

Критическая разница значений (RCV) как инструмент оценки серийных измерений

Савельев Л.И.

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург

21-22 ноября, Екатеринбург

Серийные измерения

Измерение 1

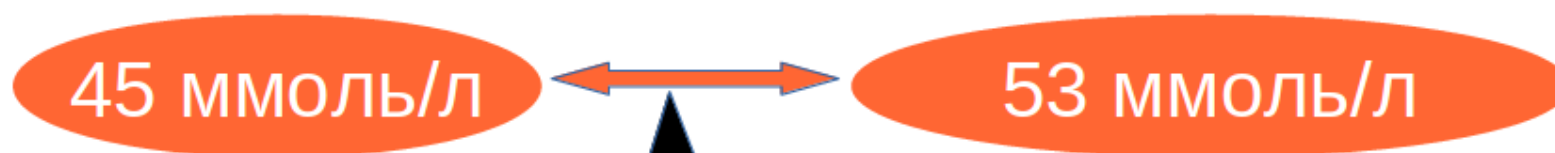
45 ммоль/л



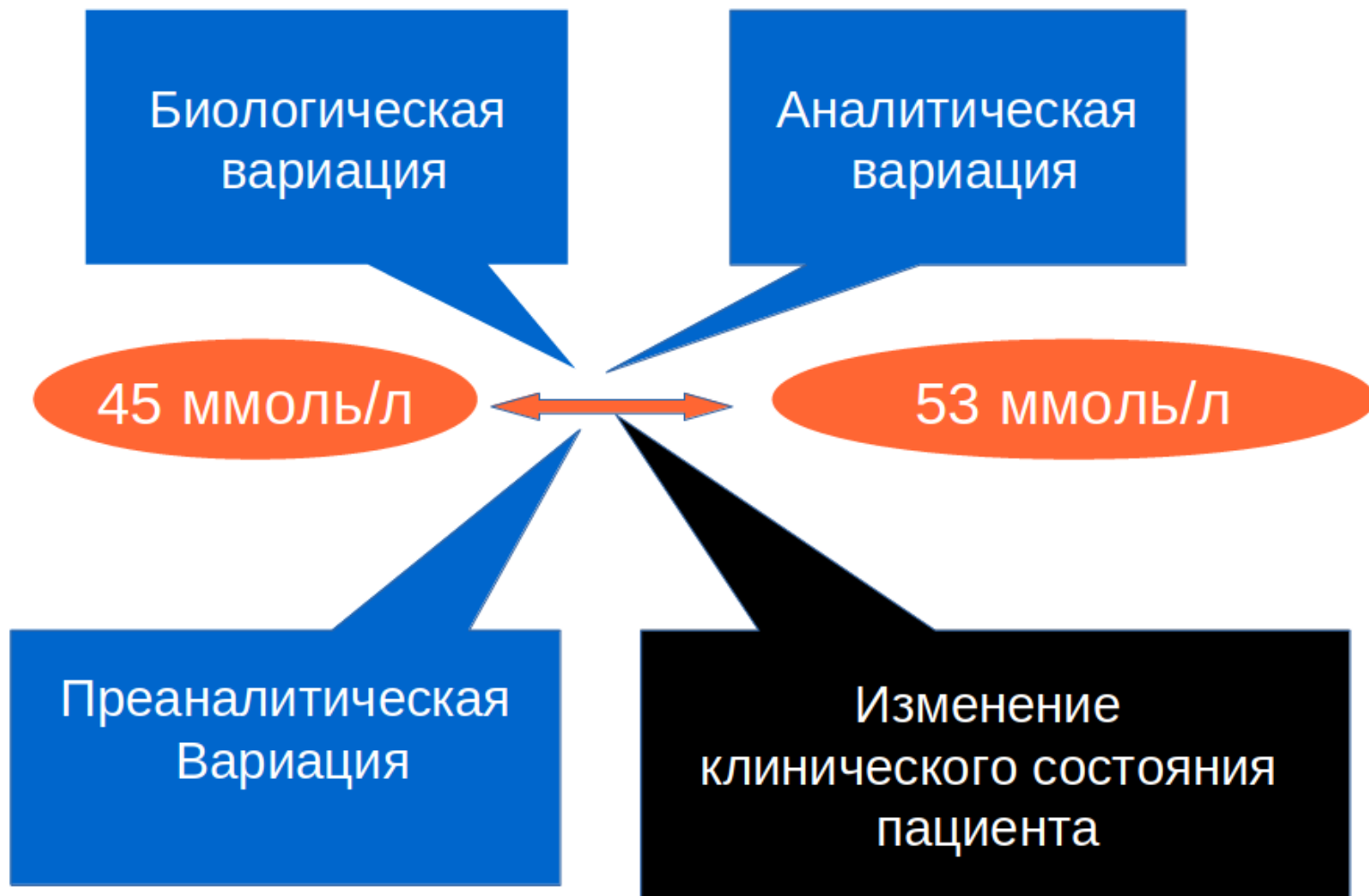
Измерение 2

53 ммоль/л

Клиницистов интересует
только это!



Изменение
клинического состояния
пациента ?



Биологическая
Вариация,
CVa

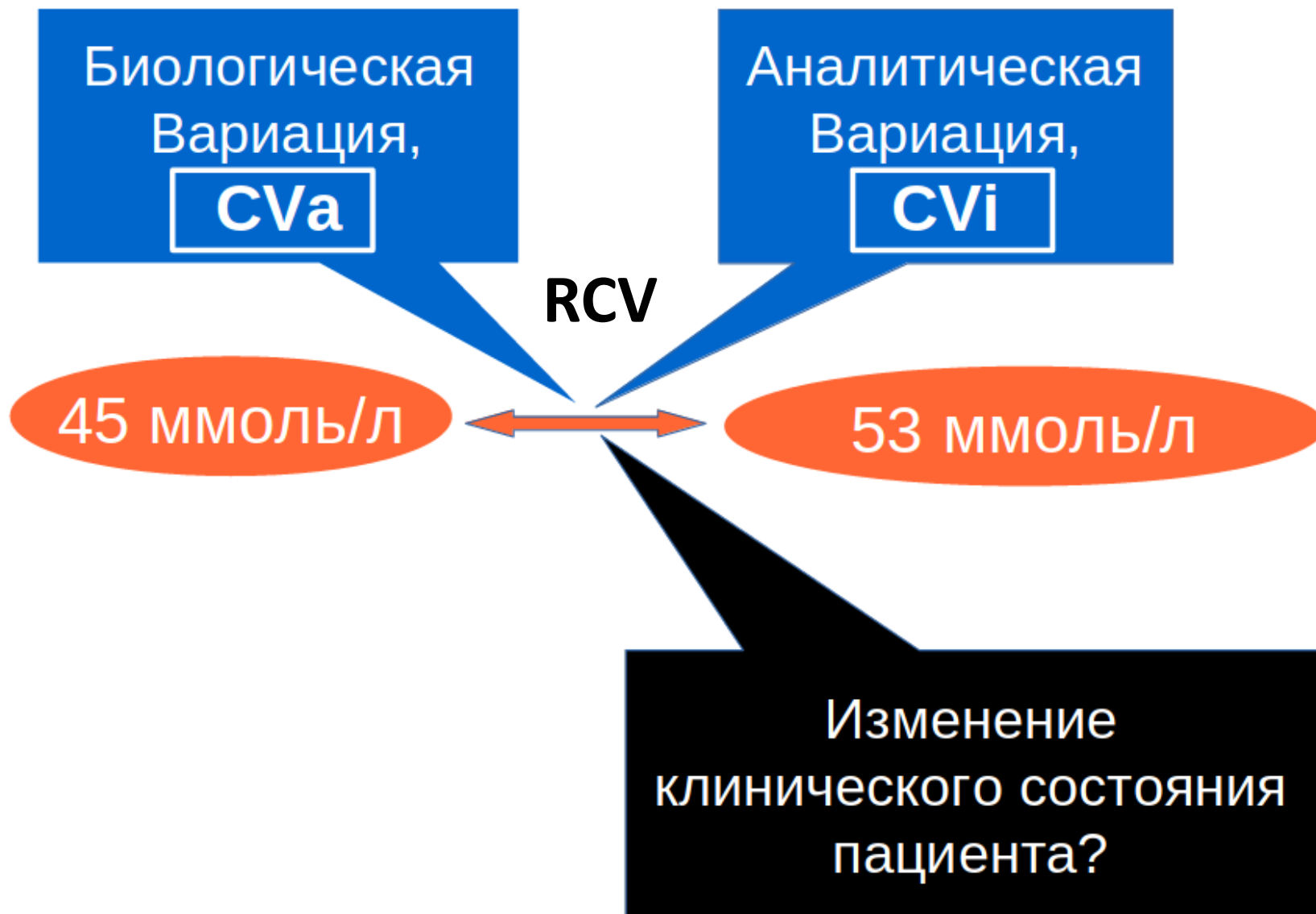
Аналитическая
Вариация,
CVi

RCV

45 ммоль/л

53 ммоль/л

Изменение
клинического состояния
пациента?



RCV

Коэффициент критической разницы

(референтное различие значений).

ГОСТ Р 53022.3-2008

Критическое отличие

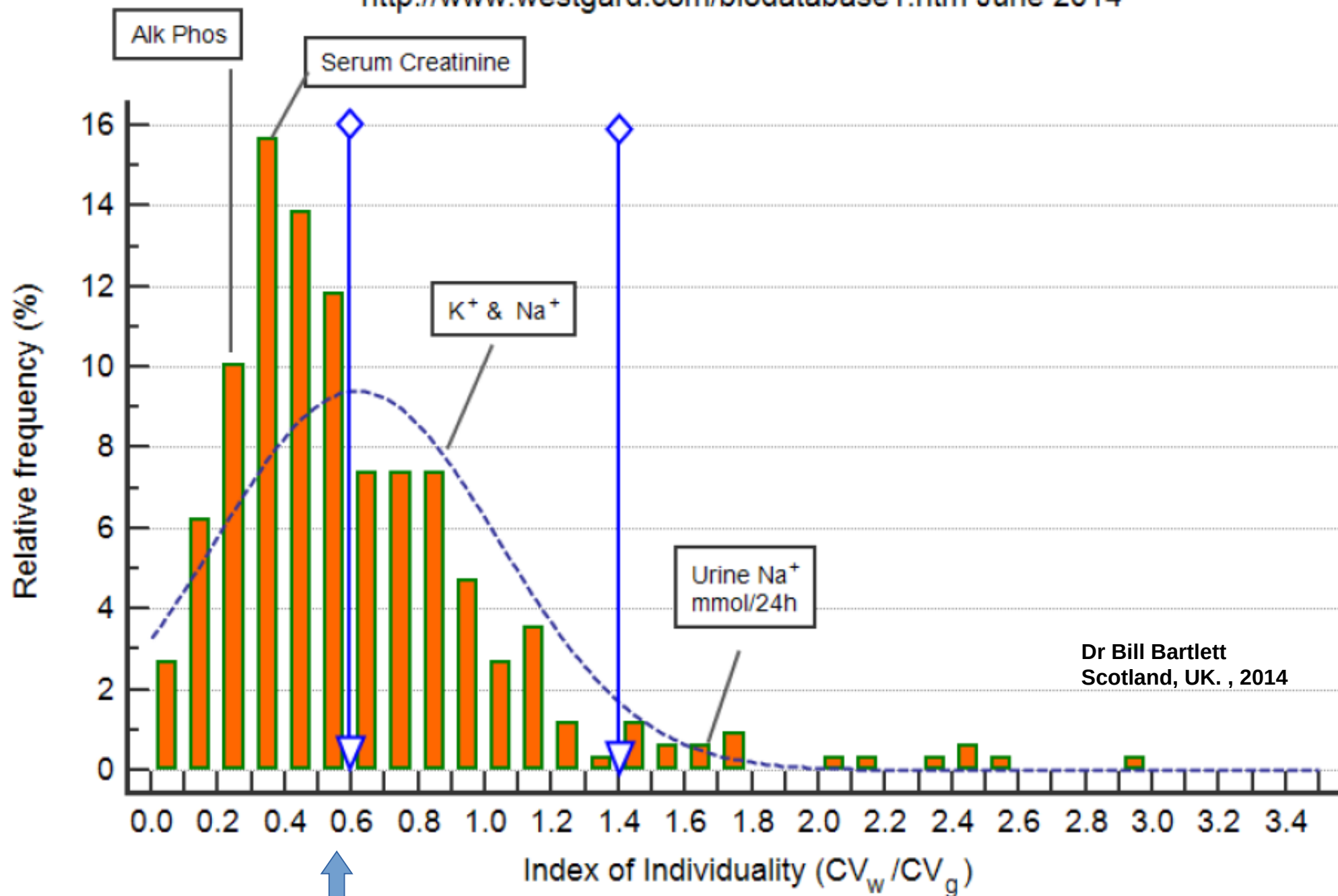
Индекс индивидуальности

$$CV_i / CV_g$$

$< 0,6$ — серийные измерения, динамика, RCV

$> 1,4$ — сравнение с пределами референтного интервала

Distribution of Indices of Indices of Individuality.
Calculated from data on Westgard Biological Variation Database
<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> June 2014



Dr Bill Bartlett
Scotland, UK. , 2014

Table 3: Desirable analytical performance specifications for imprecision (CV_{APS}) and bias (B_{APS}).

Measurands	CV_{APS}	B_{APS}	RCV	II	III
Erythrocyte parameters					
Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	1.39	1.56	7.89	0.50	0.36
Hgb, g/L	1.37	1.61	7.76	0.47	0.36
Htc, %	1.41	1.34	8.00	0.62	0.36
MCH, pg	0.38	0.75	3.00	0.26	0.36
MCHC, g/L	0.49	0.47	3.47	0.61	0.36
MCV, fL	0.36	1.01	2.06	0.18	0.36
RDW-SD, fL	0.83	0.69	4.84	0.75	0.36
RBC- H_e , pg	1.33	0.88	7.56	1.13	0.36
Reticulocyte parameters					
Reticulocyte, $\times 10^9/L$	5.42	5.44	32.4	0.57	0.36
RET- H_e , pg	1.70	1.09	9.67	1.25	0.36
Leukocyte parameters					
Leukocytes, $\times 10^9/L$	3.98	4.59	22.4	0.48	0.36
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	4.91	5.65	28.0	0.48	0.36
Monocytes, $\times 10^9/L$	5.54	5.07	33.2	0.65	0.36
Neutrophils, $\times 10^9/L$	5.80	5.08	32.5	0.70	0.36
Eosinophils, $\times 10^9/L$	5.06	17.8	41.4	0.14	0.36
Basophils, $\times 10^9/L$	5.68	6.21	55.8	0.51	0.36
Platelet parameters					
PLT-I, $\times 10^9/L$	3.61	2.55	20.6	1.00	0.36
PDW, fL	1.85	2.74	13.7	0.36	0.36
Plateletcrit, %	3.23	2.97	19.2	0.65	0.36
MPV, fL	1.12	1.54	6.95	0.39	0.36
P-LCR, %	3.30	4.89	19.89	0.36	0.36

Within-subject and between-subject biological variation estimates
of 21 hematological parameters in 30 healthy subjects
Clin Chem Lab Med 2018; 56(8): 1309–1318

Table 2. II, RCV, EuBIVAS-based APS for imprecision (CV_{APS}) and bias (B_{APS}) and desirable APS for imprecision and bias as reported in the online 2014 BV database.

Measurand	II	EuBIVAS			Online 2014 BV database ^b	
		RCV, % ^a decrease; increase	CV_{APS} , % ^a	B_{APS} , % ^a	CV_{APS} , %	B_{APS} , %
Na	0.5	−1.5; 1.6	0.3	0.3	0.3	0.2
K	1.0	−8.8; 9.6	2.0	1.4	2.3	1.8
Cl	0.8	−2.4; 2.5	0.5	0.4	0.6	0.5
Ca	0.7	−4.5; 4.8	0.9	0.8	1.1	0.8
Mg	0.7	−8.5; 9.2	1.4	1.6	1.8	1.8
IP	0.8	−17.3; 21.0	3.8	3.2	4.1	3.4
Total cholesterol	0.3	−11.5; 13.0	2.6	3.6	3.0	4.1
HDL cholesterol	0.2	−12.4; 14.6	2.8	5.3	3.7	5.6
LDL cholesterol	0.3	−18.2; 22.2	4.2	6.1	3.9	5.5
Non-HDL cholesterol	0.3	−15.1; 17.8	3.4	6.1	—	—
Triglycerides	0.5	−35.6; 55.3	9.5	10.7	10.0	9.6
Glucose	0.6	−10.4; 11.6	2.4	2.1	2.8	2.3
Urea	0.6	−25.5; 34.2	6.4	5.8	6.1	5.6
Uric acid	0.4	−16.5; 19.7	3.9	4.2	4.3	4.9
Total protein	0.6	−6.3; 6.7	1.3	1.2	1.38	1.4
Total bilirubin	0.5	−38.5; 62.6	10.5	11.0	10.9	9.0
Direct bilirubin	0.5	−39.4; 65.1	10.5	11.4	18.4	14.2

RCV:

- ✓ теоретически обоснованный, понятный
- ✓ быстрый способ оценки результатов мониторинга

Почему же мы не рассчитываем этот показатель?
Не продвигаем его?

Почему же мы не рассчитываем этот показатель?
Не продвигаем его?

Почему лечащие врачи не требуют от лаборатории
этот показатель (они ведь учились везде)?



CONCLUSION

RCV is a potentially useful means of early identification of AKI using electronic laboratory alerts. Embedding this approach into electronic ordering and resulting systems provides one model for enabling early identification of AKI in high risk environments. While not ideal it may provide an interim opportunity for early identification of patients to health care teams that are able to apply internationally recognised criteria. RCV can also be used to initiate flags on more conventional panels of electronic capability. These can alert clinicians if there has been a biologically significant change. This would provide an opportunity for better monitoring of CKD patients also. Most laboratories currently do not use RCV despite the fact that it is an internationally recognised concept embedded in HL7 pathology messaging.

The workload involved with managing e-alerts and who should receive these alerts pose challenging questions.

2012 г. ...Большинство лабораторий не используют RCV

Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls

Wouter C. Meijers¹, A. Rogier van der Velde¹, Anneke C. Muller Kobold²,
Janneke Dijk-Brouwer², Alan H. Wu³, Allan Jaffe⁴, and Rudolf A. de Boer^{1*}

Почему в работах 2017 года мы читаем:

.....

С клинической точки зрения, предопределенный порог обычно рассматривается при оценке серийных измерений биомаркеров сердечной недостаточности (выше или ниже порога?).....

Этот подход пренебрегает, по крайней мере, до некоторой степени, индивидуальным изменением у пациента.

Клиницисты могли бы использовать RCV в клинической практике, и это могло бы помочь инициировать индивидуальный клинический подход.

То чего не знают лечащие врачи..... .

Проблемы с данными о биологической вариации

www.westgard.com/biodatabase1.htm

358 аналитов

		BIOLOGICAL VARIATION		DESIRABLE SPECIFICATIONS			
	ANALYTE	CV _w	CV _b	Imp (%)	Bias (%)	TE _a (%) p<0.05	TE _a (%) p<0.01
S	11-Deoxycortisol	21.3	31.5	10.7	9.5	27.1	34.3
S	17-Hydroxyprogesterone	19.6	50.4	9.8	13.5	29.7	36.4
U	5-HIAA concentration, 24 h	20.3	33.2	10.2	9.7	26.5	33.4
S	5'Nucleotidase	23.2	19.9	11.6	7.6	26.8	34.7
S	α1-Acid glycoprotein	11.3	24.9	5.7	6.8	16.2	20.0
S	α1-Antitrypsin	5.9	16.3	3.0	4.3	9.2	11.2
S	α1-Globulin	11.4	22.6	5.7	6.3	15.7	19.6
S	α2-Globulins	10.3	12.7	5.2	4.1	12.6	16.1
U	α1-Microglobulin	33.0	58.0	16.5	16.7	43.9	55.1
S	α2-Macroglobulin	3.4	18.7	1.7	4.8	7.6	8.7
P	α-Aminobutyric Acid (AABA)	24.7	32.3	12.4	10.2	30.5	38.9
S	α-Amylase	8.7	28.3	4.4	7.4	14.6	17.5
U	α-Amvlase	94.0	46.0	47.0	26.2	103.7	135.7

Качество публикаций

247 публикаций

36% - до публикации Fraser and Harris (1989 г.), в которой описан протокол исследования биологической вариации

25% после 2000 г.

6% после 2010 г.

Количество публикаций для 1 анализа ~ 1

Проблемы с данными о биологической вариации

Table 1: BV database. Extract of serum glucose.

CV_I	CV_G	CV_A	N	T_{days}	S_s	Mean	Year [references]
4.2	11	2.4	40	28	3	5.5	1994 [8]
...	...	...	...	...	..	...	...
4.5	5.8	1.4	15	70	10	5.5	1988 [9]
4.7	5.4	2.4	27	140	10	5.2	1989 [6]
5.0	7.7	3.4	20	365	12	5.2	1989 [10]
...	...	...	...	...	..	...	...
6.5	8.7	2.2	1105	60	9	4.8	1978 [11]
...	...	...	...	...	..	...	...
13.1	3.2	3.0	10	5	5	4.8	1993 [12]

Проблемы с данными о биологической вариации

Table 1: BV database. Extract of serum glucose.

CV_I	CV_G	CV_A	N	T_{days}	S_s	Mean	Year [references]
4.2	11	2.4	40	28	3	5.5	1994 [8]
...	...	...	...	...	..	...	...
4.5	5.8	1.4	15	70	10	5.5	...
4.7	5.4	2.4	27	140	10	...	...
5.0	7.7	3.4	20	26	...	...	1989 [10]
...	...	...	...	...	...	...	...
6.5	8.7	...	...	...	9	4.8	1978 [11]
...	...	...	...	...	..	...	...
13.1	3.2	5.0	10	5	5	4.8	1993 [12]

Протокол исследования!

Инициативы Европейской федерации лабораторной медицины (EFLM) по гармонизации определения биологической вариации (BV), которые направлены на решение многих проблем, связанных с применением BV для безопасных и эффективных клинических решений.

Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

Clin Chem Lab Med 2016;54:1599–608

The European Biological Variation Study (EuBIVAS): delivery of updated biological variation estimates, a project by the Working Group on Biological Variation in the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

J Lab Precis Med 2017;2:70.

The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: a standard for evaluating studies on biological variation.

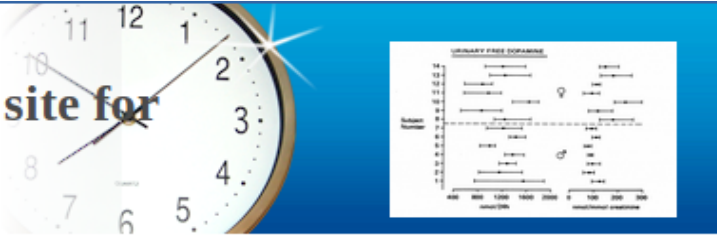
Clin Chem 2018;64:501–14.

Harmonization initiatives in the generation, reporting and application of biological variation data.

Clin Chem Lab Med 2018; 56(10): 1629–1636

<http://biologicalvariation.com>

The European Biological Variation Study
(EuBIVAS)



BioVar
**biological variation: information site for
laboratory medicine.**
biologicalvariation.com

- > Home
- > News
- > Links
- Bibliography
- > About Us
- Contact Us
- > Tools
- > Working Group Area
- > RCV
- Creatinine
- > BioVar Blog

Measurands	CV _{APS}	B _{APS}	RCV	II	No (5%)	No (10%)	No (20%)
Erythrocyte parameters							
Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	1.39	1.56	7.89	0.50	2	1	1
Hgb, g/L	1.37	1.61	7.76	0.47	2	1	1
Htc, %	1.41	1.34	8.00	0.62	2	1	1
MCH, pg	0.38	0.75	3.00	0.26	1	1	1
MCHC, g/L	0.49	0.47	3.47	0.61	1	1	1
MCV, fL	0.36	1.01	2.06	0.18	1	1	1
RDW-SD, fL	0.83	0.69	4.84	0.75	1	1	1
RBC-H _e , pg	1.33	0.88	7.56	1.13	2	1	1
Reticulocyte parameters							
Reticulocyte, $\times 10^9/L$	5.42	5.44	32.4	0.57	22	6	2
RET-H _e , pg	1.70	1.09	9.67	1.25	2	1	1
Leukocyte parameters							
Leukocytes, $\times 10^9/L$	3.98	4.59	22.4	0.48	11	3	1
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	4.91	5.65	28.0	0.48	16	4	1
Monocytes, $\times 10^9/L$	5.54	5.07	33.2	0.65	23	6	2
Neutrophils, $\times 10^9/L$	5.80	5.08	32.5	0.70	22	6	2
Eosinophils, $\times 10^9/L$	5.06	17.8	41.4	0.14	35	9	3
Basophils, $\times 10^9/L$	5.68	6.21	55.8	0.51	63	16	4
Platelet parameters							
PLT-I, $\times 10^9/L$	3.61	2.55	20.6	1.00	9	3	1
PDW, fL	1.85	2.74	13.7	0.36	4	1	1
Plateletcrit, %	3.23	2.97	19.2	0.65	8	2	1
MPV, fL	1.12	1.54	6.95	0.39	1	1	1
P-LCR, %	3.30	4.89	19.89	0.36	8	2	1

The index of individuality (II), the reference change value (RCV), and the numbers of samples (no) required to estimate homeostatic set points for CBC parameters. Hgb, hemoglobin; Htc, hematocrit; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; RDW-SD, red cell distribution wide standard deviation; RBC-H_e, red blood cell hemoglobin equivalent; RET-H_e, reticulocyte hemoglobin equivalent; PLT-I, platelets – impedance; PDW, platelet distribution wide; MPV, mean platelet volume; P-LCR, platelet larger cell ratio.

Measurand	EuBIVAS				Online 2014 BV database ^b	
	II	RCV, % ^a decrease; increase	CV _{APS} , % ^a	B _{APS} , % ^a	CV _{APS} , %	B _{APS} , %
Na	0.5	−1.5; 1.6	0.3	0.3	0.3	0.2
K	1.0	−8.8; 9.6	2.0	1.4	2.3	1.8
Cl	0.8	−2.4; 2.5	0.5	0.4	0.6	0.5
Ca	0.7	−4.5; 4.8	0.9	0.8	1.1	0.8
Mg	0.7	−8.5; 9.2	1.4	1.6	1.8	1.8
IP	0.8	−17.3; 21.0	3.8	3.2	4.1	3.4
Total cholesterol	0.3	−11.5; 13.0	2.6	3.6	3.0	4.1
HDL cholesterol	0.2	−12.4; 14.6	2.8	5.3	3.7	5.6
LDL cholesterol	0.3	−18.2; 22.2	4.2	6.1	3.9	5.5
Non-HDL cholesterol	0.3	−15.1; 17.8	3.4	6.1	—	—
Triglycerides	0.5	−35.6; 55.3	9.5	10.7	10.0	9.6
Glucose	0.6	−10.4; 11.6	2.4	2.1	2.8	2.3
Urea	0.6	−25.5; 34.2	6.4	5.8	6.1	5.6
Uric acid	0.4	−16.5; 19.7	3.9	4.2	4.3	4.9
Total protein	0.6	−6.3; 6.7	1.3	1.2	1.38	1.4
Total bilirubin	0.5	−38.5; 62.6	10.5	11.0	10.9	9.0
Direct bilirubin	0.5	−39.4; 65.1	10.5	11.4	18.4	14.2

^a Based on bolded EuBIVAS estimates in Table 1.

^b The online 2014 biological variation database – <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm#1>.

Биологическая вариация ферментов в сыворотке крови

Межуранд	EuBIVAS	Текущая база данных, 2014
	Cvi% (95% ДИ)	Cvi%
АЛТ	9,3 (8,7 — 10,0)	19,4
АСТ	9,5 (9,0 — 10,2)	12,3
ГГТ	8,9 (8,1 — 9,7)	13,4

Biological Variation Estimates Obtained from 91
 Healthy Study Participants for 9 Enzymes in Serum
 Clinical Chemistry 63:6
 doi:10.1373/clinchem.2016.269811

Авторы:

Прямой перенос данных из этого исследования в клиническую практику может оказаться проблематичным.

Полученные значения RCV могут быть сверхчувствительными в клинических условиях, когда условия отбора проб пациентов не так хорошо контролируются, как в этом исследовании, или наблюдается влияние болезни на CVi измеряемой величины.

Авторы:

Прямой перенос данных из этого исследования в клиническую практику может оказаться нецелесообразным.

**Клинические исследования!
В конкретной клинической ситуации!**

Биологическая вариация ПСА

2018 г.

база данных 2014

CV_I %
(95% CI)

CV_G %
(95% CI)

Online 2014 BV
database

6,8%



18,1%

95% RCV

ПСА

2018 г.

база данных 2014

Current study

Online 2014 BV

19,0%



51%

EGTM
2005

+51%

В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося **ростом ПСА** и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг / дл). Группу этих больных характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: **рост ПСА** и / или прогрессирование процесса.....

Время удвоения концентрации ПСА меньше 3 мес.

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015 ESMO

Проблемы с данными о биологической вариации

✓ общее время наблюдения и
время между взятием образцов

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (CVi)

	CVi			CVi		
	5 проб каждые 4 недели			3 пробы каждые 3 недели		
	Контроль	XCH	P-value	Контроль	XCH	P-value
hsTnT	16.0	11.1	0.13	28.2	11.1	0.22
Calcium	1.7	1.6	0.45	2.4	1.6	0.003

Критическое отличие (RCV)

	RCV			RCV		
	5 проб каждые 4 недели			3 пробы каждые 3 недели		
	Controls	CHF	P-value	Controls	CHF	P-value
hsTnT	44.9	31.4	0.13	78.9	31.4	0.23
Calcium	6.6	6.3	0.53	7.6	6.3	0.04



Внутрииндивидуальный коэффициент вариации (CVi)

..... для некоторых маркеров, особенно для hsTnT,
отличия в вариации при разных режимах взятия крови,
были существенны.

(в разделе обсуждения):

... также следует учитывать, что могут быть различия
в вариации при взятии проб каждый час, через
несколько часов, недель или месяцев.

	Controls	CHF	P-value	Controls	CHF	P-value
hsTnT	44.9	31.4	0.13	78.9	31.4	0.23
Calcium	6.6	6.3	0.53	7.6	6.3	0.04



European Journal of Heart Failure (2017) 19, 357–365
doi:10.1002/ehf.669

RESEARCH ARTICLE

Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls

Wouter C. Meijers¹, A. Rogier van der Velde¹, Anneke C. Muller Kobold²,
Janneke Dijk-Brouwer², Alan H. Wu³, Allan Jaffe⁴, and Rudolf A. de Boer^{1*}

Биологическая вариации при различных режимах взятия крови

No. of subjects	Time	Sex	status	Na ⁺	Urea
11	0.5 h	m	H	0.6	2.2
11	8 h	m	H	0.5	6.0
62	1 d		H	0.6	4.8
11	2 weeks	m	H	0.7	12.3
10	4 weeks	m	H	0.9	14.3
14	8 weeks	F	H	0.5	11.3
111	15 weeks	m	H	0.6	15.7
37	22 weeks	m	H	0.5	11.1
274	6 months	-	H	0.5	11.2
15	40 weeks	-	H	0.7	13.9
9	2 d -		RF	0.8	6.5
15	6 weeks	F	HP	0.8	14.5
16	8 weeks	m	DM	0.8	13.0

Fraser 2001

Дети;

12 мес наблюдения; 2, 3 и 4 измерения

C_{vi} — зависит от времени

между повторными измерениями

Analyte	Coefficient	Correlation, r^2	P Value ^a
Alanine aminotransferase	0.058	0.960	<.0001
Albumin (serum)	0.024	0.964	<.0001
Alkaline phosphatase	0.082	0.997	<.0001
Anion gap, calculated	0.079	0.944	<.0001
Aspartate aminotransferase	-0.027	0.849	<.0001
Bicarbonate	0.035	0.974	<.0001
Calcium	-0.004	0.991	<.0001
Chloride	0.009	0.945	<.0001
Creatinine	0.048	0.917	<.0001
γ -Glutamyl transpeptidase	0.100	0.982	<.0001
Globulin	0.143	0.995	<.0001
Glucose, random	<0.001	<0.001	.426
Lactate dehydrogenase	0.020	0.605	<.0001
Osmolality, calculated	<0.0001	0.317	<.0001
Phosphate	0.003	0.101	.001
Potassium	0.006	0.893	<.0001
Sodium	-0.001	0.354	<.0001
Total bilirubin	0.034	0.593	<.0001
Total cholesterol	0.014	0.944	<.0001
Total protein	0.019	0.985	<.0001
Urea	0.008	0.596	<.0001
Uric acid	0.024	0.854	<.0001

Общее время наблюдения и время между взятием образцов

В принципе, временной интервал между взятием проб и продолжительностью исследования должны быть связаны с временем повторного тестирования конкретного анализа в клинической практике

Generation of data on within-subject biological variation
in laboratory medicine: an update

Federica Braga, Mauro Panteghini
Crit Rev Clin Lab Sci. 2016 Oct;53(5):313-25.
doi: 10.3109/10408363.2016.1150252.

Общее время наблюдения и время между взятием образцов

В принципе, временной интервал между взятием проб и продолжительностью исследования должны быть связаны с временем повторного тестирования

**конкретного анализа в
клинической практике**

Generation of data on within-subject biological variation
in laboratory medicine: an update

Federica Braga, Mauro Panteghini
Crit Rev Clin Lab Sci. 2016 Oct;53(5):313-25.
doi: 10.3109/10408363.2016.1150252.

Конкретный анализ ?

Table 3. Short-term analytical and biological variation of hs-cTn assays.^a

	Abbott	Beckman	Roche (E170)	Siemens	Singulex
CV-A, % ^b	13.8	14.5	7.8	13.0	8.3
CV-I, %	15.2	6.1	15.0	12.9	9.7
CV-G, %	70.5	34.8	NA	12.3	57
Index of individuality	0.22	0.46	NA	0.11	0.21
RCV, % ^b	NA	NA	47.0	NA	NA
RCV increase, % ^c	69.3	63.8	NA	57.5	46.0
RCV decrease, % ^c	-40.9	-38.9	NA	-36.5	-32
Within-individual mean, ng/L	3.5	4.9	NA	5.5	2.8

^a Adapted with permission from Apple and Collinson (15).

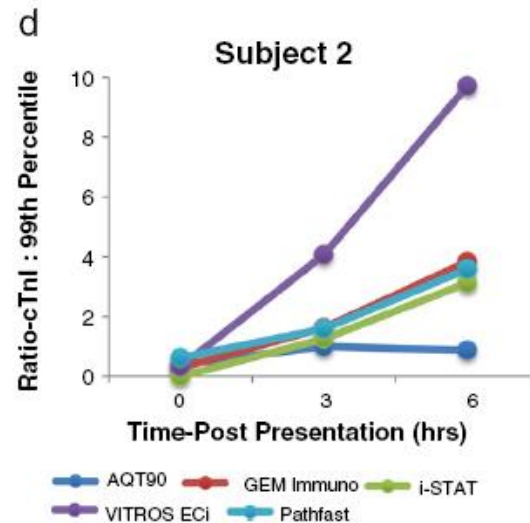
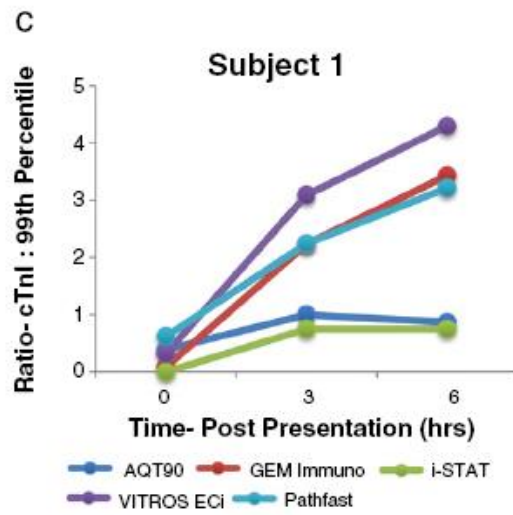
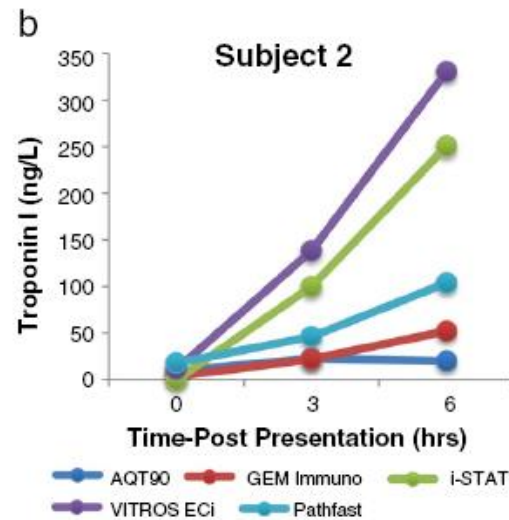
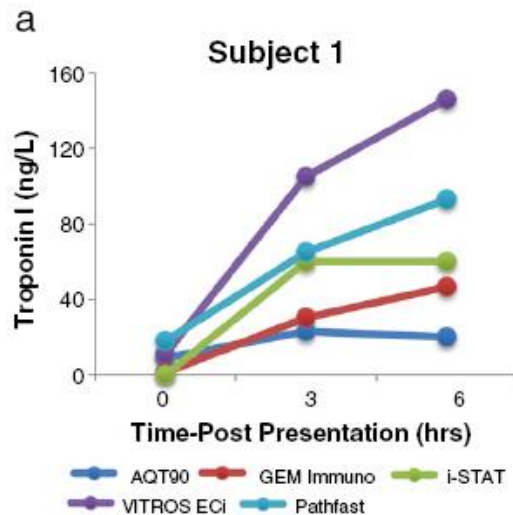
^b CV-A, analytical CV; CV-I, within-individual CV; CV-G, between-individual CV; NA, not available.

^c RCV percentage applies to the parametric data.

^d RCV increase and decrease percentages refer to nonparametric data and are log transformed.

Конкретный анализ ?

Тропонин I



RCV - ?

У каждого метода свой RCV

Если мы хотим получить не только статистически значимое отличие, но и КЛИНИЧЕСКИ значимое!

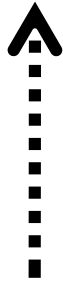
Конкретный анализ?

HbA_{1c}

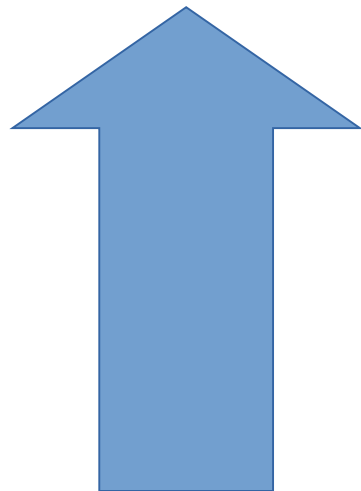
Estimation of biological variation and reference change value of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) when two analytical methods are used[☆]

Метод	Cvi %	RCV	Индекс индивидуальности
ВЭЖХ, Trinity Biotech's Premier Hb9210	1,17	5,4	0,35
Аффинная хроматография Trinity Biotech's Premier Hb9210	2,15	10,4	0,93

Клинические исследования!
В конкретной клинической ситуации!



Расчет RCV из базы данных :
скрининг, диспансеризация,
госпитальная (стабильное состояние)



Клинические исследования!
В конкретной клинической ситуации!

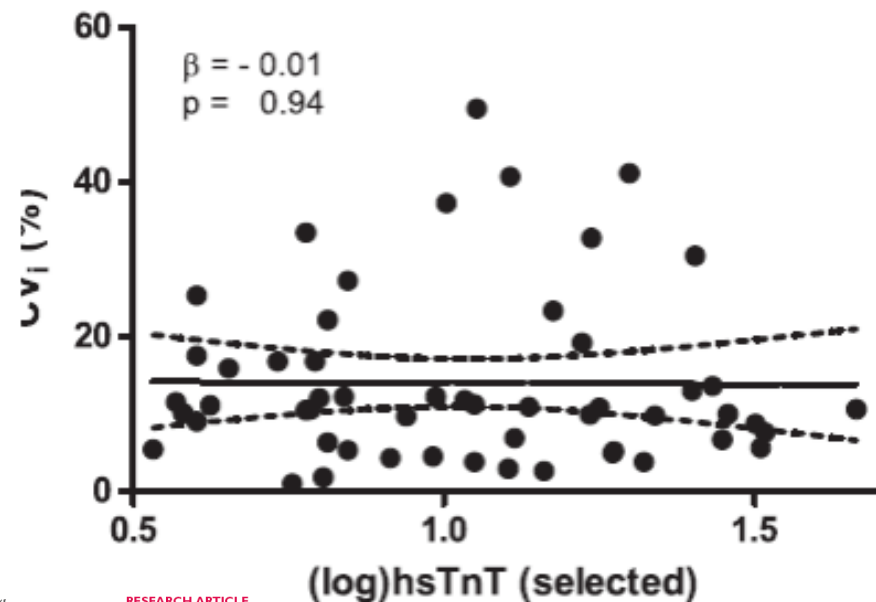
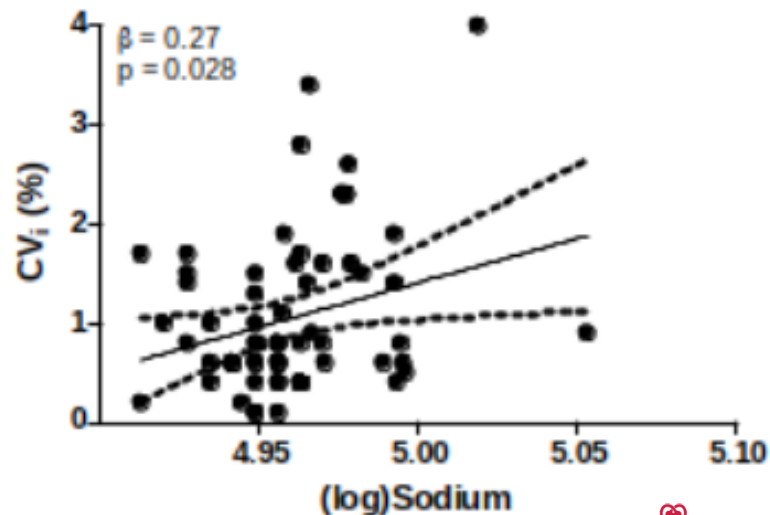
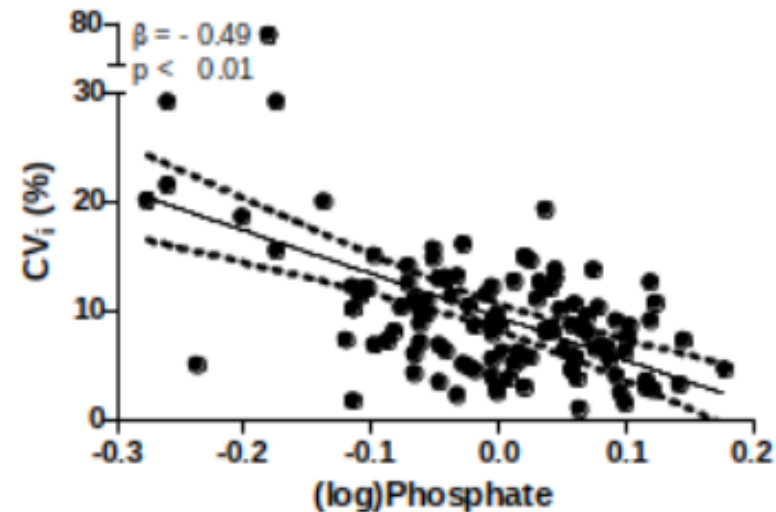
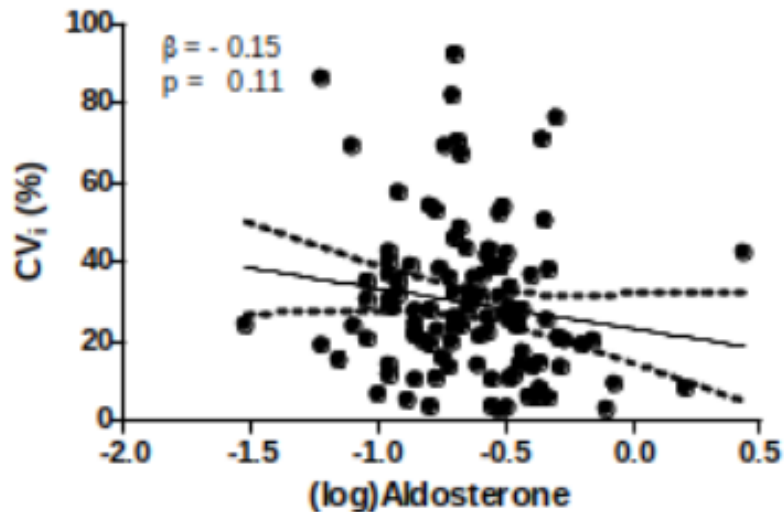


И это уже не тот RCV !



Расчет RCV из базы данных :
скрининг, диспансеризация,
госпитальная (стабильное состояние)

Зависит ли биологическая вариация от уровня анализа? (подход к болезни)?



European Journal of Heart Failure (2017) 19, 357–365
doi:10.1093/eurjhf/hfx049

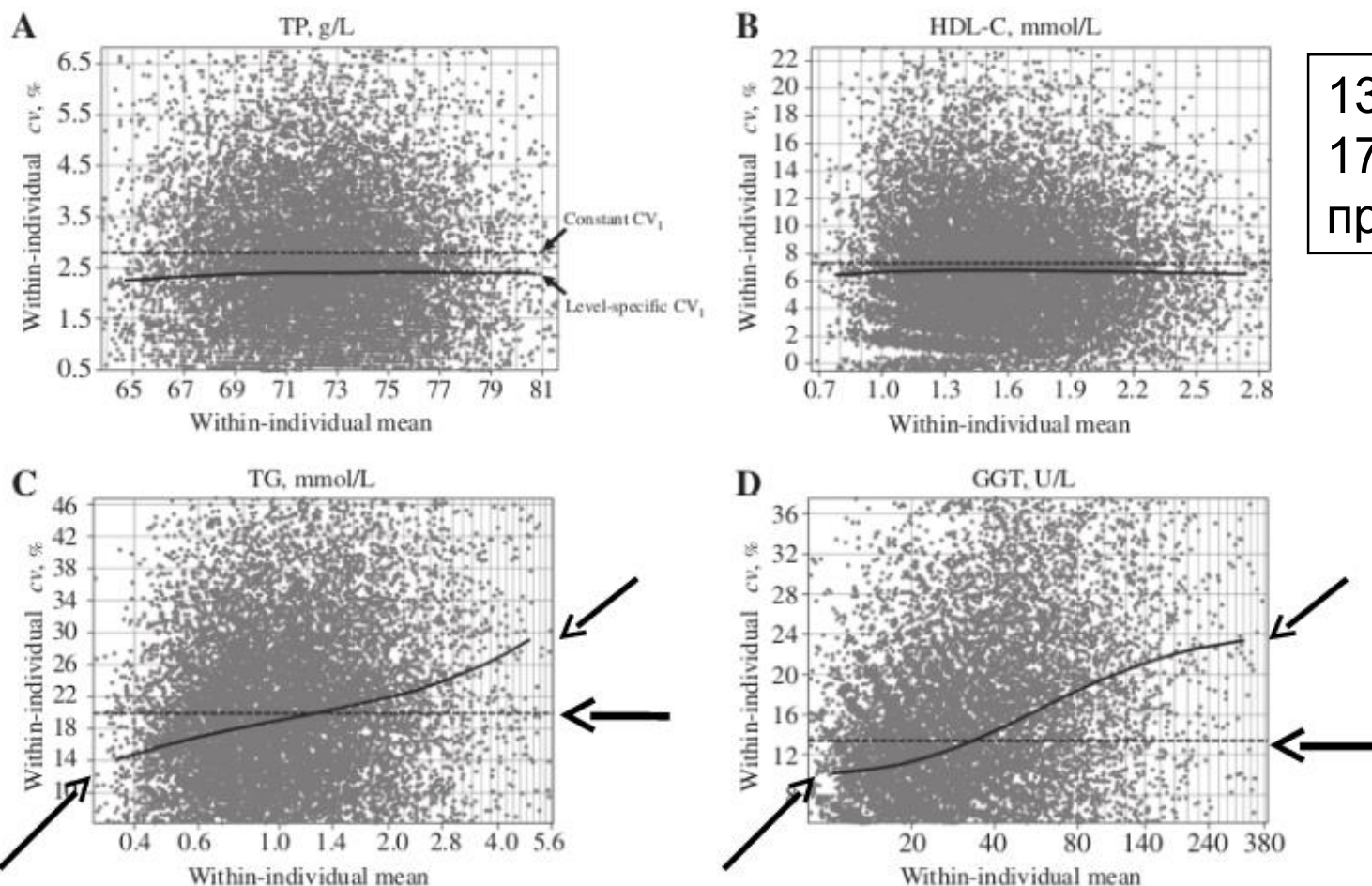
RESEARCH ARTICLE

Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls

Wouter C. Meijers¹, A. Rogier van der Velde¹, Anneke C. Muller Kobold², Janneke Dijk-Brouwer², Alan H. Wu³, Allan Jaffe⁴, and Rudolf A. de Boer^{1a}

CV_i практически не изменялся : Белок, Альбумин, Мочевина, Мочевая кислота, Холестерин, х-ЛПВП, х-ЛПНП, ЛДГ, гемоглобин, гематокрит, железо, глюкоза и HbA1c.

CV_i возрастал пропорционально концентрации : Триглицериды, АЛТ, АСТ, ГГТ



13 545 человек
17 лет – база данных,
прошедших скрининг

Внутрииндивидуальный коэффициент вариации у пациентов с ХБП

Biomarker	II	CV, % (CI)				P
		Group A	Group B	Group C	Group D	
Plasma creatinine	0.1	5.1 (4.3–6.0)	4.5 (3.7–5.3)	6.7 (5.7–7.7)	6.1 (5.1–7.1)	<0.001
Plasma cystatin C	0.1	4.6 (3.8–5.4)	4.4 (3.6–5.2)	5.9 (5.0–6.7)	3.9 (3.2–4.5)	<0.001
Plasma NGAL	0.1	24.6 (20.4–28.8)	13.1 (11.2–15.1)	14.8 (12.7–16.9)	10.9 (9.1–12.6)	<0.001
Whole blood NGAL	0.3	18.8 (14.1–23.4)	24.5 (15.2–33.8)	22.9 (18.9–26.9)	14.8 (8.8–20.8)	0.20
Urine NGAL	0.4	93.9 (81.2–106.5)	99.8 (86.9–112.7)	48.6 (43.0–54.2)	87.6 (75.7–99.5)	<0.001
Urine NGAL/creatinine	0.3	82.2 (70.9–93.5)	79.3 (68.3–90.4)	41.3 (36.1–46.4)	74.5 (64.1–85.0)	<0.001
Urine KIM-1	0.6	74.5 (64.1–85.0)	72.2 (63.0–81.2)	60.3 (53.1–67.5)	82.9 (71.5–94.3)	<0.001
Urine KIM-1/creatinine	0.3	32.7 (27.7–37.8)	29.6 (24.9–34.2)	26.1 (22.6–29.7)	27.9 (23.5–32.3)	0.48
Urine NAG	0.7	64.7 (55.5–74.0)	57.0 (50.0–64.0)	47.4 (41.5–53.3)	60.6 (51.9–69.4)	<0.001
Urine NAG/creatinine	0.4	30.7 (26.0–35.5)	33.6 (25.8–41.4)	29.4 (25.5–33.3)	40.1 (34.0–46.1)	0.12
Urine albumin	0.1	68.9 (59.1–78.6)	70.2 (63.2–83.8)	46.7 (35.8–57.5)	47.3 (40.2–54.3)	<0.001
Urine albumin/creatinine	0.1	42.6 (36.2–49.0)	49.8 (41.6–57.9)	33.6 (29.2–38.1)	33.4 (28.2–38.5)	<0.001
Urine IL-18	0.7	94.6 (81.9–107.4)	107.0 (92.9–120.9)	74.5 (64.1–85.0)	96.8 (70.9–122.7)	0.14
Urine IL-18/creatinine	0.5	68.2 (58.5–77.9)	70.9 (60.9–80.9)	51.3 (43.7–58.8)	61.6 (43.9–79.3)	0.09
Urine TIMP-2	0.6	68.7 (59.0–78.4)	71.9 (61.8–82.1)	52.2 (44.5–59.8)	79.0 (57.1–100.8)	0.03
Urine TIMP-2/creatinine	0.3	23.0 (19.0–27.0)	26.5 (21.9–31.0)	28.5 (24.1–33.0)	35.1 (23.3–46.9)	0.004
Urine α 1-microglobulin	0.3	39.2 (33.3–45.2)	40.6 (34.5–46.8)	39.1 (33.2–45.0)	46.5 (32.7–60.4)	0.06
Urine α 1-microglobulin/crea	0.3	32.5 (27.4–37.5)	38.1 (32.3–43.9)	37.0 (31.4–42.7)	43.2 (30.2–56.2)	0.27

Group A, patients with estimated GFR $>60 \text{ mL min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ with or without proteinuria (albumin/creatinine ratio $>30 \text{ mg/mmol}$); group B, nondiabetic patients with estimated GFR $15\text{--}59 \text{ mL min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ without proteinuria (albumin/creatinine ratio $<30 \text{ mg/mmol}$); group C, nondiabetic patients with estimated GFR $15\text{--}59 \text{ mL min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ and proteinuria (albumin/creatinine ratio $>30 \text{ mg/mmol}$); and group D, diabetic patients with estimated GFR $15\text{--}59 \text{ mL min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ and proteinuria (albumin/creatinine ratio $>30 \text{ mg/mmol}$).

Biological Variation in Patients with Disease

www.westgard.com/biodatabasedisease.htm

Analyte		Здоровые Cvi,%	Болезни Cvi,%	N	d	s	Disease
ALT	S	24	11	20	28	7	Chronic liver disease
ALT	S		13	27	56	8	Type I- DM
ALT	S		25	9	2	11	Impaired renal function

GGT	S	14	4.7	20	28	7	Chronic liver disease
GGT	S		9.9	27	56	8	Type I- DM
Glucose	S	5.7	27.4	9	2	11	Impaired renal function
HDL Cholesterol	S	7.1	7.1	128	70	3	Lipid disorders
HDL Cholesterol	S		7.7	27	56	8	Type I- DM
HDL Cholesterol	S		8.7	14	56	8	Hypertension
HDL Cholesterol	S		9.5	17	21	8	Chronic renal failure
Hemoglobin	B	2.8	2.3	14	56	8	Hypertension
Hemoglobin	B		2.9	27	56	8	Type I- DM
Hemoglobin	B		4.2	20	28	7	Chronic liver disease
Hemoglobin A1c	B	1.9	4.3	47	720-1260	4-7	Type II- DM
Hemoglobin A1c	B		8.8	214	365	4	Type I- DM

Биологическая внутрииндивидуальная вариация (CVi) и критическое отличие(RCV) тропонина Т у здоровых (контроль) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Аналит	CVi			RCV%		
	контроль	ХСН	p	контроль	ХСН	p
хс-Тропонин	16,0	11,1	0,13	44,9	31,4	0,13



European Journal of Heart Failure (2017) 19, 357–365
doi:10.1002/ehf.669

RESEARCH ARTICLE

Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls

Wouter C. Meijers¹, A. Rogier van der Velde¹, Anneke C. Muller Kobold², Janneke Dijk-Brouwer², Alan H. Wu³, Allan Jaffe⁴, and Rudolf A. de Boer^{1*}

Биологическая внутрииндивидуальная вариация (CVi) и критическое отличие(RCV) тропонина Т у здоровых (контроль) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Аналит	CVi			RCV%		
	контроль	ХСН	p	контроль	ХСН	p
хс-Тропонин	16,0	11,1	0,13	44,9	31,4	0,13



European Journal of Heart Failure (2017) 19, 357–365
doi:10.1002/ehf.669

RESEARCH ARTICLE

Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls

Wouter C. Meijers¹, A. Rogier van der Velde¹, Anneke C. Muller Kobold², Janneke Dijk-Brouwer², Alan H. Wu³, Allan Jaffe⁴, and Rudolf A. de Boer^{1*}

Смертность после кардиохирургических операций возрастает с 1% до 50% у пациентов, требующих почечной заместительной терапии.

Раннее выявление почечной дисфункции — «святой грааль»

NGAL !

Дети — отлично!

Взрослые - ?

RCV - по результатам измерений у пациентов без ОПП Значительно выше, чем у здоровых!

Reference change values of plasma and urine NGAL in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Clinical Biochemistry 50 (2017) 1098–1103

«Единственный способ интерпретации вариаций, которые не являются «шумом», - это учитывать RCV для этой конкретной клинической ситуации.

В этом контексте наши результаты показывают, что, не принимая во внимание RCV в «клинической» литературе, интерпретации изменений могут быть ненадежными.»

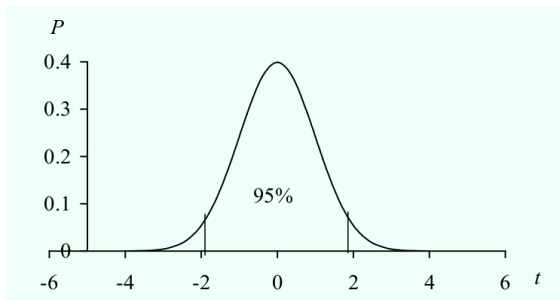
Reference change values of plasma and urine NGAL in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Clinical Biochemistry 50 (2017) 1098–1103

А вот еще:

Как рассчитать?

Способ расчета ? Распределение отличий между измерениями!

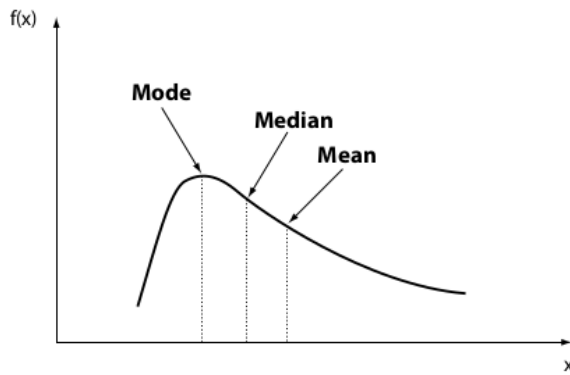


$$RCV = z * \sqrt{2} * \sqrt{CV^2 a + CV^2 i}$$

$$RCV^+ = e^{(z \times \sqrt{2} \times \sigma) - 1} \times 100$$

$$RCV^- = e^{(-z \times \sqrt{2} \times \sigma) - 1} \times 100$$

a)



b)

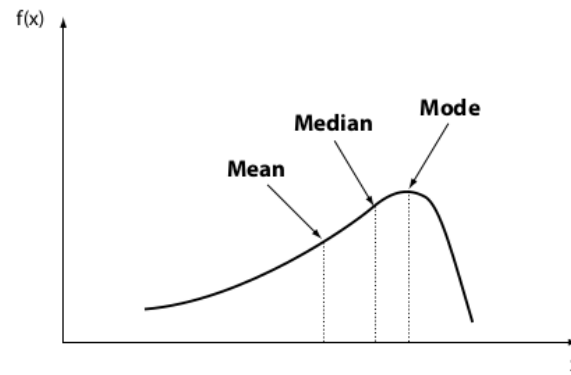
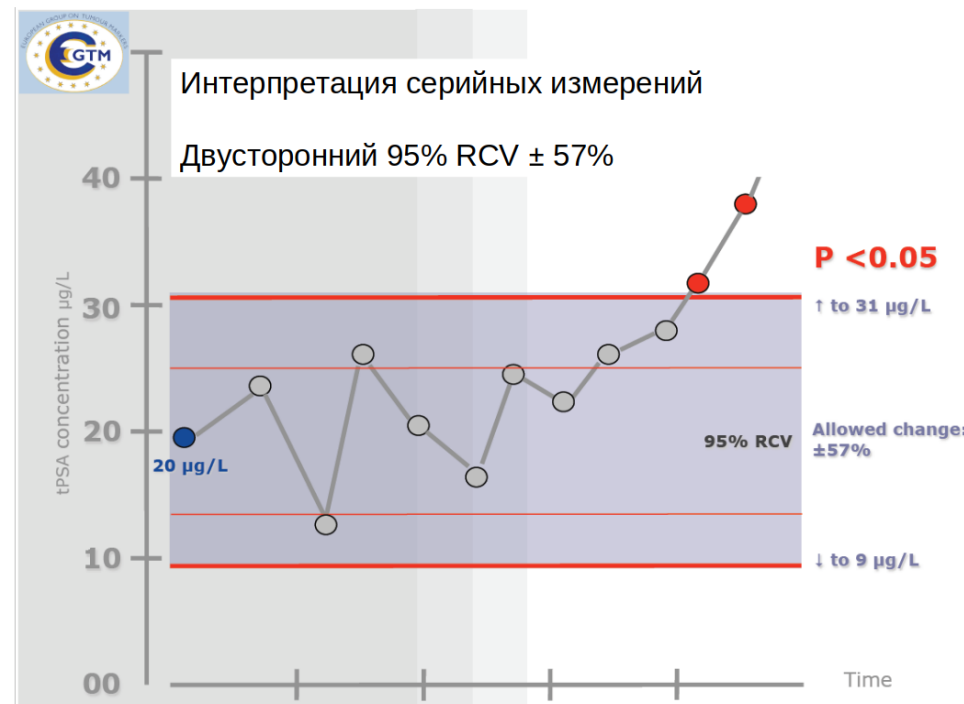
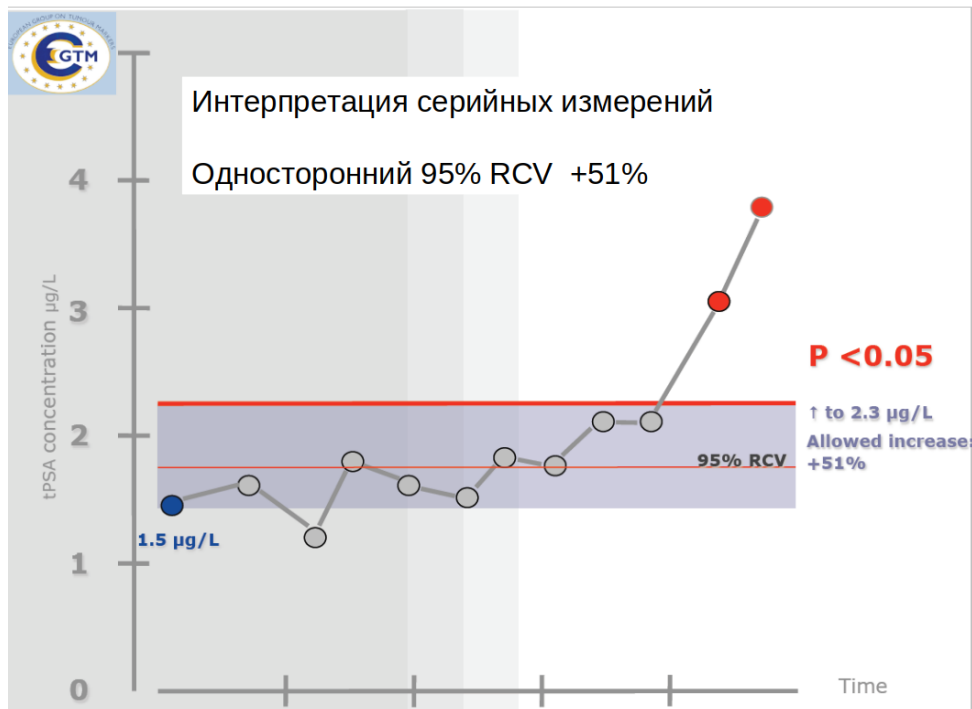


FIGURE 2. Non-Gaussian distribution (non-normal).

Критическое отличие
(традиционный параметрический расчет RCV) и
Log-нормализованный RCV для возрастания и убывания
тропона Т у здоровых и пациентов с хронической
сердечной недостаточностью (ХСН)

Обследуемая группа	Log — RCV%		RCV%
	Возрастание тропонина	Убывание тропонина	
здоровые	83,4	-27,0	44,9
ХСН	42,6	-22,1	31,4





«А что мне с этим делать?»

«А что мне с этим делать?»

Клиницистов интересует
только это!

45 ммоль/л



НЕТ

ммоль/л

Изменение
клинического состояния
пациента ?

Могу я подтвердить/опровергнуть
диагноз?

Через час/неделю/месяц станет хуже?
Прогноз?

RCV

От статистически значимого
к клинически значимому

RCV — цель и возможности подхода

Отбор аналитов

Бланк — всегда? Клиническая ситуация? ЛИС?

RCV — цель

Отбор аналитов

Бланк —

Подробное обсуждение с
лечащими врачами

или?

RCV:

- ✓ теоретически обоснованный, понятный
- ✓ быстрый способ оценки результатов мониторинга