



ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ

Систематические обзоры Систематические обзоры и мета-анализ статей

*Кафедра «Общественного здравоохранения №2»
А.М. Жаксыбергенов*



ЦЕЛЬ:

- Ознакомление с инструментариями и терминологиями в доказательной медицине.
- Чувствительность и специфичность.
Отношение правдоподобия,
прогностическая ценность.

Отношение правдоподобия (likelihood ratio):


Вероятность того, что данный результат диагностического теста будет ожидаться у пациента с заболеванием по сравнению с вероятностью, что тот же самый результат будет ожидаться у пациента без заболевания. Показывает, во сколько раз выше (ниже) вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых.

Преимущество отношений правдоподобия состоит в том, что они отражают одновременно и чувствительность, и специфичность теста и помогают выйти за рамки грубой классификации результатов теста (норма-патология).

Отношение правдоподобия для положительного результата теста -- это чувствительность деленная на 1 минус специфичность. Таким образом, отношение правдоподобия отражает одновременно и чувствительность, и специфичность теста.


$$LR+ = \text{sensitivity} / (1-\text{specificity}) = [a/(a+c)] / [b/(b+d)]$$

$$LR- = (1-\text{sensitivity}) / \text{specificity} = [c/(a+c)] / [(d/(b+d))]$$



Если отношение правдоподобия положительного результата теста равно 1, то это значит, что вероятность положительного результата теста у больного такая же, как вероятность положительного результата теста у здорового.

Если отношение правдоподобия положительного результата теста равно 5, то это значит, что вероятность положительного теста у больного в 5 раз выше, чем вероятность положительного результата теста у здорового.

- 
- Преимущество отношений правдоподобия состоит в том что они помогают выйти за рамки грубой классификации результатов теста (норма-патология), с которой сталкиваются если описывают точность теста только в терминах чувствительности и специфичности при единственной точке разделения.

Чувствительность и специфичность диагностического исследования

Золотой стандарт диагностики

Клинические тесты, используемые в клиническом обследовании — не идеальны. Всегда остается вероятность того, что результаты диагностического исследования не отражают объективное наличие или отсутствие заболевания.

Обычно для любого клинического теста существует несколько (в различной степени точных) альтернатив. Различная доступность, стоимость, безопасность (а также факторы времени и здравого смысла) ограничивают широкое применение тех или иных методов обследования.

Для каждого заболевания существует «**золотой стандарт диагностики**» — наиболее точный диагностический метод, с помощью которого можно установить наличие или отсутствие данного заболевания. Как правило, применение эталонного метода диагностики ограничивается его неудобствами — от высокого риска осложнений до стоимости.

Ограничения референтного метода диагностики

- он так же не является 100% точным
- с развитием знаний и технологий один эталонный метод может быть сменен другим

Сравнивая новый более точный метод со старым стандартным будут выявляться дополнительный позитивные и негативные результаты. Эти результаты будут лишь казаться ложно-позитивными и ложно-негативными.

Клинический тест по отношению к эталонному тесту

Как судят насколько хорош данный клинический (диагностический или скрининговый) тест *относительно* эталонного?

Один из подходов — рассчитать долю пациентов с нормальным и патологическим результатом, которые действительно правильно диагностированы этим тестом.

Термины *позитивный результат* теста и *негативный результат* теста используются в их обычном значении — для обозначения наличия или отсутствия заболевания соответственно.




- **Чувствительность (sensitivity):**


доля ПОЗИТИВНЫХ результатов теста в группе (в популяции) больных пациентов

- **Специфичность (specificity):**

доля НЕГАТИВНЫХ результатов теста в группе здоровых пациентов



Чувствительный тест часто дает положительный результат при наличии заболевания (обнаруживает его). Однако, особенно информативен он, когда дает отрицательный результат, т.к. редко пропускает пациентов с заболеванием. Специфичный тест редко дает положительный результат при отсутствии заболевания. Особенно информативен при положительном результате, подтверждая (предположенный) диагноз. Существует два мнемонических правила, значительно помогающих в использовании данных о чувствительности и специфичности диагностического теста.

- 
- Мнемоническое правило, напоминающее о том, что признак, тест или симптом, имеющий высокую чувствительность (**high Sensitivity test**), при отрицательном его результате исключает заболевание (**Negative result rules out**).
 - Мнемоническое правило, напоминающее о том, что признак, тест или симптом, имеющий высокую специфичность (**high Specificity test**), при положительном его результате подтверждает заболевание (**Positive result rules in**).


- Чувствительность и специфичность — пропорции. т.е., к ним применимо понятие доверительного интервала.

Чувствительность и специфичность являются только одним из подходов к количественной оценке диагностической способности клинического теста. В реальной клинической практике известно — лишь конкретный результат диагностического исследования.

- **Прогностическая ценность теста** - вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования.

Когда распространенность заболевания стремится к 0%, прогностическая ценность положительного результата стремится к нулю.

Когда распространенность заболевания стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата стремится к нулю.



Прогностическая ценность теста (predictive value) - вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования.

Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) - вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста.

Факторы определяющие прогностическую ценность теста

Прогностическая ценность зависит от

- чувствительности и специфичности метода диагностики
- распространенности заболевания в исследуемой популяции

Распространенность (prevalence) определяется как отношение числа лиц с наличием заболевания (или любого другого состояния) ко всей исследуемой популяции.

Распространенность называется априорной (претестовой) вероятностью, т.е. это вероятность выявления болезни до того как стали известны результаты теста. Прогностическая ценность называется апостериорной (посттестовой) вероятностью заболевания.

- Формула, связывающая чувствительность, специфичность и распространенность заболевания с прогностической ценностью положительного результата, выводится из теоремы Байеса.

$$+PV = (Se * P) / [(Se * P) + (1 - Se) * (1 - P)]$$

где

+PV -- Прогностическая ценность положительного результата

Se - Чувствительность

P -- Распространенность

- Чем *чувствительнее* тест, тем выше прогностическая ценность его *отрицательного* результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания).
- Наоборот, чем *специфичнее* тест, тем выше прогностическая ценность его *положительного* результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз).

■ **Интерпретация прогностической ценности**

Интерпретация прогностической ценности положительного или отрицательного результата теста меняется в зависимости от распространенности заболевания.

■ **Популяция с низкой вероятностью заболевания**

Если *положительные* результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с *низкой вероятностью* заболевания, то они окажутся преимущественно *ложноположительными*.

В популяции, в которой нет изучаемого заболевания, все положительные результаты будут ложноположительными. Т.о. когда распространенность заболевания стремится к нулю, прогностическая ценность положительного результата тоже стремится к нулю.

■ **Популяция с высокой вероятностью заболевания**

Отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в популяции с высокой вероятностью наличия заболевания, скорее всего будут ложноотрицательными.

В популяции, где заболевание есть у каждого, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными. Когда распространенность стремится к 100%, прогностическая ценность отрицательного результата стремится к нулю. Кроме того, указанные связи можно иллюстрировать анализом таблицы. Фиксируя чувствительность и специфичность на постоянном уровне, и изменяя распространенность, можно вычислять ценность теста.

Литература:

- Van Someren V. Changing clinical practice in the light of the evidence:two contrasting stories from perinatology // Getting Research Findings into Practice / Eds A. Haines, A. Donald. - Lond.: BMJ Publications, 1998. -P. 143-151.
- Anonymous. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes // JAMA. —1995. - Vol. 273. - P. 413-418.
- Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery (updated January 1996) // Cochrane Database of Systematic Reviews. - Lond.: BMJ Publications, 1996.
- Halliday H.L. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants//Biol. Neonate. - 1995. - Vol. 67. - Suppl. I. - P. 32-47.
- Haines A., Donald A. Looking forward: getting research findings into practice: making better use of research findings // BMJ. — 1998. — Vol.317. -P. 72-75.

Мета-анализ

- **Мета-анализ (meta-analysis)** — применение статистических методов при создании систематического обзора (см. ниже) в целях обобщения результатов, включенных в обзор исследований. Систематические обзоры иногда называют метаанализом, если этот метод применялся в обзоре (Davies H., Crombie I., 1999).
- Метаанализ проводят для того, чтобы обобщить имеющуюся информацию и распространить ее в понятном для читателей виде. Он включает определение основной цели анализа, выбор способов оценки результатов, систематизированный поиск информации, обобщение количественной информации, анализ ее с помощью статистических методов, интерпретацию результатов (Юрьев К.Л., Логановский К.Н., 2000).

Мета-анализ

- Метаанализ — это статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований. Чаще всего его используют для оценки клинической эффективности терапевтических вмешательств; для этого объединяют результаты двух и более рандомизированных контролируемых исследований. Информативность метаанализа зависит от качества систематического обзора, на основании которого он проводится. Качественный метаанализ предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности.

Мета-анализ

- Существует несколько разновидностей метаанализа (Юрьев К.Л., Логановский К.Н., 2000).
- **Кумулятивный метаанализ** позволяет построить кумулятивную кривую накопления оценок при появлении новых данных.
- **Проспективный метаанализ** — попытка разработки метаанализа планируемых испытаний. Такой подход может оказаться приемлемым в областях медицины, где уже существует сложившаяся сеть обмена информацией и совместных программ.

Мета-анализ

- На практике вместо проспективного метаанализа часто применяют **проспективно-ретроспективный метаанализ**, объединяя новые результаты с ранее опубликованными.
- **Метаанализ индивидуальных данных** основан на изучении результатов лечения отдельных больных. В ближайшем будущем метаанализ индивидуальных данных, вероятнее всего, будет ограничиваться изучением основных заболеваний, лечение которых требует крупномасштабных централизованных капиталовложений.

Преимущества:

- получение достоверных результатов;
- устранение возможных ошибок;
- точность оценок;
- прозрачность.

Сложности:

- выявление и отбор исследований;
- неоднородность представленной информации;
- вероятность потери важной информации;
- неадекватный анализ сравниваемых подгрупп;
- неадекватный анализ чувствительности метода

Систематический обзор

- **Систематический обзор (systematic review, systematic overview)** — особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, объектом которого являются результаты других, оригинальных научных исследований. Анализ и обобщение результатов исследований, включенных в обзор, можно проводить с применением статистических методов и без них.

Систематический обзор

- Систематические обзоры позволяют провести адекватное обобщение результатов научных исследований. Целью систематического обзора является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее проведенных исследований. Часто в систематическом обзоре проводится количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований (метаанализ) (Н. Davies, Crombie I., 1999).



Преимущества систематических обзоров

- Суммарно достоверный результат
- Выявление проблем индивидуальной чувствительности
- Образование коллаборативных информационных сетей и расширение профессионального общения

Что исследователи могут найти в систематических обзорах?

- **Суммирование существующих данных**
- **Усовершенствование гипотез**
- **Определение необходимых размеров выборки для исследования**
- **Выработку плана будущих исследований**

Традиционный обзор литературы

- Включает:
- Описание истории развития вопроса и его решение
- Новейшие достижения (немногочисленные, предварительные или не очень достоверные из-за недостатков в организации или исполнении)
- Обсуждение данных в свете основной теории

Допустимы аналогии, умозрительное объединение исследований в двух независимых областях (например, рак и СПИД)

Традиционный обзор литературы

Связь между клиническими рекомендациями и фактами часто слабая, неполная, иногда основана на предвзятом цитировании определенных оригинальных исследований

Могут с опозданием на десятилетия рекомендовать методы лечения, эффективность которых доказана, или приводить доводы в защиту

методов лечения, о которых известно, что они бесполезны или вредны

Различия между систематическими обзорами и традиционными обзорами литературы

Характеристика	Обзор литературы	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Часто рассматривается широкий спектр вопросов	Часто посвящен определенному клиническому вопросу
Источники данных и стратегия поиска	Источники не всегда указаны, стратегия может быть ошибочной	Источники обычно всеобъемлющи, а стратегия поиска точно изложена
Принцип отбора данных	Не всегда указан, может быть ошибочным	Отбор основан на определенных критериях, применяемых одинаковым образом
Методы оценки данных	Различные	Строгие, критические методы оценки
Обобщение данных	Часто качественное	Количественное (мета-анализ)
Выводы	Иногда научно обоснованные	Как правило, научно обоснованные

- **Систематические обзоры** — главный результат деятельности Кокрановского Сотрудничества — регулярно публикуются в электронном виде под названием «The Cochrane Database of Systematic Reviews» (Кокрановская база данных систематических обзоров).



Благодарю за внимание!