

Л3. Биомаркеры в превентивной медицине

*Габидинова Гульназ Фаезовна, ассистент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*

План

01

Биомаркеры

Что это?

02

Характеристика биомаркеров

Чувствительность, специфичность

03

Референсные значения

"Норма" лабораторных показателей

04

Лабораторная диагностика донозологических состояний

Биомаркеры

Биомаркер - это количественно и объективно измеряемый индикатор биологического, патогенного процесса или фармакологического ответа на терапию, который используют:

- как индикатор наличия заболевания и его степени тяжести;
- на разных этапах разработки лекарственного средства;
- как диагностический параметр;
- в качестве индикатора ответа на терапию и т.д.

Биомаркеры

- Физиологические: температура тела, кровяное давление, сердечный ритм
- Молекулы, белки
- Изображения
- Свойства клеток, тканей, органов

Биомаркеры в донозологии

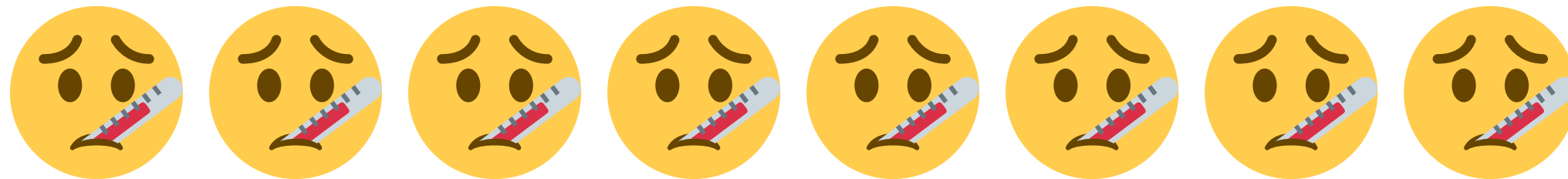
- Малая инвазивность
- Низкая стоимость
- Донозологическая значимость
- Высокая чувствительность и специфичность

Донозологическая значимость

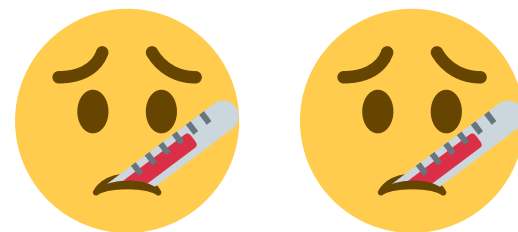
Донозологической значимостью обладают биомаркеры, средние уровни которых достоверно (в сравнении с нормой) начинают изменяться в доклинической стадии заболевания

Чувствительность

Чувствительность - это доля лиц, у которых уровень биомаркера достоверно отличается от контрольной (здоровой) группы, среди больных



у 8 больных маркер сработал



у 2 больных маркер не сработал

Чувствительность - 80%

Специфичность

Специфичность - это доля лиц среди здоровых, у которых уровень биомаркера соответствует норме



у 7 здоровых маркер не сработал



у 3 больных маркер сработал

Специфичность - 70%

Поиск биомаркеров

- **Стратегия, основанная на гипотезе**

Гипотеза: при сахарном диабете наблюдается стабильно повышенный уровень глюкозы в крови. Высокий уровень глюкозы приводит к гликации белков.

Идентификация гемоглобина как биомаркера для диагностики СД

- **Стратегия, основанная на открытии**

Открытие: скрининг генов в опухолевых клетках яичников и молочной железы помог обнаружить мутацию гена BRCA1 при данных видах новообразований. Его функция была исследована позднее (это гипотеза)

Валидация биомаркеров

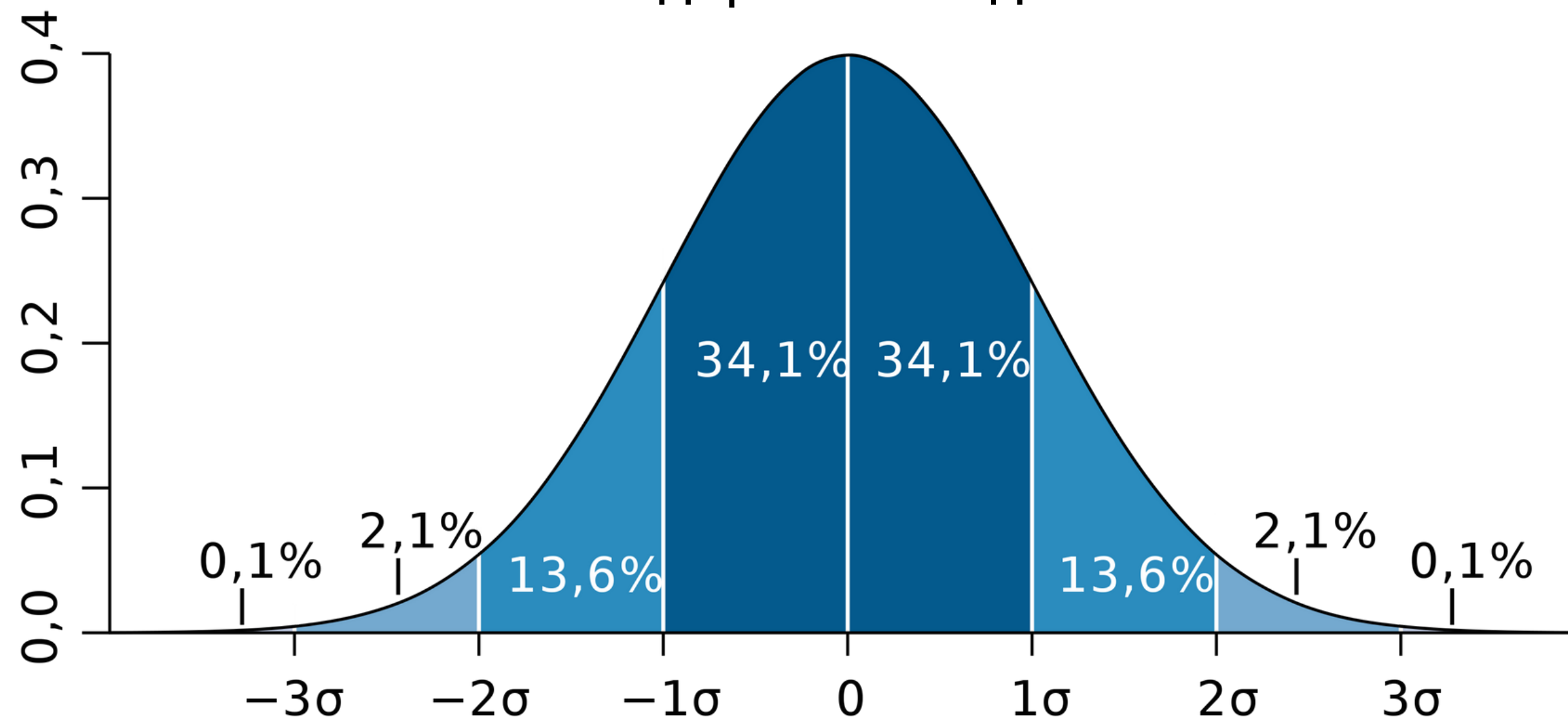
Когда биомаркер найден, его нужно валидировать в клинических исследованиях

Признанный валидный биомаркер - это маркер, который можно определить аналитическим методом с установленными воспроизводимыми характеристиками и о котором существует общепризнанное мнение в научном и медицинском сообществе касательно физиологической, токсической и клинической значимости результатов

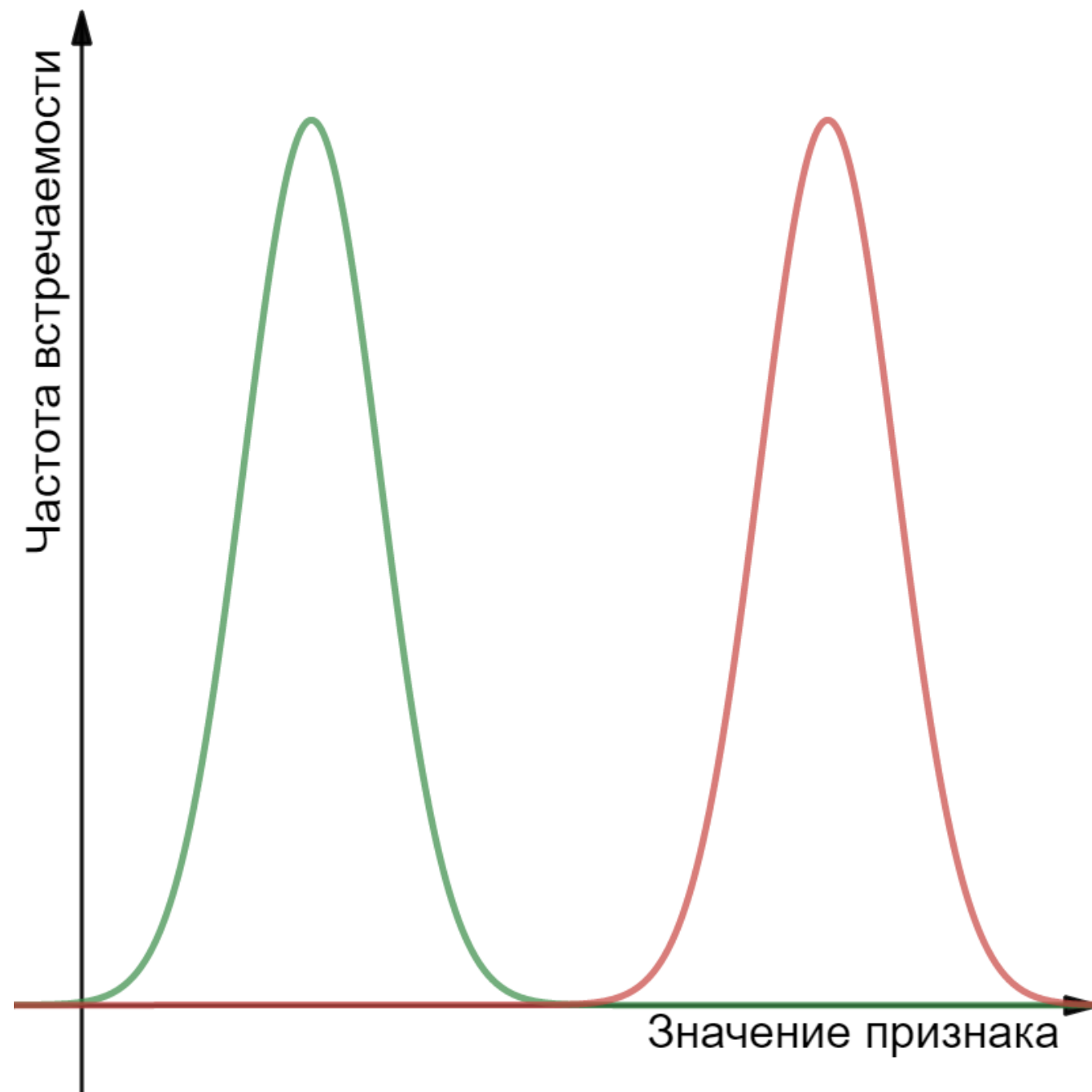
Референсные значения и норма

Референсный диапазон - интервал показателя, в который попадают значения результатов лабораторных исследований определенного анализа

95% здоровых людей

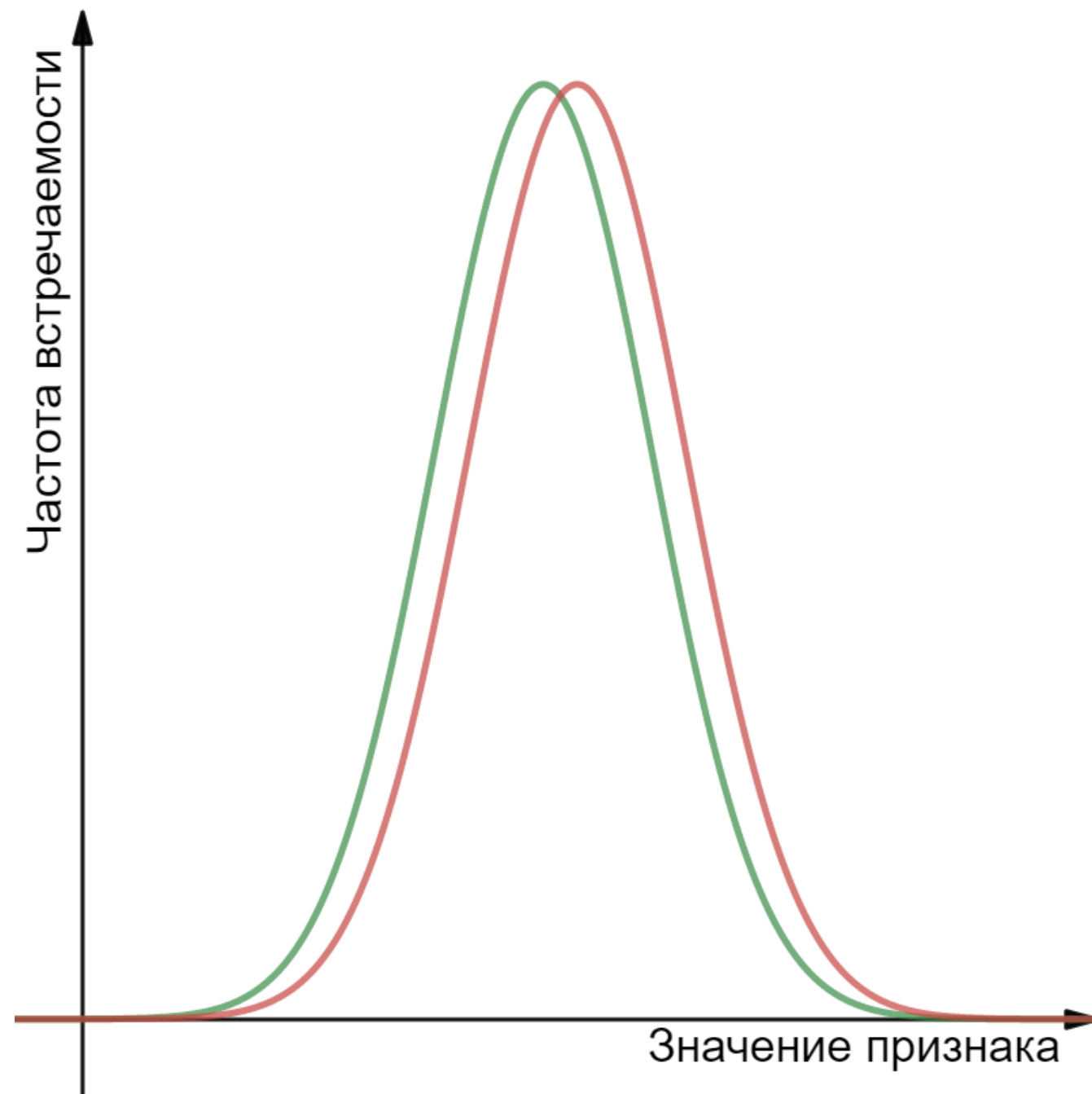


Идеальный маркер



В идеальной ситуации диапазоны концентраций маркера у больных и здоровый вообще не перекрываются.

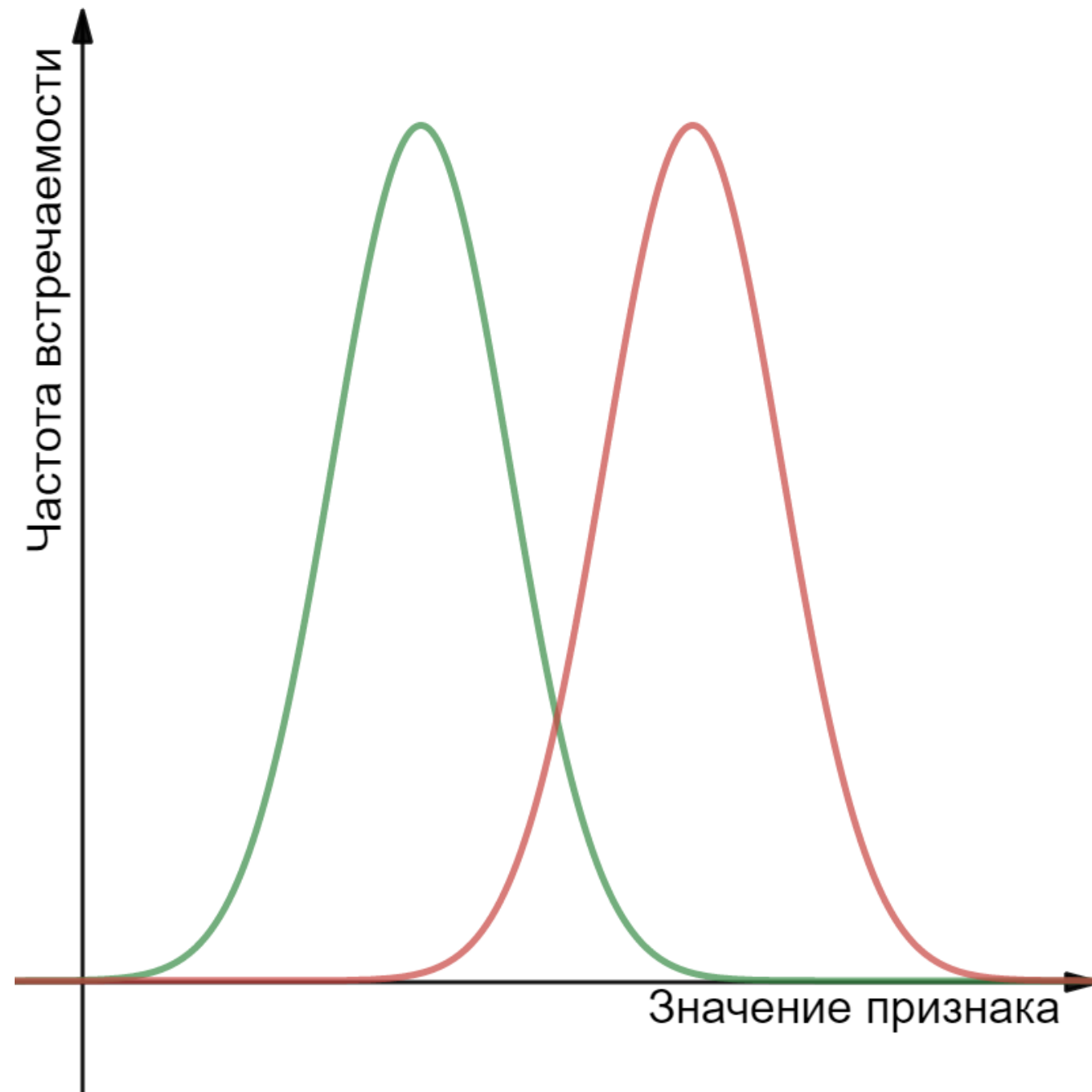
Очень плохой маркер



В данном случае диапазоны концентраций у больных и здоровых перекрываются слишком сильно.

Данный показатель вообще лучше не использовать для диагностики нашего гипотетического заболевания и поискать более специфичный для него маркер.

Обычный маркер



Диапазоны концентраций у больных и здоровый в той или иной степени перекрываются.

Поэтому всегда существует диапазон концентрации в который попадают как больные, так и здоровые.

Порог принятия решения

Специалист, оценив значение биомаркера, должен принять решение о наличии или отсутствии конкретного заболевания

На практике часто специалист руководствуется порогом принятия клинического решения

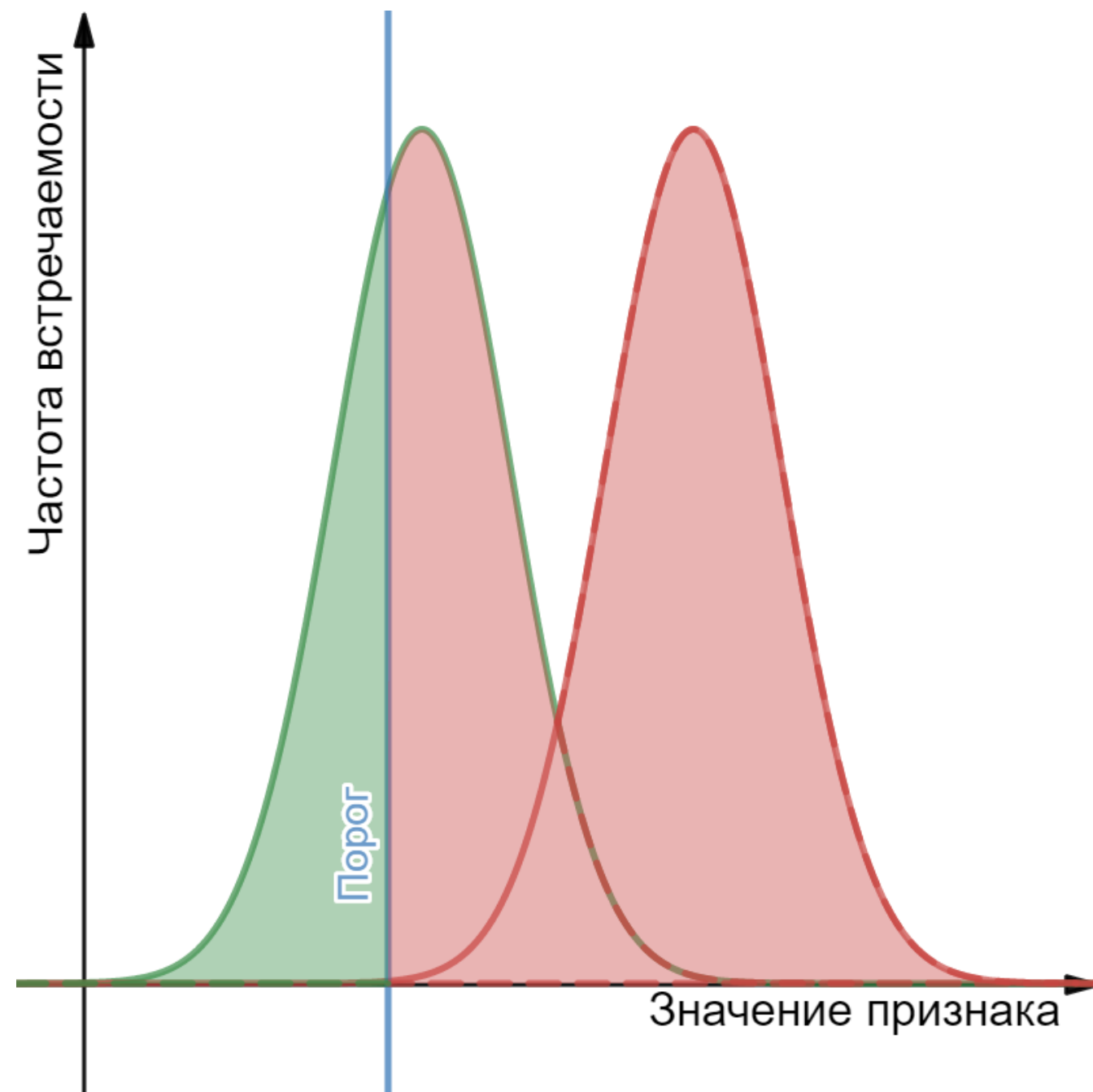
Например:

Гликированный гемоглобин - 6,2

Референсные значения: 4,0-6,2

Клинические рекомендации: диагностический критерий для сахарного диабета - 6,5 и выше

Максимальная чувствительность

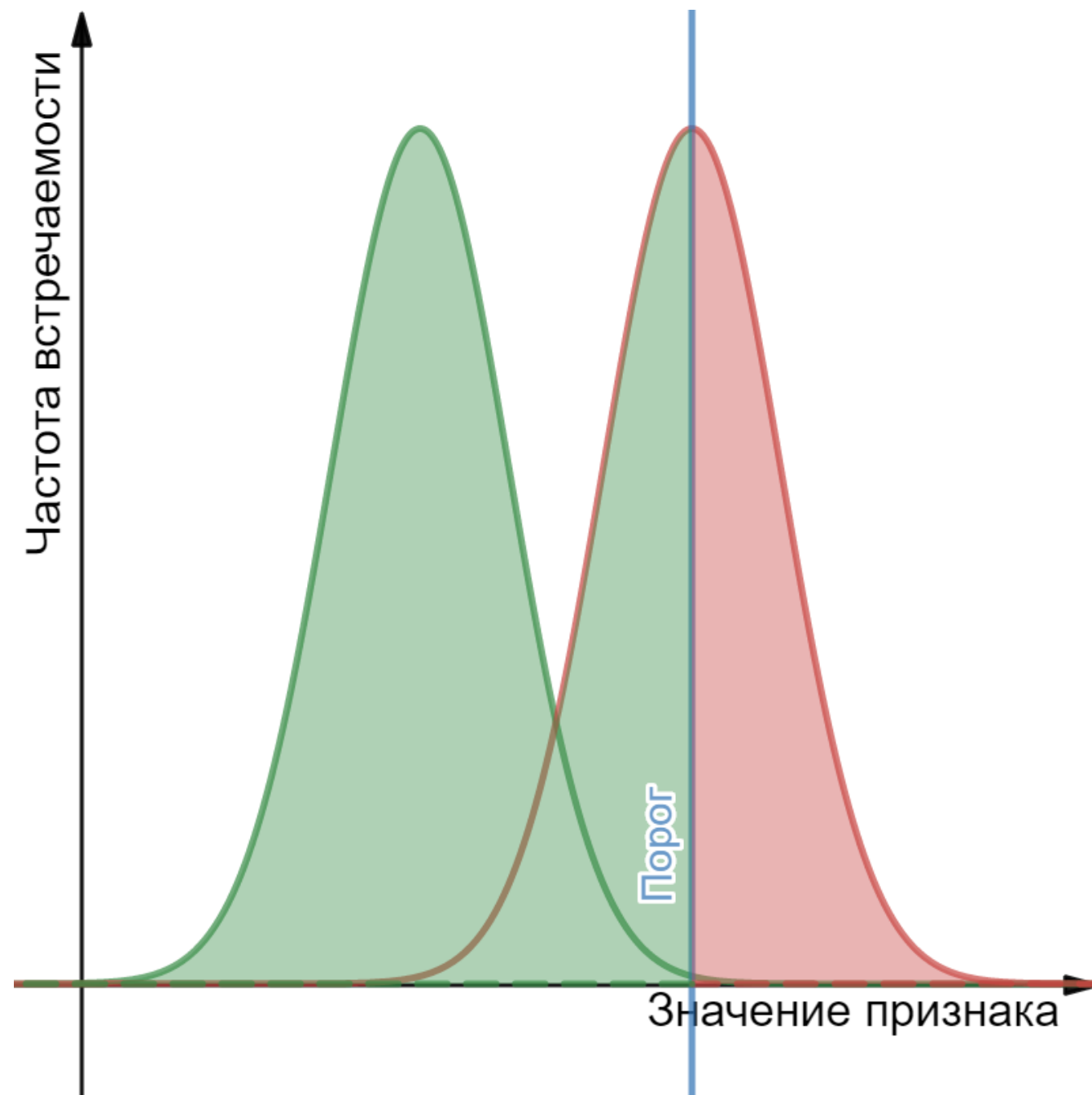


Порог принятия клинического решения установлен так, чтобы добиться максимальной чувствительности.

Плюсы: Чувствительность - 100% (все больные на основании данного теста будут отнесены к группе больных).

Минусы: Много ложноположительных результатов, специфичность теста при этом уменьшается.

Максимальная специфичность



Порог сдвинут так, чтобы добиться максимальной специфичности теста: всем действительно здоровым людям на основании результатов такого теста не поставят неправильный диагноз.

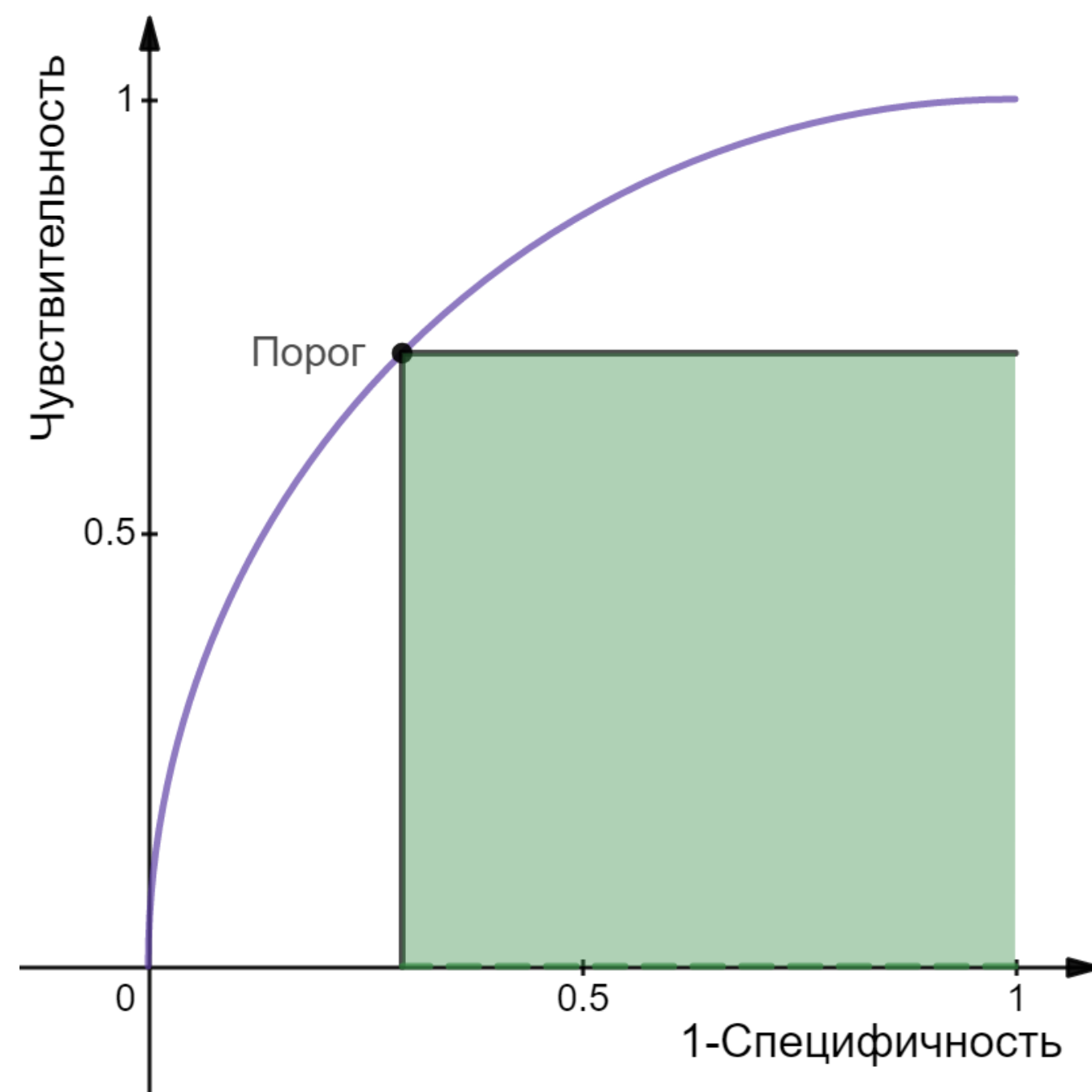
Минус: здоровыми так же будет считаться часть больных, результаты которых в данном случае будут ложно отрицательными, чувствительность теста при этом уменьшается.

Баланс чувствительности и специфичности



Порог принятия клинического решения ставится в некоторой средней точке, где чувствительность и специфичность теста максимально сбалансированы.

ROC-анализ

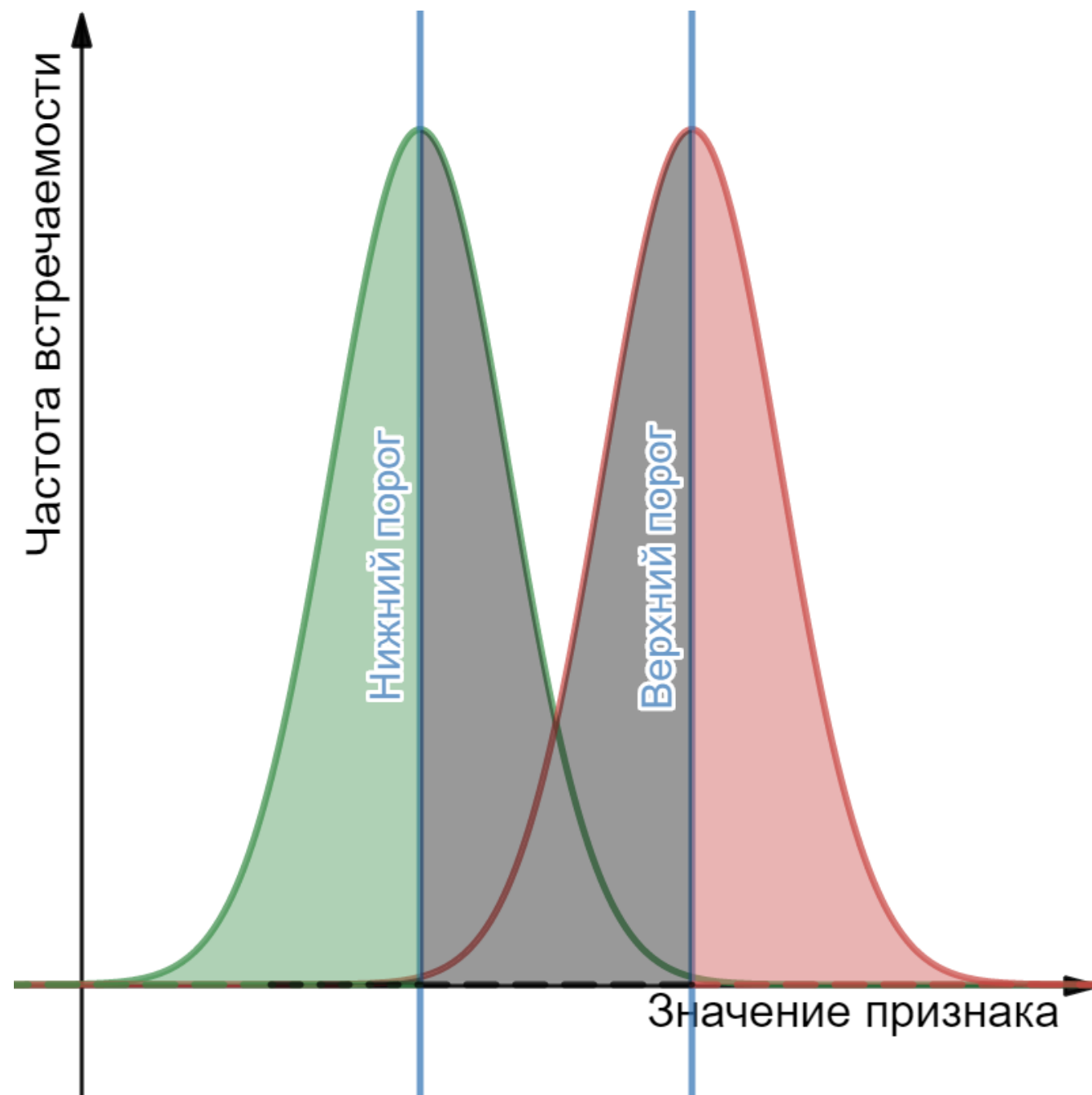


Разные лаборатории

Диапазоны референсных значений могут варьироваться в зависимости от:

- вид лабораторного оборудования (например, разные биохимические анализаторы)
- реагенты разных производителей
- разные методы исследований

Серая зона



"Серая зона" - в лаборатории это такое значение измеряемого параметра, когда невозможно однозначно принять решение о том, болен человек или нет.

Донозологическая диагностика

Какие биомаркеры использовать для донозологических состояний?

- 1) Поиск и валидация новых биомаркеров, отражающих состояние напряжения и перенапряжения адаптационных возможностей
- 2) Изменение порога принятия решения с учетом "серой зоны"

Донозологическая диагностика

*В донозологической диагностике в идеальной ситуации решение принимается на основе **комплексной оценке показателей с учетом изменения маркеров с течением времени***

Наконец-то перейдем к примерам

Общий анализ крови

RBC	Эритроциты	4,58	$10^{12} / \text{л}$	4,0 – 5,50
HGB	Гемоглобин	108	г/л	130 – 170
HCT	Гематокрит	34,5	%	40 – 48
MCV	Средний объем эритроцита	75,5	фл	80 – 99
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците	23,5	пг	27 – 33,3
MCHC	Среднее концентрация Hb в эритроците	311,3	г/л	310 – 380
RDW	Индекс распределения эритроцитов по объему	16,6	%	12 – 15
PLT	Тромбоциты	229	$10^9 / \text{л}$	180 – 320
MPV	Средний объем тромбоцита	8,4	фл	7,4 – 10,4
WBC	Лейкоциты	6,62	$10^9 / \text{л}$	4 – 9

Общий анализ крови

RBC	Эритроциты	4,58	$10^{12} / \text{л}$	4,0 – 5,50
HGB	Гемоглобин	108	г/л	130 – 170
HCT	Гематокрит	34,5	%	40 – 48
MCV	Средний объем эритроцита	75,5	фл	80 – 99
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците	23,5	пг	27 – 33,3
MCHC	Среднее концентрация Hb в эритроците	311,3	г/л	310 – 380
RDW	Индекс распределения эритроцитов по объему	16,6	%	12 – 15
PLT	Тромбоциты	229	$10^9 / \text{л}$	180 – 320
MPV	Средний объем тромбоцита	8,4	фл	7,4 – 10,4
WBC	Лейкоциты	6,62	$10^9 / \text{л}$	4 – 9

Выраженный железодефицит, железодефицитная анемия

Общий анализ крови

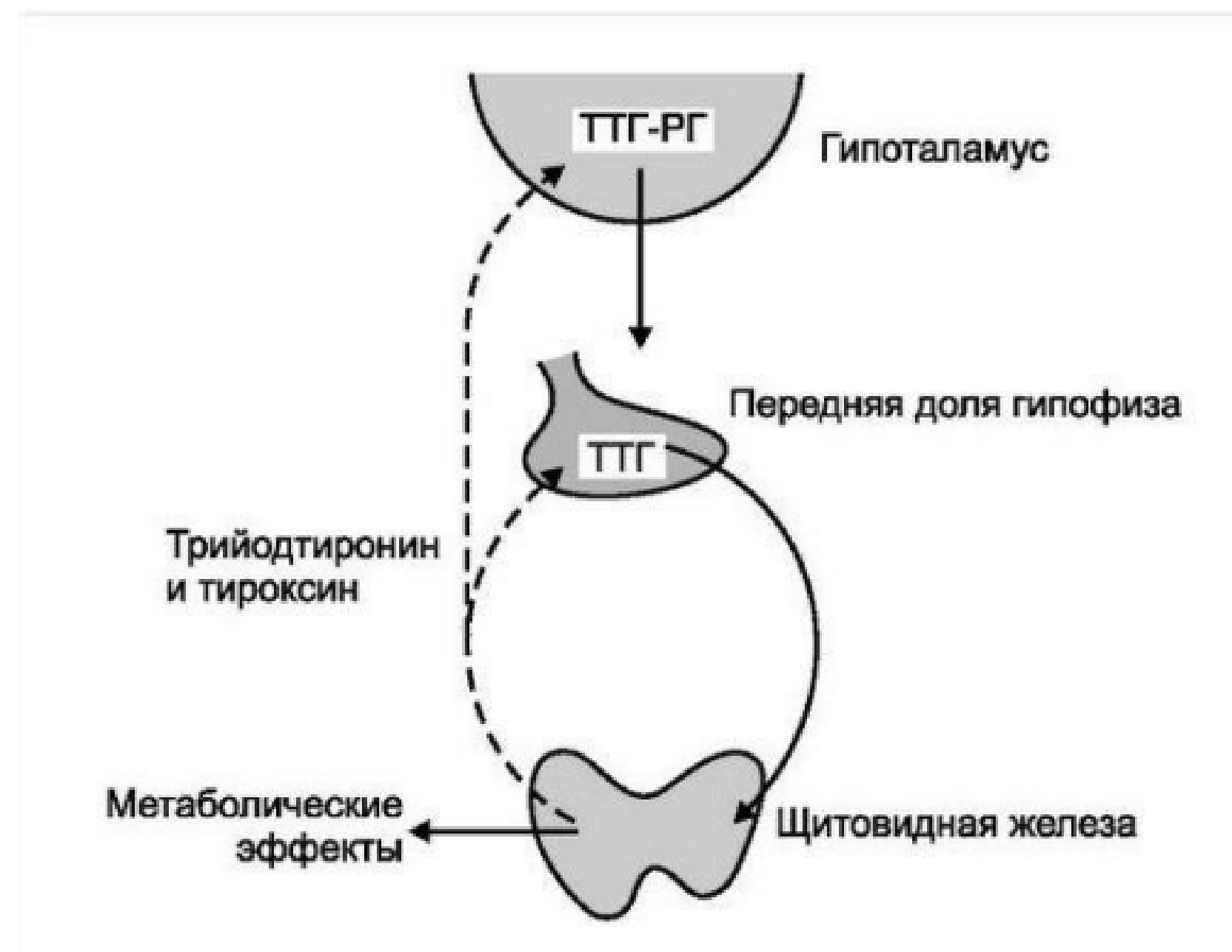
RBC	Эритроциты	4,58	$10^{12} / \text{л}$	4,0 – 5,50
HGB	Гемоглобин	135	г/л	130 – 170
HCT	Гематокрит	42	%	40 – 48
MCV	Средний объем эритроцита	79	фл	80 – 99
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците	26	пг	27 – 33,3
MCHC	Среднее концентрация Hb в эритроците	308	г/л	310 – 380
RDW	Индекс распределения эритроцитов по объему	15	%	12 – 15
PLT	Тромбоциты	229	$10^9 / \text{л}$	180 – 320
MPV	Средний объем тромбоцита	8,4	фл	7,4 – 10,4
WBC	Лейкоциты	6,62	$10^9 / \text{л}$	4 – 9

Общий анализ крови

RBC	Эритроциты	4,58	$10^{12} / \text{л}$	4,0 – 5,50
HGB	Гемоглобин	135	г/л	130 – 170
HCT	Гематокрит	42	%	40 – 48
MCV	Средний объем эритроцита	79	фл	80 – 99
MCH	Среднее содержание Hb в эритроците	26	пг	27 – 33,3
MCHC	Среднее концентрация Hb в эритроците	308	г/л	310 – 380
RDW	Индекс распределения эритроцитов по объему	15	%	12 – 15
PLT	Тромбоциты	229	$10^9 / \text{л}$	180 – 320
MPV	Средний объем тромбоцита	8,4	фл	7,4 – 10,4
WBC	Лейкоциты	6,62	$10^9 / \text{л}$	4 – 9

Развитие железодефицита и ЖДА

Щитовидная железа



Гипертиреоз

Заболевание, обусловленное гиперфункцией щитовидной железы, характеризуется следующими симптомами:

- увеличение ВОО
- раздражительность
- снижение веса
- тахикардия
- субфебрильная температура (37-37,5)
- потливость
- утомляемость
- выпадение волос

**Причины: диффузный токсический зоб,
токсическая аденома ЩЖ,
тиреотоксическая стадия АИТ**

Гипертиреоз: диагностика

Варианты ситуаций:

1) Субклинический тиреотоксикоз

ТТГ ниже нормы, Т3 свободный и Т4 свободный в норме

2) Манифестный тиреотоксикоз

ТТГ существенно ниже нормы, Т3 свободный и Т4 свободный выше нормы

Гипотиреоз

Заболевание, обусловленное недостаточностью функции щитовидной железы, характеризуется следующими симптомами:

- запоры
- увеличение массы тела
- медлительность, сонливость
- сухость кожи, волос, ногтей
- гипотермия
- брадикардия
- отечность
- повышенный холестерин

**Причины: АИТ, недостаточность
микронутриентов, недостаточность
функции гипофиза**

Гипотиреоз: диагностика

Варианты ситуаций:

1) Субклинический гипотиреоз

ТТГ немного выше нормы, Т3 свободный и Т4 свободный в норме

2) Манифестный гипотиреоз

ТТГ значительно выше нормы, Т3 свободный и Т4 свободный ниже нормы

3) Недостаточность гипофиза

ТТГ ниже нормы, Т3 свободный и Т4 свободный ниже нормы

Интерпретация анализов: ТТГ

Классический референсный диапазон* по ТТГ :

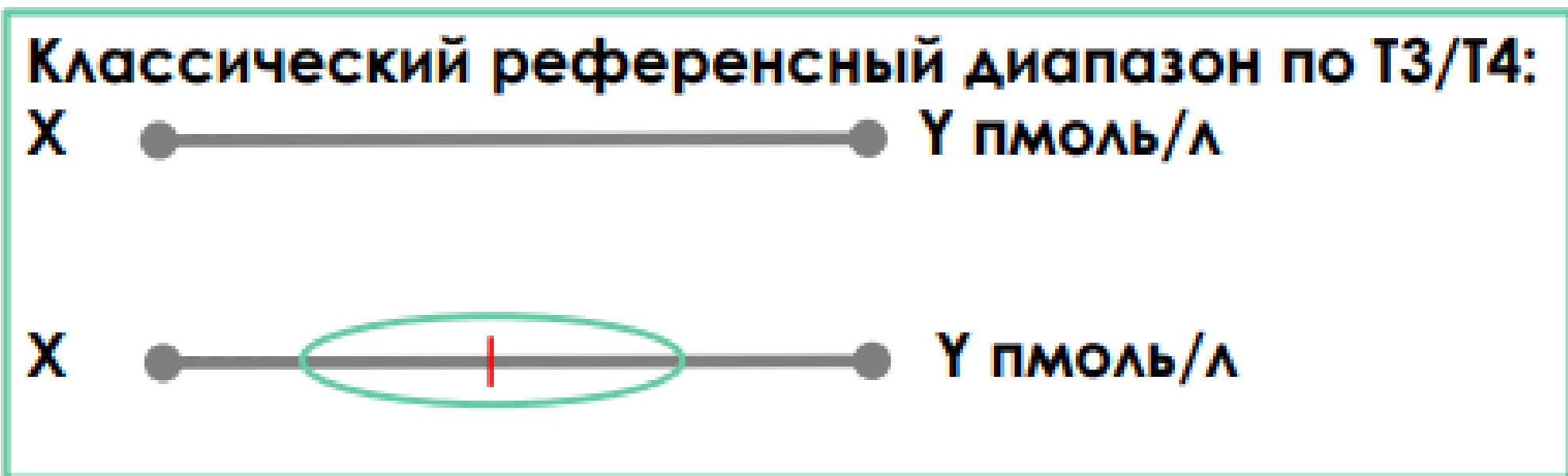
0,4 ●—————● 4 мМЕ/л

Превентивный референсный диапазон по ТТГ:

0,4 ●—————● 2 мМЕ/л

Выход за рамки превентивного референсного диапазона по ТТГ будет свидетельствовать о постепенно развивающемся нарушении

Интерпретация анализов: Т3/Т4



Выход за рамки превентивного референсного диапазона по Т4 будет свидетельствовать о постепенно развивающемся нарушении

Интерпретация анализов

Развитие гипотиреоза:

Исследование	Результат	Предыдущий результат/дата	Единицы	Референсные значения	Комментарий
Т4 свободный	<u>9.36</u>	9.78 03.06.19	пмоль/л	<u>9.00</u> - 19.05	
ТТГ	<u>3.05</u>	3.94 03.06.19	мЕд/л	0.4 - 4.0	Технология ARCHITECT, Abbott (США) Ориентировочные пределы при беременности: 1 триместр: 0,1-2,5 2 триместр: 0,2-3,0 3 триместр: 0,3-3,0