1 \cdot X_2 \cdot \dots \cdot X_n,$$

коэффициенты чувствительности примут следующий вид:

$$c_i = \frac{\partial Y}{\partial X_i} = \frac{Y}{X_1} + \frac{Y}{X_2} + \dots + \frac{Y}{X_N} = \sum_{i=1}^N \frac{Y}{X_i}.$$

Отсюда относительная суммарная стандартная неопределенность $u_{co}(y)$ величины Y определяется выражением:

$$u_{co}(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n u_0^2(x_i)} = \sqrt{u_0^2(x_1) + u_0^2(x_2) + \dots + u_0^2(x_n)}, \quad (2)$$

где

$$u_{co}(y) = \frac{u_c(y)}{y}, u_0(x_1) = \frac{u(x_1)}{x_1}, \dots, u_0(x_n) = \frac{u(x_n)}{x_n}.$$

Для вычисления суммарной неопределенности в случае сложной модели характеристики преобразования, необходимо разбить исходную математическую модель на отдельные выражения, состоящие только из элементарных операций.

Так, если характеристика преобразования представляет собой произведение суммы, то с учетом предложенного подхода эту функцию можно записать в виде

$$Y = (X_1 + X_2) \cdot (X_3 + X_4) = Y_1 \cdot Y_2.$$

Промежуточные стандартные неопределенности можно вычислить с помощью выражения (2), а затем их просуммировать с помощью выражения (1), что и даст суммарную стандартную неопределенность.

На основании данного подхода были получены выражения для оценивания суммарной стандартной неопределенности для различного вида модельных уравнений и сведены в удобную для использования табл. 1.

Таблица 1

Суммарные стандартные неопределенности $u_c(y)$ результата измерения для модельных уравнений различного вида

| Модельное уравнение | Суммарная стандартная неопределенность $u_c(y)$ |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $Y = \sum_{i=1}^n X_i = X_1 \pm X_2 \pm \dots \pm X_n$ | $u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n u^2(x_i)}$ |
| $Y = \sum_{i=1}^n N_i X_i = N_1 X_1 \pm \dots \pm N_n X_n$ | $u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n N_i^2 u^2(x_i)}$ |
| $Y = X_1 \cdot X_2 \cdot \dots \cdot X_n$ | $u_{co}(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n u_o^2(x_i)}$ где $u_{co}(y) = \frac{u_c(y)}{y}, u_o(x_i) = \frac{u(x_i)}{x_i}, u_o(x_1) = \frac{u(x_1)}{x_1}, \dots, u_o(x_n) = \frac{u(x_n)}{x_n}$ |
| $Y = X_1 / X_2 / \dots / X_n$ | |
| $Y = \frac{X_1 \cdot X_2 \cdot X_3}{X_4 \cdot X_5 \cdot X_6}$ | |
| $Y = X_1 \cdot X_2 \cdot X_3 + X_4 \cdot X_5 \cdot X_6 + \dots$ | $u_c(y) = \sqrt{(x_1 \cdot x_2 \cdot x_3)^2 [u_o^2(x_1) + u_o^2(x_2) + u_o^2(x_3)] + (x_4 \cdot x_5 \cdot x_6)^2 [u_o^2(x_4) + u_o^2(x_5) + u_o^2(x_6)] + \dots}$ где $u_o(x_i) = \frac{u(x_i)}{x_i}, u_o(x_1) = \frac{u(x_1)}{x_1}, \dots, u_o(x_n) = \frac{u(x_n)}{x_n}$ |
| $Y = X^n$ | $u_c(y) = \sqrt{n \cdot x^{n-1} \cdot u(x)}, u_{co}(y) = \frac{u_c(y)}{y} = \sqrt{n \cdot \frac{u(x)}{x}}$ |
| $Y = \ln \frac{X_1}{X_2} = \ln X_1 - \ln X_2$ | $u_c(y) = \sqrt{\left(\frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2 + \left(\frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2}$ |
| $Y = \ln(X_1 \cdot X_2) = \ln X_1 + \ln X_2$ | |
| $Y = (X_1 \pm X_2) \cdot (X_3 \pm X_4)$ | $u_{co}(y) = \sqrt{\left(\frac{u_c(y_1)}{y_1}\right)^2 + \left(\frac{u_c(y_2)}{y_2}\right)^2} = \sqrt{\frac{u^2(x_1) + u^2(x_2)}{(x_1 + x_2)^2} + \frac{u^2(x_3) + u^2(x_4)}{(x_3 + x_4)^2}}$ |
| $Y = \frac{X_1 \pm X_2}{X_3 \pm X_4}$ | |
| $Y = X_1^n \pm X_2^m$ | $u_c(y) = \sqrt{u_c^2(y_1) + u_c^2(y_2)} = \sqrt{[n \cdot x_1^{n-1} \cdot u(x_1)]^2 + [m \cdot x_2^{m-1} \cdot u(x_2)]^2}$ |
| $Y = X_1^n \cdot X_2^m$ | $u_{co}(y) = \frac{u_c(y)}{y} = \sqrt{\left(\frac{u(y_1)}{y_1}\right)^2 + \left(\frac{u(y_2)}{y_2}\right)^2} + \dots = \sqrt{\left(n \cdot \frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2 + \left(m \cdot \frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2} + \dots$ |
| $Y = \frac{X_1^n}{X_2^m}$ | |
| $Y = (X_1^n \pm X_2^m) \cdot (X_3^k \pm X_4^l)$ | $u_{co}(y) = \frac{u_c(y)}{y} =$ $= \sqrt{\frac{[n \cdot x_1^{n-1} u(x_1)]^2 + [m \cdot x_2^{m-1} u(x_2)]^2}{(x_1^n + x_2^m)^2} + \frac{[n \cdot x_3^{k-1} u(x_3)]^2 + [n \cdot x_4^{l-1} u(x_4)]^2}{(x_3^k + x_4^l)^2}}$ |
| $Y = \frac{X_1^n \pm X_2^m}{X_3^k \pm X_4^l}$ | |

Здесь X_1, \dots, X_n – независимые переменные, N_1, \dots, N_n – постоянные коэффициенты, отличные от нуля.

Подставляя в преобразованное модельное уравнение выражения для стандартных неопределенностей элементарных составляющих, и осуществив обратное преобразование «свернутого» модельного уравнения, приходим к выражению для суммарной стандартной неопределенности.

Выводы

Показана зависимость используемого в клинической практике для оценки качества результатов исследований коэффициента вариации от применяемого контрольного материала, что не позволяет по результатам клинического анализа объективно поставить диагноз пациенту.

Предложено для оценки точности полученных результатов использовать неопределенность результатов измерений.

Для оценки суммарной стандартной неопределенности результатов клинических анализов получают аналитические выражения для стандартных неопределенностей элементарных функций, на которые разбивается исходное модельное уравнение, а затем производится обратное преобразование элементов «свернутого» уравнения путем подстановки вместо элементарных функций замененных частей выражения.

Такая унификация позволяет штатным сотрудникам клинико-диагностических лабораторий, не имеющих специального образования в области математической статистики, определять стандартную неопределенность полученных результатов клинических анализов.

Список литературы

1. ДСТУ ISO/IEC17025:2006. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.
2. Руководство по выражению неопределенности измерения / Пер. с англ. под науч. ред. проф. В.А. Слава. – СПб.: ГП ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 1999. – 260 с.
3. Голубев Э.А. Об альтернативном способе оценки неопределенности / Э.А. Голубев // Измерительная техника. – 2007. – № 5. – С. 15-18.
4. Методика оценивания неопределенности измерений при выполнении метрологических работ / И.П. Захаров, М.П. Сергиенко, О.Н. Величко, В.Н. Чепела // Системи обробки інформації: зб. наук. пр. – 2006. – № 7 (56). – С. 32-36.

Поступила в редколлегию 15.09.2009

Рецензент: д-р техн. наук, проф. И.П. Захаров, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

ОЦІНЮВАННЯ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ КІЛЬКІСНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

О.О. Мішина

Показано недоліки застосування коефіцієнта варіації як характеристики точності результатів клінічних вимірювань. Обґрунтовано використання невизначеності вимірювання для кількісного вираження точності результатів лабораторних досліджень. Запропоновано підхід, що дозволяє уніфікувати оцінювання сумарної стандартної невизначеності кількісних результатів клінічних аналізів. У таблиці наведені аналітичні вирази для оцінювання стандартних невизначеностей елементарних функцій.

Ключові слова: клінічні дослідження, медичні норми, помилкові рішення, точність, коефіцієнт варіації, стандартна невизначеність.

ESTIMATION OF THE UNCERTAINTY OF QUANTITATIVE RESULTS OF CLINICAL TESTS

O.O. Mishyna

Disadvantages of application the variation coefficient as accuracy characteristics of the clinical measurement results are shown. Using the uncertainty of measurements for accuracy quantitative expression results of laboratory researches is proved. The approach, allowing to simplify estimation of the standard uncertainty of quantitative results of clinical tests is offered. Analytical expressions for estimation of standard uncertainties of elementary functions are resulted in the table.

Keywords: clinical researches, medical norms, erroneous decisions, exactness, coefficient of variation, standard vagueness.