



**Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУН ИТ ФМБА России)**



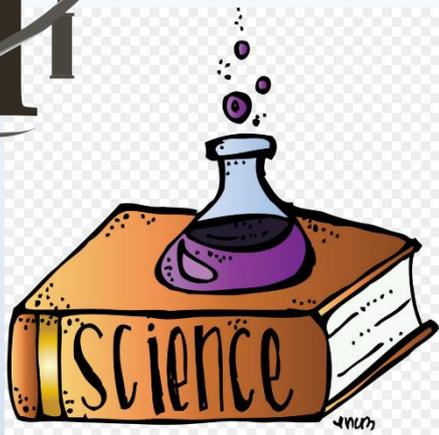
Перспективы использования ассоциированных со здоровьем референсных интервалов для проведения токсикологических исследований

**К.м.н. А. Б. Верведа (докладчик), А.В. Бельская,
к.м.н. Ю.Б. Вихарев, А.В. Шульц**



ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ



Наука - рациональный способ познания мира, основанный на проверяемости и *доказательности*

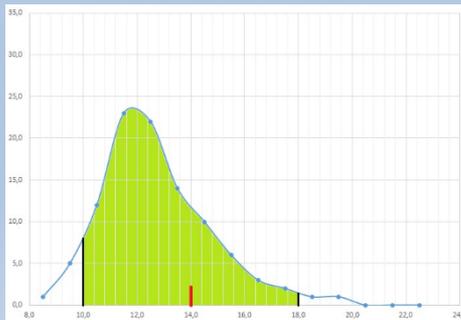
ПРАКТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ



Доказательная медицина не является новой наукой - это *новая технология сбора, анализа и интерпретации* научной информации для использования в интересах больных

КОНЦЕПЦИЯ РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

Установление и использование релевантных данных для *интерпретации* медицинских наблюдений





Использование референсных интервалов



Принятию от 60 до 80 % медицинских решений *случаев способствует* использование данных лабораторных исследований с учетом референсных интервалов (РИ)

Источники сведений о РИ в клинической лаборатории:

- 90 % – инструкции к набору реагентов;
- 7 % – различные источники литературы;
- 3 % – устанавливают РИ самостоятельно (ГОСТ Р ИСО 15189-2015).



Цель исследования

Обоснование перспективных направлений использования ассоциированных со здоровьем референсных интервалов для проведения токсикологических экспериментальных исследований на лабораторных животных



Концепция референсных значений как альтернатива концепции «норма»

Несовершенство концепции нормальных значений:

- относительность понятия «здоровье» не позволяет разработать абсолютные критерии для отбора здоровых («нормальных») индивидов;
- понятие «норма» ассоциируется с понятием «нормальное (Гауссово) распределение», хотя значительная часть биометрических признаков, например, лабораторные показатели, распределены логнормально;
- с позиций понятия «норма» практически невозможно описать состояние здоровья больных лиц;
- недостаточное количество методических разработок по установлению нормальных значений.

Основные характеристики референсных значений

Термин «референсные значения» (РЗ) не должен приравниваться к термину «нормальные значения».

Для обозначения РЗ (РИ), полученных от здоровых индивидов, рекомендуется использовать термин «ассоциированные (соотнесенные) со здоровьем референсные значения (референсные интервалы).

Референсные значения могут быть определены для индивидов с различным состоянием здоровья, включая больных.

РИ предназначен быть зеркалом популяции и не может служить критерием суждения о здоровье или патологии, учитывая, что состояние здоровья характеризует не один признак, а множество различных параметров.



Этапы формирования РИ

Требования к
популяции

- **Генеральная совокупность**

Критерии
отбора

- **Референсная популяция** (цель, особенности индивидов, количество (требования стратификации, возможности отбора) и методы статистической обработки)

Первичные
данные

- **Референсная выборка:** РефИнд_1 (**референсный индивид**), РефИнд_2, ..., РефИнд_n

Верифици-
рованные
значения

- **Референсные значения**

Анализ

- **Референсное распределение**

95%
диапазон

- **Референсные пределы** и ассоциированный со здоровьем референсный интервал



Критерии включения/исключения референсных индивидов

Критерий	Категория	Пример
<u>Критерии включения</u>		
Биологический	Возраст	Новорожденный, неполовозрелый, половозрелый
	Пол	Самец, самка, кастрированное
	Порода	Кролик Новозеландский белый, Шиншилла
	Линия	Мыши линий BALB/c, NOD
	Поставщик	Животные из различных питомников
Клинический	Анамнез	Отсутствие признаков болезни в течение 2 недель
	Профилактические мероприятия	Вакцинация, рутинная дегельминтизация
	Состояние здоровья	Результаты физикального обследования
	Инструментальные и лабораторные исследования	Результаты рутинных гематологических, биохимических исследований
Географический	Местоположение	Прибрежный, умеренный, горный климат, конкретный регион
	Внешние условия	Температурный режим
<u>Критерии исключения</u>		
Биологический	Метаболические	Голодание, интенсивные физические нагрузки, высокий уровень стресса
	Повреждение тканей	Последствия травматических или химических воздействий
Физиологический	-	Заболевание, лактация, беременность
Лекарственный	-	Прием гормонов, стимуляторов роста



Недостатки основных методов установления РИ

Прямой метод

- сложности при наборе необходимого количества референсных индивидов, особенно относящихся к специфическим группам (крайние возрастные категории, беременность т.д.);
- получение РИ не для всех категорий индивидов, относящихся к обслуживаемой популяции;
- финансовые издержки и временные затраты на проведение не связанных с повседневной деятельностью процедур установления РИ

Непрямой метод

- относительная неполнота информации о характеристиках индивидов в сравнении с целенаправленно рекрутируемыми индивидами;
- сложность реализации единых подходов к стандартизации преаналитических и аналитических процедур, проходивших в различные временные промежутки;
- возможность исключения индивидов, относящихся к «нездоровой» популяции, преимущественно за счет статистических методов



Порядок статистического анализа

Визуальная оценка распределения

Характер распределения

Выбросы (предварительно)



Выявление выпадающих значений (ГОСТ Р ИСО 16269-4-2017)

Параметрические методы
(Диксон-Рида, Титъена-Мура)

Непараметрические
(нормализующая трансформация,
«Ящик с усами»)



Расчет пределов РИ

(двусторонний, верхний или нижний)

Параметрический
метод ($M \pm 1,96 SD$)

Непараметрический метод
(2,5 и 97,5 процентиля)

Робастный
метод

Влияние размера и распределения выборки на процедуру установления РИ

Размер выборки	Распределение данных	Статистический метод
≥ 120	Не оценивается	Непараметрический с 90 % доверительным интервалом (ДИ)* для референсных пределов
$40 \leq x < 120$	Нормальное (Гауссово)	Робастный с 90 % ДИ для референсных пределов Параметрический с 90 % ДИ для референсных пределов
	Ненормальное	Робастный с 90 % ДИ для референсных пределов (предпочтительно) Непараметрический
$20 \leq x < 40$	Нормальное (Гауссово)	Параметрический с 90 % ДИ для референсных пределов
	Ненормальное	Робастный с 90 % ДИ для референсных пределов
$10 \leq x < 20$	Не применимо	РИ не рассчитывают
< 10	Не применимо	Не репортируют референсные значения

* - Ширина ДИ не более 0,2 ширины РИ



Основные направления адаптации концепции референтных значений в сфере экспериментальной токсикологии

1. Использование применяемых в клинической лабораторной диагностике и ветеринарии подходов к установлению РИ.
2. Применение прямого и непрямого способов формирования референсных популяций в научной организации для формирования баз данных РИ.
3. Разработка СОП по установлению РИ с критериями отбора, учитывающие особенности работы с экспериментальными животными в научной организации.

Основные направления адаптации концепции РИ в экспериментальной токсикологии

4. Разработка шкал (бальной оценки), позволяющих преобразовать номинальные переменные (качественная оценка клинического статуса и микроскопической картины) в категориальные переменные с установлением одностороннего предела для здоровых животных.

5. Поэтапная разработка специализированной нормативно-методической документации по установлению РИ, учитывающей специфику проведения исследований на лабораторных животных.

6. Принятие единого методического подхода к формированию РИ для создания научно обоснованной верифицированной обобщенной базы референсных значений биометрических признаков.



Перспективные направления использования референсных интервалов в экспериментальной токсикологии

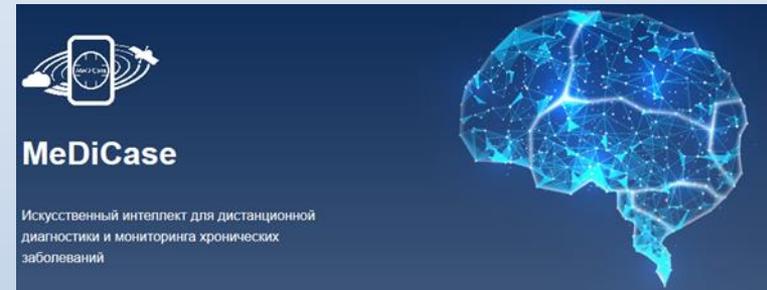
1. Скрининговый диагностический метод для последующего проведения углубленных исследований при выявлении отклонений отдельных показателей.
2. Обоснованная интерпретация выявленных значимых различий между исследуемыми группами по отдельным органам и системам.
3. Предварительный отбор животных перед началом экспериментальных исследований.



Перспективные направления использования референсных интервалов в экспериментальной токсикологии

4. Составная часть системы поддержки принятия решений

«MeDiCase» - система доврачебной диагностики заболеваний



«Webiomed» – сервис для автоматической оценки показателей здоровья пациента



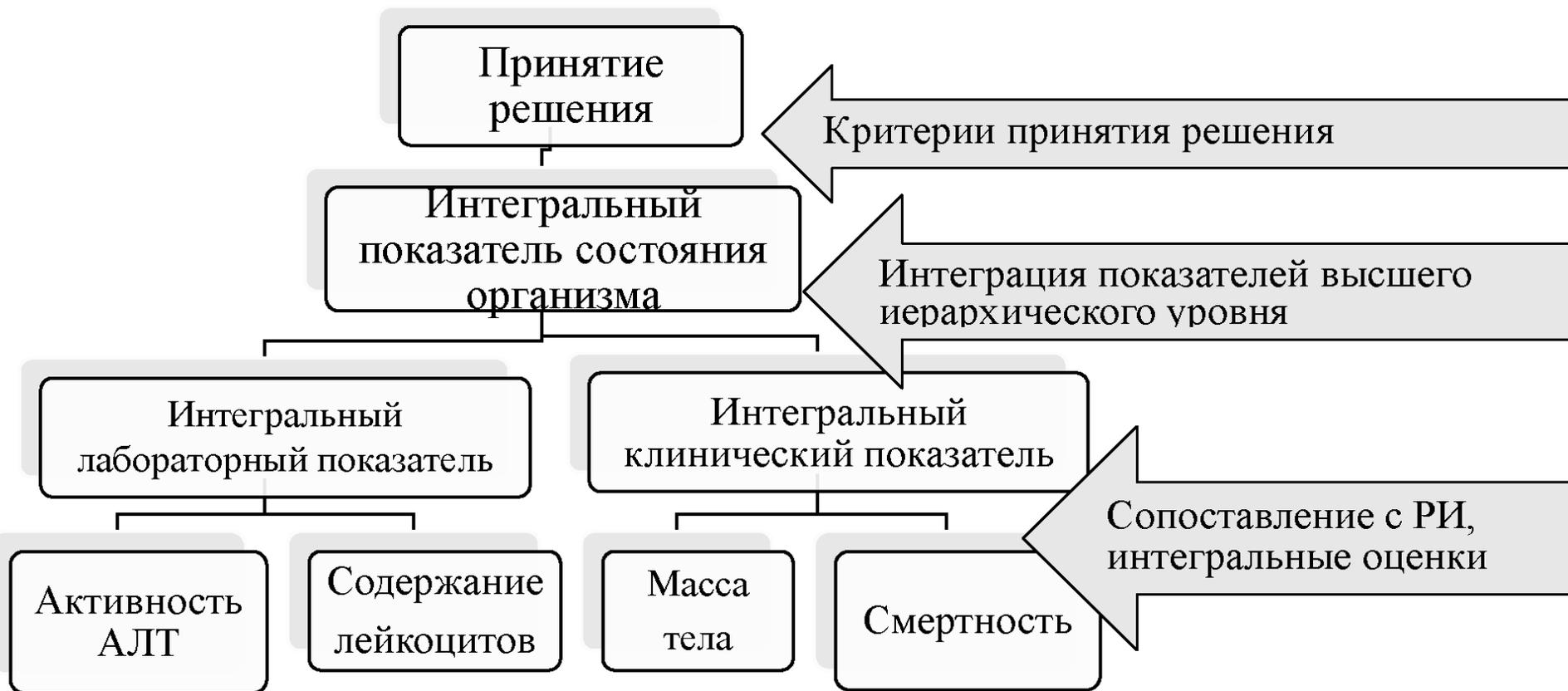
«Решения семейства xGen» - система диагностики заболеваний





Перспективные направления использования референсных интервалов в экспериментальной токсикологии

Общий порядок принятия решений при проведении токсикологических исследований





Научная и практическая значимость формируемая баз данных РИ

1. Создание платформы для интегральной количественной оценки результатов токсикологических экспериментов.
2. Повышение качества интерпретации выявленных различий между исследуемыми группами животных по отдельным органам и системам.
3. Снижение затрат на проведение экспериментов путем априорного определения соответствия животного критериям отбора.



Спасибо за внимание!