ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 53022.3— 2008

Технологии лабораторные клинические

ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Часть 3

Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов

Издание официальное

БЗ 5—2008/105

Москва
Стандартинформ
2009

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Росздрава, отделом сертификации и контроля качества клинических лабораторных исследований Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий, кафедрой биохимии Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 18 декабря 2008 г. № 557-ст

4 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2009

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Клиническая значимость лабораторной информации о состоянии внутренней среды человека 2
4.1 Общие положения 2
4.2 Физиологические и биохимические факторы, влияющие на результат лабораторного теста . . . 3
5 Правила разработки требований к клинической информативности лабораторных исследований . . . 3
5.1 Биологические и патофизиологические основы оценки клинической информативности лабораторных исследований 3
5.2 Вариация лабораторных результатов и ее виды 5
5.3 Референтные интервалы содержания аналитов и правила их установления 6
5.4 Индексы индивидуальности аналитов и их влияние на характер применения соответствующих тестов 7
5.5 Математические и эпидемиологические методы в лабораторной информатике 7
5.6 Выбор отсечных точек и их влияние на характеристику информативности лабораторных исследований 11
Приложение А (рекомендуемое) Правила установления референтных интервалов и пределов 14
Приложение Б (справочное) Математические основы расчетов для обнаружения патологических отклонений значений аналитов 17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Технологии лабораторные клинические

ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Часть 3

Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов

Clinical laboratory technologies. Requirements for quality of clinical laboratory tests.
Part 3. Assessment of laboratory tests clinical significance

Дата введения — 2010—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает единые правила оценки клинической информативности лабораторных исследований, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях медицинских организаций в целях оценки состояния здоровья, клинической диагностики и слежения за эффективностью лечения пациентов. Настоящий стандарт может использоваться всеми организациями, учреждениями и предприятиями, а также индивидуальными предпринимателями, деятельность которых связана с оказанием медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ Р ИСО 15189—2006 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности

ГОСТ Р 50779.10—2000 Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения

ГОСТ Р 53022.2—2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность)

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный стандарт заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применяют термины по ГОСТ Р ИСО 15189 и ГОСТ Р 50779.10 , а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **клиническая информативность:** Способность лабораторного теста на основе информации, полученной в результате исследования определенного аналита в биологическом материале, характеризовать состояние внутренней среды организма у обследуемого лица и выявлять патологические отклонения.

Издание официальное

3.2 **клиническая (диагностическая) специфичность лабораторного теста:** Число лиц, правильно классифицированных по результатам исследования, как не находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц, не находящихся в определенном состоянии.

Примечание — Число истинно отрицательно классифицированных лиц, деленное на сумму клинически правильно отрицательно классифицированных и клинически ложно положительно классифицированных.

3.3 **клиническая (диагностическая) чувствительность лабораторного теста:** Число лиц, точно классифицированных по результатам исследования, как находящихся в определенном состоянии, деленное на число всех лиц в этом состоянии.

Примечание — Клинически истинно положительно классифицированные, деленные на сумму клинически истинно положительно классифицированных и клинически ложно отрицательно классифицированных.

3.4 **референтный индивидуум:** Лицо, отобранное на основании критериев включения в здоровую популяцию и исключения из нее, для формирования референтной популяции.

3.5 **референтный интервал:** 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.

3.6 **референтная популяция:** Контингент референтных индивидуумов, значения аналитов в которой используются для сравнения со значениями, получаемыми у больного, страдающего определенным заболеванием; референтная популяция должна быть подобна, насколько это возможно обследуемым лицам, за исключением болезни, которая исследуется.

3.7 **референтный предел:** Верхний или нижний предел референтного интервала (не идентичный с порогом клинического решения).

3.8 **порог клинического решения:** 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.

Примечания

1 Пороги решений многих тестов имеют отношение к нескольким болезням.

2 В целях более точной диагностики клинических состояний для теста могут быть выделены несколько порогов решения (обычно три).

3.9 **оперативная характеристика:** Функция, которая определяет вероятность принятия нулевой гипотезы относительно значений скалярного параметра, обычно обозначаемого *Pa*.

Примечание — Оперативная характеристика всегда равна единице минус значение критерия мощности.

3.10 **кривая оперативной характеристики:** Графическое представление оперативной характеристики.

Примечание — Для целей оценки клинической информативности лабораторного теста используется кривая взаимной зависимости вероятностей ложноположительных (чувствительность) и истинно положительных результатов (единица минус специфичность).

3.11 **процентиль:** Выраженный в процентах *p*-квантиль, то есть то значение переменной, ниже которого лежит *p*-доля распределения.

4 Клиническая значимость лабораторной информации о состоянии внутренней среды человека

4.1 Общие положения

Процесс клинической диагностики состоит в последовательном накоплении информации с целью уменьшения (вплоть до устранения) неопределенности в оценке состояния пациента, наличия и характера патологии у него. Клиническая лаборатория призвана уменьшать неопределенность оценки состояния пациента путем обнаружения и/или измерения в образцах биоматериалов, взятых у пациента, определенных эндогенных или экзогенных компонентов. Определенные компоненты функционально или структурно связаны с нарушением деятельности физиологической системы или поражением орга-

на, и в силу этой связи отражают наличие и выраженность патологического процесса и характеризуют его причину, механизмы возникновения и развития. Клиническая (диагностическая) информативность лабораторных исследований тем выше, чем более близкое к истинному представление о наличии и характере патологии у пациента формируется на основе результатов этих исследований. Применительно к целям назначения и выполнения клинических лабораторных исследований клиническая информативность является одной из основных характеристик их качества, то есть соответствия потребностям клинической диагностики и мониторинга результатов лечения.

4.2 Физиологические и биохимические факторы, влияющие на результат лабораторного теста

Условием правильного использования лабораторной информации в клинической диагностике является обоснованная интерпретация результатов исследований с учетом влияния биохимических и физиологических механизмов.

При интерпретации результатов лабораторного исследования должны быть приняты во внимание следующие аспекты физиологии и метаболизма:

для аналита:

- структура или природа аналита,
- источник,
- распределение в организме,
- способ выведения или экскреции,
- биологический полупериод жизни,
- контрольные механизмы,
- физиологическая вариация;

для лекарств:

- структура,
- объем распределения и фармакокинетика,
- связывание с белком,
- активные метаболиты,
- клиренс,
- взаимодействие с другими лекарствами, которые могут влиять на биодоступность.

При оценке возможных механизмов отклонения результатов лабораторных исследований от параметров, свойственных состоянию здоровья, следует учитывать влияние патологических факторов:

а) повышение или понижение поступления аналита в данную биожидкость могут быть обусловлены:

- количеством ткани, в которой аналит синтезируется;
- скоростью синтеза:
- изменением доступности субстрата;
- нарушением пути метаболизма;
- изменениями в стимулирующих или тормозящих контрольных механизмах;
- проницаемостью капилляров;
- проницаемостью клеток (например, при повреждении клеток);
- прямым вливанием (внутривенным введением);
- абсорбцией из кишечника или места введения;
- сосудистым или лимфатическим дренажом ткани;

б) повышение или снижение удаления аналита из биожидкости, в которой производят измерение, происходит вследствие изменений в скорости катаболизма и скорости экскреции;

в) изменение объема распределения аналита (например, изменения в гидратации пациента);

г) изменения в структуре или активности аналита, ведущие к усилению или понижению степени его детекции аналитической системой (например, изменение связывания с белком).

5 Правила разработки требований к клинической информативности лабораторных исследований

5.1 Биологические и патофизиологические основы оценки клинической информативности лабораторных исследований

Информативность клинических лабораторных тестов определяется степенью уменьшения неопределенности представления о физиологическом процессе, состоянии органа или организма в

целом на основе результатов данных тестов. Для клинической диагностики лабораторная информация представляется ценной в нескольких отношениях:

- как средство выявления патологии, то есть отклонения от состояния здоровья;
- как способ различения между неодинаковыми формами патологии, то есть как средство дифференциальной диагностики;
- как средство наблюдения за изменением функций организма в ходе развития патологического процесса и лечебного противодействия ему;
- как средство определения целей лечения и оценки их достижения;
- как средство определения показаний для профилактических мер и оценки их эффективности.

Информационная ценность результатов различных лабораторных тестов определяется характером исследуемых компонентов биоматериалов (таблица 1) и возможным информационным содержанием получаемых с их помощью результатов исследований (таблица 2).

Таблица 1 — Характер объектов клинических лабораторных исследований

Вид компонентов биоматериалов человека	Исследуемый компонент биоматериалов (аналит)	Раздел лабораторной медицины
Собственные клеточные элементы организма	Клетки крови	Гемоцитология
	Клетки тканей	Цитология
Эндогенные химические компоненты	Субстраты, метаболиты, ферменты, коферменты	Клиническая биохимия
	Гуморальные регуляторные компоненты: гормоны, медиаторы	Лабораторная эндокринология и нейрохимия
	Факторы гемостаза и фибринолиза: ферменты, тромбоциты	Гемостазиология (коагулология)
Биологические факторы распознавания и защиты	Антигены, антитела. Компоненты комплемента, цитокины, ростовые факторы. Лимфоциты. Макрофаги	Клиническая лабораторная иммунология
Носители генетической информации	Гены, нуклеиновые кислоты, нуклеотиды и их последовательности	Молекулярная биология
Экзогенные химические компоненты	Токсины, металлы, спирты	Лабораторная токсикология
	Лекарства	Фармакохимия, фармакокинетика. Терапевтический лекарственный мониторинг
	Наркотические вещества	Лабораторная наркология
Экзогенные патогенные организмы	Бактерии	Бактериология
	Вирусы	Вирусология
	Грибы	Микология
	Паразиты (гельминты, простейшие)	Паразитология

Таблица 2 — Примеры информационного содержания результатов лабораторных тестов

Характер информации	Тест		Изменение относительно референтного интервала
Общая ориентация в состоянии пациента	Число эритроцитов Число лейкоцитов	в крови	Повышение или понижение
	СОЭ	в крови	Повышение
	Белок, глюкоза, лейкоциты, бактерии	в моче	Повышение
Оценка остроты состояния	Реактанты острой фазы		Повышение
	Показатели кислотно-щелочного состояния, глюкоза, гемоглобин		Повышение или понижение
Оценка локализации поражения	Системные маркеры (рилизинг-факторы гипоталамуса, гормоны гипофиза и периферических эндокринных желез)		Повышение или понижение
	Органные маркеры (сердечные маркеры, функциональные печеночные и почечные тесты, панкреатические ферменты, простатический специфический антиген)		Повышение
	Клеточные маркеры (компоненты клеток, специфически окрашиваемые красителями и флюорохромами; антитела к антигенам клеток)		Выявление отклонений
Оценка возможной этиологии	Тесты на экзогенные патогенные организмы (бактерии, вирусы, грибы, паразиты). Тесты на аутоантитела. Тесты на дефицит экзогенных и эндогенных компонентов		Положительный результат — выявление
	Молекулярно-биологические тесты (ДНК- и РНК-зонды, ПЦР и др.)		Обнаружение характерных генетических отклонений
Оценка диагноза определенной болезни	Гликированный гемоглобин		Повышение — наличие и степень тяжести диабета
	Кортикостероиды и АКТГ		Повышение — наличие болезни или синдрома Кушинга
	Катехоламины и их метаболиты		Повышение — наличие феохромоцитомы

Основной задачей при оценке клинической информативности клинических лабораторных исследований является установление достигаемой с их помощью степени точности разграничения исследуемых и сопоставляемых состояний организма пациента или исследуемых групп пациентов (здоровье — болезнь; реакция на лечение — отсутствие реакции на лечение; благоприятный прогноз — неблагоприятный прогноз и т. п.).

Составляющими решения этой задачи служат:

- вариация лабораторных результатов и ее виды;
- референтные интервалы аналитов и правила их установления;
- индексы индивидуальности аналитов и их влияние на характер применения соответствующих тестов;
- применение статистических и эпидемиологических методов в лабораторной информатике;
- отсечные точки и их влияние на характеристику информативности лабораторных исследований.

5.2 Вариация лабораторных результатов и ее виды

При использовании результатов лабораторных исследований следует иметь в виду, что их значения отражают содержание искомых компонентов с некоторой степенью неопределенности, то есть с дисперсией этих значений, обусловленной несколькими видами вариации. Поэтому для выявления

патологических отклонений (патологической вариации) они должны быть дифференцированы от колебаний результатов, вызванных другими причинами (таблица 3).

Таблица 3 — Вариации лабораторных результатов, вызванные непатологическими факторами

Вид вариации	Причина и механизм возникновения колебаний
Биологическая внутрииндивидуальная (персональная)	Колебания проявлений физиологических функций вокруг гомеостатических точек у обследуемого лица
Биологическая межиндивидуальная (групповая)	Интервалы колебаний гомеостатических точек у разных людей, составляющих популяцию
Преаналитическая	Влияние условий взятия, хранения и транспортирования в лабораторию образцов биологических материалов, взятых у пациентов
Ятрогенная	Влияние диагностических и лечебных воздействий на пациента перед проведением лабораторного теста
Аналитическая (метрологическая)	Колебания результатов измерений содержания аналитов в пробах биологических материалов, вызванные факторами случайных и систематических погрешностей аналитических процедур

Влияние преаналитических и ятрогенных факторов вариации лабораторных результатов может быть минимизировано или точно охарактеризовано путем применения стандартизованных правил ведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований. Степень влияния аналитической вариации может быть охарактеризована и сведена до допустимого уровня применением методов исследования компонентов с проверенной аналитической надежностью (точностью, чувствительностью, специфичностью), соблюдением правил внутрилабораторного контроля качества методов клинических лабораторных исследований и правил применения пределов погрешностей измерений в клинико-диагностических лабораториях. В настоящем стандарте рассматриваются способы и критерии оценки клинической информативности лабораторных исследований, выполненных с учетом перечисленных требований, в качестве основы которых используют статистические методы и данные о биологической вариации значений содержания аналитов.

5.3 Референтные интервалы содержания аналитов и правила их установления

Для выявления патологических отклонений содержания аналитов от их значений, свойственных состоянию здоровья, последние могут быть охарактеризованы референтными интервалами, то есть дисперсией значений содержания аналитов, определенных в группе здоровых референтных индивидуумов. Референтные интервалы, установленные в здоровой популяции, отражают групповую биологическую вариацию и обычно применяются для разграничения патологии от состояния здоровья.

Правила установления референтных интервалов приведены в приложении А[1)].

Референтные интервалы ограничены референтными пределами, за которые при 96 %-ной вероятности обычно принимают 2,5 и 97,5 процентили.

Примечание — Возможно применение других процентилей в качестве референтных пределов, но это должно быть оговорено в условиях определения соответствующего референтного интервала.

Предусматривают разработку различных типов референтных интервалов. В их числе, наряду с универиантными и не зависящими от времени популяционными референтными интервалами, предусмотрена возможность установления:

- мультивариантных областей, получаемых комбинированной обработкой нескольких лабораторных показателей в одной и той же группе референтных индивидов;
- референтных интервалов, зависящих от времени взятия материала для исследования с учетом биоритмов (оценка ритмической вариабельности и расчет узких повременных референтных интервалов должны проводиться адекватными математическими или статистическими методами);
- индивидуальных референтных интервалов, присущих вариации аналитов у данного индивидуума.

[1)] Правила гармонизированы с рекомендациями Международной Федерации клинической химии и лабораторной медицины.

5.4 Индексы индивидуальности аналитов и их влияние на характер применения соответствующих тестов

Выход значений содержания аналита у обследуемого пациента за референтные пределы обычно принято считать признаком патологии. Универсальность такого подхода может быть ограничена особенностями индивидуальных свойств аналитов — широким диапазоном вариации результатов их определений. Для аналитов с малым диапазоном вариации в состоянии здоровья индивидуума вероятность выхода патологической вариации за популяционные референтные пределы меньше, чем для аналитов с большим диапазоном вариации. Эти особенности аналитов можно охарактеризовать количественно с помощью расчета их индекса индивидуальности II как отношения коэффициентов внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариаций этих аналитов:

$$II = CV_I/CV_G, \quad (1)$$

где CV_I — коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации;

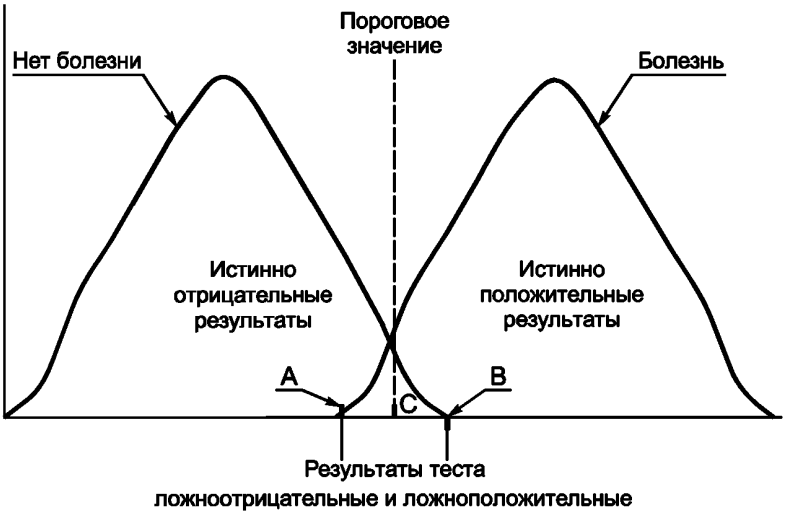
CV_G — коэффициент межиндивидуальной биологической вариации.

Диагностическая чувствительность теста тем выше, чем больше значение индекса индивидуальности.

Примечание — Значения индексов индивидуальности аналитов, наиболее часто исследуемых в клинико-диагностических лабораториях, могут быть рассчитаны на основе данных, приведенных в приложении Б ГОСТ Р 53022.2.

5.5 Математические и эпидемиологические методы в лабораторной информатике

В простейшем случае (использование одного лабораторного теста и возможное наличие одной формы патологии) присущие группе здоровых и группе больных определенной формой патологии результаты лабораторного теста формируют две кривые, частично накладывающиеся друг на друга (см. рисунок 1). Соотношение площади, описанной каждой кривой, с их накладывающимися частями дает количественную характеристику дискриминирующей (различающей) способности теста по отношению к изучаемой патологии.



A — отсечная точка положительных результатов; *B* — отсечная точка отрицательных результатов; *C* — точка порогового значения

Рисунок 1 — Гипотетическое распределение результатов теста среди здоровых и больных

Примечание — Применение отсечных точек для оценки тестов см. 5.6.

При интерпретации результатов лабораторных исследований полученные значения классифицируют как положительные, то есть подтверждающие наличие патологии, и как отрицательные, то есть не подтверждающие наличие патологии. Под влиянием факторов биологической и аналитической вариации может наблюдаться взаимное перекрытие значений результатов исследований между интервалами, свойственными группам больных и здоровых людей, что приводит к классификации части полученных значений как ложноположительных или ложноотрицательных. Истинно положительный

результат подтверждает наличие действительно имеющейся патологии, истинно отрицательный результат исключает ее наличие в условиях действительного ее отсутствия. Ложноотрицательный результат исключает наличие болезни, тогда как она действительно присутствует. Ложноположительный результат подтверждает присутствие патологии, несмотря на ее отсутствие в действительности. Соотношение этих групп полученных значений используют для количественной оценки клинической информативности лабораторных тестов на основе расчетов вероятности той или другой категории значений при состоянии здоровья или болезни, а также при дифференциации нескольких болезней.

При различении нескольких болезней сопоставляются кривые, образованные значениями лабораторных результатов, полученными соответственно при обследовании пациентов, страдающих этими формами патологии. Сочетание этих кривых образует многомерное пространство, в котором математически могут быть определены области, соответствующие определенным видам патологии. Критерий дискриминирующей способности теста может быть определен расстоянием координат наибольшей частоты показателей теста при данной патологии от центра области пространства, присущего другой патологии.

Поскольку в этой системе решений важную роль играет реальная вероятность наличия патологии, для обоснования числовых значений этой вероятности привлекаются данные клинической эпидемиологии, полученные с помощью принципов доказательной медицины. Они должны быть основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на опытной и контрольной группах обследуемых, отобранных случайным образом, но при строгом соблюдении критериев включения и исключения из группы и с соблюдением равенства по факторам, влияющим на исход заболевания. Практически эти характеристики лабораторных тестов определяются на основании статистического анализа массивов результатов исследований и математически характеризуют интегральное влияние патогномоничности лабораторного диагностического показателя для определения заболевания.

В результате накопления данных о реальном применении лабораторных тестов в группах здоровых лиц и пациентов, заведомо страдающих определенным видом патологии, формируются четыре класса значений результатов исследований данного аналита: истинно положительные; истинно отрицательные; ложноположительные и ложноотрицательные. Математические соотношения этих групп лабораторных результатов служат основанием для оценки и характеристики параметров клинической информативности лабораторного теста: его клинической чувствительности, клинической специфичности, диагностической эффективности, предсказательной ценности, претестовой и посттестовой вероятности патологии, отношения правдоподобия.

Клиническая специфичность характеризуется числом клинически истинно отрицательно классифицированных пациентов, деленных на сумму клинически правильно отрицательно классифицированных плюс клинически ложноположительно классифицированных.

Клиническая чувствительность характеризуется числом клинически истинно положительно классифицированных пациентов, деленных на сумму клинически истинно положительно классифицированных плюс клинически ложноотрицательно классифицированных (таблица 4).

Таблица 4 — Критерии оценки диагностической ценности лабораторного теста

Критерий	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Положительный результат	a — истинно положительный	b — ложноположительный
Отрицательный результат	c — ложноотрицательный	d — истинно отрицательный
Априорная вероятность болезни	(a + c)/(a + b + c + d) = доля больных в обследуемой группе	
Клиническая чувствительность	a/(a + c) = доля истинно положительных результатов в группе больных	
Клиническая специфичность	d/(b + d) = доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых	
Предсказательная ценность положительного результата	a/(a + b) = доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов	
Предсказательная ценность отрицательного результата	d/(c + d) = доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов	

Окончание таблицы 4

Критерий	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Диагностическая эффективность теста	(a + d)/(a + b + c + d) = доля истинных результатов среди всех результатов теста	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	a/(a + c)/b/(b + d)	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	c/(a + c)/d/(b + d)	

Оценка чувствительности и специфичности важна при выборе теста для его применения в определенных клинических целях. Чувствительность теста отражает вероятность его положительного результата в присутствии патологии. Высокая чувствительность теста позволяет с его помощью выявлять больных в общей популяции. Специфичность теста отражает вероятность отрицательного результата в отсутствие патологии, что при высокой специфичности позволяет отсеивать здоровых из популяции с предполагаемой патологией. Комбинация клинической чувствительности и клинической специфичности теста характеризует клиническую эффективность теста.

При интерпретации результатов лабораторных тестов вероятность действительного наличия патологии при положительном результате или надежность исключения патологии при отрицательном результате оценивается на основе определения предсказательной ценности положительных или отрицательных результатов тестов.

Предсказательная ценность (посттестовая вероятность болезни у пациента) результата лабораторного теста зависит от распространенности болезни в популяции (таблица 5), которую иначе можно рассматривать как претестовую вероятность наличия болезни у пациента.

Таблица 5 — Взаимосвязь распространенности болезни в популяции и предсказательной ценности положительного результата лабораторного теста

Распространенность болезни в популяции, %	Предсказательная ценность положительного результата теста, %
1	16,1
2	27,9
5	50,0
10	67,9
25	86,4
50	95,0

Взаимозависимость претестовой и посттестовой вероятности болезни при определенной чувствительности и специфичности теста представлена в таблице 6.

Таблица 6 — Взаимозависимость пре- и посттестовой вероятности присутствия патологии у пациента при использовании лабораторного теста с чувствительностью 90 % и специфичностью 90 %

Претестовая вероятность	Посттестовая вероятность
0,01	0,08
0,5	0,9
0,99	0,999

Для вычисления вероятности болезни (посттестовой вероятности) на основании положительного или отрицательного результата теста допускается использовать отношение правдоподобия (ОП), которое обобщает ту же информацию, что и показатели чувствительности и специфичности.

Отношением правдоподобия для конкретного результата диагностического теста называется отношение вероятности данного результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания. Отношение правдоподобия показывает, во сколько раз выше (или ниже) вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых. Если оценка теста проводится дихотомически (положительный-отрицательный), то его способность различать больных и здоровых соответствует двум типам оценки: один тип связан с положительным результатом теста, другой — с отрицательным.

Установление посттестовой вероятности на основе сведений о претестовой вероятности и показателе отношения правдоподобия возможно по номограмме (см. рисунок 2).

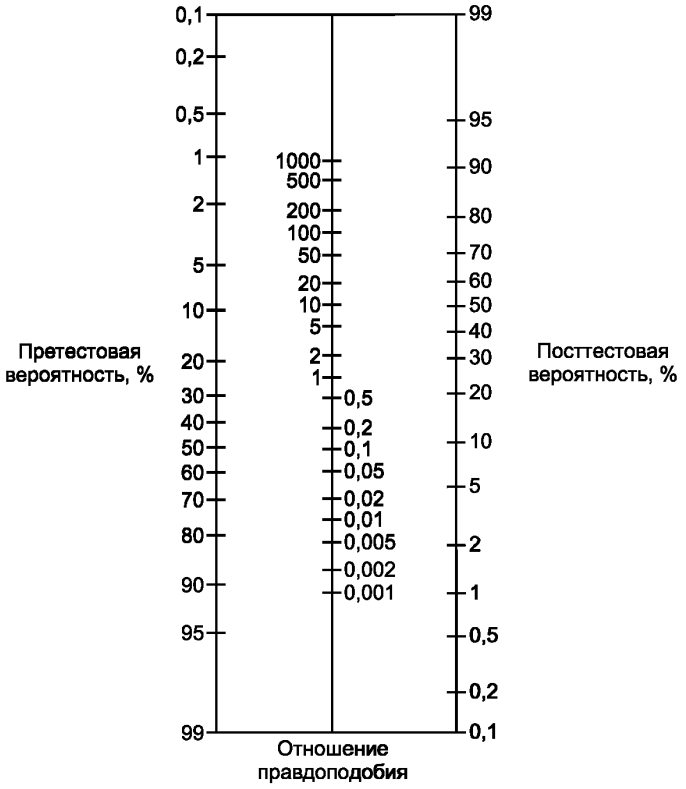


Рисунок 2 — Номограмма для определения посттестовой вероятности заболевания, исходя из претестовой вероятности и отношения правдоподобия

Отношение правдоподобия позволяет выйти за рамки грубой оценки результатов лабораторного теста (либо норма, либо патология) в случае характеристики точности диагностического теста на основе только понятий чувствительности и специфичности при единственной точке разделения. В подобных ситуациях положение точки разделения (cutoff) на непрерывном переходе между нормой и патологией устанавливается произвольно. Отношения правдоподобия можно определять для любого количества результатов теста по всему диапазону допустимых значений. Наличие заболевания более вероятно при крайнем отклонении результата теста от нормы, чем в случае результата, близкого к границе нормы. При этом подходе формируется информация о степени отклонения от нормы, а не только о факте наличия или отсутствия болезни. При вычислении отношений правдоподобия внутри некоторого диапазона значений результатов теста под чувствительностью понимается уверенность врача при использовании конкретного результата теста для идентификации лиц с заболеванием, а не с той или иной степенью отклонения от нормы. То же относится и к специфичности. Значение ОП(+)> 10 или ОП(–)< 0,1 служит основой для окончательного диагностического решения. Значение ОП(+) от 5 до 10 и ОП(–) от 0,1 до 0,2 дает умеренные основания для диагностического решения. ОП(+) от 2 до 5 и ОП(–) от 0,5 до 0,2 мало дает для изменения оценки вероятности болезни у пациента. ОП(+) и ОП(–) от 0,5 до 2 почти не изменяет вероятности (шансы) болезни у пациента.

С использованием приведенных показателей может быть осуществлен количественный расчет информативности лабораторного теста (J).

$$J = \log_2 \frac{\text{Посттестовая вероятность}}{\text{Претестовая вероятность}}, \quad (2)$$

где посттестовая вероятность — предсказательная ценность результата лабораторного теста;

претестовая вероятность — вероятность болезни в популяции.

На основании данных об отношении правдоподобия и претестовой вероятности может быть рассчитана информативность лабораторного теста в единицах информации (бит информации).

$$J = \log_2 \frac{R}{1 + p(R-1)}, \quad (3)$$

где R — отношение правдоподобия;

p — претестовая вероятность.

Для точной оценки значимости различия между значениями двух последовательных измерений аналитов у одного и того же пациента применяется коэффициент критической разницы (референтное различие значений). Расчет этого критерия основан на зависимости

$$RCV = K(CV_i^2 + CV_a^2)^{1/2}, \quad (4)$$

где RCV — коэффициент критической разницы или референтное различие значений;

K — константа, зависящая от размера риска (при размере риска 0,5 константа составляет 2,77);

CV_i — коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации;

CV_a — коэффициент аналитической межсерийной вариации.

5.6 Выбор отсечных точек и их влияние на характеристику информативности лабораторных исследований

Классификация значений результатов как истинных или ложных зависит от выбора отсечной точки, то есть границы раздела между значениями здоровой и больной популяции. Поскольку от количественных соотношений различных классов значений результатов зависит оценка клинической чувствительности и специфичности, выбор отсечной точки должен определяться характером патологического процесса и вытекающими из установленного диагноза медицинскими последствиями.

При выборе в качестве отсечной точки A (рисунок 1) тест имеет 100 %-ную чувствительность в отношении наличия патологии и низкую специфичность. Наиболее информативны отрицательные результаты теста с такой чувствительностью, поскольку при этом исключаются здоровые из общей популяции. Рекомендуется выбор отсечной точки A на ранних стадиях диагностики для сужения рамок исследуемой популяции. Выбор точки C в качестве отсечной придает тесту 100 %-ную специфичность и снижает чувствительность. Наиболее информативен результат такого теста, поскольку он выявляет в обследуемой популяции больных и подтверждает предположительный диагноз. Свойства теста позволяют предотвратить вред ложноположительного результата. Для большинства клинических ситуаций в качестве отсечной выбирают точку B как предел референтного интервала, то есть диапазона значений результатов теста у здоровых людей, характеризуемого среднеарифметическим значением и интервалом, ограниченным двумя среднеквадратическими отклонениями в каждую сторону. Выход результата исследования у пациента за референтные пределы, свойственные здоровым людям, может свидетельствовать о наличии патологии.

При оценке точности разграничения обследуемых групп по результатам лабораторного теста используется его диагностическая эффективность (дискриминирующая способность), которая зависит от соотношения диагностической (клинической) чувствительности и специфичности. Лабораторный тест может иметь множество пар чувствительности и специфичности и должен быть описан полным спектром их соотношений для установления точек разделения (уровней решений, диагностических порогов). Соотношение между чувствительностью и специфичностью теста, разбросы результатов которого в двух альтернативных группах обследуемых (здоровые и больные) взаимно перекрываются, зависит от критерия разделения этих групп. Смещение точки разделения в ту или иную сторону приводит к изменению соотношения чувствительности и специфичности в противоположном направлении.

Для установления точки разделения с учетом последствий ложных решений используется кривая оперативной характеристики (receiver operating characteristic, ROC-curve, receiver operating characteristic), т.е. кривая взаимной зависимости вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов (чувствительность и единица минус специфичность).

ROC-кривая является графическим представлением полного спектра чувствительности и специфичности, поскольку на ней могут быть отображены все возможные пары «чувствительность-специфичность» для конкретного теста. В каждом случае ROC-кривая отражает перекрытие между двумя распределениями путем нанесения на график величины «чувствительность» относительно «единица минус специфичность» в полном интервале точек разделения. Ось *Y* представляет собой чувствительность или частоту истинно положительных результатов. По оси *X* отмечается частота ложноположительных тестов (единица минус специфичность или 100 минус специфичность). (Иногда по оси *X* отмечают специфичность, а не единица минус специфичность). Поскольку частота истинно положительных и ложноположительных тестов может быть вычислена, исходя из результатов в двух группах (здоровые и больные) отдельно, ROC-кривая не зависит от распространенности заболевания.

В зависимости от точек разделения и степени их наложения ROC-кривая имеет разную форму и разное положение. Желательное соотношение между чувствительностью и специфичностью теста достигается выбором точки разделения. Наиболее четкое разграничение между больными и здоровыми обследуемыми достигается при использовании тестов, которые имеют характеристическую кривую результатов, сдвинутую в сторону левого верхнего угла графика.

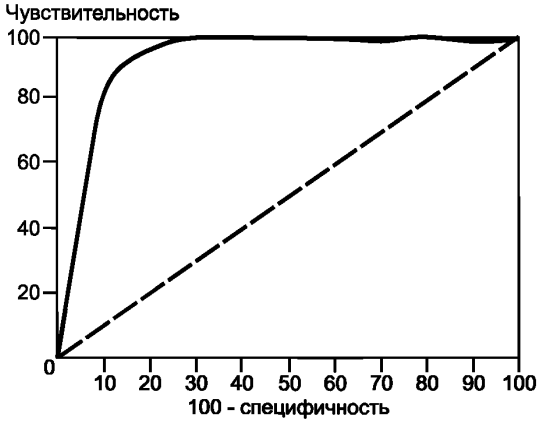


Рисунок 3 — ROC-кривая

Для идеального теста график проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных тестов составляет 100 % или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных равна 0 (идеальная специфичность). Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше диагностическая эффективность (точность) теста, и наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к прямой, проходящей под углом 45°, тем менее эффективно диагностическое исследование. Точки на такой диагонали соответствуют отсутствию диагностической эффективности.

Методом оценки ROC-кривых является оценка площади под кривыми. Теоретически площадь изменяется от 0 до 1,0, однако поскольку диагностически полезные тесты характеризуются кривой, расположенной выше положительной диагонали (на рисунке 3 диагональ обозначена пунктирной линией), то обычно говорят об изменениях от 0,5 (отсутствие диагностической эффективности теста) до 1,0 (максимальная эффективность теста). Эта оценка может быть получена непосредственно вычислением площади под многогранником, ограниченным справа и снизу осями координат и слева вверху — экспериментально полученными точками.

При визуальной оценке ROC-кривых (см. рисунок 4) расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о бóльшей диагностической эффективности соответствующего теста.

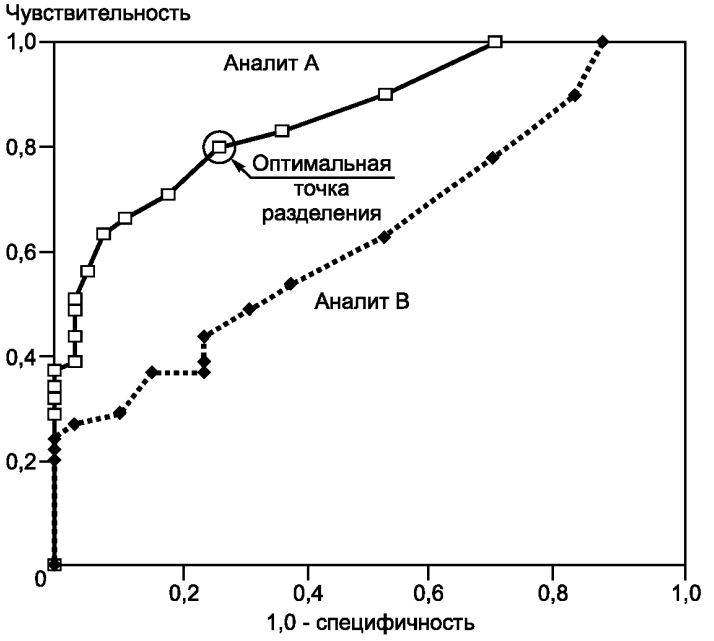


Рисунок 4 — Сравнительная оценка ROC-кривых двух аналитов

Приложение А
(рекомендуемое)

Правила установления референтных интервалов и пределов

А.1 Референтный интервал представляет собой ограниченный референтными пределам и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного аналита, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям. Референтные пределы в здоровой популяции определяются факторами межиндивидуальной биологической вариации при отношении аналитической и биологической вариации $S^2_{ан}/S^2_{биол} < 0,4$.

А.2 Исходным пунктом установления референтного интервала является решение о той доле ряда референтных значений (действительных значений результатов лабораторных исследований, полученных при обследовании референтных индивидуумов), которая должна составить референтный интервал. Обычно референтный интервал охватывает 95 % всех референтных значений результатов лабораторных исследований, полученных в референтной популяции, состоящей из референтных индивидуумов. В этом случае референтный интервал ограничивается двумя значениями (референтными пределами), между которыми располагается 95 % всех референтных значений, а по 2,5 % их с каждой стороны отбрасываются, то есть ряд значений референтного интервала расположен между 2,5 %-ным и 97,5 %-ным уровнями (процентилями) или 0,025 и 0,975 фрактилями.

А.3 Референтные индивидуумы — это лица, отобранные из здоровой популяции на основании критериев включения и исключения для формирования референтной популяции, референтные значения, полученные в которой используются для сравнения с индивидуумом, страдающим специфическим заболеванием.

А.4 Референтная популяция должна быть подобна по этническим, возрастным, половым признакам, насколько это возможно, обследуемым лицам, за исключением болезни, которую диагностируют. Она должна включать всех возможных референтных лиц, которые могут дать полный комплекс всех возможных референтных значений, относящихся к соответствующему аналиту. Для получения референтного распределения могут быть использованы следующие референтные группы:

- сам испытуемый индивид (свойственная ему патология, несколько данных);
- идентичные близнецы (свойственная им патология, несколько данных);
- амбулаторно отобранные индивиды без особенно определяемых признаков патологии (практически здоровые лица);
- госпитализированные отобранные больные без определенных признаков патологии;
- все госпитализированные больные;
- отобранные больные с определенными признаками одной болезни;
- отобранные индивиды из группы «лежачих» больных без определяемых признаков патологии.

А.5 Для наиболее эффективного клинического использования референтные интервалы и референтные пределы должны быть отнесены к различным субпопуляциям по этническим, возрастным (у пожилых пациентов многие лабораторные показатели могут отражать как процесс старения при сохранении здоровья, так и наличие хронического заболевания) или иным признакам (референтные пределы для беременных женщин должны быть отнесены к различным триместрам беременности; у пациентов, постоянно принимающих препараты, регулирующие нарушенные функции, должны быть специально для них установленные референтные пределы содержания соответствующих аналитов с учетом присутствия постоянно принимаемых лекарственных препаратов — гипотензивных, гормональных и т. п.).

А.6 Популяционные референтные интервалы могут быть:

- унивариантными (относящимися к определению одного аналита) и независящими от времени;
- мультивариантными, получаемыми комбинированной обработкой нескольких лабораторных показателей в одной и той же группе референтных индивидов;
- повременными, зависящими от времени взятия материала для исследования с учетом биоритмов (оценка ритмической вариабельности и расчет узких повременных референтных интервалов, используются адекватные математические методы).

А.7 Все входящие в референтную группу лица должны обследоваться с применением одного и того же аналитического метода, обладающего необходимой чувствительностью, специфичностью, стабильностью, хорошо откалиброванного и точно выполняемого лабораторным персоналом с соблюдением всех методических требований, при условии применения сертифицированных реагентов, метрологически поверенных измерительных приборов и систематического проведения контроля качества. Референтные пределы должны быть установлены применительно к используемым в данной лаборатории методам исследования.

А.8 Применение четких критериев отбора референтных групп, стандартизованных условий подготовки обследуемых лиц к проведению лабораторных тестов, единого надежного аналитического метода обеспечивает получение такого однородного пула результатов — референтных значений, которые могут служить надежной основой для расчета референтных интервалов.

А.9 Статистический метод расчета референтного интервала обусловлен характером распределения в ряду референтных значений: при наличии предварительного предположения о характере распределения данных применяются параметрические методы, при отсутствии предварительных допущений относительно распределения данных используются и непараметрические методы. При нормальном распределении референтных значений их ряд характеризуется среднеарифметическим значением ($\bar{X}$) и среднеквадратическим отклонением (S), последнее позволяет оценить разброс данных, то есть дисперсию. При нормальном распределении часть площади между — 1S и +1S охватывает 68,3 % всех варианс; от –2S до +2S включает 95,5 % всех варианс и от –3S до +3S — 99,7 %. Центральные 95 % находятся в пределах $\bar{\bar{X}} \pm 1{,}96$ S. Поэтому для получения 95 %-ного референтного интервала нужно найти среднее значение и две точки, соответствующие $\bar{\bar{X}} - 1{,}96$ S и $\bar{\bar{X}} + 1{,}96$ S. При этом 1 значение из 20 будет выходить за пределы референтного интервала. Для расчета точности определения границ референтного интервала могут быть определены их доверительные интервалы, то есть интервалы значений, в которых с той или другой вероятностью находится значение данного параметра. При применении параметрического метода Гаусса доверительный интервал рассчитывают с 90 %-ной вероятностью по формуле $A \pm 2{,}81S/\sqrt{n}$ (A — значение границы референтного интервала (нижней или верхней)).

Проверка совпадения полученного распределения с нормальным может быть проведена графически путем построения гистограммы. При этом оценивается наличие асимметрии, то есть увеличение частоты значений в левой (положительная асимметрия) или правой (отрицательная асимметрия) половине ряда. Одним из способов оценки распределения является выявление эксцессов по характеру пиков. Слишком острый пик называют положительным эксцессом, слишком плоский — отрицательным. Наличие двух пиков свидетельствует о бимодальности распределения, отражающей скорее всего недостаточно однородный состав референтной группы (по полу, возрасту, физиологическому состоянию и т.д.). В качестве математических методов оценки характера распределения могут быть применены: статистический тест Lilliefors — адаптированный тест Колмогорова-Смирнова, тест хи-квадрат. Возможно также математическое преобразование распределения путем замены полученных значений их логарифмами.

При расчете референтных интервалов для аналитов, которым свойственны распределения значений в референтных группах здоровых людей, отличающиеся от нормального распределения, применяют непараметрические методы, в частности, ранговый метод. При использовании этого метода все результаты исследований располагают по порядку увеличения их числовых значений, каждому значению присваивают номер от единицы до номера n, соответствующего числу вошедших в ряд значений. Значение нижней границы 95 %-ного референтного интервала, то есть 2,5 процентиль или иначе 0,025 фрактиль, соответствует значению, порядковый номер которого вычисляют по формуле

$$r = 0{,}025(n + 1),$$

где r — порядковое место (ранг) значения;

n — численность группы.

Соответственно, значение верхней границы 95 %-ного референтного интервала — 97,5 процентиль или 0,975 фрактиль — равно значению, порядковый номер которого $0{,}975(n + 1)$. Доверительные интервалы для верхней и нижней границ референтного интервала определяют по специальным таблицам. Пользуясь такой таблицей, можно определить минимальную численность обследуемой группы с 90 %-ным доверительным интервалом – она должна быть не меньше 120 человек. Поскольку биологическая вариация аналитов может быть довольно велика, численность референтных групп должна быть большей.

При обследовании референтной группы значения отдельных результатов могут оказаться в стороне от основной массы числовых значений. Такие результаты называют «выпадающими из ряда» («outliers»). Для проверки, действительно ли данное значение выпадает из ряда, применяется критерий: самое большое или самое маленькое значение может быть отброшено, если расстояние между ним и ближайшим в ряду значением превышает $^1/_3$ всего ряда значений.

А.10 Значительная часть лабораторий не имеет возможности самостоятельно установить референтные пределы для всех исследуемых в ней аналитов и обращается к сведениям, публикуемым в руководствах и справочниках. При использовании в исследованиях готовых наборов реагентов применяют референтные пределы, установленные изготовителем этих наборов, при условии гарантированного соблюдения правил формирования референтной популяции и установления референтных пределов. Однако прежде, чем ориентироваться на литературные или сообщаемые производителем набора реагентов референтные пределы, должна быть проведена сравнительная оценка характеристик правильности и воспроизводимости метода, использованного для установления референтных пределов, и метода, обычно используемого в лаборатории. На основе такого сравнения значения референтных пределов могут быть откорректированы. Возможны следующие способы оценки референтных пределов перед их использованием в лаборатории.

А.11 Документированное сравнение всех факторов, которые могут влиять на референтный интервал, — эндогенных, экзогенных, этнических, генетических, лабораторных (аналитических), статистических — между собственной лабораторией и источником референтного интервала.

А.12 Тщательный отбор и обследование небольшой референтной группы (порядка 20 человек), исключение «выходящих из ряда» значений на основе критерия Reed's ($^1/_3$ ряда) и пополнении группы вновь до 20 человек. Если

при этом не больше двух значений окажется за пределами референтного интервала, он может быть принят лабораторией. Если за пределами интервала окажется три и более значений, процедура может быть повторно проведена с другой группой из 20 человек. Если в этой группе за пределами интервала окажется не более двух значений, интервал приемлем в качестве референтного.

А.13 Обследование сокращенной референтной группы из 60 человек; сравнение среднеарифметических и среднеквадратичных отклонений опытного интервала и предлагаемого для использования.

А.14 При наличии в лаборатории уверенности в высокой аналитической надежности используемого метода, переходя к новой технологии или новому прибору, можно применить следующее уравнение линейной регрессии:

Новый результат = старый результат, умноженный на коэффициент + интерсепт.

Перенос референтных пределов в данную лабораторию из другой может быть облегчен использованием идентичных калибраторов.

Референтные интервалы и их пределы, сочетающиеся с подтвержденным нормальным состоянием здоровья данного индивидуума или группы заведомо здоровых лиц одного пола, возрастной группы и т.д., используются для отнесения определенного у данного больного значения результата лабораторного исследования к нормальному или патологическому диапазону значений. Обычно наблюдаемые значения сообщаются в клинику в сопоставлении с верхним или нижним референтным пределами. При этом следует учитывать степень взаимного перекрывания распределений значений данного аналита у здоровых лиц и у страдающих определенной болезнью и используемую в данном случае отсечную точку. Наблюдаемое значение может также характеризоваться его положением в референтном распределении Z либо как низкое, среднее, высокое, либо по отношению к средней и среднеквадратичному отклонению по формуле

$$Z = (x_i - \bar{X})/s, \qquad (A.1)$$

где $\bar{X}$ — среднеарифметическое значение;

x_i — наблюдаемая величина.

Для более точной характеристики определяемого значения можно использовать не только процентили 2,5 и 97,5, но и 5,10, 75, 80, 85. Расчет процентильной оценки какого-либо значения результата исследования возможен с использованием уравнения регрессии, что может обеспечить более стабильные результаты и возможность получения всех желаемых процентилей.

Референтные пределы, установленные в группе лиц, страдающих подтвержденным другими способами определенным видом патологии, могут применяться для выявления соответствующей формы болезни.

Приложение Б
(справочное)

Математические основы расчетов для обнаружения патологических отклонений значений аналитов

Поскольку значения содержания аналита в образцах биологического материала, полученных как от здоровых, так и от больных людей, являются вследствие влияния факторов вариации не постоянными, а переменными, распределения значений от здоровых и больных людей частично взаимно накладываются друг на друга, и для разграничения состояния здоровья и патологии по данным лабораторных исследований привлекается математический аппарат.

Для расчета вероятности обнаружения отклонения значения аналита от присущего состоянию здоровья уровня ($P(A_k/X_j^I)$), равно как и для дифференциации между различными формами патологии, допускается использовать формулу, вытекающую из решения теоремы обратной вероятности (теоремы гипотез), предложенного Байесом в 1763 г.,

$$P(A_k/X_j^I) = \frac{P(A_k)\cdot P(X_j^i/A_k)}{P(X_j^I)}, \qquad (Б.1)$$

где $P(A_k)$ — априорная вероятность каждой болезни в группе;

$P(X_j^I/A_k)$ — условная частота всех симптомов (применительно к лабораторной диагностике — патологических значений аналитов) при каждой из болезней;

A_k; X_j^I — априорная вероятность симптома.

На практике удобнее пользоваться не априорной вероятностью патологического отклонения аналита, а полученным при ее изучении значением, которое относительно устойчиво и выражается формулой полной вероятности симптома

$$P(X_j^I) = \Sigma_k P(A_k)\cdot P(X_j^I/A_k). \qquad (Б.2)$$

После преобразования полная формула Байеса принимает вид:

$$P(A_k/X_j^I) = \frac{P(A_k)\cdot P(X_j^I/A_k)}{\Sigma_k P(A_k)\cdot P(X_j^I/A_k)}. \qquad (Б.3)$$

На основе этих математических зависимостей может быть рассчитана вероятность наличия патологии, в том числе и на фоне других форм патологии, если у пациента обнаружены патологические отклонения содержания одного или нескольких аналитов и известна вероятность патологии в данной группе обследованных или частота присутствия патологического отклонения аналита при определенной форме патологии (болезни).

Процесс накопления информации относительно частоты лабораторных симптомов при различных заболеваниях состоит в умножении отношений вероятностей, что позволяет заменить его сложением логарифмов. Логарифм отношения вероятностей патологических отклонений результатов лабораторного теста при двух формах патологии назван диагностическим коэффициентом (ДК) лабораторного теста:

$$\text{ДК} = 100\ \log \frac{P(X_j^I/A_k)}{P(X_j^I/A_2)}, \qquad (Б.4)$$

где $P(X_j^I/A_k)$ — условная частота патологического отклонения значения аналита при болезни A_k;

$P(X_j^I/A_2)$ — условная частота патологического отклонения значения аналита при болезни A_2;

100 log — логарифм с двумя знаками после запятой.

При малой точности определения отношений вероятностей – может быть использован логарифм с одним знаком после запятой 10 log.

УДК 61:003:054:006.354 ОКС 11.020 Р20

Ключевые слова: технологии лабораторные клинические, клиническая информативность лабораторных исследований, референтные пределы значений содержания аналитов, диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность

Редактор *Л.В. Коретникова*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 05.06.2009. Подписано в печать 31.07.2009. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 1,90. Тираж 126 экз. Зак. 464.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru