

МЕТОДИКА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Разработан метод, позволяющий проводить интерпретацию лабораторных показателей функциональной активности щитовидной железы вне зависимости от используемых в работе диагностических наборов и оборудования. Суть предлагаемого метода заключается в том, что каждый результат оценивается с точки зрения его принадлежности к интервалу нормальных, либо патологических значений. Эта принадлежность характеризуется количественно критерием принадлежности (М). Значение, в максимальной степени соответствующее норме, оценивается как 1,0. Любое отклонение результата анализа как в сторону его увеличения, так и в сторону снижения, ведет к уменьшению критерия принадлежности к норме. Положительные значения критерия принадлежности соответствуют интервалу нормальных значений (интервал критерия принадлежности от 0 до 1,0), переход в зону отрицательных значений характерен для патологии.

Ключевые слова: критерий принадлежности, щитовидная железа, интерпретация результата, диагностические наборы

Введение

В практической работе врача, занимающегося диагностикой и лечением патологии щитовидной железы объективно возникают вопросы, связанные с интерпретацией лабораторных показателей для определения ее функциональной активности, что требует дополнительных затрат рабочего времени.

Известны способы оценки функциональной активности щитовидной железы при помощи алгоритмов, реализуемых радиоиммунными методами исследования, либо методами иммуноферментного анализа. Суть способов первичной оценки функционального состояния при помощи алгоритмов состоит в установлении состояний эутиреоза, гипотиреоза и гипертиреоза. Способ обеспечивает проведение, на основании последовательной реализации алгоритмов, динамического контроля за проводимым лечением у больных с тиреоидной патологией. Обеспечение контроля за эффективностью лечения является наиболее частой задачей в лабораторной практике [1, 2].

Недостатком способов является:

- отсутствие единых лабораторных норм для исследуемых показателей при

работе с диагностическими наборами различных фирм-производителей. Кроме того, инструкции по выполнению методик предписывают установление собственных норм в каждой лаборатории, что неизменно приводит к более или менее выраженным различиям интервалов нормальных значений даже при использовании реагентов одной фирмы производителя;

- полученные результаты не могут быть оценены строго количественно на степень их принадлежности к норме или патологии. Эта оценка в значительной степени происходит на уровне врачебной интуиции;

- в такой ситуации проведение ретроспективного анализа функционального состояния щитовидной железы и сопоставление результатов, полученных в разных лабораториях, превращаются для врача в сложную задачу, что может существенно повлиять на эффективность и качество проводимой терапии.

Кроме того, применяемый способ не дает возможности проводить интегральную оценку показателей, входящих в алгоритм.

Известен способ диагностики тиреоидной дисфункции и оценки эффективно-

$$IE = \sqrt{\left(\frac{TТГ - \langle TТГ \rangle}{\sigma_{TТГ}}\right)^2 + \left(\frac{св.Т_4 - \langle св.Т_4 \rangle}{\sigma_{св.Т_4}}\right)^2 + \left(\frac{ОХС - \langle ОХС \rangle}{\sigma_{ОХС}}\right)^2 + \left(\frac{\betaЛП - \langle \betaЛП \rangle}{\sigma_{\betaЛП}}\right)^2}, \quad (1)$$

сти проводимого лечения, включающий анализ нескольких изменяющихся во времени биохимических показателей крови, а оценку осуществляют в результате установления характера изменений во времени безразмерного интегрального биохимического показателя IE, рассчитываемого по формуле, (1):

где (ТТГ), (св.Т₄), (ОХС), и (βЛП) – середины нормативных интервалов изменения концентраций в крови соответственно тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄), общего холестерина (ОХС) и β-липопротеидов (β-ЛП), а αТТГ, α св.Т₄, αОХС, α βЛП-четвертые части соответствующих интервалов и оценивают функцию щитовидной железы и эффективность проводимой терапии до и после лечения по динамике интегрального биохимического показателя IE: если с течением времени показатель IE увеличивается, то функциональная активность щитовидной железы ухудшается и лечение не эффективно, а если IE уменьшается, то функция щитовидной железы улучшается и лечение эффективно [3].

Недостатки указанного способа:

- отсутствие возможности использования различных диагностических наборов;
- способ не позволяет выявить ранние доклинические стадии тиреоидной дисфункции;
- способ малоинформативен в диагностике аутоиммунных процессов в щитовидной железе – отсутствия показателей антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в рассчитываемой формуле;
- способ не позволяет количественно определить стадии субклинического гипер- и гипотиреоза.

В соответствии с вышеизложенным **целью** работы явилось повышение объективности оценки функционального состояния щитовидной железы с использованием комплексной оценки принадлежности по-

лученных результатов о норме или патологии и интегральной оценки показателей, входящих в алгоритм исследования.

Материал и методы исследования

В работе использованы персональный компьютер, иммунофлуорисцентный анализатор AutoLumat LB 953 (Германия), иммуноферментный анализатор AxSYM (США), а также диагностические наборы производства BRAHMS (Германия) и ABBOTT (США).

Иммунохимически и/или методом радиоиммунного анализа определялся ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, анти-ТГ.

Сущность предлагаемого метода заключается в том, что каждый результат оценивается с точки зрения его принадлежности к интервалу нормальных либо патологических значений [4, 5]. Эта принадлежность характеризуется количественно критерием принадлежности (М). Значение в максимальной степени соответствующее норме, оценивалось как 1,0. Любое отклонение результата анализа как в сторону его увеличения, так и в сторону снижения ведет к уменьшению критерия принадлежности норме. Положительные значения критерия принадлежности соответствуют интервалу нормальных значений (интервал критерия принадлежности от 0 до 1,0), переход в зону отрицательных значений характерен для патологии. Степень выраженности патологии, как и степень принадлежности к гарантированной норме, характеризуется количественно.

Полное соответствие норме, так называемая «гарантированная норма», оценивается в 1,0. Если в алгоритме использованы 4 показателя и они имеют равное клинко-диагностическое значение, то удельный вес каждого критерия соответствия результата анализа пациента (М) составит 0,25. Значения принадлежности каждого результата, входящего в алгоритм, должны быть умножены на 0,25 и затем суммированы.

Расчет критерия принадлежности проводился при помощи электронных таблиц Excel.

Результаты исследования

Расчет критерия принадлежности состоял из следующих этапов:

1. Установление в лаборатории собственной нормы для каждого показателя на основании данных, полученных при лабораторном обследовании клинически здоровых лиц;

2. Построение графиков изменения критерия M , соответствующего норме и патологии. Выведение математических формул для его расчета.

На основании сравнения с референсным интервалом нормальных значений, установленных для данного метода в лаборатории по обычной процедуре, дается точная количественная характеристика принадлежности полученного результата к норме или патологии.

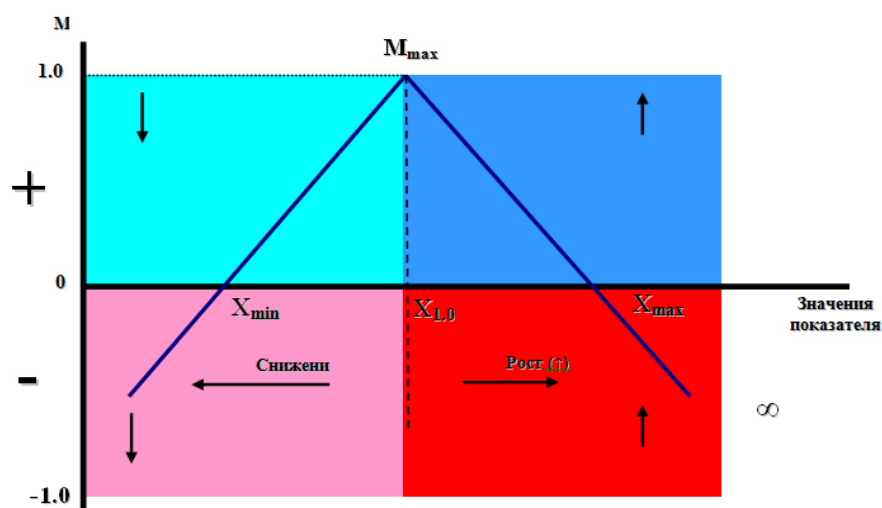
При проведении сравнения используется график функции изменения показателя и получение на его основании формулы расчета.

Максимальная принадлежность показателя к норме оценивается как 1,0, патологические результаты имеют отрицательные значения.

График соответствия для ТТГ и сТ4 для которых возможно изменение показателя как в сторону увеличения, так и в сторону его снижения (симметричное распределение), представлен ниже (рисунок 1).

На оси абсцисс графика выделен интервал нормальных значений показателя, ограниченный точками X_{\min} и X_{\max} . Среднее значение этого интервала $X_{1,0}$ имеет максимальный критерий принадлежности к норме ($M=1,0$ по оси ординат). Все другие значения в интервале от X_{\min} до X_{\max} соответствуют нормальным значениям показателя, однако степень их принадлежности к норме меньше 1,0. При переходе графика в точках X_{\min} и X_{\max} в зону отрицательных значений по оси ординат показателя, которые принадлежат к этой области по оси абсцисс, соответствуют патологии и имеют отрицательные значения.

Для расчета критерия принадлежности результатов анализа ТТГ, сТ4, имею-



M - критерий соответствия показателя норме (+) или патологии (-);

X_{\min} - нижняя граница нормы показателя;

$X_{1,0}$ - значение показателя максимально соответствующего норме ($M_{\max}=1,0$);

X_{\max} - верхняя граница нормы показателя;

↓ - зона значений ниже $X_{1,0}$;

↑ - зона значений выше $X_{1,0}$;

(+) - зона нормальных значений показателя;

(-) - зона патологических значений показателя.

Рисунок 1 – График соответствия для (ТТГ) и (сТ4)

щих симметричное распределение, используются две формулы:

1. Формула для расчета критерия принадлежности показателя, отличающегося от M в сторону снижения:

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{patient}} - X_{\text{min}}) / (X_{1,0} - X_{\text{min}}),$$

где M_{patient} – критерий соответствия результата пациента норме/патологии;

X_{patient} – результат, полученный при анализе пробы;

$X_{1,0}$ – среднее значение диапазона нормальных значений показателя.

За $X_{1,0}$ по согласованию с экспертами может быть принято значение моды или медианы нормального показателя, либо любое его другое значение, по мнению экспертов максимально соответствующее норме.

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности результата анализа пациента (X_{patient}) и нижней границы нормы показателя (X_{min}) к разности среднего значения интервала нормы ($X_{1,0}$) и нижней границы нормы (X_{min}).

2. Формула для расчета критерия принадлежности показателя, отличающегося от M в сторону увеличения:

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{max}} - X_{\text{patient}}) / (X_{\text{max}} - X_{1,0}),$$

где M_{patient} – критерий соответствия результата пациента норме/патологии;

X_{patient} – результат, полученный при анализе пробы;

$X_{1,0}$ – среднее значение диапазона нормальных значений показателя.

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности верхней границы нормы показателя (X_{max}) и результата анализа пациента (X_{patient}) к разности верхней границы нормы

показателя (X_{max}) и среднего значения интервала нормы ($X_{1,0}$).

График соответствия для анти-ТПО, анти-ТГ, для которых возможно изменение только в сторону увеличения (несимметричное распределение), представлен на рис. 2.

На оси абсцисс графика выделен интервал нормальных значений показателя, ограниченный точками $X_{1,0}$ и X_{max} , так как максимальной принадлежности к норме соответствует полное отсутствие антител. При этом $X_{\text{min}} = X_{1,0}$ и имеет критерий принадлежности к норме $M = 1,0$.

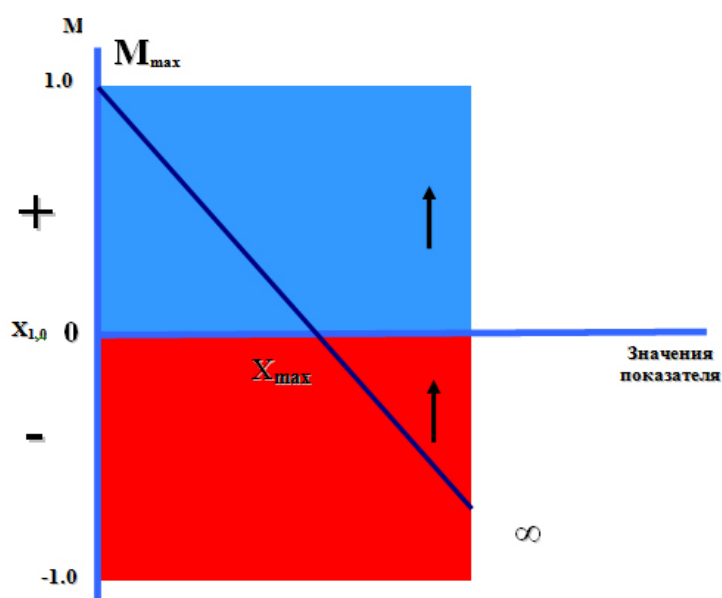
Далее проводится расчет критерия соответствия результата проведенного исследования пациента по формуле.

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{max}} - X_{\text{patient}}) / X_{\text{max}},$$

где M_{patient} – критерий соответствия результата пациента норме/патологии;

X_{patient} – результат, полученный при анализе пробы;

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности верхней границы нормы показателя



M – критерий соответствия показателя норме (+) или патологии (-);

X_{max} – верхняя граница нормы показателя;

↑ – зона значений выше $X_{1,0}$;

(+) – зона нормальных значений показателя;

(-) – зона патологических значений показателя;

Рисунок 2 – График соответствия для анти-ТПО, анти-ТГ

теля (X_{\max}) и результата анализа пациента (X_{patient}) к верхней границе нормы показателя (X_{\max}).

Интегральная оценка принадлежности всех результатов, входящих в алгоритм исследования (конstellации тестов), проводится на основании принадлежности результатов отдельных тестов к норме или к патологии.

Полное соответствие норме, так называемая «гарантированная норма», оценивается в 1,0. Если в алгоритме использованы 4 показателя и они имеют равное клиничко-диагностическое значение, то удельный вес каждого критерия соответствия результата анализа пациента (М) составит 0,25. Значение принадлежности каждого результата, входящего в алгоритм, должны быть умножены на 0,25 и затем суммированы.

По мнению экспертов, в соответствие с клиничко-диагностическим значением показателя в определении принадлежности к норме или патологии их доля может быть увеличена или уменьшена, но их сумма в норме всегда должна быть равна 1,0.

В случае выхода одного или нескольких параметров из пределов нормы рассчитывается степень выраженности патологического процесса. Для этого каждое значение М параметра, находящегося в зоне патологических, отрицательных значений, умножается на коэффициент, соответствующий его удельному весу в норме. Затем результаты суммируются. Отдельные тесты, имеющие значения, находящиеся в пределах нормы оцениваются как 0.

Клинические примеры:

Пример расчета принадлежности М в норме:

Результаты анализа больного Р. (диагностический набор АВБОТТ АхSYM):

ТТГ – 4,0 $\mu\text{U/ml}$;

сТ4 – 0,72 $\mu\text{U/ml}$;

Анти-ТПО – 30,0 $\mu\text{U/ml}$;

Анти-ТГ – 105,0 $\mu\text{U/ml}$;

$$M_{\text{ТТГ}} = (4,06-4,0)/(4,06-2,33) = 0,06/1,73 = 0,035;$$

$$M_{\text{сТ4}} = (0,72-0,71)/(1,28-0,71) = 0,01/0,57 = 0,018;$$

$$M_{\text{анти-ТПО}} = (31-30)/31 = 1/31 = 0,032;$$

$$M_{\text{анти-ТГ}} = (107-105)/107 = 2/107 = 0,019.$$

Расчет критерия принадлежности М по приведенным выше формулам:

Интегральный показатель принадлежности к патологии ($\sum M$) при равном удельном весе клиничко-диагностического значения четырех тестов соответственно составляет:

$$\text{- удельный вес } M_{\text{ТТГ}} = 0,035 \times 0,25 = 0,009;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{сТ4}} = 0,018 \times 0,25 = 0,005;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{анти-ТПО}} = 0,032 \times 0,25 = 0,008;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{анти-ТГ}} = 0,019 \times 0,25 = 0,005;$$

$$\text{- } \sum M = 0,009 + 0,005 + 0,008 + 0,005 = 0,027.$$

Заключение

Значение ТТГ = 4,0 $\mu\text{U/ml}$ близко к верхней границе нормы (норма – 0,6-4,06 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 2,33 $\mu\text{U/ml}$) и имеет невысокое положительное значение критерия М=0,035.

Значение сТ4 = 0,72 $\mu\text{U/ml}$ близко к нижней границе нормы (норма – 0,71-1,85 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 1,28 $\mu\text{U/ml}$) и имеет невысокое положительное значение критерия М=0,018.

Значение анти-ТПО = 30,0 $\mu\text{U/ml}$ приближается к верхней границе нормы (норма 0-31 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 0) и имеет слабо выраженное положительное значение М = 0,032.

Значение анти-ТГ = 105,0 $\mu\text{U/ml}$ приближается к верхней границе нормы (норма 0-107 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 0) и имеет слабо выраженное положительное значение М = 0,019.

Интегральный показатель принадлежности результатов анализов имеет невысокое положительное значение, что с учетом характера изменений может трактоваться как тенденция к гипотиреозу.

Пример расчета критерия принадлежности М в патологии:

Результаты анализа больного В. (диагностический набор АВБОТТ АхSYM):

ТТГ – 38,0 $\mu\text{U/ml}$;

сТ4 – 0,65 $\mu\text{U/ml}$;

Анти-ТПО – 30,0 $\mu\text{U/ml}$;

Анти-ТГ – 143,0 $\mu\text{U/ml}$,

Расчет критерия принадлежности М по приведенным выше формулам:

$$M_{\text{ТТГ}} = (4,06-38,0)/(4,06-2,33) = -33,94/1,73 = -19,62$$

$$M_{\text{сТ4}} = (0,65-0,71)/(1,28-0,71) = -0,06/0,57 = -0,105$$

$$M_{\text{анти-ТПО}} = (31-30)/31 = 1/31 = 0,03$$

$$M_{\text{анти-ТГ}} = (107-143)/107 = -36/107 = -0,34$$

Интегральный показатель принадлежности к патологии (ΣM) при равном удельном весе клинико-диагностического значения четырех тестов соответственно составляет:

$$\text{- удельный вес } M_{\text{ТТГ}} = -19,62 \times 0,25 = -4,905;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{сТ4}} = -0,105 \times 0,25 = -0,026;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{анти-ТПО}} \text{ находится в пределах нормы } - 0;$$

$$\text{- удельный вес } M_{\text{анти-ТГ}} = -0,34 \times 0,25 = -0,085;$$

$$\text{- } \Sigma M = -4,905 + (-0,026) + 0 + (-0,085) = -5,016.$$

Заключение

Значение ТТГ = 38,0 $\mu\text{U/ml}$ значительно превышает границы нормы (норма – 0,6-4,06 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 2,33 $\mu\text{U/ml}$) и имеет выраженное отрицательное значение критерия М = -19,62.

Значение сТ4 = 0,65 $\mu\text{U/ml}$ снижено (норма – 0,71-1,85 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 1,28 $\mu\text{U/ml}$) и имеет отрицательное значение критерия М = - 0,105.

Значение анти-ТПО = 30,0 $\mu\text{U/ml}$ приближается к верхней границе нормы (норма 0-31 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответ-

ствия норме – 0) и имеет слабо выраженное положительное значение М = 0,03.

Значение анти-ТГ = 143,0 $\mu\text{U/ml}$ носит слабо выраженный отрицательный характер, переходя в зону патологических значений (норма 0-107 $\mu\text{U/ml}$, точка максимального соответствия норме – 0) М = -0,34.

Интегральный показатель принадлежности результатов анализов имеет выраженное отрицательное значение, что с учетом характера изменений дает возможность трактовать функциональное состояние щитовидной железы как выраженный гипотиреоз.

Выводы

1. Использование критерия принадлежности М позволяет количественно охарактеризовать принадлежность полученного результата к интервалу нормальных значений или области патологии;

2. Использование интегрального показателя патологии М дает возможность комплексной оценки функционального состояния щитовидной железы с учетом взаимосвязи показателей, включенных в программу обследования;

3. Алгоритм исследования позволяет, в зависимости от поставленной клинической задачи, вносить изменения, как в сторону сокращения, так и включения в него дополнительно других тестов, имеющих в конкретной ситуации важное клинико-диагностическое значение.

Библиографический список

1. Орловский, С.А. Проблемы принятия решений при нечеткой исходной информации / С.А. Орловский. – М.: Медицина. – 1981. – 186 с.

2. Дымова, Л.Г. Методика математической обработки данных массовых профилактических осмотров населения / Л.Г. Дымова [и др.] // Здравоохранение Беларуси. – 1995. – №7. – С.21-23.

3. Способ диагностики тиреодной дисфункции и оценки эффективности проводимого лечения. Российское агентство по патентам и товарным знакам, (11)

2004116928 (13) а. Авторы: Филатова Татьяна Евгеньевна (RU); Веснов Игорь Геннадиевич. Дата публикации заявки: 2005.11.10

4. Оценка результатов гематологических исследований в клинико-диагностической лаборатории / А.С. Прокопович [и др.] // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: материалы областной научно-практической конференции,

Могилев, 26 апреля 2001 г. – Могилев, 2001. – С.385-387.

5. Севастьянов, П.В. Обработка данных скрининга периферической крови детей, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (методика и результаты обследования) / П.В. Севастьянов, В.А. Остапенко, Л.Г. Дымова // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 41, №1. – С.33-36.