

1.Белашова О.В. Особенности анатомо-гистологических изменений, протекающих при заражении паразитами дикорастущих лекарственных растений / О.В. Белашова // Паразитизм как экологический феномен. Материалы докладов II региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2011. – С. 7-10.

2.Белашова О.В. Сравнительно-морфологическое и анатомическое исследование стебля рода *Trifolium* L. / О.В. Белашова // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 6-2 (31). – С. 402-404.

3.Маниковская Н.С. Исследование зараженности почвы конноспортивного комплекса города Кемерово инвазионными элементами нематод. / Н.С. Маниковская, В.Е. Боцман // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – № 18. – С. 252-254.

4.Шпанько Д.Н. Некоторые актуальные вопросы и перспективные направления паразитологии лекарственных растений. / Д.Н. Шпанько, О.В. Белашова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 223-229.

УДК 612.128

Гарипов Р.Р., Мещанинов В.Н.
НОРМА И РЕФЕРЕНСНЫЙ ИНТЕРВАЛ В БИОХИМИИ –
ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ

Кафедра биохимии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Garipov R.R., Meshchaninov V.N.
NORM AND REFERENCE INTERVAL IN BIOCHEMISTRY –
SIMILARITIES AND DIFFERENCES

Department of biochemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: rostislavnt@gmail.com, mv-02@yandex.ru

Аннотация. Статья посвящена определению сущности понятий «норма» и «референсное значение», их сходстве и различии в биохимической диагностике.

Annotation. The article is devoted to the definition of the essence of the concepts "norm" and "reference interval", their similarities and differences in biochemical diagnostics.

Ключевые слова: биохимическая и энзимо-диагностика, норма, референсный интервал.

Key words: biochemical and enzyme diagnostics, norm, reference interval.

Введение

Активность ферментов в энзимодиагностике в крови определяется с целями диагностики большого количества соматических патологий. Большая часть ферментов, определяемые в сыворотке крови при патологии – это тканевые и экскреторные ферменты (объединяемые иногда под названием «некротические»), попадающие в кровь в результате разрушения клеток, где их концентрация в 1000 - 10 000 раз выше, чем в крови. Для диагностических целей важно четкое разграничение нормального уровня того или иного фермента, в первую очередь, для определения нарушения и оценки изменения его количества или активности. Для этого существуют понятия «норма» и «референсный интервал», регламентирующие эти значения.

Цель исследования – провести анализ смысловой значимости понятий «норма» и «референсный интервал» в современной энзимодиагностической научно-практической литературе, выявив общности и различия этих понятий.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ современных научно-практических литературных источников - статей и пособий, посвященных энзимодиагностике, методам её проведения и интерпретации конкретных результатов относительно нормальных показателей исследования, определяемых понятиями «норма» и «референсный интервал», экспериментальных методов определения должных показателей результатов лабораторных биохимических исследований.

Результаты исследования и их обсуждение

Для количественной оценки активности ферментов Комиссия по ферментам Международного биохимического союза рекомендовала стандартную международную единицу (МЕ): для фермента за МЕ принимают то его количество, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в 1 мин (мкмоль/мин) при 37°C. При этом объемная активность фермента выражается как МЕ/л (или Ед/л), удельная активность — как МЕ/мг субстрата.

Определяемая в физиологических условиях активность ферментов в сыворотке крови есть результат сбалансированности скорости, с которой ферменты синтезируются внутри клеток и выходят из них, со скоростью удаления ферментов из внеклеточной жидкости путем инактивации и разрушения и их экскреции. Количество ферментов при патологии может изменяться вследствие прямого повреждения клеточных мембран (вирусами и химическими соединениями), гипоксии, аноксии и ишемии тканей, в клетках которых обильно представлен исследуемый фермент, роста злокачественной опухоли, уменьшения числа клеток, секретирующих фермент, недостаточностью синтеза, увеличением выведения фермента, торможением активности из-за смены параметров биологической среды. Классическими примерами использования энзимодиагностики можно считать определение лактатдегидрогеназы (ЛДГ)-1 и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке

при диагностике инфаркта миокарда, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – заболеваний печени, α -амилазы – при заболеваниях поджелудочной железы [5].

Важно отметить существенную неточность методов энзимодиагностики: концентрация в исследуемом материале фермента очень низка, что делает определение её трудоемким процессом, поэтому содержание и активность фермента оценивают косвенно: по изменениям концентраций субстрата и продукта ферментативной реакции, т.е. по скорости данной реакции в условиях *ин витро* [6].

Важнейшей составляющей любого лабораторного исследования является интерпретация его результата. Однако большинство результатов лабораторных анализов разделить на «норму» и «патологию» не всегда легко, а потому, чтобы их интерпретировать, требуется сравнение полученных данных с показателями, установленными в качестве нормы в данных условиях для данного контингента испытуемых. Актуальной является проблема уточнения данного сравнения [5].

Нормальные показатели анализов (норма) — это любые показатели, выявляемые у практически здоровых людей, то есть не имеющих видимой легко диагностируемой рутинными методами патологии. Однако в данной разнородной группе они могут иметь различные величины, что говорит об индивидуальности нормы. Это обусловлено как индивидуальными физиологическими особенностями человеческого организма (особенностями обмена веществ, суточных биологических ритмов), так и различиями по полу, возрасту, физиологическому состоянию. Например, при беременности многие биохимические показатели организма женщины изменяются, поэтому для беременных женщин определены соответствующие индивидуальные нормы, а для профессиональных спортсменов нормой является, например, повышенный уровень изофермента кретинкиназы ММ [2].

Нормальные величины лабораторных показателей определяют в ходе клиничко-лабораторных исследований на основании результатов измерения исследуемого показателя в достаточно большой популяции практически здоровых людей, специально отобранных по критериям включения и исключения и сгруппированных по дополнительным признакам (наличие патологий, возраст, пол, привычки, образ жизни). Полученные данные приводят к среднему значению, учитывая при этом статистически возможные стандартные отклонения его величины. Показатели нормы большой популяции характеризуются нормальным распределением Гаусса: если построить график частоты встречаемости различных значений признака, то при массовом исследовании здоровой однородной по вторичным признакам популяции образуется график, напоминающий параболу, иначе называемый «колокол Гаусса»: при этом, максимальная частота встречаемости будет у средних значений, обнаруженных в числовом интервале, а по мере уменьшения от условного центра отрезка, заданным минимальным и максимальным значением показателя, частота встречаемости соответствующего результата будет уменьшаться. На практике при определении референсного интервала имеет

место так называемое «удаление хвостов»: самые отклоняющиеся от среднего значения отбрасывают по причине их низкой встречаемости в исследуемой популяции, при том, что даже эти значения характеризуют норму аналогичного другим, встречающимся на графике. Такую погрешность оценивают примерно в 5%, однако в случае конкретного испытуемого она может иметь немаловажное значение [6].

В связи с этим правильнее говорить не о определенном значении «нормы» лабораторного показателя, а о диапазоне, в котором располагаются нормальные (референсные) величины. В настоящее время термин «норма» используется реже [4]. В отличие от «нормы», «референсные значения» характеризуют различные значения конкретного лабораторного показателя только в популяции, выбранной по определенным критериям, «референсность» подчеркивает относительность этих данных, возможность применения только к определенной группе людей, также референсные значения могут учитывать влияние различных вторичных факторов.

Концепцию референтных значений предложил Н. Э. Сарис на Конгрессе клинической лабораторной медицины в 1969 году. Согласно его взглядам, концепция нормальных значений неадекватна с научной точки зрения, в интерпретации результатов энзимодиагностики не хватает четко определенной номенклатуры, а также рекомендаций относительно методики процесса их установления [4].

Разбег и значения референсного интервала зависят от используемого метода анализа и средств измерения, то есть лабораторного оборудования, вследствие чего интервалы будут различаться от используемого образца оборудования, от образцов реагента и метода подготовки материала для исследования [3]. Поэтому диапазоны референтных величин для одного и того же лабораторного теста могут варьировать по данным разных диагностических лабораторий, а такого понятия как «единый» референсный диапазон не существует: каждая лаборатория указывает на бланке результатов свои диапазоны значений. Оценивая результаты лабораторных исследований, лечащий врач должен, прежде всего, обращаться к диапазону референсных значений той лаборатории, в которой выполнялся анализ. В ситуации отклонения от референсного значения определенного фермента нельзя однозначно сделать вывод о наличии определенной патологии, а энзимодиагностика является лишь одним из инструментов дифференциальной диагностики [1]. Учитывая погрешности при определении референтных значений, важную роль в корректной интерпретации результатов исследования также имеет оценка динамики исследований, которую целесообразно проводить с помощью стандартизированных методов и оборудования, защищенных соответствующими медицинскими сертификатами с привлечением сертифицированных специалистов [3].

Понятие условной, точечной нормы возникло в XX веке, когда перед биохимическим анализом ещё стояла задача не диагностики заболевания в

латентной фазе, а определения локализации определенного патологического очага или причины заболевания, уже имеющих явные клинические проявления. В XXI веке в результате развития количественных и качественных биохимических методов измерения стало возможно диагностировать лиц, не имеющих явных клинических проявлений, на наличие тех или иных патологий [5].

Смена цели биохимических исследований за прошедшие полсотни лет сместилась в сторону предупреждения, профилактики, обнаружения первичных нарушений, предвещающих само заболевание. Эта смена цели не может не сопровождаться и сменой методов анализа результатов исследований, в наше время требуется диагностировать менее явные формы заболеваний, внешне совпадающих с нормой. Смена цели биохимической диагностики обусловила и смену метода интерпретации результатов анализа: на смену понятия «норма» в лабораторной диагностике пришло более «осторожное» понятие «референсное значение».

Выводы

Несмотря на то, что понятия «норма» и «референсные значения» характеризуют должные значения исследуемого анализа у индивида, норма – понятие индивидуальное и зависящее в первую очередь от физиологического состояния и особенностей человека, а потому – скорее символичное, а референсное значение – это реальный «разбег» нормальных количественных значений отобранной группы индивидов, характеризующийся определенным с помощью математической статистики, вариабельностью для небольших популяций, и не подразумевающий однозначного вывода о состоянии здоровья индивида.

Список литературы:

1. Александрова Л.А. Новые перспективы использования гамма-глутамил-транспептидазы в энзимодиагностике / Л.А. Александрова // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2016. – Т.2. – № 2. – С. 6-11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-perspektivy-ispolzovaniya-gamma-glutamyl-transpeptidazy-v-enzimodiagnostike> (дата обращения: 28.03.2021).
2. Бакулев С.Е. Энзимодиагностика в спортивной практике (обзор литературы и собственный опыт) / С.Е. Бакулев, В.В. Дорофейков, Н.Д. Гольберг и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2020. – Т.20. - № 3. – С. 15-24. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enzimodiagnostika-v-sportivnoy-praktike-obzor-literatury-i-sobstvennyu-opyt> (дата обращения: 28.03.2021).
3. Витебская А.В. В поисках гипофосфатазии: скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы / А.В. Витебская, Б.П. Кулиева, А.А. Гиндис, Г.В. Тугаринова // Медицинский совет. – 2017, № 19. – С. 182-187. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-poiskah-gipofosfatazii-skrining-patsientov-s-nizkim-urovнем-schelchnoy-fosfatazy> (дата обращения: 28.03.2021).