

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

*В.М.Безруков, Р.А.Волкова,  
Е.В.Эльберт, Н.В.Шалунова,  
Т.С.Шобухова, В.Г.Жуховицкий*

*V.M.Bezrukov, R.A.Volkova,  
E.V.Elbert, N.V.Shalunova,  
T.S.Shobukhova, V.G.Zhukhovitsky*

**ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПЦР ТЕСТ-СИСТЕМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ИСПЫТАНИЙ**

**THE EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF PCR TEST SYSTEMS ACCORDING TO THE RESULTS OF STATE TRIALS**

Медицинская академия им. И.М. Сеченова, ГИСК им. Л.А. Тарасевича, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

Sechenov Medical Academy, Tarasevich State Research Institute for Standardization and Control of Medical Biological Preparations, Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Предложена методика оценки диагностической ценности препаратов, основанная на вычислении точности получаемых результатов и учитывающая распространенность диагностируемого заболевания (сравнение ПЦР тест-систем для диагностики гепатита В и уреаплазмоза). Показано, что получаемые по этой методике оценки совпадают с выводимыми на основании прогностической ценности, но удобнее в применении и дают дополнительную информацию.

The method for the diagnostic value evaluation of preparations, based on the calculation of the accuracy of test results and taking into account the spread of the diagnosed disease (the comparison of the PCR test systems for the diagnostics of hepatitis B and ureaplasmosis) is proposed. As shown in this work, evaluations obtained with the use of this method coincide with those obtained on the basis of prognostic value, but are more convenient in use and provide additional information.

Журн. микробиол., 2005, № 2, С. 53—55

Zh: Mikrobiol. (Moscow), 2005, No. 2, P. 53—55

Ключевые слова: ПЦР, диагностическая тест-система, оценка качества, прогностическая ценность, распространенность заболевания, точность диагноза

Key words: PCR, diagnostic test system, evaluation of quality, prognostic value, spread of disease, accuracy of diagnosis

**ВВЕДЕНИЕ**

Ранее вопрос о критериях сравнения диагностической ценности тест-систем, различающихся по чувствительности (*Se*) и специфичности (*Sp*), рассматривался в литературе [1] теоретически. Цель настоящей работы — практическое применение теоретических рекомендаций для оценки качества диагностических ПЦР тест-систем, разработанных различными фирмами. Мы также сравниваем параметры, вводимые по предлагаемому методу, с оценками по способу прогностической ценности [3]. Сравнение проводится по данным, полученным при использовании анализируемых тест-систем для выявления ДНК вируса гепатита В (HBV) и *Ureaplasma urealyticum*.

гепатитом В; вирусным гепатитом смешанной этиологии (В + С, В + С + А); обследуемых, имеющих в анамнезе вирусный гепатит В, подтвержденный наличием у них HBsAg; а также от больных гепатитами другой этиологии и здоровых лиц (доноры). Образцы материала из контрольных групп предварительно тестировали на отсутствие маркеров гепатита В. Кровь из вены отбирали утром натощак в одноразовые пробирки «Vacurette», пробы центрифугировали. Полученную плазму или сыворотку переносили по 0,5 мл в одноразовые пробирки типа «Эппендорф», хранили полученные образцы при температуре минус 70°С. Далее работу с образцами (выделение ДНК из клинического материала, постановка ПЦР и учет результатов) проводили согласно Инструкциям по применению испытуемых тест-систем.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Клинический материал для исследования ДНК вируса гепатита В получали от больных острым и хроническим вирусным

Для исследования ДНК *U.urealyticum* все образцы (соскобы слизистой и мазки) из уrogenитального тракта больных уре-

аплазмозом с положительными результатами посевов на селективную питательную среду, а также больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта другой этиологии и здоровых лиц с отрицательными результатами посевов отбирали в одноразовые пробирки типа «Эппендорф», центрифугировали, надосадочную жидкость удаляли, осадки хранили до постановки опытов при температуре не выше минус 20°C. Выделение ДНК из клинического материала, постановку ПЦР и учет результатов проводили согласно Инструкциям по применению испытуемых тест-систем.

Материалы испытаний по выявлению ДНК вируса гепатита В и *U. urealyticum* изложены в табл. 1, она включает значения по чувствительности тест-систем (число положительных реакций, зарегистрированных при тестировании материала от лиц опытной группы) и специфичности тест-систем (число отрицательных реакций, зарегистрированных при тестировании образцов от обследуемых контрольных групп).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Предлагаемая методика сравнения тест-систем основана на вычислении точности диагностического теста  $U$  с учетом распространенности заболевания  $P$ :

$$U = 1 - (P \times (1 - Se) + (1 - P) \times (1 - Sp)) = (Se - Sp) \times P + Sp \quad (1)$$

Выражение в правой части (1) получено по формуле полной вероятности [2] для правильной идентификации тест-системой возбудителя, вызвавшего заболевание у пациента. В процессе идентификации были вычислены значения  $Se$  и  $Sp$ , полученные из результатов опытов с образцами от достоверно больных и достоверно здоровых лиц из опытных и контрольных

Таблица 1. Чувствительность и специфичность тест-систем для диагностики гепатита В (1 — 4) и уреоплазмоза (5 — 8)

ПЦР	Se	Sp
1. АмплиСенс™ HBV-470s/ВКО-770	0,980	0,979
2. Биоком-НВVскрин™-nsПЦР-тест	0,962	0,968
3. ДиаГен-НВV	0,902	0,969
4. Авиценна-НВV-ПЦР	0,923	0,960
5. АмплиСенс™ Ureaplasma urealyticum 450	0,892	0,952
6. ПЦР УреАм	0,902	0,970
7. ДиаГен-М Ureaplasma	0,959	0,934
8. Уреоплазма ампли-тест	0,954	0,886

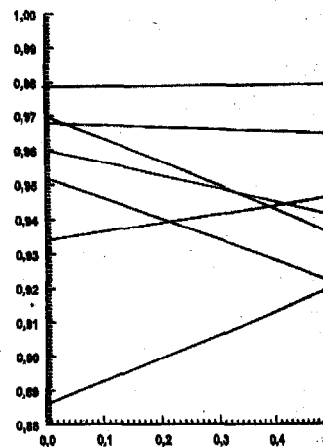
Таблица 2. Точность тест-систем для выявления гепатита В и уреоплазмоза

1.	$0,001 \times P + 0,979$	5.	$-0,060 \times P + 0,952$
2.	$-0,006 \times P + 0,968$	6.	$-0,068 \times P + 0,970$
3.	$-0,067 \times P + 0,969$	7.	$0,025 \times P + 0,934$
4.	$-0,037 \times P + 0,960$	8.	$0,068 \times P + 0,886$

групп. При достаточно большом количестве этих опытов можно утверждать, что чувствительность  $Se$  приблизительно равна вероятности рассмотрения образцов от больного как больного, а специфичность  $Sp$  — вероятности рассмотрения образцов от здорового как здорового.

Что касается проб от индивидуального пациента, то он может быть болен с некоторой неизвестной нам вероятностью  $P$ . В таком случае:  $P \times (1 - Se)$  — вероятность того, что пациент болен, а тест-система определила, что здоров;  $(1 - P) \times (1 - Sp)$  — вероятность того, что пациент здоров, а тест-система определила, что болен;  $P \times (1 - Se) + (1 - P) \times (1 - Sp)$  — вероятность сделать любую из этих ошибок; и, наконец,  $1 - (P \times (1 - Se) + (1 - P) \times (1 - Sp))$  — вероятность не сделать ни одной из них. Таким образом, точность  $U$  — это вероятность правильной оценки произвольного обследуемого тест-системой;  $U$  может принимать значения от 0 до 1; чем выше  $U$ , тем лучше тест-система.

В отличие от значений  $Se$  и  $Sp$ , которые экспериментально определяют в ходе испытаний тест-систем, величина  $P$  может меняться от 0 до 1. Наилучшая тест-система будет иметь наибольшую точность при любом значении  $P$ , однако, такую тест-систему можно указать не всегда. Например, применим описанную методику для сравнения тест-систем для выявления гепатита В и для выявления уреоплазмоза. Подстановка значений  $Se$  и  $Sp$  из табл. 1 в (1) дает выражения точности, представленные в табл. 2. График этих выражений  $U = U(P)$  показан на рис. Из рис. видно, что при любом значении  $P$  прямая 1 расположена выше прямых 2, 3, 4: это означает, что точность тест-системы 1 при любой распространенности гепатита В выше, чем тест-систем 2, 3, 4. Среди тест-систем 5 — 8, для выявления уреоплазмоза, ни у одной нет столь явного преимущества в точности. Из рис. видно, что при  $0 < P < 0,387$  прямая 6 расположена выше прочих, а при  $0,387 < P < 1$  выше прямая 7. Отсюда следует: при распространенности уреоплазмоза менее 38,7% предпочтитель-



нее тест-система 6, а выше — система 7.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представляет интерес оценка диагностической точности тест-систем с оценкой по методу прогностической вероятности, которые следуют из рекуррентных соотношений. Напомним, что прогностическая вероятность положительного результата определяется формулой:

$$V_p = \frac{P \times Se}{P \times Se + (1 - P) \times (1 - Sp)}$$

и является вероятностью выявления возбудителя идентифицированным результатом теста. Аналогичная формула для отрицательного результата ( $V_m$ ) дается формулой:

$$V_m = \frac{(1 - P) \times Sp}{P \times (1 - Se) + (1 - P) \times Sp}$$

и представляет собой вероятность выявления возбудителя не выявленным результатом теста. Прогностическая ценность отрицательного результата ( $V_m$ ) дается формулой:  $V_m = \frac{(1 - P) \times Sp}{P \times (1 - Se) + (1 - P) \times Sp}$ . Но зависимость  $V_p$  и  $V_m(P)$  от распространенности более сложной (гиперболической) графиков затруднительно облегчения сравнения мы

Таблица 3. Коэффициенты  $K_p$  и  $K_m$  выявления гепатита В

$K_p$	$K_m$	
1. 46,667	48,950	5. 1
2. 30,062	25,474	6. 3
3. 29,097	9,888	7. 1
4. 23,075	12,468	8.

и для выявления  
амоза

$\times P + 0,952$

$\times P + 0,970$

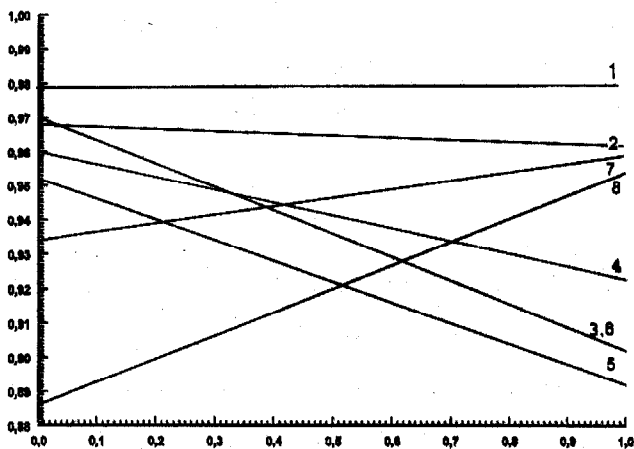
$\times P + 0,934$

$\times P + 0,886$

шом количе-  
ерждать, что  
ительно рав-  
образцов от  
цифичность  
ния образцов

видуального  
олен с неко-  
тностью P. В  
ятность того,  
стема опре-  
-Sp) — веро-  
уров, а тест-  
рлен;  $P \times (1 -$   
ность сделать  
наконец,  $1 -$   
вероятность  
Таким обра-  
тность пра-  
ого обследо-  
т принимать  
U, тем лучше

Sp, которые  
рт в ходе ис-  
ина P может  
ая тест-сис-  
точность при  
кую тест-си-  
а. Например,  
ку для срав-  
ния гепатита  
оза. Подста-  
л. 1 в (1) дает  
авленные в  
ний  $U = U(P)$   
но, что при  
расположена  
значает, что  
любой рас-  
выше, чем  
г-систем 5 —  
за, ни у од-  
мущества в  
о, что при  
ожена выше  
е прямая 7.  
траненности  
дпочтитель-



Точность ПЦР тест-системы для диагно-  
стики гепатита В (1, 2, 3, 4) и уреамплазмоза  
(5, 6, 7, 8).

По оси абсцисс — распространенность  
заболевания, по оси ординат — точность  
тест-системы.

нее тест-система 6, а выше — тест-систе-  
ма 7.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представляет интерес сопоставить оцен-  
ки диагностической точности анализируе-  
мых тест-систем с оценками, выводимы-  
ми по методу прогностической ценности,  
которые следуют из рекомендаций [3].  
Напомним, что прогностическая ценность  
положительного результата ( $V_p$ ) определя-  
ется формулой:

$$V_p = \frac{P \times Se}{P \times Se + (1 - P) \times (1 - Sp)} \quad (2)$$

и является вероятностью того, что возбу-  
дитель идентифицирован при положитель-  
ном результате теста. Аналогично, прогно-  
стическая ценность отрицательного ре-  
зультата ( $V_m$ ) дается формулой:

$$V_m = \frac{(1 - P) \times Sp}{P \times (1 - Se) + (1 - P) \times Sp} \quad (3)$$

и представляет собой вероятность того, что  
возбудитель не выявлен при отрицатель-  
ном результате теста. При этом подходе  
лучшим предлагается считать diagnosti-  
ческий препарат с большими значениями  
 $V_p$  и  $V_m$ . Но зависимость ценностей  $V_p(P)$   
и  $V_m(P)$  от распространенности P являет-  
ся более сложной (гиперболической), чем  
точности  $U(P)$  (линейная), и сравнение их  
графиков затруднительно. Поэтому для  
облегчения сравнения мы предлагаем вве-

Таблица 3. Коэффициенты  $K_p$  и  $K_m$  тест-систем для  
выявления гепатита В и уреамплазмоза

$K_p$	$K_m$	$K_p$	$K_m$
1. 46,667	48,950	5. 18,583	8,815
2. 30,062	25,474	6. 30,067	9,898
3. 29,097	9,888	7. 14,530	22,780
4. 23,075	12,468	8. 8,368	19,261

сти коэффициенты  $K_p$  и  $K_m$ :  $K_p = Se / (1 -$   
 $Sp)$  (4);  $K_m = Sp / (1 - Se)$  (5).

Результаты несложных выкладок позво-  
ляют сделать следующие выводы: из двух  
сравниваемых тестов большее значение  $V_p$   
имеет тот, у которого больше  $K_p$ ; из двух  
сравниваемых тестов большее значение  $V_m$   
имеет тот, у которого больше  $K_m$ ; причем  
эти результаты не зависят от величины P.  
Значения коэффициентов  $K_p$  и  $K_m$ , рас-  
считанные для рассматриваемых тестов,  
приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, среди тест-систем  
для выявления гепатита В лучшей по кри-  
териям  $V_p$  и  $V_m$  является тест-система 1.  
Данные табл. 3 также показывают, что  
среди тест-систем для выявления уреам-  
плазмоза по критерию  $V_p$  лучшей является  
тест-система 6, а по критерию  $V_m$  пред-  
почтительнее тест-система 7. Это совпа-  
дает с оценками по предлагаемой нами  
методике, но не свидетельствует о том, при  
какой степени распространенности забо-  
левания одна тест-система лучше другой.

Можно заключить, что выводы по мето-  
дикам, основанным на вычислении точ-  
ности и прогностических ценностей, со-  
гласуются, но первая проще в применении  
и позволяет получать более дифференци-  
рованную оценку с учетом распространен-  
ности заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статисти-  
ка. М., Практика, 1999.
2. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и мате-  
матическая статистика. М., Высшая школа,  
1999.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клини-  
ческая эпидемиология. Основы доказатель-  
ной медицины. М., Медиа Сфера, 1998.

Поступила 21.03.04