

ДИСКУССИИ

УДК 613.62

Павловская Н.А.

ЗНАЧЕНИЕ ВЫБОРА ИНФОРМАТИВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, ул. Семашко, 2, Мытищи, Московская обл., Россия, 141014

Разработан способ оценки информативности лабораторных биомаркеров (БМ) для раннего выявления вредного воздействия производственных факторов на организм человека: расчет диагностической чувствительности, донозологической значимости, патогномоничности в том случае, если средние значения лабораторных показателей находятся в границах референтных уровней. Предлагаемый способ позволяет существенно снизить погрешности при расчетах диагностических характеристик.

Ключевые слова: лабораторная диагностика; биомаркеры; стратегия; выбор; профессиональные заболевания

Для цитирования: Павловская Н.А. Значение выбора информативных лабораторных биомаркеров для ранней диагностики профессиональных заболеваний. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 1: 51–54. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-51-54>

Для корреспонденции: Павловская Надежда Алексеевна, науч. консультант ФБУН «ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», д-р биол. наук, проф. E-mail: n-pavlovskaya2014@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pavlovskaya N.A.

IMPORTANCE OF SELECTING INFORMATIVE LABORATORY BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF OCCUPATIONAL DISEASES

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2, Semashko str., Mytitschi, Moscow region, Russia, 141014

The authors specified a method to evaluate informativeness of laboratory biomarkers for early diagnosis of occupational factors' influence on human body: calculation of diagnostic sensitivity, prenosologic importance, pathognomonycity in the case if average laboratory values are within the reference intervals. The method suggested enables considerable decrease errors in calculation of diagnostic characteristics.

Key words: laboratory diagnosis; biomarkers; strategy; selection; occupational diseases

For citation: Pavlovskaya N.A. Importance of selecting informative laboratory biomarkers for the early diagnosis of occupational diseases. *Med. truda i prom. ekol.* 2019. 1: 51–54. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-1-51-54>

For correspondence: Nadezhda A. Pavlovskaya, scientific consultant of Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, professor, Dr. Biol. Sci. E-mail: n-pavlovskaya2014@yandex.ru

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Одной из приоритетных задач стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации является разработка и внедрение методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации. Большое внимание уделяется развитию молекулярной медицины, что способствует созданию прогностического и профилактического направлений, позволяющих проводить доклиническую диагностику, выявлять лиц с ранними признаками заболевания и осуществлять своевременные профилактические мероприятия [1].

В профессиональной патологии раннее выявление признаков воздействия вредных производственных факторов имеет существенное значение. Для снижения профзаболеваемости реабилитация должна начинаться еще до возникновения болезни [1–5]. Однако многие вопросы выбора информативных БМ для выявления ранних признаков профзаболеваний остаются нерешенными.

В большинстве случаев выбор лабораторных тестов в профессиональной патологии осуществляется только на оценке изменений средних значений показателей при действии вредных факторов. Способы оценки информативности БМ, рекомендуемые в общей патологии [6,8], не позволяют достаточно полно оценить диагностическую значимость лабораторных показателей в профессиональной патологии.

Цель исследования — разработка и усовершенствование стратегии выбора критериев информативных лабораторных тестов для раннего выявления вредного воздействия производственных факторов и диагностики профессиональных заболеваний.

При решении этих вопросов учитывались особенности изменений уровней лабораторных тестов в организме человека при действии вредных производственных факторов. Во-первых, изменение уровней различных

лабораторных тестов при воздействии вредных факторов в организме начинается на разных стадиях развития профессионального заболевания (ПЗ). Во-вторых, изменение уровней лабораторных тестов в большинстве случаев наблюдаются не у всех больных ПЗ. Частота встречаемости (ЧВ) пациентов, у которых уровни БМ выходят за пределы физиологической нормы, зависит от значимости молекулярного маркера в патогенезе. В-третьих, направленность изменений уровней разных тестов при воздействии вредных производственных факторов варьирует в широких пределах. В-четвертых, частота встречаемости изменений уровней лабораторных биомаркеров, как правило, увеличивается с возрастанием тяжести заболевания.

Поэтому при выборе информативных биомаркеров в профпатологии необходимо учитывать, на какой стадии воздействия вредного фактора начинается достоверно изменяться уровень лабораторного теста, частоту встречаемости работников, у которых уровень теста достоверно отличается от нормы на разных стадиях развития ПЗ, характер изменения средних значений показателей в зависимости от тяжести ПЗ, выраженность связи между изменениями уровней теста, частотой встречаемости и степенью воздействия вредного фактора(ов) [9,10].

Кроме этого, необходимо учитывать требования к аналитическим характеристикам методик, оценке безопасности пациентов при проведении лабораторной диагностики, которые подробно освещены в работе Меньшикова В.В. [11].

Диагностическая чувствительность (Дч) — очень важный показатель информативности биомаркера, характеризующий ЧВ больных определенным заболеванием или рабочих, у которых уровень лабораторного теста достоверно отличается от нормы, выраженную в процентах. В общей патологии расчет Дч был предложен Меньшиковым В.В. и соавт. [6–8]. Однако в этих работах не отмечается, что Дч зависит от тяжести и стадии заболевания. Поскольку в профессиональной патологии значение Дч существенно зависит от тяжести заболевания, то для установления диагностической значимости БМ эффекта возникает необходимость рассчитывать этот показатель на разных стадиях ПЗ. Для того чтобы выявить, на какой стадии воздействия вредного фактора начинается изменение уровня лабора-

торного теста, значение его необходимо определять не только у больных, но и у здоровых рабочих и работников с признаками ПЗ. Такая информация позволяет выбрать БМ для ранней или доклинической диагностики и оценить его диагностическую информативность [8,10].

Ключевое значение имеет определение связи изменений уровней лабораторных БМ с патогенезом ПЗ. Как правило, Дч возрастает с тяжестью заболевания.

Для расчета диагностической чувствительности (Дч) лиц, у которых значение показателя выходит за границы физиологической нормы, предлагаются формулы [8,9]:

$$Дч = [ИП / (ИП + ЛО)] 100, \quad (1)$$

где ИП — число истинно положительных результатов, ЛО — число ложно отрицательных результатов [8]. Или

$$Дч = (Q / Z) 100, \quad (1)$$

где Q — число пациентов в группе, у которых уровень лабораторного БМ достоверно отличается от референтных значений или контроля (если референтные значения не установлены); Z — общее число пациентов в группе. В качестве примера оценки диагностических характеристик лабораторных БМ приведены данные, полученные при обследовании рабочих, контактирующих с вибрацией, и больных вибрационной болезнью (ВБ) (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что, наиболее интенсивно изменяется уровень парциального давления кислорода крови (рО₂). У 86% рабочих с признаками воздействия вибрации значение рО₂ достоверно понижается при сравнении с референтными уровнями. При заболевании ВБ–1 и ВБ–2 уровень рО₂ понижен у всех рабочих. Интенсивно понижается и уровень α — ТК в сыворотке крови. Снижение антиоксиданта начинается у 25% здоровых рабочих и увеличивается до 75% у больных ВБ–2. Одновременно наблюдается повышение концентрации креатина в моче. Средние значения креатина повышаются почти в 3 раза у здоровых рабочих. Частота встречаемости рабочих, у которых повышены уровни креатина, достигает 45%. При вибрационной патологии концентрация креатина в моче увеличивается, а Дч достигает 89,4%. Однако активность ХЭ изменяется менее интенсивно. Она повышается только у 7% рабочих с признаками воздействия вибрации и лишь у 19% — у больных ВБ–2. Средние значения активности холинэстеразы

Таблица 1

Уровни лабораторных биомаркеров и частота встречаемости здоровых рабочих и лиц с вибрационной патологией, у которых концентрации тестов выходят за пределы нормы [9,12]

Table 1. Levels of laboratory biomarkers and frequency of healthy workers and individuals with vibration disorders, who have test concentrations outside normal values [9,12]

Биомаркер (Дч,%)	Здоровые рабочие	Рабочие с признаками действия вибрации	Больные ВБ–1*	Больные ВБ–2**	Контроль (референтные значения)
Креатин, мкмоль/сут (Дч, %)	1,32±0,38** (45%)	–	1,54±0,08*** (80%)°	2,55±0,24*** (89,4%)°	0,39±0,031 (0,06)
рО ₂ , мм рт. ст. (Дч,%)	–	70,8±0,8*, (86%)°	66,2 ± 1,08** (100%)°	55,1±0,5*** (100%)°	– (83–108)
α — ТК, мкмоль/л (Дч,%)	3,96 ± 0,36* (25 %)	–	3,4±0,06* (50 %)	2,47±0,06* (75%)°	– 4,99±0,3
ХЭ, мкмоль/л (Дч,%)	–	65,7±7,8 (7 %)	74,7±7,9 (17%)	81,6±8,2 (19%)	– (45,4–94,5)

Примечание: ° — высокие значения диагностической чувствительности. ВБ–1 и ВБ–2 — вибрационная болезнь 1-й и 2-й стадий. *, **, *** — различие значений достоверно при p=0,05, 0,01 и 0,001 соответственно.

Note: ° — high values of diagnostic sensitivity. VB–1 and VB–2 — vibration disease of 1 and 2 stage. *, **, *** — the probability of differences is significant at p = 0.05, 0.01, 0.001, respectively.

Таблица 2

Изменение средних концентраций гормонов гипофизарно-надпочечникового звена у больных вибрационной болезнью и частота встречаемости рабочих и лиц контрольной группы, у которых значения тестов выходят за границы референтных уровней [13]

Change of average concentrations of pituitary-adrenal hormones in vibration disease patients and frequency of workers and reference group individuals, who have test values outside reference levels [13]

Показатель	Признаки воздействия вибрации	ВБ 1-й и ВБ 1–2-й стадии	ВБ 2-й стадии	Контроль (Референтные уровни)
АКТГ, нмоль/л (ЧВ, %*)	13,8±1,27 ↑28%	11,4±0,92 ↓32%	8,45±1,4*** ↓44%	12,00±1,1 (1,73–14,48), 16,9%
Кортизол, нмоль/л (ЧВ %*)	550,4±28,6, ↑26%	538,6±30,2 ↓29%	368,2±26,8*** ↓30%	552,4±32,6 (140–600) 15,4%

Примечания: ↑ — значение показателя повышается; ↓ — значение показателя понижается. АКТГ — аденокортикотропный гормон; * — различие значений гормонов у лиц контрольной группы и при ВБ 2-й стадии достоверно при $p=0,001$.

Notes: ↑ — increased value; ↓ — decreased value. АКТГ* — adrenocorticotropin. The probability of differences is significant at $p=0,001$.

Таблица 3

Диагностическая чувствительность гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения при вибрационной патологии, %

Diagnostic sensitivity of pituitary-adrenal hormones in workers engaged into mining industry and machinery construction, having vibration disease, %

Показатель	Признак воздействия вибрации, %	ВБ 1-й и ВБ 1–2-й стадии, %	ВБ 2-й стадии, %
АКТГ	↑11,1	↓15,1	↓27,1
Кортизол	↑10,6	↓13,6	↓14,6

(ХЭ) даже у больных выраженной стадией ВБ не выходят за пределы референтных значений.

Для креатина в моче и pO_2 установлена высокая корреляционная зависимость между тяжестью заболевания и частотой встречаемости пациентов с измененными уровнями тестов ($r=0,78$ и $-0,89$ соответственно), что свидетельствует о сильной связи этих БМ с патогенезом заболевания.

Сравнение диагностических характеристик БМ позволяет выбрать наиболее информативные тесты для раннего выявления негативного воздействия вредных производственных факторов на организм рабочих. Из приведенных данных видно, что наиболее информативными являются определение концентрации креатина в моче и pO_2 , использование которых позволяет выявить как доклинические изменения в организме рабочего с высокой степенью достоверности, так и процессы, происходящие в организме при заболевании ВБ.

Однако приведенный выше способ оценки диагностической информативности БМ может быть использован не всегда. В ряде случаев средние значения БМ не выходят за границы референтных уровней, однако достоверно отличаются от контрольной группы. Можно ли считать изменения лабораторных показателей патологическим, если они находятся в пределах физиологической нормы? Очевидно, что положительно ответить невозможно. Лишь расчет процента обследованных лиц, у которых уровень теста выходит за границы референтных значений, позволяет однозначно установить, что у определенной доли рабочих или больных имеются патологические изменения. (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что средние значения уровней АКТГ и кортизола не выходят за границы физиологической нормы как при признаках воздействия вибрации, так и при заболевании ВБ, однако при ВБ–2 достоверно отличаются от контроля. Интерпретировать такие данные можно лишь как тенденцию к изменению гормонального статуса в пределах физиологической нор-

мы. В таком случае более объективной является оценка частоты встречаемости пациентов, у которых этот показатель выходит за пределы физиологической нормы. Частота встречаемости рабочих с признаками ВБ, у которых уровни гормонов выходят за пределы нормы, составляет 26–28%, следовательно, у четверти стажированных рабочих отмечается активация гипофизарно-надпочечниковой системы. При вибрационной патологии стадия активации переходит в стадию угнетения у 30–44% больных ВБ.

Из табл. 2 также следует, что у 15–17% лиц контрольной группы уровни гормонов выходят за границы физиологической нормы. Следовательно, изменение уровней гормонов у больных может быть обусловлено не только воздействием вибрации, но и вызвано другими причинами. При применении в таких случаях формулы (1) может быть допущена существенная ошибка. Поэтому, если частота встречаемости лиц контрольной группы, у которых уровень изучаемого теста выходит за границы референтных значений, превышает 5%, при расчете Дч целесообразно использовать формулу, в которой исключается изменение уровня БМ за счет посторонних факторов:

$$\text{Дч} = (\text{Qp}/\text{Zp} - \text{Qk}/\text{Zk})100, \quad (2)$$

где Qp — число обследуемых рабочих в группе, у которых уровни тестов выходят за границы нормы (референтных значений); Qk — число лиц в контрольной группе, у которых, значения тестов выходят за границы нормы (референтных значений); Zp — суммарное число лиц в группе обследуемых рабочих; Zk — суммарное число лиц в контрольной группе.

В табл. 3 приведены значения Дч АКТГ и кортизола в сыворотке крови больных ВБ и рабочих с признаками воздействия вибрации, при расчете которых исключено влияние посторонних факторов. При сравнении данных, приведенных в табл. 2 и 3 видно, что значения Дч, полученные по ф-лам 1 и 2, существенно различаются.

Например, при признаках воздействия вибрации частота встречаемости рабочих, у которых изменен уровень АКТГ, рассчитанная без учета влияния посторонних причин, составляет 28%, а если исключено влияние посторонних факторов, то в результате воздействия вибрации уровень АКТГ изменяется всего у 11,1% рабочих в доклинической стадии.

При этом ошибка при расчете Дч может достигать 50% и более. Использование формулы (2) позволяет исключить ошибку при расчете Дч биомаркера, обусловленную посторонними причинами, и выявить частоту изменений от воздействия вредных производственных факторов.

Заключение. Разработаны методические подходы к оценке диагностических характеристик лабораторных биомаркеров в профпатологии. Предложена формула расчета диагностической чувствительности. Показано, что если средние значения тестов находятся в пределах референтных уровней (физиологической нормы), то для получения объективной информации о диагностической значимости БМ не необходим расчет частоты встречаемости (доли) рабочих, у которых уровень его выходит за границы нормы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стратегия развития медицинской науки. Распоряжение правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г., №2580.
2. Измеров Н.Ф. Глобальный план действия по охране здоровья работающих на 2008–2017 гг.: пути и перспективы реализации. *Мед. труда и пром. ecol.* 2008; 6: 2–8.
3. Резолюция XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V Всероссийского съезда врачей профпатологов. Москва. 27–30 ноября. 2013 г. *Мед. труда и пром. ecol.* 2014; 1: 5–8.
4. Bossuit P.M.M. Validity Definisanie Performansie Klini ke validnosti Biomarkera. *Journal of Medical Biochemistry.* 2011; 30: 193–200.
5. De Bord D.G., Burgoon L., Edwards S.W. Systems Biology and Biomarkers of Early Effects for Occupational Exposure Limit Setting. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene.* 2015; 12: 41–54.
6. Altman D.G., Bland G.M., Statistics Notes: Diagnostic Tests 1: Sensitivity and Specifcicity. *BMG.* 1994: 308; 1552–1553.
7. Altman D.G., Bland G.M., Statistics Notes: Diagnostic Tests 2: Predictive values. *BMG.* 1994: 309; 102–103.
8. Меньшиков В.В. Предлагаемые рекомендации. Стратегия совершенствования рационального применения лабораторных тестов. *Клин. лаб. диагностика.* 1996; 5: 49–52.
9. Клиническая лабораторная диагностика профессиональных заболеваний. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И. и др. Москва-Ярославль: Канцлер; 2013.
10. Павловская Н.А. Методические подходы к выбору информативных лабораторных биомаркеров и их комплексов для раннего выявления действия вредных факторов на человека и диагностики профзаболеваний. *Клин. лаб. диагностика.* 2011; 4: 22–5.
11. Меньшиков В.В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной информации. *Клин. лаб. диагностика.* 2013; 6: 29–36.
12. Антошина Л.И., Павловская Н.А., Яцына И.В. Информативные лабораторные биомаркеры при воздействии вибрации на организм. *Клин. лаб. диагностика.* 2015; 1: 19–22.
13. Лапко И.В. Состояние нейрогуморальной регуляции при вибрационной патологии. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2013; 5: 41–3.

REFERENCES

1. Strategy of development of medical science. The government of the Russian Federation from December 28. 2012; №2580.
2. Izmerov N.F. The global plan of action for the protection of workers ' health for 2008–2017 gg: paths and prospects of realization. *Med. truda i prom. ecol.* 2008; 6: 2–8 (in Russian).
3. Resolution XII Russian Congress "Occupation and health" and the all-Russian Congress of Doctor of Occupational Medicine. Moscow. 27–30 November. 2013. *Med. truda i prom. ecol.* 2014; 1: 5–8 (in Russian).
4. Bossuit P.M.M. Validity Definisanie Performansie Klini ke validnosti Biomarkera. *Journal of Medical Biochemistry.* 2011; 30: 193–200.
5. De Bord D.G., Burgoon L., Edwards S.W. Systems Biology and Biomarkers of Early Effects for Occupational Exposure Limit Setting. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene.* 2015; 12: 41–54.
6. Altman D.G., Bland G.M., Statistics Notes: Diagnostic Tests 1: Sensitivity and Specificity. *BMG.* 1994: 308; 1552–1553.
7. Altman D.G., Bland G.M., Statistics Notes: Diagnostic Tests 2: Predictive values. *DMG.* 1994: 309; 102–103.
8. Men'shikov V.V. The Proposed guidelines. A strategy to improve the rational use of laboratory tests. *Klin. lab. diagnostika.* 1996; 5: 49–52 (in Russian).
9. Clinical laboratory diagnostics of occupational diseases. Kir'jakov V.A., Pavlovskaya N.A. Antoshina L.I. etc. Moscow-Yaroslavl. the Chancellor; 2013 (in Russian).
10. Pavlovskaya N. Methodological approaches to selection of informative laboratory biomarkers and their complexes for early detection of the action of harmful factors on the person and the diagnosis of occupational diseases. *Klin. lab. diagnostika.* 2011; 4: 22–5 (in Russian).
11. Men'shikov V.V. The Clinical patient safety and the reliability of laboratory information. *Klin. lab. diagnostika.* 2013. 6: 29–36 (in Russian).
12. Antoshina L.I., Pavlovskaya N.A. Jacyna I.V. Informative laboratory biomarkers in the effect of vibration on the human body. *Klin. lab. diagnostika.* 2015; 1: 19–22. (in Russian).
13. Lapko I.V. The Condition of neurohumoral regulation in vibration pathology. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii.* 2013; 5: 41–3 (in Russian).

Дата поступления 16.04.2018

Дата принятия к печати 28.05.2018

Дата публикации 18.01.2019