

Диагностика в диалоге



**В шаге от излечения:
современные методы диагностики
и терапии вируса гепатита С**

**Лаборатория – наш Клиент
или наш Партнёр?**

**Новые подходы
к диагностике преэклампсии**

Уважаемые читатели!

Нет в жизни ничего более ценного, чем здоровье человека и здоровье близких ему людей. Лабораторная диагностика, являясь одним из ключевых факторов в верификации диагноза, служит незаменимым инструментом в руках клинициста. В настоящее время рынок буквально «наводнён» различными производителями как лабораторного оборудования, так и диагностических систем к ним. Работая на нём, необходимо понимать, что ты касаешься очень важных вопросов, связанных со здоровьем граждан страны, т.е. вопросов национальной безопасности.

В Российской Федерации, как и во всем мире, группа компаний Рош уделяет большое внимание социальной ответственности и высоким этическим нормам ведения бизнеса. В существующих реалиях жёсткой конкуренции на рынке, необходимо искать быстрые и эффективные решения. Мы осознаём, что добиться успеха можно только путём внедрения стратегии, которая будет обеспечивать устойчивые преимущества как непосредственно для отрасли здравоохранения, так и для нашего общества в целом.

Во всем мире широко используется понятие «Персонализированная медицина» – принцип, введенный в практику группой компаний Рош. В последнее десятилетие именно персонализированная медицина, ориентированная на инновации и отве-

чающая задачам здравоохранения настоящего и будущего, остаётся надёжной основой стратегии группы компаний Рош. Данный вектор развития позволяет нам производить современное диагностическое оборудование и тест-системы к ним, которые дают возможность своевременно поставить единственно верный диагноз, тем самым спасти жизнь тысячам пациентов, значительно продлить и улучшить качество их жизни.

В 2016 году мы планируем вывести на рынок Российской Федерации ряд новых продуктов. Это мочевого анализатор cobas u 601 и анализатор осадка мочи cobas u 701, которые смогут быть интегрированы в единую аналитическую систему cobas® 6500, что продолжает основную концепцию группы компаний Рош в максимальной консолидации тестов на одной платформе. Готовится к выходу на российский рынок и иммунохимический анализатор, который сохранив те же самые размеры, будет в два раза производительнее своих предшественников. Кроме того, группа компаний Рош разрабатывает новую концепцию гематологического анализа, а также анализаторы гемостаза для различных сегментов медицинских лабораторий.

Широко известный факт, но, тем не менее, хотелось бы отметить его ещё раз: на протяжении пяти лет подряд группа компаний Рош

признаётся самой устойчивой компанией в области фармацевтики, биотехнологий и медико-биологических наук, согласно индексу устойчивости Доу-Джонса (DJSI), что подчёркивает приверженность группы к ответственному ведению бизнеса и созданию долгосрочных ценностей. Конечно же именно эти факторы и помогают нам оставаться в постоянном тесном контакте с Вами, нашими уважаемыми клиентами и партнёрами.

С Уважением, Андрей Сальников



Руководитель отдела продаж
ООО «Рош Диагностика Рус»
Сальников Андрей Владимирович



Содержание

Организация лаборатории

Оценка модульных анализаторов серии cobas® 8000 при повседневной работе в 14 лабораториях Австралии, Европы и США	4
Расчёт потребности иммуногистохимических исследований в Российской Федерации.	10
Компетенции лаборанта-гистолога и его роль в современной лаборатории: результаты пилотного исследования ООО «Рош Диагностика Рус»	13

Комплексные решения

В шаге от излечения: современные методы диагностики и терапии гепатита С	16
Лаборатория – наш Клиент или наш Партнёр?	18

Мероприятия и события

В России прошла Всероссийская социальная акция «День МНО»	21
Итоги конференции «ALK тестирование при немелкоклеточном раке лёгкого»	22

Медицина и наука

Свободный тестостерон и подходы к его определению	25
Новые подходы к диагностике преэклампсии	29

Оценка модульных анализаторов серии cobas® 8000 при повседневной работе в 14 лабораториях Австралии, Европы и США



Клинические лаборатории предоставляют результаты исследований, используемые для диагностики и мониторинга состояния пациента, что делает их участие в принятии клинических решений, как для стационарных, так и для амбулаторных больных, жизненно необходимым. А это значит, что для принятия правильных клинических решений лаборатории должны проводить точное, безошибочное и эффективное тестирование образцов биоматериалов пациентов. При этом клиническая лабораторная диагностика – отрасль здравоохранения, которая обладает многими чертами производственного процесса: необходимость экономии финансовых ресурсов, а также ограниченность пространства в лаборатории и дефицит квалифицированного обученного персонала требуют построения эффективного лабораторного процесса и повышают необходимость в консолидации биохимических (БХ) и иммунохимических (ИХ) исследований образцов на технологических анализаторах с высокой пропускной способностью.

Последняя разработка группы компаний Рош из семейства модульных платформ cobas® – **модульные анализаторы серии cobas® 8000** – позволяет проводить компактную и удобную консолидацию тестов клинической биохимии и иммунохимических измерений в лабораториях с высокой рабочей нагрузкой, выполняющих по 3-15 млн. тестов ежегодно. Разнообразие комбинаций модулей делает систему надстраиваемой для удовлетворения потребностей разномасштабных лабораторий.

Таблица 1. Основные технические характеристики платформы cobas® 8000

Элемент	Характеристика
Система	Модульная аналитическая платформа, консолидированная рабочая область для биохимии и иммунохимии с возможностью расширения и изменения конфигурации анализатора на месте
Типы модулей	Ионселективный ISE-модуль cobas
	Фотометрические измерения: модули cobas с 701, cobas с 702, cobas с 502
	Электрохемилюминесцентные измерения: Модуль cobas e 602
Количество модульных комбинаций	Порядка 100 модульных комбинаций (до 4 модулей в одном блоке)
Количество подготовленных образцов	До 200 штативов/час (до 1 000 образцов/час)
Количество выполняемых тестов (теор. макс.)	cobas ISE: 900 (ISE 900) или 1 800 (ISE 1800)
	cobas с 701/cobas с 702: 2 000
	cobas с 502: 600
	cobas e 602: 170
Количество каналов для реагентов	cobas ISE: 3
	cobas с 701/cobas с 702: 70 (+10 реагентных позиций в устройстве управления реагентами cobas с 702)
	cobas с 502: 60
	cobas e 602: 25
Программируемые параметры	200 фотометрических тестов, 3 ISE теста, 8 расчётных формул, 3 сыровоточных индекса в фотометрических модулях, 100 гетерогенных тестов в модулях cobas e 602
Расположение образцов	5-позиционный стандартный лабораторный штатив; поддон на 15 штативов/75 образцов
Объём образца	1,5-35 мкл
Обнаружение сгустков в образцах	Да
Функция повторного/контрольного анализа	Да
Физические размеры	Центральный блок: 102 см (ширина), 114 см (глубина)
	Модуль cobas с 702 (вкл. модульный буфер для образцов): 150 см (ширина)
	Модуль cobas с 701 (вкл. модульный буфер для образцов): 150 см (ширина)
	Модуль cobas e 602 (вкл. модульный буфер для образцов): 150 см (ширина)
	Модуль cobas с 502 (вкл. модульный буфер для образцов): 150 см (ширина)
	Модуль cobas ISE: 45 см (ширина)

* ISE-модуль – ионселективный модуль

правленных лабораторий, позволяя проводить точные и безошибочные анализы крайне быстро.

Высокоскоростная платформа cobas® 8000 разработана с целью значительно ускорения общего рабочего процесса при сохранении высоких стандартов качества и надёжности, хорошо известных на примере платформ MODULAR ANALYTICS¹⁻³ и cobas® 6000⁴.

В таблице 1 перечислены основные технические характеристики анализатора cobas® 8000.

Одна конфигурация cobas® 8000 может включать до 4 аналитических модулей со встроенной транспортной линией, что формирует порядка 100 возможных комбинаций системы – в соответствии с нуждами конкретных лабораторий. Каждая конфигурация может состоять из ISE-модуля (ISE-модуль cobas®), двух видов высокопроизводительных БХ модулей (модули cobas с 702 и cobas с 701), БХ модуля со средней производительностью (модуль cobas с 502) и ИХ модуля (модуль cobas с 602).

Независимые транспортные и возвратные линии обеспечивают свободное движение штативов через систему. Каждый модуль может в динамическом ре-

жиме управлять 25 штативами с образцами, включая пять штативов контроля качества (КК), находящихся в термостатируемом отсеке.

Ещё одним важным свойством высокопроизводительных модулей cobas с 701 и cobas с 702 является параллельная работа двух пробозаборников. Рабочий цикл каждого – 3,6 секунды, что составляет чистое рабочее время – 1,8 секунды. Эта функция сочетается с возможностью параллельного дозирования (пипетирования) четырьмя реагентными зондами – по два на каждый реагентный диск, вмещающий по 35 реагентных кассет каждый. Модуль cobas с 702, в отличие от модуля cobas с 701, позволяет непрерывно загружать реагентные кассеты во время работы прибора с помощью встроенного буферного модуля, вмещающего 10 реагентных кассет.

Все процессы, происходящие внутри аналитической системы, управляются с помощью программного обеспечения модуля управления, а обработка большого объёма получаемых данных осуществляется интегрированным устройством организации и хранения данных Data Manager. Кроме того, Data Manager обеспечивает связь между прибором,

лабораторной информационной системой (ЛИС) и сервером группы компаний Рош – TeleService-Net. Данный сервер обеспечивает дистанционный доступ к информации и ряду сервисных функций.

В настоящем отчёте мы представляем Вашему вниманию результаты исследований, проведённых с целью тестирования общей производительности системы в нормальных условиях в 14 лабораториях в течение двух лет.

Материалы и методы исследования

В 14 лабораториях Австралии, Европы и США в течение двух лет было получено и проанализировано свыше 2 млн. результатов для ~100 методик с использованием образцов сыворотки/плазмы, мочи и крови ЭДТА. Во время исследования рабочих процессов было использовано 8 из 100 возможных конфигураций системы, с подключением всех доступных аналитических модулей.

Конфигурации систем cobas® 8000, а также инструменты сравнения, которые были использованы в данном исследовании, представлены в таблице 2.

В зависимости от эксперимента использовались либо контрольные матери-

Таблица 2. Обзор конфигураций cobas 8000, инструментов сравнения и распределения тестов по лабораториям-участницам

Сывороточные индексы не подсчитаны. MODULAR = сокращение для MODULAR ANALYTICS, модуль <E> – 170 ИХ тестов/час, модуль <D> – 2 400 тестов/час, модуль <P> – 800 БХ тестов/час; ISE = ионселективный электрод; TDM = мониторинг лекарственных препаратов.

Лаб.	Конфигурации системы cobas 8000	ISE-модуль	Системы сравнения	БХ тесты (сыв.)	Тесты на определение сывор. белков и TDM	Тесты мочи	Кровь ЭДТА	Тесты Elecsys®
1	<701 701>	1800	MODULAR <PP>	24	4	8	—	—
2	<701 701>	1800	MODULAR <DPP> и <PPP>	26	5	1	—	—
3	<701 701>	1800	MODULAR <PP>, Integra 800	26	3	5	—	—
4	<701 701>	1800	MODULAR <DPP>, cobas 6000	25	1	8	—	—
5	<701 502>	900	AU 5400, BIORAD HPLC	28	9	7	HbA1c	—
6	<701 701 701 502>	1800	MODULAR <DDPE>, Integra 800	30	5		HbA1c	—
6	<701 701 602>	1800	MODULAR <DDPE>	26	5	—	—	2
7	<701 502>	900	MODULAR <PP>	27	3	10	—	—
8	<701 701 602>	1800	MODULAR <PPP> и <EEE>	14	5	6	—	12
9	<701 701 602>	1800	cobas 6000	19	4	7	—	4
10	<701 502 602>	1800	MODULAR <PPE>, cobas 6000	26	4		—	17
11	<701 701 502>	1800	AU 2700, AU 640, Integra 800	30	20	10	HbA1c	—
12	<702 602 602>	1800	MODULAR <PPE>, cobas 6000	29	6	3	—	23
13	<702 702>	1800	ADVIA 2400, cobas 6000	30	10	9	—	—
14	<702 702>	1800	MODULAR <PP>	25	9	10	—	—

Таблица 3. Распределение экспериментов по пяти этапам исследования

Группа	Протокол исследования	Лаб.
1	Аналитическая производительность I: повторяемость (сходимость), промежуточная прецизионность, внутрилабораторная прецизионность, 8-часовой контроль и устойчивость результатов измерений, перенос образцов Тестирование функциональности I: воспроизводимость в моделируемом рутинном тесте, загрузка сравнения методов	1-4
2	Аналитическая производительность II: повторяемость (сходимость), внутрилабораторная прецизионность Тестирование функциональности II: воспроизводимость в моделируемом рутинном тесте, загрузка сравнения методов	5-7
3	Аналитическая производительность II: повторяемость (сходимость), внутрилабораторная прецизионность Тестирование функциональности III: воспроизводимость в моделируемом рутинном тесте, загрузка сравнения методов; оценка пригодности, анализ рабочего процесса	8-10
4	Тестирование функциональности IV: анализ рабочего процесса	6, 11
5	Тестирование функциональности V: загрузка сравнения методов, анализ рабочего процесса	12-14

алы, либо биоматериалы человека (сыворотка или плазма, моча или кровь ЭДТА). Исследование проводилось с привлечением программных средств WinCAEv (компьютерная оценка на базе Windows)⁵. Все эксперименты контролировались с использованием указанного ПО: результаты анализа образцов и заявки на исследование передавались в режиме онлайн – от анализаторов в программу WinCAEv, обеспечивая прослеживаемую, надёжную, удобную и быструю валидацию данных специалистами лаборатории и сотрудниками группы компаний Рош.

Исследование проводилось в пять этапов; протоколы исследований представлены в таблице 3.

Результаты и обсуждение

В период между апрелем 2009 г. и апрелем 2011 г. во время проведённых исследований было получено и оценено более 2 млн. результатов для ~100 методик.

Аналитические параметры

Прецизионность: *сходимость, промежуточная, внутрилабораторная и межлабораторная.* В лабораториях 1-10 в совокупности было проведено 3 181 повторное исследование на сходимость результатов. Средние коэффициенты CV составили: 0,4% для ISE-тестов, между 0,7% и 0,8% – для ферментов, субстратов и электролитов, между 1% и 2,4% – для анализов белков крови и мочи и 1,1% – для гетерогенных иммуноанализов.

Схожие данные были получены за 21 день в эксперименте на внутрила-

бораторную прецизионность. Здесь также был рассчитан межлабораторный CV для метода и материала по лабораториям-участникам. В низкоконтентрированных контролях межлабораторный CV по совокупным результатам девяти лабораторий был на <0,5% выше, чем внутрилабораторный CV, рассчитанный по двум модулям или ISE-модулям для 11 из 14 лабораторий. Для данных, к примеру, по калию увеличение CV на 0,7% происходит вследствие систематических отклонений в двух лабораториях (3,34 и 3,55 ммоль/л), при этом средние значения в

других семи лабораториях очень близко совпадают (от 3,4 до 3,43 ммоль). Так же для хлора – средний CV в одной лаборатории составляет 81,6 ммоль/л в сравнении с 84,1 ммоль/л в качестве среднего по группе восьми лабораторий.

Повышение коэффициентов CV по результатам, измеренным на двух реактивных дисках или ISE-модулях в девяти лабораториях, было незначительным для аналитов с высококонтентрированными контролями по сравнению с низкоконтентрированными контролями. Все CV были ниже 3%.

8-часовая стабильность результатов.

11 протестированных ключевых аналитов не продемонстрировали дрейфа результатов КК, находящихся на борту анализатора свыше 8 часов. Схожие результаты ($\pm 3\%$) наблюдались в эксперименте дрейфа стабильности в анализаторе по 24 измерениям КК.

Перенос образцов. Не было замечено эффекта переноса биоматериала при исследовании альбумина в моче после исследования альбумина в сыворотке; при исследовании креатинина в сыворотке после исследования креатинина в моче; а также при исследовании контрольных материалов с низкими концентрациями после контрольных материалов с высокими концентрациями (см. таблицу 4). Повышение калия в сыворотке, превышающее допустимые пределы, наблюдалось после измерения образцов с мочой на одном из установленных ISE-модулей в двух лабораториях из четырёх. Ни



Таблица 4. Данные по переносу образцов

ISE = ионселективный электрод. а. Обратите внимание, что ISE-модули 1 и 2 используют одинаковый зонд для образцов, при этом переноса образцов не наблюдается.

Аналит	Лаб	Модуль (диск)	Среднее по образцам с высокой концентрацией	Среднее по образцам с низкой концентрацией	Среднее Δ в низкоконцентрированных образцах	Перенос
Альбумин-сыворотка → Альбумин-моча (мг/дл)	3	1 (A)	42,700	25,5	0,00	НЕТ
	4	2 (B)	46,700	10,0	0,00	НЕТ
Креатинин-моча → Креатинин-сыворотка (ммоль/л)	1	1 (A)	22,384	58,8	0,00	НЕТ
	1	2 (A)	22,053	60,5	0,80	НЕТ
	1	2 (B)	22,062	57,3	1,15	НЕТ
	3	2 (A)	34,500	92,0	0,00	НЕТ
	4	1 (B)	33,689	70,7	0,00	НЕТ
Креатинкиназа-выс → Креатинкиназа-низ (ед/л)	1	1 (A)	7,666	46,0	0,00	НЕТ
	3	2 (A)	9,561	87,0	0,00	НЕТ
	4	2 (A)	7,776	49,0	0,00	НЕТ
Калий-моча → Калий-сыворотка (ммоль/л) ^а	1	ISE_1	117,7	3,57	0,08	НЕТ
	1	ISE_2	111,3	3,64	0,19	>0,15 ммоль/л
	2	ISE_1	63,5	3,50	0,10	НЕТ
	2	ISE_2	62,1	3,54	0,03	НЕТ
	3	ISE_1	87,6	4,05	0,18	>0,15 ммоль/л
	3	ISE_2	90,9	4,06	0,10	НЕТ
	4	ISE_1	92,5	3,94	0,12	НЕТ
	4	ISE_2	94,7	3,69	0,09	НЕТ
После обновления ПО: калий-моча → калий-сыворотка (ммоль/л)	8	ISE_1	62,5	3,34	0,03	НЕТ
	8	ISE_2	59,1	3,37	0,12	НЕТ
	9	ISE_1	84,1	3,44	0,08	НЕТ
	9	ISE_2	85,4	348	0,06	НЕТ

сам образец, ни зонд для образцов не были загрязнены. Эффект был вызван разбрызгиванием во время разведения аликвот в реакционной ячейке соответствующих ISE-модулей.

С тех пор этот процесс был скорректирован посредством оптимизации распределения образцов для соответствующих измерений в настройках анализатора и обновления программного обеспечения.

Данные по контрольным материалам. Контроли, выпускаемые группой компаний Рош, измерялись для каждого аналита до начала экспериментов в течение всего периода проведения исследований. Были получены более 81 000 результатов КК, в которых достигнуты целевые значения производителя в заявленных пределах.

Внутрилабораторное исследование с референсными материалами. Кроме

контрольного материала группы компаний Рош, в этом исследовании было измерено шесть референсных материалов. Данные по 13 из 14 проведённых анализов показаны на рисунке 1. Средние результаты измерений совпали с ожидаемыми результатами для всех аналитов в SRM-материалах. Отклонения $\pm 5\%$ за пределы целевого значения в эксперименте по исследованию хлора были вызваны матричным эффектом по причине низкого уровня бикарбоната в SRM 909b I.

Несмотря на высокую скорость дозирования и малые объёмы образцов (например, 2 мкл для измерения глюкозы), на анализаторе серии cobas® 8000 были получены в высшей степени воспроизводимые результаты, лишь с небольшим увеличением коэффициента CV в результатах, полученных на четырёх реagentных

дисках по сравнению с одним reagentным диском.

Схожие низкие коэффициенты CV внутрилабораторной прецизионности наблюдались при пипетировании reagentов из различных reagentных дисков в ходе исследования, длившегося 21 день.

Полученные результаты являются реальным сравнением новой платформы с уже зарекомендовавшими себя анализаторами группы компаний Рош. Близкое совпадение результатов на протяжении двух лет исследований наблюдалось в подавляющем большинстве выполненных анализов, что является примечательным фактом, поскольку тестируемые образцы являлись рутинным рабочим биоматериалом без какого-либо предварительного отбора.

Лишь в 3 из 40 случаев, в которых наблюдались расхождения данных,

показатели немного выходили за пределы строго установленных пределов ($\pm 5\%$ или $\pm 10\%$), что можно объяснить небольшим, но систематическим влиянием на результаты измерений разных калибровочных кривых в случае с АСТ без пиридоксальфосфата (отклонение от калибровочной кривой: 1,06, среднее x и y : 23,0 и 24,1 ед/л, соответственно) и энзиматического креатинина (отклонение: 1,06, среднее x и y : 77 и 83 $\mu\text{моль/л}$, соответственно) и ограниченным распределением результатов относительно данных по магнию в сыворотке. Усреднённые данные по магнию имели близкие значения (0,84 $[x]$ в сравнении с 0,86 $[y]$ ммоль/л).

Во время исследования не было обнаружено отклонений в результатах, свидетельствующих о перекрестном переносе реагентов или образцов, что говорит о том, что все принятые производителем меры с целью исключить такие интерференции являются достаточными для гарантии целостности результатов в рутинной рабочей среде.

Функциональные параметры в рутинных условиях

Чем больше свойств и возможностей для консолидации предлагает система, тем больше появляется возможностей для взаимовлияния её компонентов. Во время исследований акцент был сделан на тестировании общей функциональности системы в стрессовых моделируемых условиях рутинных процессов. Кроме того, было дополнительно про-

анализировано ~258 000 результатов, полученных в моделируемых рутинных экспериментах, с целью испытания воспроизводимости результатов в новой системе. Такие эксперименты предлагают уникальную возможность выявить потенциальные неисправности, которые при использовании стандартных протоколов, вероятно, остались бы необнаруженными.

Для всех наблюдаемых ошибок при работе системы, таких как единичное прерывание связи между анализатором и Data Manager, были идентифицированы первопричины, после чего производителем были приняты соответствующие меры защиты от подобных неполадок. Аналогичным образом был отслежен ряд отдельных случайных ошибок с обнаружением неверных настроек анализаторов, и теперь в рутинной работе их можно избежать.

В ходе сравнения модулей наблюдалось межмодульное постоянство результатов при повторном измерении случайных рутинных образцов. Это соответствовало результатам, полученным ранее в экспериментах на прецизионность с использованием контрольных материалов.

Анализ рабочего процесса. Хотя в лабораториях разного типа условия аналогичны, будь то лечебное учреждение или частное предприятие, все лаборатории по-своему уникальны. Дизайн системы cobas® 8000 действительно позволяет приспособить её для нужд очень разных

лабораторий. Тем не менее, цель данного исследования была чётко определённой – протестировать широкий ряд переменных и их потенциальное влияние на рабочий процесс.

Таким образом, идея исследования состояла в получении от конечного пользователя данных по ключевым свойствам системы cobas® 8000, наиболее выгодным для лаборатории, таким как скорость и компактность, возможности консолидации. Скорость новых высокопроизводительных модулей cobas с 701 или cobas с 702 получила высокую оценку во всех лабораториях. Высокая скорость дозирования сочетается с оптимизированным маршрутом движения образцов через модули, начиная с точки входа в систему. Для каждого образца и штатива рассчитан наиболее эффективный маршрут на основе рабочей нагрузки каждого модуля и всего блока.

При сокращении времени на обработку проб общее время получения результатов существенно ускоряется. Важно отметить, что >95% образцов при только БХ конфигурации системы обрабатываются, включая повторное проведение анализов, за 40 минут. Время обработки при смешанной БХ/ИХ конфигурации увеличивается за счёт более длительного времени инкубации для ИХ образцов. Однако нельзя не отметить огромные преимущества параллельной обработки на одной платформе: отсутствие необходимости разделять пробы, что приводит к снижению отходов;

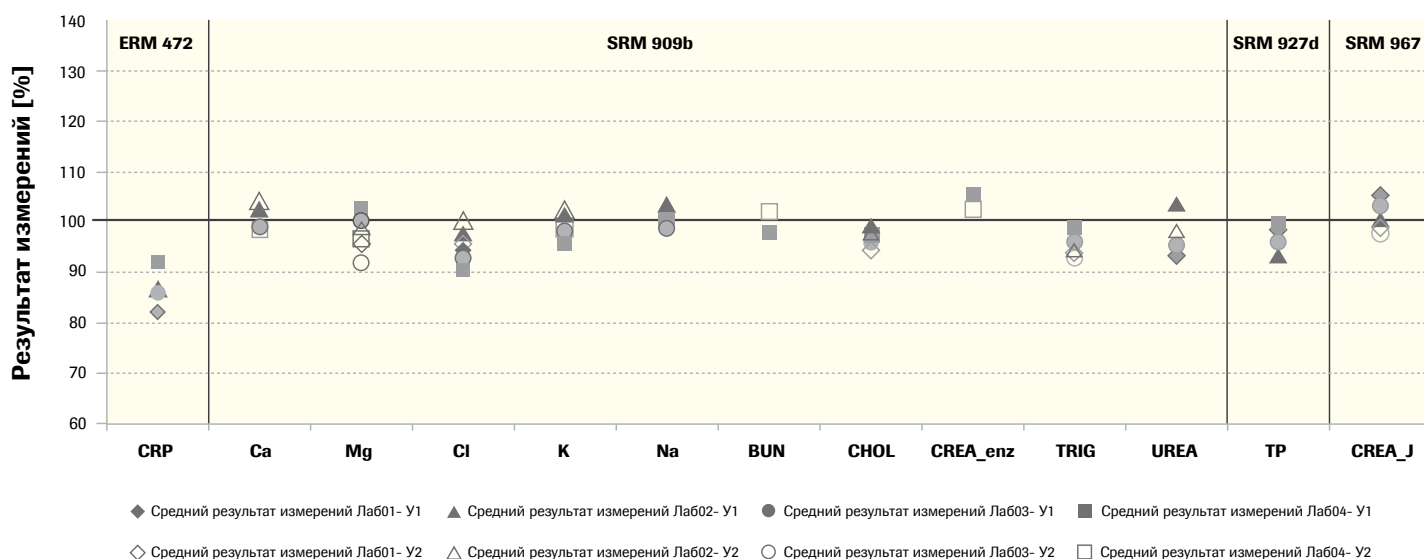


Рисунок 1. Результаты измерений аналитов в сертифицированных референсных материалах (SRM 909b уровни I, II; SRM 727с, SRM 967 уровни I, II; ERM DA 472) на системе cobas 8000 в четырёх лабораториях

меньший объём забора крови у пациента и пр.

Таким же важным свойством, как и оперативная пробоподготовка с последующим получением большого количества результатов за короткий срок, является способность системы эффективно управлять существенным объёмом данных. Data Manager cobas® 8000 обладает полным пакетом функциональных возможностей по валидации данных, включая проведение повторных и контрольных исследований, а также набором функций по фильтрации и сортировке результатов для их эффективной обработки. Система также обладает возможностью отслеживания всех данных для соответствующих калибровок, контрольных материалов и лотов реагентов. Раздел по КК, включающий графическое представление результатов КК, обеспечивает функцию блокирования результатов пациентов и непередачи их в ЛИС, если результаты измерений КК выходят за пределы допустимых значений. С помощью этой функции полностью исключается возможность выдачи неправильных результатов на руки пациентам.

Среди основных достоинств системы лабораториями, участвовавшими в исследовании, назывались не только эко-

номия площади, но также дополнительное преимущество в виде уменьшения площади хранения реагентов и простота в обращении с новыми кассетами реагентов по 3 000 тестов в каждой.

Ещё один плюс системы, который освободит персонал для выполнения более важных задач в лаборатории, – это программируемая настройка ежедневного обслуживания, которая будет выполняться автоматически в установленное время или вручную.

Заключение

В настоящем многоцентровом исследовании платформа cobas® 8000 доказала свою надёжность и высокую пропускную способность. Многообразие модульных комбинаций делает систему хорошо адаптируемой к нуждам самых разных лабораторий, позволяя им проводить точные и безошибочные анализы широкого спектра биохимических и иммунохимических параметров крайне быстро.

Таким образом, новая система cobas® 8000 может стать важным инструментом в современной лаборатории и позволит избежать ошибок при принятии жизненно важных клинических решений.

Данная статья является сокращённым переводом оригинальной статьи **«cobas 8000 Modular Analyzer Series Evaluated under Routine-like Conditions at 14 Sites in Australia, Europe, and the United States»** (*Journal of Laboratory Automation* 18(4) 306-327; doi: 10.1177/2211068212472183).

Авторы не отвечают за точность перевода. При цитировании статьи просьба ссылаться на оригинальный источник: <http://jla.sagepub.com/content/18/4/306.full.pdf>

При возникновении вопросов, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Рош Диагностика Рус». Контактное лицо:

Радциг Марина Александровна,
специалист по обучению клиентов
Тел.: +7 495 229-69-99
e-mail: marina.radzig@roche.com

Агапова Ирина Андреевна
специалист по маркетингу
Тел.: +7 495 229-69-99
e-mail: irina.agapova@roche.com

Литература

1. Horowitz, G. L.; Zaman, Z.; Blanckaert, N.; Chan, D. W.; Dubois, J. A.; Golaz, O.; Mensi, N.; Keller, F.; Stolz, H.; Klingler, K.; Marocchi, A.; Prencipe, L.; McLawhon, R. W.; Nilsen, O. L.; Oellerich, M.; Luthe, H.; Orsonneau, J. L.; Richeux, G.; Recio, F.; Roldan, E.; Rymo, L.; Wicktorsson, A. C.; Welch, S. L.; Wieland, H.; Grawitz, A. B.; Mitsumaki, H.; McGovern, M.; Ng, K.; Stockmann, W. MODULAR ANALYTICS: A New Approach to Automation in the Clinical Laboratory. *J. Autom. Methods Manag. Chem.* 2005, 1, 8-25.
2. Bieglmayer, C.; Chan, D. W.; Sokoll, L.; Imdahl, R.; Kobayashi, M.; Yamada, E.; Lilje, D. J.; Luthe, H.; Meissner, J.; Messeri, G.; Celli, A.; Tozzi, P.; Roth, H. J.; Schmidt, F. P.; Mächler, M. L.; Schuff-Werner, P.; Zingler, C.; Smits, J.; Schietecatte, J.; Vonderschmitt, D. J.; Pei, P.; Ng, K.; Ebert, C.; Kirch, P.; Wanger, M.; McGovern, M.; Stockmann, W.; Kuns, A. Multicentre Evaluation of the E170 Module for MODULAR ANALYTICS. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004, 42, 1186-1202.
3. Mocarelli, P.; Horowitz, G.; Gerthoux, P. M.; Cecere, R.; Imdahl, R.; Ruinmans-Koerts, J.; Luthe, H.; Calatayud, S.P.; Salve, M. L.; Kunst, A.; McGovern, M.; Ng, K.; Stockmann, W. Increasing Efficiency and Quality by Consolidation of Clinical Chemistry and Immunochemistry Systems with MODULAR ANALYTICS SWA. *J. Autom. Methods Manag. Chem.* 2008, 2008, 1-14.
4. Van Gammeren, A. J.; van Gool, N.; de Groot, M. J.; Cobbaert, C. M. Cobas 6000 Performance with an Emphasis on Trueness Verification. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46, 863-871.
5. Kunst, A.; Busse Grawitz, A.; Engeldinger, W.; et al. WinCAEv— A New Program Supporting Evaluations of Reagents and Analysers. *Clin. Chim. Acta.* 2005, 355S. Abstract WP6.04:361. al. WinCAEv— A New Program Supporting Evaluations of Reagents and Analysers. *Clin. Chim. Acta.* 2005, 355S. Abstract WP6.04:361.

Расчёт потребности иммуногистохимических исследований в Российской Федерации



Ежегодно в России впервые выявляется более 510 000 онкологических заболеваний¹. Ключевой диагностический метод, способный ответить на вопрос о гистогенезе опухоли, – морфологический, который за последние два десятилетия получил новое рождение с помощью молекулярно-биологических методов. Одним из наиболее широко распространённых является иммуногистохимическое исследование (ИГХ), которое позволяет, опираясь на молекулярный фенотип, дифференцировать опухоль, оценить её «потенциал» и выбрать таргетную терапию. Несмотря на значительный объём статистических данных о выявленных онкологических заболеваниях в РФ, оценка их влияния на лабораторию приводится лишь в обобщённом виде. Например, по данным отчёта о состоянии и основным задачам патолого-анатомической службы РФ, 164 000 исследований в год были проведены с помощью ИГХ², что позволяет лишь в общих чертах оценить нагрузку на лабораторную службу.

При этом в каждом конкретном учреждении администраторы и заведующие отделениями (лабораториями) при планировании закупок расходных материалов вынуждены опираться лишь на эмпирические данные. Предлагаемый ниже способ оценки потребности в исследованиях, по нашему мнению, может оказать помощь не только при расчёте нагрузки, но и выявить зоны риска, если метод не применяется (или применяется в сокращённом варианте) в рутинной диагностической практике.

Методика оценки

В данном исследовании мы поставили цель: дать структурную оценку объёму ИГХ-исследований в России, опираясь на нозологии и группы патологических состояний. Таким образом, для каждой из нозологических форм оценка проведена путём расчёта количества необходимых ИГХ-тестов (стёкол) за год.

В качестве основных статистических источников информации использовались отчёты о состоянии онкологической помощи¹ и патологоанатомической службы². По этим данным, доля гистологически подтверждённых злокачественных новообразований в РФ составляет 88%¹. Таким образом, не менее 12% злокачественных новообразований не могут быть исследованы иммуногистохимически, поэтому при оценке объёма тестирования мы ввели понижающий коэффициент – 15%.

При определении панели антител основой послужили рекомендации зарубежных профессиональных организаций. При рассмотрении комплексных диагностических алгоритмов с деревом альтернативных решений учитывалось усреднённое количество антител, входящих в каждую панель. Например, для диагностики фолликулярной лимфомы, с учётом морфологических данных, требуется по крайней мере 6 антител (CD3, CD20, CD5, CD10, bcl-2, bcl-6)³, а для диагностики Т-клеточной лимфомы может понадобиться до 13 антител³. Таким образом, среднее значение по двум данным нозологиям – 10 ИГХ-тестов на случай.

Поскольку любая оценка носит условный характер, в рамках данного исследования мы сочли возможным детализировать количество стёкол до сотен. Также следует отметить, что, по существующему в профессиональном сообществе мнению, около 10% иммуногистохимических реакций обеспечены повторным окрашиванием (из-за артефактов) и расходами на валидацию новых антител, что также учтено в расчётах.

Рак молочной железы

В среднем в год в России фиксируется 61 300 новых случаев заболеваемости раком молочных желёз¹. Учитывая долю морфологически верифицированных случаев (52 100 случаев), минимально необходимая диагностическая панель для определения терапевтической тактики состоит из четырёх антител (ER, PR, HER2 и Ki-67). Таким образом, максимальный объём ИГХ-тестов составляет 229 000 стёкол.

Рак желудка

Ежегодно фиксируется около 33 500 новых случаев рака желудка¹. 95% всех раков желудка – аденокарцинома – опухоль, которую необходимо тестировать на статус HER2. Таким образом, объём минимально необходимого ИГХ-тестирования рака желудка составляет 29 700 тестов.

Синдром Линча

В среднем в год в России фиксируется 57 600 новых случаев рака толстой кишки¹. Аденокарцинома составляет 95% всех раков толстой кишки, т.е. 54 700 случаев (46 500 морфологически верифицированных случаев). Минимальная диагностическая панель для скрининга на синдром Линча пациентов с раком толстой кишки состоит из четырёх антител (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2)⁴. Таким образом, в год по данной нозологии должно проводиться около 204 600 тестов.

Патология предстательной железы

ИГХ-тестирование предстательной железы имеет клиническую роль при диагностике предопухолевых состояний или ранних опухолей, точные данные о которых отсутствуют. Чтобы провести оценку объёма тестирования, мы использовали данные зарубежных авторов, которые свидетельствуют, что рак предстательной железы выявляется приблизительно в 50% исследований биоптатов предстательной железы. Авторы этого же обзора отмечают, что около 40% всех гистологических исследований биоптатов предстательной железы являются сложными диагностическими случаями

и требуют иммуногистохимической верификации⁵.

В РФ количество новых случаев рака предстательной железы составляет 34 400 в год. Таким образом, можно предположить, что количество гистологических исследований составляет 58 500, а требующих ИГХ-диагностики – 23 400 случаев. В соответствии с рекомендациями международного общества уропатологов, минимально необходимое количество для решения диагностических вопросов составляет два теста (HMWCK/p63 в комбинации с AMACR)⁶. Таким образом, оценочный объём тестирования предстательной железы составляет 51 500 тестов.

Рак лёгкого

Ежегодно регистрируется свыше 51 000 новых случаев рака лёгкого¹. Иммуногистохимическое тестирование необходимо при выявлении немелкоклеточного рака: ALK-статус для назначения таргетной терапии и дифференциальная диагностика внутри группы нозологий (CK5/6, TTF-1, p63)⁷, т.е. каждому случаю соответствуют четыре теста. Немелкоклеточный рак занимает 80% от всех раков лёгкого, что составляет 34 700 случаев в год, что даёт 152 600 тестов в год.

Пятая часть всех раков лёгкого занимает мелкоклеточный рак, для которого минимальная панель антител состоит из 4 антител (цитокератины, синаптофизин и/или хромогранин А, TTF-1, p63)⁷, т.е. должно проводиться 38 100 тестов в год.

Таким образом, общий объём иммуногистохимического тестирования рака лёгкого составляет 190 700 тестов.

Опухоли без первично выявленного очага

Опухоли данной категории составляют 3–6% всех впервые выявленных злокачественных новообразований в РФ⁸, т.е. 1 530 случаев в год (1 300 с учётом верификации). Панель антител по данному виду заболевания состоит в среднем из семи антител⁹, что даёт 100 000 тестов ежегодно.

Лимфомы

Ежегодно в России регистрируется 13 500 (11 500 с учетом верификации) новых случаев злокачественных лимфом¹. Поскольку диагностика лимфом является одной из наиболее сложных в морфологии, в профессиональной среде, как в России, так и за рубежом, нет единства по используемым алгоритмам, и каждый морфолог опирается на те из

них, которые соответствуют его профессиональному опыту. По результатам сопоставления различных алгоритмов для диагностики лимфомы, в среднем необходимо 10 антител³, в результате получаем потенциальный объём тестирования в 126 500 тестов.

Саркомы

Ежегодно в России регистрируется 4 600 (3 900 с учетом верификации) новых случаев сарком¹. Диагностическая панель для данного вида заболевания состоит в среднем из 5 антител⁷. Однако практикующие врачи дают оценку об использовании в среднем 10 антител для диагностики одного случая саркомы. Поскольку нашей задачей было оценить реальный рынок тестирования в России, то для расчётов в данной категории мы использовали оценку экспертного сообщества, т.е. в год проводится 42 900 ИГХ-тестов.

Предопухолевые поражения шейки матки

В РФ проживает около 30 млн. женщин в возрасте от 25 до 60 лет. Считается, что при отсутствии централизованного организованного скрининга, в скрининговых программах участвуют не более 20% населения, т.е. около 6 млн.

женщин. По различным рекомендациям, тестирование женщин проводится 1 раз в 3 года (Пап-тест) или 1 раз в 5 лет (ВПЧ-тестирование). Для оценки мы использовали интервал 1 раз в 3 года, поскольку в современных российских реалиях более продолжительные периоды могут существенно снизить комплаенс пациента. Таким образом, число женщин, проходящих скрининг составляет 2 млн. в год.

Имеющиеся данные о традиционном скрининге (ПАП-тест или ПАП-тест+ВПЧ) свидетельствуют, что около 5% исследований (результаты по Бетезда: ASCUS, HSIL) требуют кольпоскопии с биопсией, т.е. 100 000 гистологических исследований шейки матки в год.

Если говорить о новой стратегии первичного скрининга с помощью ВПЧ, то на кольпоскопию и биопсию отправляют все 16/18 ВПЧ типы и другие 12 типов, если есть проблемы в цитологии (по данным исследования ATHENA – 3% и 1,8%), т.е. 100 000 гистологических исследований шейки матки в год¹⁰.

В соответствии с оценкой экспертов, изложенной в рекомендациях LAST¹¹, около 20% биопсий шейки матки должны быть тестированы антителом p16. Эти

Таблица 1. Сводная таблица по результатам оценки объёма необходимых ИГХ-исследований в РФ за год

Нозология	Среднее кол-во случаев за год РФ	Кол-во тестов (РФ) в год	Кол-во тестов на 100 тыс. населения РФ
Рак молочной железы	61 300	229 000	157
Рак желудка	33 500	29 700	20
Синдром Линча	57 600	204 600	140
Патология предстательной железы	34 400	51 500	35
Рак лёгкого	51 000	190 700	130
Опухоли без первично выявленного очага	15 300	100 100	68
Лимфомы	13 500	126 500	86
Саркомы	4 600	42 900	29
Предопухолевые поражения шейки матки	15 500	22 000	15
Итого по всем нозологиям:	286 700	997 000	682
Итого без учёта синдрома Линча и предопухолевых состояний	213 600	770 400	527

данные позволяют сделать заключение, что объём рынка ИГХ-тестирования в данной группе патологий составляет 22 000 тестов.

Заключение

Таким образом, без учёта синдрома Линча и предопухолевых поражений шейки матки (уровень осведомленности врачей об этих состояниях относительно низок и поэтому тестирование используется редко) минимальный объём ИГХ-исследований в РФ, выраженный в тестах в год, по нашей оценке, составляет около 770 000 (550 на 100 000 населения).

При этом изменение заболеваемости в перспективе пяти лет не подвержено существенным колебаниям и, следовательно,

но, само по себе не окажет существенного влияния на количество исследований.

Однако потенциал для увеличения ИГХ-диагностики остаётся значительным, что связано с рядом факторов. Во-первых, мы использовали консервативную оценку, а не максимально возможный объём панели, отвечающий всем современным требованиям диагностики. Во-вторых, непрерывно появляются новые диагностические решения, которые также будут давать существенный вклад в распространение метода. Так, описанные выше ИГХ-скрининг синдрома Линча и точная диагностика предопухолевых поражений шейки матки обеспечивают рост тестирования на 23%.

Использование структурной оценки, опирающейся на данные о заболеваемости, может помочь заведующим отделениями, администраторам медицинских учреждений и главным специалистам регионов планировать необходимую потребность отделения, учреждения или региона в ИГХ-тестировании, а также определить зоны риска, когда метод применяется в недостаточном для решения клинических задач объёме.

Автор статьи:

Я.А. Матвеева

Специалист по обучению клиентов
ООО «Рош Диагностика Рус»

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой-М., 2015-235с
2. Состояние и основные задачи развития патолого-анатомической службы Российской Федерации. Отраслевое статистическое исследование за 2014 год/Под редакцией Г.А.Франка, Е.П.Какориной и И.Г. Никитина-М.,2015-236с
3. E.S. Jaffe et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. 4-th edition.-Lyon, 2008-351p
4. S. Syngal, MD, MPH, FACP, R.E. Brand, MD, FACP, et al.: Clinical Guideline Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. The American Journal of Gastroenterology 2015;10;223-262
5. K. Watson et.al: Use of Immunohistochemistry in Routine Workup of Prostate Needle Biopsies, Arch Pathol Lab Med 2013;137: 541-545
6. J.I. Epstein et al: Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate. Am J Surg Pathol 2014;38:e6-e19
7. D.J. Dabbs: Diagnostic Immunohistochemistry. 4-th edition. – Elsevier, 2014-931p.
8. С.В. Зинченко, А.Н. Рудык и др.: Результаты лечения больных с метастазами злокачественных новообразований без выявленного первичного очага. Казанский медицинский журнал 2011; 92;2:197-200с
9. А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко: Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей. Практическая онкология 2011;12;4:185-193с
10. T.C. Wright et. al.: Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecologic Oncology 136 (2015) 189-197
11. T.M. Darragh, MD; T.J. Colgan, MD et al.: The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendation from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Arch Pathol Lab Med 2012;136;1266-1297

Компетенции лаборанта-гистолога и его роль в современной лаборатории: результаты пилотного исследования ООО «Рош Диагностика Рус» в России



Из-за растущей автоматизации в лабораториях, вопрос подготовки медицинских техников и технологов приобретает всё большую значимость. При этом – что особенно актуально для гистологов – знакомство с оборудованием происходит на учебных базах, которые нередко не имеют возможности продемонстрировать современные анализаторы, процессоры, стейнеры. Одновременно в последние годы многие лечебные учреждения существенно увеличили долю автоматизированных процессов, что привело к нарастанию дисбаланса между знаниями и навыками, с которыми молодой специалист выходит из медицинского колледжа, и знаниями и навыками, которые от него ожидает заведующий отделением и старший лаборант.

Поскольку в компании «Рош Диагностика Рус» соответствие ожиданиям клиентов является ключевой задачей, мы поставили цель изучить в кругу наших пользователей по направлению «онкоморфология» (иммуногистохимия), **какими навыками и знаниями должен владеть лаборант с точки зрения практикующего врача-патологоанатома.**

Исследование состояло из трёх сегментов: онлайн опрос, анализ полученных результатов с применением

факторного анализа и обсуждение с респондентами результатов и выводов.

Онлайн опрос включал в себя 7 блоков по 4-5 вопросов (таблица 1). Каждый блок состоял из перечня навыков или знаний от базовых до специальных. Респонденты должны были ранжировать свои ответы, выбирая наиболее предпочтительные компетенции. В опросе приняли участие 43 онкоморфолога, 28 из которых – заведующие отделениями.

Данные опроса были исследованы с использованием факторного анализа в программе Statistica 7*. Хотя для традиционных научных исследований факторный анализ является ориентировочным методом, но благодаря эвристическому алгоритму он широко применяется при изучении социологических опросов. В процессе статистического анализа были выявлены следующие наблюдения:

1. Распределение респондентов сформировало одну группу, по форме близкую к эллипсу, с неявной главной осью (см. рис. 1), что свидетельствует об однородности опрошенной аудитории;

2. Респонденты признали наиболее важным для лаборантов владение тра-

диционными методами: ручное окрашивание гематоксилином и эозином и способность выявлять грубые отклонения в его качестве;

3. Респонденты отметили, что наименее важными для лаборантов являются теоретические знания и умение выполнять молекулярные методы, прежде всего, *in situ* гибридизацию;

4. Внутри общей группы респондентов была выявлена меньшая подгруппа, которая отличалась в оценке значимости навыков управления автоматами. Представители этой группы отметили высокую важность умения лаборанта самостоятельно подбирать и адаптировать протоколы окрашивания (см. рис. 2).

Эти данные позволили нам сделать следующие предварительные выводы:

1. Респонденты в целом одинаково смотрят на то, какими навыками должен обладать лаборант гистологической лаборатории;

2. Несмотря на широкое распространение молекулярных методов в клинической диагностике, врачи-патологоанатомы ожидают от лаборантов владения базовыми методами, которые существу-

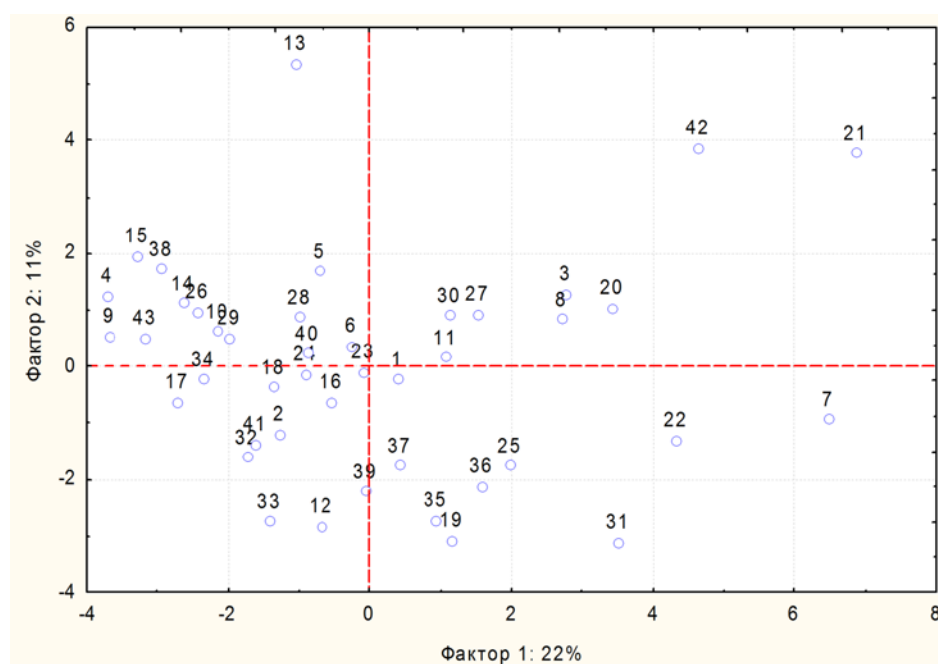


Рисунок 1. Проекция респондентов (наблюдений) на оси главных компонент

* Программа STATISTICA фирмы StatSoft, Inc., США

ют более ста лет, что, вероятно, связано с низким уровнем мотивации и подготовки медицинских техников;

3. Отношение к принципам организации современной медицинской лаборатории с высокой степенью автоматизации отличается среди респондентов: выявлена значительная группа врачей, по крайней мере потенциально воспринимающих лаборантов как операторов сложных машин с широким набором компетенций и ответственностью.

Как эвристический метод, факторный анализ, обнаруживая различия, лимитирован в возможностях трактовки результата. Чтобы избежать ошибки ложных выводов, мы провели несколько круглых столов продолжительностью один час со всеми участниками опроса в группах по 10-12 человек, где знакомили респондентов с результатами и сравнивали озвученные выше предположения с их мнением.

1. В процессе дискуссии врачи действительно сошлись во мнении, что **уровень образования и возможности для мотивации лаборантов крайне скудны**, а полученные в образовательных учреждениях знания и навыки не позволяют выполнять рутинную работу даже на минимальном уровне; это приводит к невозможности допуска лаборанта к более сложным технологиям.

Решение данной трудности, по мнению профессионального сообщества, находится в двух плоскостях. С одной стороны, **необходимо сокращать разрыв между реальными и необходимыми компетенциями лаборантов со значительной практической составляющей** (теоретическая часть должна занимать не более 1/3), что позволит лаборанту получить конкретные навыки, а не очередной сертификат. При этом традиционный подход обучения на рабочем месте, по мнению врачей, более не является оптимальным, а основные ожидания по постдипломной подготовке лаборантов (особенно по современным методам) возлагаются на поставщиков и производителей медицинского оборудования. В частности, упоминались практические тренинги по основам иммуногистохимии ООО «Рош Диагностика Рус». Важно добавить, что заведующие отделениями готовы искать способы оплаты обучения среднего персонала и обсуждать этот вопрос с администрацией. С другой стороны, все участники дискуссии возлагают большие надежды на нормативное **урегулирование ста-**

Таблица 1. Перечень навыков и знаний онлайн опроса

(буквами А-З в скобках обозначены навыки, которые вошли в анализ; более подробно см. текст и рис. 2)

Наименование блока	Перечень вопросов
Ручные методы в лаборатории	Ручные методы традиционной гистологии Ручные гистохимические методы Ручной метод иммуногистохимического окрашивания Ручной метод <i>in situ</i> гибридизации
Навыки работы с оборудованием: традиционная гистология	Запуск прибора (перечень контрольных операций перед запуском) (А) Чистка прибора (Б) Умение работать с элементарными ошибками Изменение протокола под руководством врача: врач формулирует условия, которые лаборант реализует на приборе (В) Изменение протокола самостоятельно: врач формулирует задачу, выполнение которой лаборант реализует, основываясь на своих знаниях (Г)
Навыки работы с оборудованием: для иммуногистохимического окрашивания	Запуск прибора (перечень контрольных операций перед запуском) (Д) Чистка прибора (Е) Умение работать с элементарными ошибками Изменение протокола под руководством врача: врач формулирует условия, которые лаборант реализует на приборе (Ж) Изменение протокола самостоятельно: врач формулирует задачу, выполнение которой лаборант реализует, основываясь на своих знаниях (З)
Просмотр стёкол: микроскопия	Способность выявить грубые отклонения в качестве традиционного окрашивания (складки, перекрас ГЭ, отсутствие депарафинизации, пережжённый материал, часть образца потеряна) Способность выявить грубые отклонения в качестве иммуногистохимического окрашивания (фон, отсутствие окрашивания, неравномерное окрашивание и прочее) Способность оценить паттерн иммуногистохимического окрашивания (цитоплазматический, ядерный, мембранный) и сопоставить с ожидаемым Способность выявить грубые отклонения в качестве <i>in situ</i> гибридизации (невозможность оценки из-за артефактов или отсутствие чёрных и/или красных сигналов)
Знания: химические реакции, лежащие в основе методов	Разведение реагентов: серия разведений, концентрация Теоретические знания химических и биологических аспектов традиционной гистологии Теоретические знания химических и биологических аспектов гистохимии Теоретические знания химических и биологических аспектов иммуногистохимии Теоретические знания химических и биологических аспектов <i>in situ</i> гибридизации
Знания: факторы, влияющие на ход химической реакции	Знание причин, приводящих к артефактам окрашивания методом традиционной гистологии Знание причин, приводящих к артефактам окрашивания методами гистохимии Знание причин, приводящих к артефактам окрашивания методом иммуногистохимии Знание причин, приводящих к артефактам окрашивания методом <i>in situ</i> Знание основ контроля качества и ИСО в медицине
Прочие навыки	Навык выявления артефактов и анализ их причин Навык обучения персонала Навык планирования расходных материалов Работа с инструкциями и аннотациями к реактивам

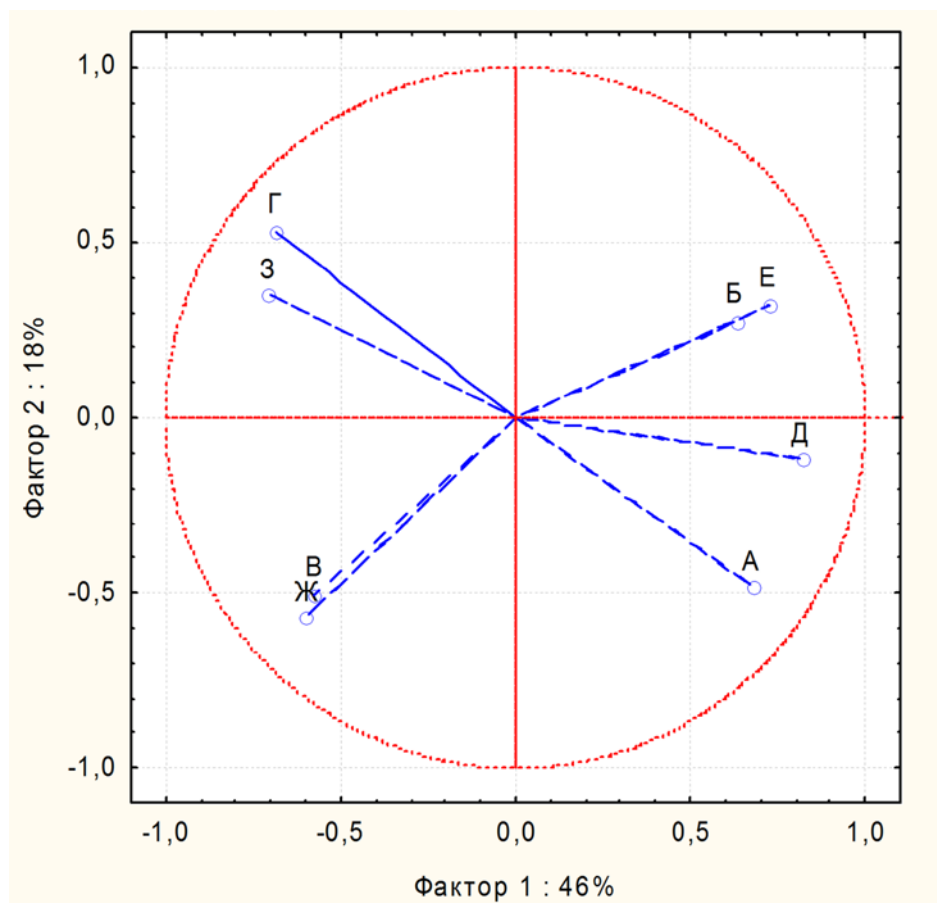


Рисунок 2. Проекция признаков (вопросов) на оси главных компонент

Разделение респондентов на подгруппы: подгруппа, выделяющая необходимость навыков чистки приборов по традиционной гистологии и для иммуногистохимического окрашивания – Б и Е; подгруппа, выделяющая необходимость навыков запуска приборов (перечень контрольных операций перед запуском) по традиционной гистологии и для иммуногистохимического окрашивания – А и Д; подгруппа, выделяющая необходимость навыков изменения протоколов по традиционной гистологии и для иммуногистохимического окрашивания под руководством врача (врач формулирует условия, которые лаборант реализует на приборе) – В и Ж; подгруппа, выделяющая необходимость навыков изменения протоколов по традиционной гистологии и для иммуногистохимического окрашивания самостоятельно (врач формулирует задачу, выполнение которой лаборант реализует, основываясь на своих знаниях) – Г и З.

туса специалиста-биолога в медицинских лабораториях, поскольку последние обладают уникальными на фоне медицинского сообщества знаниями, и их привлечение в патологоанатомические отделения позволяет организовать широкий спектр молекулярных методов.

2. Обсуждение в группах позволило определить, что **врачи, для которых лаборант является оператором сложных машин, изначально допустили возможность такой роли и сформировали кредит доверия**. Подобное отношение позволило их сотрудникам развивать свои профессиональные компетенции. В то же время врачи, не склонные доверять сложные сегменты работы лаборантам, сохраняют консервативное отношение к

медицинскому технологу как механическому исполнителю простых технических задач. Возможно, хотя и не обязательно, такой подход оказывает сдерживающее влияние на распространение новых методов. Но совершенно точно, что он повышает нагрузку на врачей-патологоанатомов, которые могли бы сосредоточиться на своих непосредственных задачах: решение диагностических вопросов, взаимодействие с клиникой и обеспечение внутреннего контроля качества в лабораториях.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что существует и признается недостаток базовой подготовки медицинских техников и технологов, который может быть компенсирован

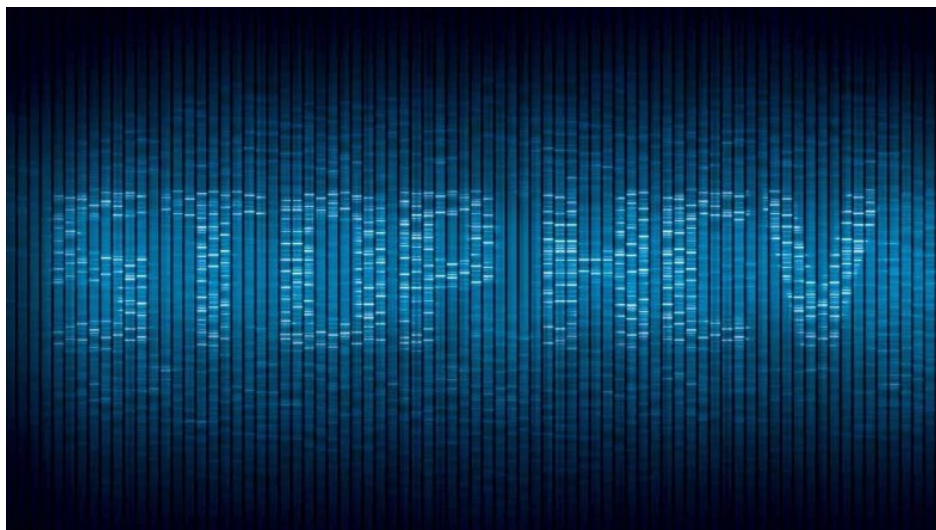
производителями и дистрибьюторами медицинского оборудования. При этом любые начинания по повышению квалификации среднего медицинского персонала окажутся неэффективными, если врачи будут сохранять недоверие к лаборантам. С другой стороны, допуск к современному оборудованию и технологиям, вовлечённость в диагностический процесс и помощь пациенту, осознание своего профессионального вклада – это те самые составляющие нематериальной мотивации, о недостатке которой

Автор статьи:

М.В. Егорова

Менеджер по обучению клиентов
ООО «Рош Диагностика Рус»

В шаге от излечения: современные методы диагностики и терапии вируса гепатита С



Внедрение 10 лет назад обязательной вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) начало приносить свои плоды: заболеваемость пошла на спад, а сам ВГВ из социально значимой, высоко контагиозной инфекции превратился в вымирающий вид, и его исчезновение – это лишь вопрос времени. На фоне этих событий внимание к себе приковал менее контагиозный, при этом не имеющий вакцины – вирус гепатита С (ВГС). Заболеваемость ВГС в России продолжает расти, а количество инфицированных по разным оценкам составляет до 3 млн. человек. Высокий процент хронизации, развития цирроза и высокая смертность – страшные черты «ласкового убийцы».

Против ВГС нет вакцины, зато разработано большое количество препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Отличительная черта таких препаратов понятна из названия – действующее вещество лекарства нацелено напрямую на один из вирусных белков. Это позволяет повысить эффективность терапии и снизить побочные эффекты, проявляющиеся при приеме менее специфичных препаратов.

ПППД классифицируются по их мишени:

Ингибиторы протеазы ВГС

Протеаза NS3/NS4A ВГС необходима для репликации вируса при посттрансляционной обработке полипептида ВГС. Ингибиторы протеазы проникают в инфицированные вирусом клетки и блокируют активность вирусного фермента протеазы, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты, необходимые ВГС для образования новых копий.

Наименования препаратов-ингибиторов протеазы оканчиваются на «-превир». Ингибиторами протеазы являются такие известные вещества, как боцепревир, телапревир, симепревир и многие другие.

Ингибиторы полимеразы ВГС

РНК-зависимая полимераз NS5B формирует отрицательную цепь промежуточных РНК, на основе которой синтезируется геномная РНК вируса. Полимераза NS5B схожа у всех генотипов ВГС, благодаря чему является идеальной мишенью для лекарственной терапии.

Наименования веществ, ингибирующих активность полимеразы ВГС, оканчиваются на «-бувир» и включают аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, такие как софосбувир, а также ненуклеозидные вещества, такие как экспериментальное вещество сетробувир.

Ингибиторы белка NS5A

Белок NS5A является компонентом репликативного комплекса ВГС. Наименования веществ-ингибиторов NS5A оканчиваются на «-асвир», например, даклатасвир, ледипасвир.

Другие типы новых веществ, тестируемые в настоящий момент, включают ингибиторы микро-РНК, а также циклофилин а.

Интересно, что, несмотря на нацеленность на элементы, участвующие в процессе вирусной репликации, эффективность ПППД значительно варьируется от генотипа к генотипу ВГС. Согласно актуальным рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по терапии ВГС*:

Лицам с инфекцией ВГС генотипа 1b и 1a без полиморфизма Q80K рекомендуется симепревир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином, а не одни лишь пегилированный интерферон и рибавирин. Симепревир доступен в России, однако стоимость комбинированной терапии составляет несколько миллионов рублей за курс.

При этом пациентам с другим, не первым, генотипом, такая терапия поможет не лучше, чем просто пегилированный

интерферон и рибавирин.

Согласно рекомендациям ВОЗ, при инфекции ВГС 1-го, 2-го, 3-го и 4-го генотипов рекомендуется применять софосбувир в сочетании с рибавирином с пегилированным интерфероном или без него (в зависимости от генотипа ВГС и переносимости пациентом интерферона) вместо только пегилированного интерферона и рибавирина.

Данная рекомендация покрывает самые распространенные генотипы ВГС; также появилась возможность проводить терапию пациентов с непереносимостью интерферона. Однако на территории России препараты на основе софосбувира пока не доступны. Да и цена, согласно опыту в других странах, внушительная – около тысячи долларов за таблетку.

Еще одно направление в терапии ПППД – **3D терапия**.

Это терапевтические схемы, включающие несколько ПППД с разными мишенями. Такой подход позволяет элиминировать даже те копии вируса в организме, которые приобрели мутации, связанные с лекарственной устойчивостью к одному из используемых препаратов.

Разные комбинации ПППД проходят клинические испытания во всем мире. И если испытания пройдут успешно – у клиницистов в руках окажутся полностью пероральные, безинтерфероновые, высокоэффективные схемы лечения больных ВГС любых генотипов. А пока есть время бросить усилия на диагностику будущих пациентов. Качественные, клинически

* ВОЗ, Информационный бюллетень N°164, Июль 2015 г

значимые тесты на антитела к ВГС и РНК ВГС – основной инструмент в борьбе с дальнейшим распространением инфекции. На сегодняшний день, согласно рекомендациям ВОЗ, инфекция ВГС диагностируется в 2 этапа:

С помощью **серологического скрининга на антитела к ВГС** выявляются инфицированные лица.

Если тест подтверждает наличие антител к ВГС, необходимо провести **ПЦР-тест на РНК ВГС** для подтверждения хронической инфекции ВГС.

Также диагностированный пациент, находящийся на терапии, должен проходить **мониторинг вирусной нагрузки ВГС** для оценки эффективности терапии. От точной и своевременной оценки вирусной нагрузки зависит прогноз излечения. Благодаря ППД продолжительность терапии значительно сократилась, с 48 до 8 недель. Соответственно, сократилось количество мониторинговых тестов. И тем важнее стало качество результатов теста.

Таким образом, чтобы сделать шаг навстречу излечению ВГС в России, прежде всего нужно качественно диагностировать всех носителей вируса и вооружиться эффективными инструментами для оценки эффективности терапии, а фарм-гиганты не заставят себя ждать с новыми, еще более эффективными и безопасными препаратами.

Полная схема сероконверсии ВГС выглядит следующим образом:

Из графика на рисунке 1 видно, что в разные моменты течения болезни ВГС может быть выявлен разными маркерами, и только сочетание результатов тестов позволяет поставить достоверный диагноз (таблица 1).

Готовое комплексное решение для диагностики ВГС – платформы **cobas®** производства группы компаний Рош.

COBAS расшифровывается как COmprehensive BioAnalytical System. Раз-

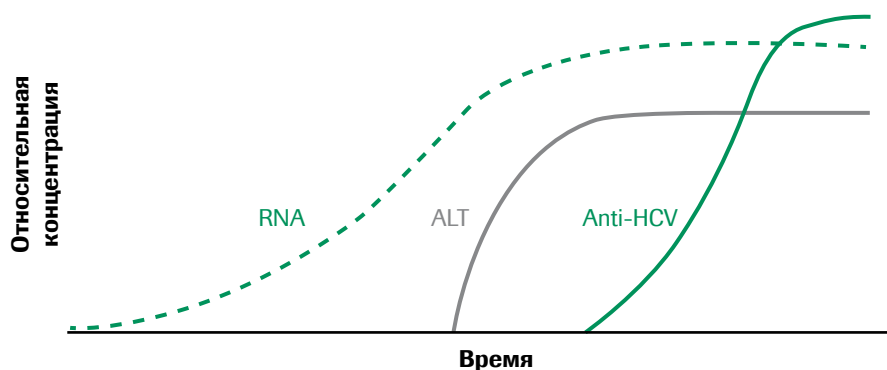


Рисунок 1. Схематическое изображение сероконверсии при инфекции ВГС (RNA – РНК ВГС, ALT – аланинаминотрансфераза, Anti-HCV – антитела к ВГС)

Таблица 1. Интерпретация результатов

ALT	Anti-HCV	HCV RNA	Контагиозность	Период
Норма	–	+	+	Период иммунологического окна
Повышен	–	+	+	Ранний острый
Повышен	+	+	+	Острый
Норма	+	–	–	Выздоровления/ латентный
Повышен	+	+	+	Латентной хронической инфекции

личные модули систем cobas позволяют лаборатории организовать непрерывный диагностический поток с максимальной автоматизацией и минимальными временными затратами.

Серологический анализ на cobas основан на методе электрохемилюминесценции, такой метод детекции чувствительнее стандартного иммуноферментного или иммунохимического анализа. Основанные на этой технологии тесты Elecsys® отличаются высокой специфичностью и чувствительностью, тем самым обеспечивая надежность выдаваемых результатов.

Биохимические анализаторы cobas позволяют проводить тестирование уровня ферментов печени, например, уровня ALT, что, как видно из таблицы 1, также может являться дополнительным

диагностическим критерием при постановке диагноза. ALT, или аланинаминотрансфераза, – это фермент, вырабатываемый клетками печени и повышение уровня ALT в крови свидетельствует о нарушении ее функций.

Выявление и количественная оценка РНК ВГС **методом ПЦР** происходит на платформах cobas с использованием высокочувствительного теста.

Высокая чувствительность достигается уникальным дизайном теста – в нем используется 3 праймера (один прямой и два обратных) и 2 зонда к амплифицируемой области (см. рис. 2). Таким образом, в случае возникновения мутации в целевой области РНК вируса для одного зонда, второй зонд все равно будет связываться с РНК вируса, и тест выявит ВГС.

Так, системы cobas готовы обеспечить все этапы диагностики ВГС и мониторинга успешности противовирусной терапии (см. рис. 3). Комплексно, автоматизированно, достоверно и надежно!

Автор статьи:

Н.В. Коробан
Менеджер по продукции
ООО «Рош Диагностика Рус»



Рисунок 2. Схема строения РНК ВГС

Лаборатория – наш Клиент или наш Партнёр?



И.И. Скибо (Директор технологического департамента Лабораторной службы «ХЕЛИКС»)

В нашей компании между собой и на тренингах мы часто говорим о том, что должны учиться видеть в каждой лаборатории в первую очередь нашего клиента, пытаться встать на его место, сделать работу с нами максимально комфортной. А как часто мы пытались воспринять лабораторию как партнёра, и как часто лаборатория воспринимает нас как партнёра?

В данной статье мы хотим наглядно рассказать об истории одного проекта, ко-

торый мы создали с нашим давним партнёром компанией «ХЕЛИКС».

ООО «НПФ «ХЕЛИКС» существует в России с 1998 г. и является одним из первых и опытных игроков в сегменте частной лабораторной диагностики. На сегодняшний день Лабораторная служба «ХЕЛИКС» выполняет более 1 500 наименований исследований для более чем 850-ти частных и более чем 150-ти государственных медицинских учреждений. Сегодня это не только лаборатория одного города, это огромная сетевая организация, которая оказывает услуги клиентам в 97 городах России, имеет 3 технологические площадки площадью более 4 500 кв.м. в Санкт-Петербурге, Москве и Екатеринбурге. Ежемесячно этими лабораториями выполняется в общей сложности более 1 000 000 исследований. Под брендом «ХЕЛИКС» открыто более 170 диагностических центров по всей территории России.

Несмотря на использование всех передовых технологий и постоянных вложений в повышение квалификации сотрудников, лаборатория – на фоне постоянно увеличивающегося рынка и растущих потребностей конечного клиента – столкнулась с необходимостью качественных перемен. Так, к зиме 2013-2014 гг. общее время выдачи результатов клиентам лаборатории «ХЕЛИКС» достигло предельного времени (см. диаграмму 1). Возникла угроза невы-

полнения своих обязательств перед пациентами. Поэтому вместе с руководством «ХЕЛИКС» мы решили осуществить первый консалтинговый проект в России.

Забегая вперёд, скажем, что данный проект превзошёл наши ожидания – во многом благодаря готовности всех сотрудников Лабораторной службы «ХЕЛИКС», включая владельцев компании, к открытому диалогу и к переменам.

В лаборатории «ХЕЛИКС» сотрудники компании «Рош Диагностика Рус» провели не один день и не одну неделю, стараясь вместе взглянуть на рабочие процессы глазами консультантов LEAN.

Вы спросите, что такое LEAN? В переводе с английского это слово переводится как «компактный, экономный, работающий с минимальными затратами». Сейчас этот термин, введённый в употребление компанией Toyota, является устоявшимся выражением для обозначения принципа «Постоянного улучшения». Сегодня вся прогрессивная автомобильная промышленность мира использует технологии LEAN и взамен получает прибыль, качество и экономию времени, проводя у себя на производстве регулярные исследования на всех этапах производства и постоянно внося все новые и новые изменения.

LEAN – это удивительное и азартное путешествие, постоянный поиск лишнего и постоянное улучшение всех этапов и

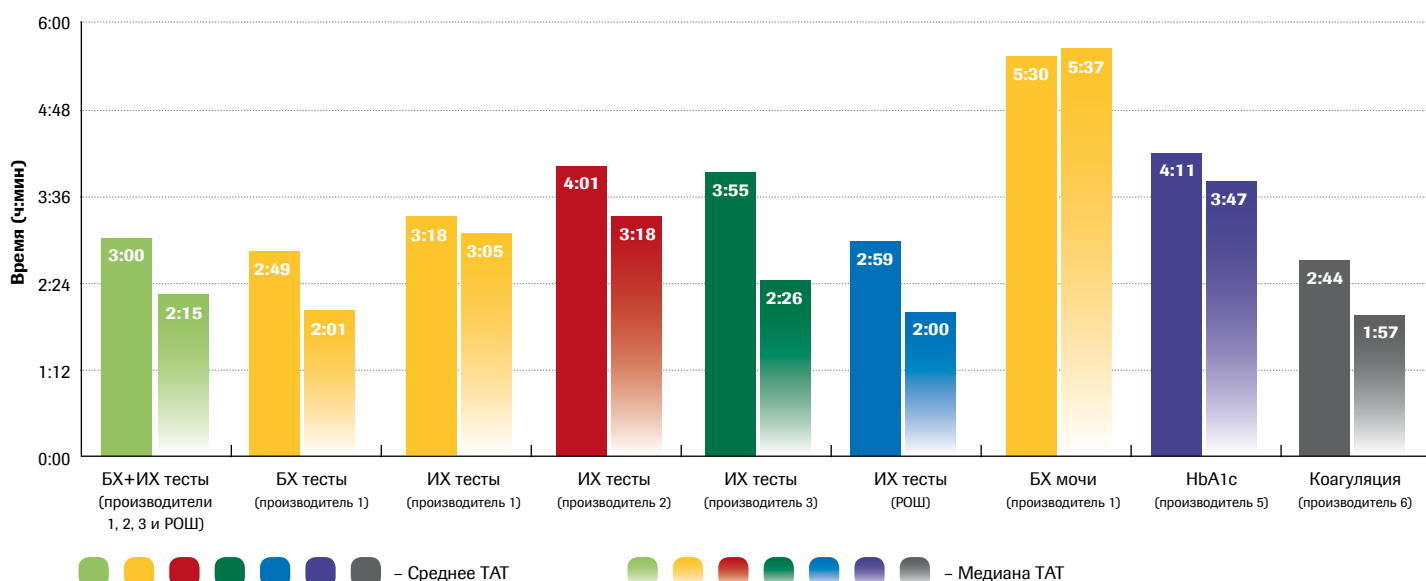


Диаграмма 1. Внутривлабораторное TAT на отдельных стоящих анализаторах различных производителей: биохимических, иммунохимических и коагулогических, в период с 22 по 24 апреля 2014 г. (данные ЛИС).



Шейн Рупнарэйн, Мария Ламбакахар (ООО «Рош Диагностика Рус»),
Ю.В. Андрейчук (Генеральный директор Лабораторной службы «ХЕЛИКС»)

составляющих производства. Но самое главное, чему учит подход LEAN, – умению ценить людей. Ведь какими бы совершенными ни были технологии и оборудование, самое ценное на любом производстве – это люди. Именно сотрудники, вкладывающие в работу свои силы, время, знания, навыки, умения и душу позволяют компании в целом занимать лидирующие позиции на протяжении десятилетий.

Впервые о преимуществах этих подходов сотрудникам «ХЕЛИКС» рассказала на тот момент руководитель международного консалтингового подразделения группы компаний Рош «cobas LabAdvance» – Михаэла Арисеану – в августе 2013 г. То, что она рассказывала тогда, вызывало удивление, как у коллег из «ХЕЛИКС», так и у нас самих. Это был совершенно новый подход к анализу рабочих процессов и их эффективности.

cobas LabAdvance – это продукт группы компаний Рош, с помощью которого можно изменить рабочие процессы в любой лаборатории и получить наиболее оптимальное решение вместе с сотрудниками этой лаборатории. В основе этой оптимизации лежит вышеупомянутая технология LEAN.

В феврале и мае 2014 г. в отделе преаналитики и в лаборатории клинических исследований «ХЕЛИКС», при поддержке нашего коллеги из ЮАР Шейна Рупнарэйна, мы провели первые консалтинговые работы, которые состояли из двух этапов:

1) Предварительный

На данном этапе мы приходим к клиенту и слушаем обо всём, что беспокоит сотрудников лаборатории. Также мы рассказываем об основах LEAN и проводим 2-х дневный LabScan (подробное поэтапное описание сложных рабочих потоков

от момента входа биоматериала в лабораторию до момента выдачи результата пациенту). По итогам данного этапа совместно с руководством лаборатории мы формулируем предварительные задачи для следующего этапа работ. Эти задачи всегда включают в себя экономию времени и финансов не менее чем на 30%, улучшение качества исследований не менее чем на 30% и улучшение условий работы людей. Таким образом, время, стоимость, качество и персонал – это те 4 вектора, на которые мы всегда ориентированы.

2) R.I.E.

R.I.E (Rapid Improvement Event, или «метод быстрых улучшений») – это круглые столы, в ходе которых в единой рабочей группе с сотрудниками лаборатории в течение 5 дней, используя технологии LEAN, мы выявляем излишние, затратные этапы в технологическом процессе и создаём новые, наиболее эффективные подходы.

В результате нескольких R.I.E., проведённых рабочей группой консультантов и сотрудников лаборатории «ХЕЛИКС», была

предложена и экспериментально доказана возможность реальных сокращений в рабочих процессах преаналитического отдела и лаборатории клинических исследований. Благодаря инструментам cobas LabAdvance было рассчитано, обосновано и сделано перспективное предложение о необходимости внедрения консолидированной сывороточной системы.

В итоге, в ноябре 2014 г. в частной лаборатории «ХЕЛИКС» была установлена полностью автоматизированная линия производства группы компаний Рош, объединяющая преаналитический и аналитический процессы прохождения сывороточных проб.

Комплектация **cobas p612 + cobas p512 + CCM + cobas® 8000 ((e602, e602, e602, e602)+(c702, c502, e602)+(c702, c502))** позволила объединить на единой платформе 88% всех имеющихся типов сывороточных тестов в лаборатории.

Для анализа внутрилабораторных потоков были выбраны временные интервалы с сопоставимой в тестах нагрузкой по количеству и профилю исследуемых тестов – до консолидации (22-24 апреля 2014 г.) и после консолидации (6-8 октября 2015 г.). В качестве индикатора эффективности предложенного решения был принят временной интервал с момента регистрации биологического материала в отделе преаналитики до момента получения результата теста на анализаторе – внутрилабораторное TAT (turnaround time).

Менее чем через полгода после полного запуска платформы cobas® 8000 совместно с партнёрами «ХЕЛИКС» мы пришли к единым объективным данным по сокращению внутрилабораторного TAT. Так, общее сокращение времени для биохимических и иммунохимических



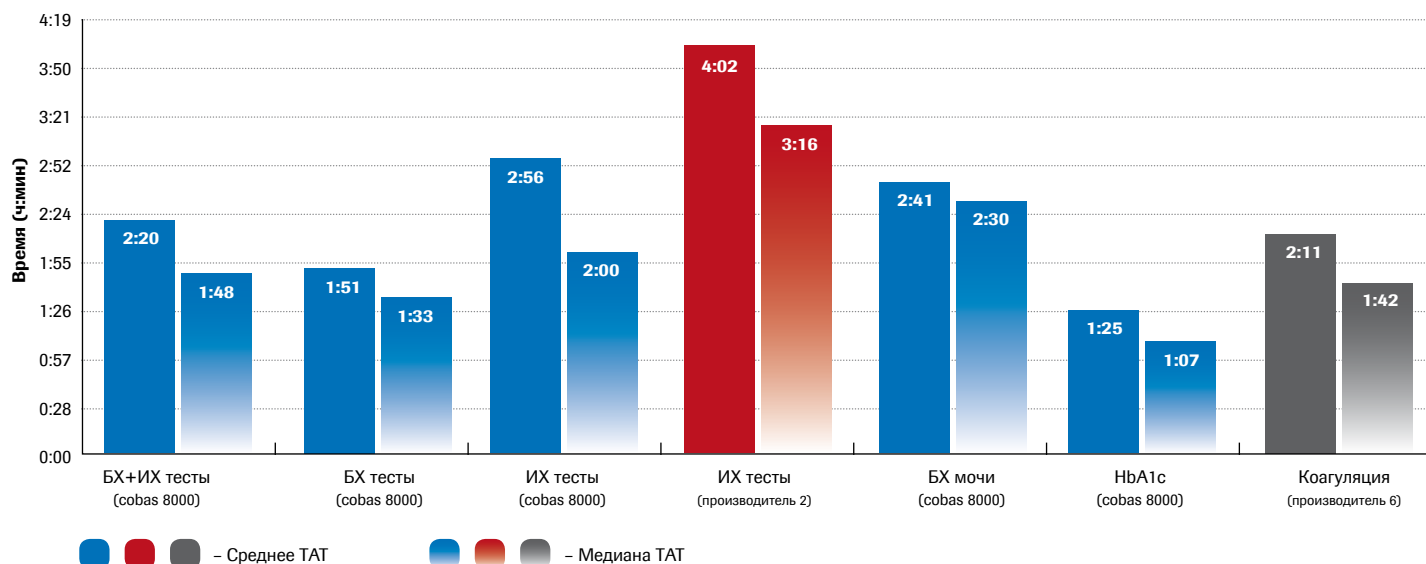


Диаграмма 2. Внутрिलाбораторное TAT на консолидированной системе cobas 8000, иммунохимическом анализаторе производителя 2 и коагулологическом анализаторе в период с 6 по 8 октября 2015 г. (данные ЛИС).

тестов составило 22,2 %, для биохимических тестов – 34,4 %, для иммунохимических тестов – до 12 %. Для биохимических тестов, выполняемых в мочевых образцах, сокращение составило 51,2 %, для HbA1c тестов – 66,1 %, а время доставки и получения результата коагулометрических проб – 20,1 % (см. диаграмму 2). При этом для существующей платформы группы компаний Рош остаётся возможность увеличения спектра биохимических тестов до 80%, для иммунохимических – до 5%.

И это – наша большая совместная победа. Мы гордимся этим достижением, потому что «ХЕЛИКС» является одним из важнейших и востребованных игроков в частном лабораторном бизнесе РФ.

По мнению генерального директора Лабораторной службы «ХЕЛИКС» Юрия

Владимировича Андрейчука, ввод в эксплуатацию нового лабораторного комплекса позволил «увеличить количество выполняемых Лабораторной службой «ХЕЛИКС» исследований на 17%, при этом сократив время их проведения на 23%. Полная автоматизация процесса позволила сократить вероятность ошибок вследствие человеческого фактора на 92%. Теперь эта новая линия производства группы компаний Рош гарантирует высокую точность и достоверность выполняемых исследований».

В заключение хотелось бы сказать, что с момента начала первых установок оборудования в «ХЕЛИКС» в Санкт-Петербурге не прошло ещё и года. За это время была полностью переоснащена не только лаборатория в Санкт-Петербурге, но также и лаборатории «ХЕЛИКС» в

Москве и Екатеринбурге. Мы знаем там уже очень многих людей: врачей и техников, инженеров и специалистов отдела IT, логистов и сотрудников отдела внешних связей и, конечно, руководителей большинства отделов. И они нас тоже знают! Знают наших замечательных инженеров, специалистов по обучению, консультантов группы cobas LabAdvance, сотрудников отдела логистики, топ-менеджеров. Они видят, что мы работаем как единая команда: проводим с ними много времени в лаборатории, разбираем вместе ошибки в ходе круглых столов, стремимся сделать процесс работы удобным именно для них.

За это короткое, но интенсивное время мы стали именно партнёрами, когда интересы обеих сторон полностью совпадают. И нам кажется, что доверие – это то самое главное, к чему мы сегодня вместе пришли и должны стремиться в работе со всеми нашими партнёрами-лабораториями!



Рабочая группа коллектива компании ООО «Рош Диагностика Рус» и сотрудники Лабораторной службы «ХЕЛИКС»

Авторы статьи:

М.Г. Ламбакахар, к.м.н.
 Менеджер по Северо-Западному Федеральному округу и руководитель группы cobas LabAdvance,
 Е.С. Ларичева
 Менеджер по крупным проектам и консультант группы cobas LabAdvance
 ООО «Рош Диагностика Рус»

В России прошла Всероссийская социальная акция «День МНО»



13 октября 2015 года в России, уже в четвёртый раз, прошёл «День МНО» – социальная акция, призванная обратить внимание на важность измерения свертываемости крови. В этот день жители 20 российских городов могли бесплатно пройти экспресс-диагностику МНО (международного нормализованного отношения) – показателя, который говорит об уровне свертываемости крови. В акции по всей России приняли участие более 2 000 человек, которые проходили обследование в 26 лечебно-профилактических учреждениях.

Акция была призвана привлечь внимание общественности на проблему своевременного контроля свертываемости крови с помощью международного нормализованного отношения – показателя, важного для сохранения здоровья и жизни людей, принимающих непрямые антикоагулянты. Жители Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Астрахани, Волгограда, Воронежа, Екатеринбурга, Казани, Калуги, Кемерово, Краснодар, Мурманска, Новосибирска, Перми, Петрозаводска, Ростова-на-Дону, Самары, Тольятти, Тюмени и Челябинска смогли сделать анализ и получить результаты буквально в течение пяти минут. Высокая оперативность и точность¹ делают экспресс-диагностику МНО незаменимой для людей, которые принима-

ют непрямые антикоагулянты – препараты, снижающие свертываемость крови (варфарин).

Повышенная свертываемость крови становится причиной множества заболеваний, в том числе таких опасных для жизни, как инфаркт, инсульт и венозный тромбоз (три основные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). Пациенты с протезированными клапанами сердца, мерцательной аритмией и другими заболеваниями имеют высокий риск развития тромбоза. Избежать его помогает применение препаратов, снижающих свертываемость. Например, сегодня в мире такие препараты получает один человек из 200, в России – один на 10 000 человек².

Во многом такая разница связана с тем, что пациенты, принимающие антикоагулянты*, вынуждены регулярно сдавать анализ на свертываемость: это позволяет вовремя корректировать дозу препарата и избегать опасных кровотечений. Однако до недавних пор анализ требовал достаточно длительного времени: пациенты получали направление у терапевта или кардиолога, сдавали кровь в лаборатории, а ожидание результатов могло затянуться ещё на несколько дней. В итоге полученные данные не всегда объективно описывали состояние пациента: свертываемость крови меняется, и результаты, полученные несколько дней назад, не всегда актуальны на момент визита к специалисту. Именно поэтому врачи в России часто не назначают антикоагулянтную терапию**, даже в тех случаях, когда она показана, а пациентам сложно придерживаться рекомендаций.

Появление портативного прибора, позволяющего пациенту оперативно и самостоятельно контролировать уровень МНО, служит решением проблемы. Как показывают данные Американского консенсуса по анти-тромботической терапии, при правильно ор-

ганизованном контроле МНО частота малых геморрагий не превышает 1–2%, а больших – составляет до 0,1% среди всех пациентов, получающих непрямые антикоагулянты².

Если сравнивать со стандартным подходом к подбору дозы антикоагулянтов, самостоятельное определение МНО способствует достоверному снижению риска тромботических осложнений, крупных кровотечений и общей смертности (на 65, 35 и 39%, соответственно). Сочетая самостоятельный контроль МНО с самостоятельной коррекцией дозы АВК**, можно достоверно снизить риск тромботических осложнений и смерти (на 73 и 69%, соответственно). При этом период, в течение которого МНО находится в безопасном диапазоне, увеличивается³.

Регулярный контроль МНО позволяет своевременно скорректировать дозу антикоагулянта, чтобы оставаться в пределах терапевтического диапазона и быть защищенным от тромбоза, инсульта и кровотечения.

13 октября 2015 года, во Всемирный день тромбоза, жители 20 регионов нашей страны смогли бесплатно измерить свой уровень МНО из 1 капли крови, увидеть результат всего за несколько минут, а также получить консультацию специалиста и информацию о современных возможностях самостоятельного контроля МНО.

Акция «День МНО» прошла при поддержке Российского кардиологического общества (РКО) и компании «Рош Диагностика Рус».

При возникновении вопросов, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Рош Диагностика Рус», контактное лицо:

Владимир Журавлёв,

Тел.: +7 495 229-69-99

e-mail: vladimir.zhuravlev@roche.com

* Здесь и далее речь идет о непрямых антикоагулянтах (АВК, антагонисты витамина К), при приеме которых необходим как минимум раз в месяц контроль уровня свертываемости крови МНО.

** Мнение врачей и пациентов – «День МНО», 13 октября 2014 года: <http://www.youtube.com/watch?t=1&v=fith62y13qc>

Литература

1. Вавилова Т. В.; Белявская О. О.; Крупоткина И. Г.; Мнускина М. М. Возможности портативных экспресс-коагулометров в контроле терапии варфарином // Журнал «Поликлиника». 2014. №4.
2. Шилов А.М., Мельник М.В., Святков И.С. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза РМЖ (Русский медицинский журнал) 2006 г. № 10 http://www.rmj.ru/articles_4250.htm
3. Поддержание целевых значений международного нормализованного отношения при применении антагонистов витамина К: клиническое значение и практические подходы. И. С. Явлов, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова. [http://www.poliklin.ru/imagearticle/201501\(2\)/19-22.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/201501(2)/19-22.pdf)

Итоги конференции

«ALK тестирование при немелкоклеточном раке легкого»

Заболеваемость онкологическими заболеваниями неуклонно растет во всем мире, но одновременно снижается процент умерших от рака из числа заболевших. Производители лекарственных препаратов и диагностических инструментов постоянно совершенствуют методы борьбы с онкологическими заболеваниями, фокусируясь на наиболее «смертоносных» из них. По статистике ВОЗ*, первое место по смертности в группе онкологических заболеваний занимает рак легких. В нашей стране в 2014 году стартовал проект тестирования немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) на статус ALK (anaplastic lymphoma kinase, киназа анапластической лимфомы), выявляющий пациентов для эффективной таргетной терапии препаратами класса ALK-ингибиторы (например, XALKORI® от компании Pfizer) методом иммуногистохимии (ИГХ) с помощью приборов и реагентов производства группы компаний Рош.

21 февраля 2015 г. на базе тренинг-центра ООО «Рош Диагностика Рус» в Москве состоялась конференция «ALK тестирование при НМРЛ». Однодневная конференция-семинар была организована в целях обмена опытом между участниками российской национальной программы тестирования ALK статуса и приглашенными специалистами лабораторий и ЛПУ, а также для раскрытия актуальности темы и презентации инструментов диагностики и терапии онкологических пациентов. По результатам размещения объявлений на профессиональных интернет-сайтах и информирования сотрудников лабораторий, работающих с иммуногистохимическими стойнерами серии BenchMark, около 30 участников (в основном специалистов в области онкоморфологии) охотно вызвались встретиться с коллегами в свой выходной день. При этом отнюдь не все специалисты приехали из Москвы и ближайшего Подмосковья: на конференцию прибыли врачи из Нижнего Новгорода, Рязани, Тулы, Пензы, Казани, Челябинска и даже сибирской Тюмени.

Выживаемость пациентов с ALK-положительным НМРЛ, получавших кризотиниб и не получавших его

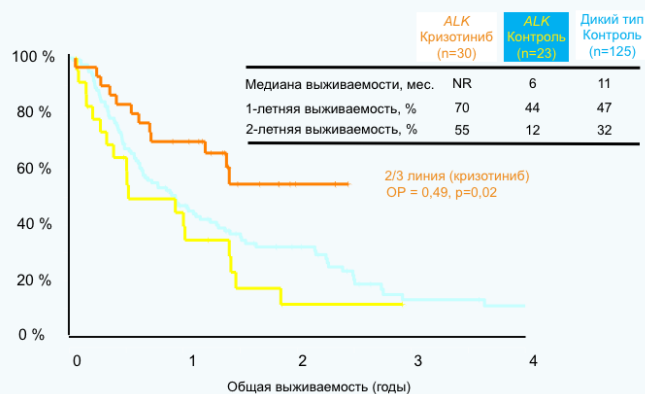


Рисунок 1. Слайд из презентации К.К. Лактионова «Значимость установления статуса ALK при терапии НМРЛ (клинические примеры)»

Клиническое наблюдение (РОНЦ им Н.Н. Блохина) №2: пациентка Г., 47г. Больна с декабря 2012 года

- Диагноз: рак верхней доли левого легкого T4N3M0, состояние после ПХТ (05-08.2013). Прогрессирование (09.2013): mts плеврит, кости, головной мозг, легкие, состояние после ДЛТ на головной мозг (10.2013), в процессе таргетной терапии ALK-ингибитором (с 11.2013) – частичный ответ (79%).
- Морфологически: аденокарцинома ALK (+)

Рисунок 2. Слайд из презентации К.К. Лактионова «Значимость установления статуса ALK при терапии НМРЛ (клинические примеры)»

РОНЦ, клиническое наблюдение №2

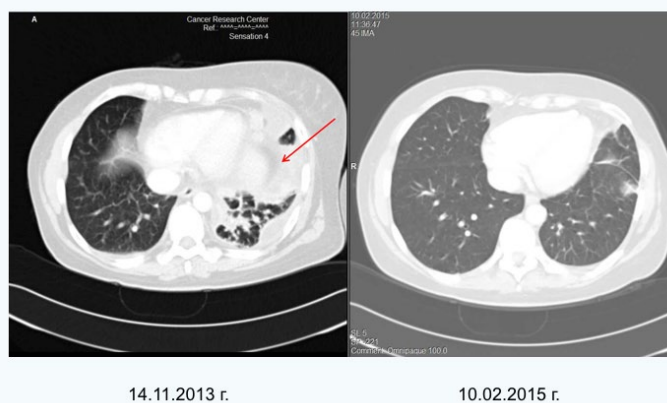


Рисунок 3. Слайд из презентации К.К. Лактионова «Значимость установления статуса ALK при терапии НМРЛ (клинические примеры)»

* ВОЗ, Информационный бюллетень N°164, Июль 2015 г

Национальная программа тестирования ALK статуса при НМРЛ также формировалась исходя из обширной географии нашей страны. И поэтому нет ничего удивительного в том, что свой опыт в организации тестирования презентовали сотрудники таких учреждений, как Московская городская больница №62 (г. Москва), РОНЦ им. Блохина (г. Москва), Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону), Алтайский краевой онкологический диспансер (г. Барнаул). Из их докладов, представленных на конференции, участники могли получить информацию практически обо всех аспектах процесса тестирования, а также о некоторых аспектах терапии ALK позитивных опухолей легкого.

Главным ориентиром в работе врачей, производителей инструментов диагностики и производителей фармацевтических препаратов всегда являются пациенты, поэтому наиболее показательным в раскрытии темы следует признать доклад **Константина Константиновича Лактионова**, заведующего отделением клинических биотехнологий РОНЦ (г. Москва), посвященный эффекту терапии ALK-ингибиторами пациентов, подобранных в результате проведенного тестирования (см. рис. 1-4).

Перед нами прошли истории пациентов, получающих таргетную терапию XALKORI®: пациентки Г. 65 лет, у которой с мая 2014 года не выявлялись опухолевые изменения, пациентки Х. 49 лет, у которой исчез метастаз опухоли легкого в головном мозге, пациентки К. 40 лет, у которой также исчез метастаз в головном мозге и наблюдалась частичная регрессия опухоли в грудной полости.

В завершение своего выступления Константин Константинович призвал расширять спектр тестирования маркеров опухолей, ссылаясь на данные современных статистических исследований, подтверждающих взаимосвязь выявления геномных нарушений и увеличения продолжительности жизни больных НМРЛ вследствие применения таргетной терапии (см. рис.4).

В докладе **Вячеслава Николаевича Гриневича**, заведующего ПАО МГОБ 62 (г. Москва) был сделан обзор структуры и первых результатов организованного тестирования ALK статуса в России, показана важность внедрения тестирования этого показателя методом автоматизированного ИГХ анализа с помощью ИГХ стейнеров и реагентов группы компаний Рош, которые позволяют расширить гео-



Рисунок 4. Слайд из презентации К.К. Лактионова «Значимость установления статуса ALK при терапии НМРЛ (клинические примеры)»



Рисунок 5. Слайд из презентации И.А. Новиковой «Примеры ALK-позитивных и ALK-негативных препаратов НМРЛ»



Рисунок 6. Слайд из презентации И.А. Демидовой «Детекция перестроек гена ALK при немелкоклеточном раке легкого методом FISH. Сравнение результатов ИГХ и FISH»

графию (а таким образом, и доступность) тестирования, снизить сроки ожидания результата, снизить себестоимость производимых тестов (по сравнению с тестированием методом FISH).

Инна Арнольдовна Новикова, заведующая лабораторией иммунофенотипирования опухолей РНИОИ (г. Ростов-на-Дону), привела примеры окрашивания ALK положительных и ALK от-

рицательных опухолей легкого методом иммуногистохимии (см. рис. 5), а также статистику по протестированным пациентам из Южного Федерального Округа.

Важный вопрос качества гистологических препаратов, получаемых для ALK тестирования, осветила в своей презентации врач патологоанатом Алтайского краевого онкологического диспансера **Ольга Владимировна Самуйленкова**.

Она же обозначила общие проблемы качества препаратов легкого, с которыми сталкиваются врачи патологоанатомы при анализе. Многие из этих проблем вызваны несоблюдением стандартов работы с забранным материалом в операционной и при транспортировке материала из операционной до гистологической лаборатории.

Никита Александрович Савёлов, врач патологоанатом МГОб 62 (г. Москва), продолжил конференцию ярким докладом, в одной части представляющим некоторые биологические аспекты теории иммуногистохимии как метода, а в другой части демонстрирующим сложные, неоднозначные для оценки случаи ИГХ окрашивания белка ALK.

Наглядное сравнение методов FISH и иммуногистохимии было показано **Ириной Анатольевной Демидовой**, заведующей лабораторией молекулярной генетики МГОб 62 (г. Москва), в насыщенной необыкновенно четкими, показательными фотографиями микропрепаратов обеих методик (ИГХ и FISH) презентации. Ирина Анатольевна убедительно продемонстрировала сложности анализа ALK статуса методом FISH (см. рис. 6).

Статистика результатов проверки ALK положительных случаев, тестированных методом ИГХ, с помощью метода FISH убеждала в высокой степени совпадения результатов тестирования обоими методами (см. рис. 7). Также в презентации было высказано обоснованное на момент проведения конференции мнение о необходимости проверки всех ALK сомнительных/положительных случаев, выявленных методом ИГХ, с помощью метода FISH. Однако через 5 месяцев после проведения конференции, в июне 2015 года, тест VENTANA анти-ALK (D5F3) был одобрен FDA как самодостаточный инструмент определения ALK статуса и, таким образом, на настоящий момент проверка метода ИГХ методом FISH может проводиться в спорных случаях и в интересах науки.

Результаты тестирования в МГОб 62 (тестовый режим - 09.2014)

- 48 пациентов, проведено одновременное тестирование методами ИГХ и FISH
- Позитивных случаев – 3 (6,25%)
- Конкордантность 2-х методов – 100%
- Не удалось выполнить тестирование 2-мя методами – 3 (6,25%)
- Не удалось выполнить только методом ИГХ – 1 (2%)
- Не удалось выполнить только методом FISH – 5 (10,4%)
- Основная причина неудач – низкое качество образца

Собственные данные МГОб 62

Рисунок 7. Слайд из презентации И.А. Демидовой «Детекция перестроек гена ALK при немелкоклеточном раке легкого методом FISH. Сравнение результатов ИГХ и FISH»

Присутствовавшая на конференции **Мария Королева**, менеджер компании Pfizer, ответственная за препарат XALKORI®, следующим образом прокомментировала ход конференции и доклады: «Препараты класса ALK-ингибиторы являются прорывной технологией в терапии злокачественных опухолей легкого, что подтверждается убедительными результатами клинических исследований, ускоренной процедурой регистрации препарата XALKORI® во всех странах, где такая регистрация необходима (в том числе и в России) и накопленным опытом применения в ведущих онкологических центрах нашей страны. В России ежегодно выявляется порядка 50 000 случаев злокачественных образований трахеи, бронхов и легкого, и приблизительно для 450 наших сограждан с ALK-положительной формой НМРЛ препарат XALKORI® может существенно продлить жизнь, улучшить ее качество. Помимо остро стоящих вопросов обеспечения уже протестированных пациентов необходимыми лекарствами, не менее важен вопрос организации тестирования всех больных раком легкого на статус ALK. Учитывая быстроту развития заболевания после его выявления, необходимо наладить ALK тестирование таким образом, чтобы пациент из любой точки на-

шей страны мог подтвердить ALK статус в течение недели. В этом помогает новый тест VENTANA анти-ALK (D5F3), который может быть автоматически произведен в широкой сети иммуногистохимических лабораторий, несложен в интерпретации и экономически эффективен».

Точно в соответствии со словами Марии и насущными потребностями онкологических пациентов в России тест VENTANA анти-ALK (D5F3) расширяет технические возможности и географию своего применения: ранее доступный только на приборах BenchMark GX и BenchMark XT, он был успешно валидирован и для прибора BenchMark Ultra, и в настоящее время проводится на любом из автоматических иммуногистохимических стейнеров группы компаний Рош серии BenchMark; а в 2015 году к программе тестирования подключились лаборатории Республиканского клинического онкологического диспансера (г. Казань) и РОНЦ им. Блохина (г. Москва).

Автор статьи:

А.Е. Горьков
Менеджер направления
«Имуногистохимия и морфология»
ООО «Рош Диагностика Рус»

Свободный тестостерон и подходы к его определению



Тестостерон — основной мужской половой гормон, андроген. В организме он синтезируется из холестерина в клетках Лейдига семенников у мужчин, в небольших количествах в яичниках у женщин, а также в коре надпочечников у мужчин и женщин^{1,2}. История открытия, исследования, синтеза и клинического использования тестостерона уходит корнями в 19 век³. Его открытие и первый химический синтез произошли во второй четверти XX века, за что в 1939 году учёные Л.С. Ружичка и А.Ф.И. Бутенандт получили Нобелевскую премию⁴.

Путь биосинтеза андрогенов в яичках и коре надпочечников одинаков. Предшественником андрогенов, как и других стероидных гормонов, служит холестерин (см. схему 1), который либо поступает из плазмы в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), либо синтезируется в самих железах.

После высвобождения из эндокринной клетки тестостерон (Тс), как стероидный гормон, связывается с транспортными белками. С высокой афинностью он связывается со специфическим глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и с низкой афинностью — с альбумином, неспецифичным транспортным белком (прочность связи с альбумином примерно в 100 раз ниже по сравнению с ГСПГ для тестостерона)^{5,6}.

Таким образом, тестостерон представлен в плазме крови тремя фракциями: свободный, реализующий основные эффекты гормона, связанный с ГСПГ и связанный с альбумином.

**Общий Тс = Свободный Тс+
Связанный с альбумином Тс+
Связанный с ГСПГ**

Именно сумму фракций, не связанных с ГСПГ, обозначают как биодоступный, так как свободный тестостерон реализует основные эффекты гормона, а соединение тестостерона с альбумином непрочное и тестостерон может легко переходить в свободную фракцию¹¹.

**Биодоступный Тс =
Свободный Тс+Связанный
с альбумином Тс**

ГСПГ синтезируется в печени и регулирует концентрацию активных (свободных форм) половых гормонов в крови, обеспечивает доставку неактивных (связанных форм) до органов-мишеней и защищает гормоны от инактивации в кровяном русле. Его секреция регулируется половыми гормонами — эстрогены увеличивают, а андрогены снижают продукцию ГСПГ^{7,8}. Соответственно, в норме содержание ГСПГ у женщин почти вдвое больше, чем у мужчин. При уменьшении синтеза эстрадиола общее содержание ГСПГ и концентрация свободного Тс в крови снижаются параллельно. При уменьшении синтеза андрогенов увеличение продукции ГСПГ

обеспечивает сохранение на уровне общего тестостерона, хотя концентрация свободного гормона снижается. Поэтому показатель общего тестостерона в плазме может быть парадоксально нормальным при ранних стадиях андрогенных нарушений⁹. С возрастом содержание ГСПГ растёт примерно на 1,2% в год. Как следствие, у мужчин старше 60 лет уровень биологически доступного тестостерона снижается больше, чем уровень общего тестостерона¹⁰.

Таким образом, измерение уровня ГСПГ может служить важным показателем избыточного или хронического андрогенного действия с нормальными уровнями андрогенов, но с клиническими симптомами, указывающими на их избыточную концентрацию. Значение уровня ГСПГ может быть полезным в качестве вспомогательного параметра для определения андрогена при подозрении на относительно высокую концентрацию свободного андрогена (например, тестостерона)⁸.

При постановке диагноза, связанного с нарушением синтеза и метаболизма тестостерона, прежде всего определяют уровень общего тестостерона. Однако

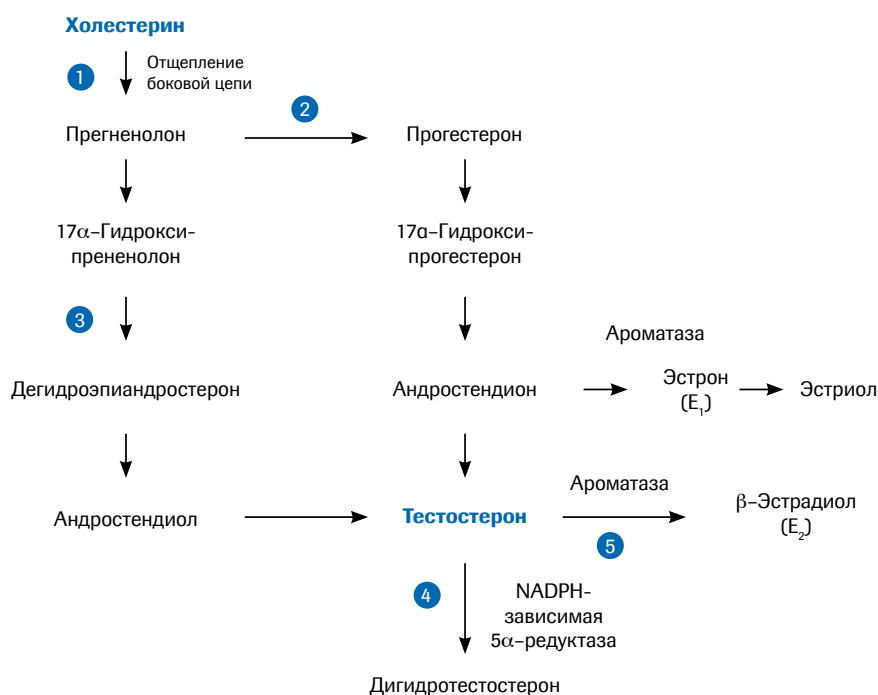


Схема 1. Синтез половых гормонов

определение истинного уровня тестостерона затруднено по целому ряду причин:

- Концентрация Тс в плазме может варьироваться более чем в три раза в зависимости от возраста, пола и наличия сопутствующего заболевания;
- Концентрация Тс варьируется в течение дня;
- Другие стероиды схожей структуры и содержания в циркулирующей крови приводят к интерференции (например, эстроген);
- Ряд патофизиологических состояний (беременность, гипо- и гипертиреоз, избыток гормона роста и т.п.) влияют на концентрацию протеинов, связывающих тестостерон;
- Только 1—3% Тс не связано с протеинами плазмы и возникает вопрос о том, что клинически более важно измерять — Тс или свободный Тс?;
- Отсутствуют нормативные значения, скорректированные по возрасту и полу, полученные стандартизованными методиками¹².

В связи с этим, международные и российские эндокринологические общества рекомендуют переносить акцент на рассмотрение альтернативных подходов к определению тестостерона, среди которых – определение свободного и биодоступного тестостерона.

Для прямого измерения свободного тестостерона в плазме используются различные методы¹³. Эталонным методом уже долгое время считается равновесный диализ¹⁴. Однако этот метод трудоёмкий, дорогостоящий, не подлежит автоматизации, поэтому не может быть предложен для клинико-диагностических лабораторий общего профиля. Вместо него – в качестве референсного метода для определения свободного Тс – всё чаще используют хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией, однако тщательная пробоподготовка, дорогостоящее оборудование и специальная квалификация

персонала ограничивают его применение лабораториями¹⁵. Существует также метод физического разделения протеин-связанного Тс и свободного Тс путём преципитации сульфатом аммония¹¹ и прямые методы определения свободного Тс методом радиоиммуноанализа¹⁶.

Альтернативой трудоёмким и низкопроизводительным способам анализа могут стать расчётные методы определения свободного и биологически доступного тестостерона. В настоящее время известно три эмпирических уравнения и два подхода на основе закона масс, учитывающих влияние альбуминовой фракции^{12,17-19}. В интернете доступны онлайн калькуляторы для расчёта фракции свободного Тс на основе использования измеренных значений общего Тс, ГСПГ и альбумина.

Одним из инструментов расчёта свободного и биодоступного Тс является калькулятор на основе уравнения Vermeulen et al.¹⁹, разработанный в Эндокринологическом отделении Университетского госпиталя г.Гента (Бельгия) и рекомендованный Международным обществом по изучению старения мужчин (ISSAM). Данный калькулятор доступен по ссылке: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>. В основе вычислений лежит алгоритм, учитывающий константы связывания Тс с альбумином и ГСПГ.

Показано, что полученные результаты хорошо коррелируют с результатами метода равновесного диализа. Калькулятор очень прост в использовании: достаточно ввести полученные значения общего Тс, ГСПГ и альбумина, и калькулятор рассчитывает содержание свободного и биологически доступного Тс в единицах концентрации (нг/дл) и в процентах (%) (см. рис.1). Алгоритм описан на указанном сайте при активации строки Explanation and examples.

Следует обратить внимание, что рассчитанный уровень свободного и биодоступного тестостерона даёт надёжные результаты в большинстве клинических

случаев, за исключением возможной маскированной интерференции из-за связывания стероидов с ГСПГ, например, во время беременности у женщин или у мужчин во время лечения дигидротестостероном или местеролоном²⁰.

В настоящее время доступны руководства профессиональных организаций по проведению андроген-заместительной терапии у молодых людей с гипогонадизмом²¹⁻²³, где заостряется внимание на важности определения уровня свободного и биодоступного Тс для постановки диагноза, а также выбора лечения. Рекомендации по диагностике, лечению и мониторингованию возрастного гипогонадизма у мужчин были опубликованы Международным обществом по изучению старения мужчин (ISSAM) в 2002 г.²⁴. В 2005 г. комитет, сформированный Международным андрологическим обществом (ISA), Международным обществом по изучению пожилых мужчин (ISSAM) и Европейской урологической ассоциацией (EAU) подготовил блок рекомендаций «Выявление, лечение и мониторинг возрастного гипогонадизма». С целью обеспечить доступность широкой медицинской аудитории, данные рекомендации были опубликованы в журналах: International Journal of Andrology, The Journal of Andrology, The Aging Male и European Urology²⁵⁻²⁸. В Российской Федерации также есть рекомендации по актуальности определения уровня биодоступного тестостерона при проведении андроген-заместительной терапии, которые следует учитывать при проведении диагностики, связанной с нарушением синтеза и метаболизма тестостерона^{29,30}.

Алгоритм диагностики и лечения при нарушении синтеза тестостерона можно представить схемой, составленной С.Ю. Калинченко, ведущим научным сотрудником отделения урологии и андрологии ЭНЦ РАМН, членом научного комитета Европейского общества по андропauзе, с использованием рекомендаций ISA, ISSAM, EUA (см. схему 2).

В последние годы идут поиски и обсуждения влияния уровня андрогенов на течение и прогноз других заболеваний (сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые нарушения и пр.), при этом отмечается положительный опыт применения андрогензаместительной терапии.

Одним из интересных примеров внедрения в практику диагностики андро-

Albumin	5	g/dL	Calculate	Explanation and examples
SHBG	40	nmol/L		
Testosterone	0.224	ng/dL		
Free Testosterone	0.00334 ng/dL = 1.49 %			
Bioavailable Testosterone	0.0905 ng/dL = 40.4 %			

Рисунок 1. Пример вычисления свободного и биодоступного тестостерона с использованием калькулятора, рекомендованного ISSAM (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>)

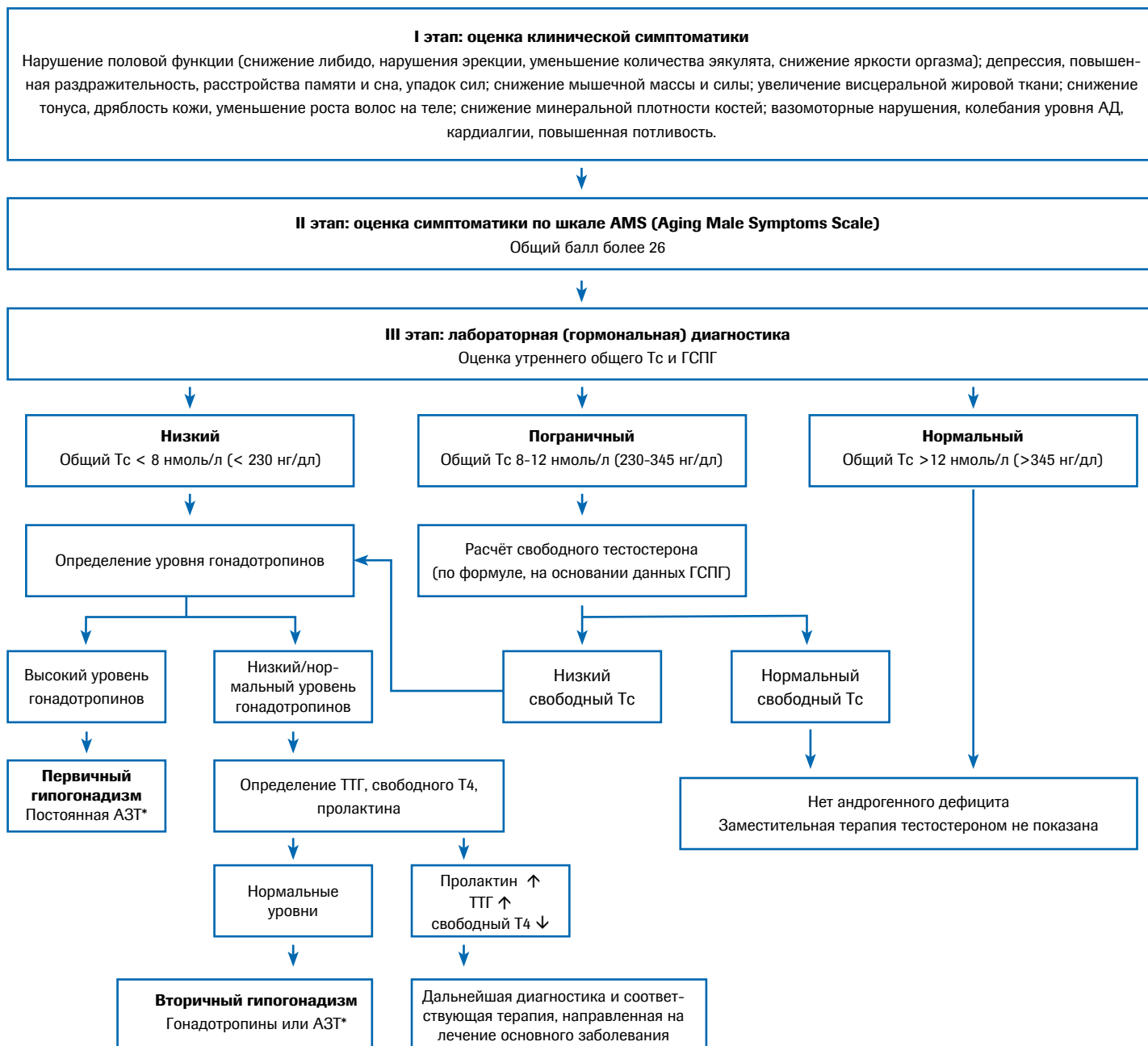


Схема 2. Алгоритм диагностики и лечения при нарушении синтеза тестостерона

*АЗТ (андрогензаместительная терапия) может быть назначена после исключения наличия рака предстательной железы на основании нормального уровня ПСА и данных пальцевого ректального исследования.

генной недостаточности является опыт Муниципального бюджетного учреждения «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр», где пациентам с различными физиологическими и патологическими состояниями (гипертония, метаболический синдром, сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, климактерический синдром, приём контрацептивов, астения пожилого возраста и др.) были проведены расширенные лабораторные исследования. Помимо биохимических, гормональных анализов, тестов на остеопороз и онкомаркеры, инструментальных исследований (УЗИ, ЭКГ и др.) в план обследования и мониторинга

по показаниям были включены исследования общего Тс и ГСПГ с последующим расчётом свободного и биодоступного Тс при помощи описанного выше онлайн калькулятора. Исследования проводились на закрытой аналитической системе из линейки cobas® – с использованием тест-систем производства группы компаний Рош (Elecys® Testosterone II, Elecys® SHBG и тест на определение альбумина). Сочетание высокой чувствительности, специфичности, короткого времени исследования и малого объёма образца стало основными критериями выбора этих тестов. Расчёт показателей свободного и биодоступного Тс позволил во многих

случаях диагностировать значительную андрогенную недостаточность, стал основанием для назначения тестостерона и путём мониторинга позволил подобрать оптимальные дозировки препаратов. В результате у пациентов наблюдалось улучшение общего самочувствия, уходили признаки депрессии, повышались работоспособность и настроение, снижались избыточный вес и т.д. Также объективно наблюдался прогресс в клинических проявлениях основного заболевания: снижались повышенное артериальное давление и частота кризов при гипертонии, нормализовывался уровень сахара при сахарном диабете, улучшались показатели

липидного обмена и пр. Это произошло в том числе благодаря коррекции терапии основного заболевания (снижение перечня принимаемых препаратов и их дозировки), что стало возможным на фоне общего улучшения самочувствия пациентов и под контролем объективных лабораторных данных.

В РФ практика оценки андрогенного статуса пациентов с использованием расчётного показателя свободного и биодоступного Тс, основанного на международных и российских рекомендациях, значительно расширяется. Эти показатели могут дать дополнительную ценную информацию всем врачам (терапевтам,

эндокринологом, гинекологами, эндокринологом, урологам, кардиологам и др.), проводящим лечение возрастных пациентов. И во многих лабораториях есть необходимое оборудование и зарегистрированные в РФ тесты.

Одним из примеров такой реализации являются модульные системы линии sobas® группы компаний Рош, которые позволяют проводить определение альбумина, ГСПГ и тестостерона, а также очень широкого перечня наиболее востребованных и ряда инновационных иммунохимических и биохимических тестов из одной пробирки за короткое время (18 минут). При использовании же математического

аппарата, заложенного в доступный онлайн калькулятор, расчёт свободного и биодоступного тестостерона производится в режиме реального времени. Такое комплексное решение повышает доступность актуальной и достоверной информации, столь необходимой лечащему врачу при принятии клинического решения.

Автор статьи:

Ю.И. Дыхал

Специалист по обучению клиентов

ООО «Рош Диагностика Рус»

Литература

1. Rommerts F.F.G. Testosterone: an overview of biosynthesis transport metabolism and (non-genomic) actions. In: Nieschlag E., Behre H.M. Eds. Testosterone action, deficiency, substitution, 3rd edition. Cambridge, Cambridge University Press. 2004. P.1—38.
2. Luetjens C.M., Weinbauer G.F. Testosterone: an overview of biosynthesis transport metabolism and (non-genomic) actions. In: Nieschlag E., Behre H.M. Eds. Testosterone action, deficiency, substitution, 4th edition. Cambridge, Cambridge University Press. 2012. P. 15—32.
3. Nieschlag E., Nieschlag S. The medical and cultural history of testosterone and testes. In: Nieschlag E., Behre H.M. Eds. Testosterone action, deficiency, substitution, 4th edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2012. P. 1—14.
4. <http://www.chem.msu.ru/rus/elibrary/nobel/1939-Butenandt,Ruzicka.html>.
5. Burger H.G. Androgen production in women. Fertil Steril 2002;77:3-5.
6. Davis S. Testosterone deficiency in women. J Reprod Med 2001;46:291-306.
7. Rosner W., Hryb D.J., Saeed Khan M., et al. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. J Steroid Biochem Molec Biol 1999;69:481-485.
8. Burger H.G., Davis S.R. The role of androgen therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:383-393.
9. Pugeat M., Crave J.C., Tourniaire J., et al. Clinical utility of sex hormonebinding globulin measurement. Horm Res 1996;45:148-155.
10. <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6871>.
11. Morley J.E., Patrick P., Perry III H.M. Evaluation of assays available to measure free testosterone. Metabolism. 2002. V.51. P. 554—559.
12. Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Position Statement: Utility, Limitations and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007. V.92, 2. P. 405—413.
13. Simoni M., Fanelli F., Roli L., Pagotto U. Methodology for measuring testosterone, dihydrotestosterone and sex hormone-binding globulin in clinical setting. In: Nieschlag E., Behre H.M. Eds. Testosterone action, deficiency, substitution, 4th edition. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. Cambridge, Cambridge University Press, 2012. P. 60—86.
14. Miller K.K., Rosner W., Lee H., Hier J., Sesnilo G., Schoenfeld D., et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. V.89. P. 525—533.
15. Van Uytanghe K., Stockl D., Kaufman J.M., Fiers T., De Leenheer A., Thienpont L.M. Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution—gas chromatography—mass spectrometry. Clin. Biochem. 2005. V. 38. P. 253—261.
16. Gruschke A., Kuhl H. Validity of radioimmunological methods for determining free testosterone in serum. Fertility and sterility. V.76, 3. P. 576—582.
17. Ronde W., van der Schouw Y.T., Pols H.A.P., Gooren L.J.G., Muller M., Grobbee D.E., de Jong F.H. Calculation of Bioavailable and free testosterone in men: A Comparison of 5 Published Algorithms. Clinical Chemistry. V.52, 9. 2006. 1777—1784.
18. Sartorius G., Ly L.P., Sikaris K., McLachlan R., Handelsman D.J. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. Ann. Clin. Biochem. 2009. V. 46. 137—143.
19. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M.. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999. V. 84, 10. P. 3666—3672.
20. Buvat J. Maggi M., Guay A., Torres L. O. Testosterone deficiency in men: Systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. J. Sex. Med. 2013. V.10. P. 245—284.
21. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; 91: P. 1995—2010.
22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. Fertil. Steril., 2004; 81: P. 1437—1440.
23. AACE Hypogonadism Task Force. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients – Update 2002. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/hypogonadism.pdf>; 2002.
24. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging. Male, 2002; 5: P. 74—86.
25. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in Males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur. Urol., 2005; 48: P. 1—4.
26. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male 2005; 8: P. 56—58.
27. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Int. J. Androl., 2005; 28: P. 125—127.
28. Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M., Gooren L.J., Kaufman J.M., Legros J.J., Lunenfeld B., Morley J.E., Schulman C., Wang C., Weidner W., Wu F.C. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU Recommendations. J. Androl., 2006; 27: 135—137.
29. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эректильной дисфункции. 2014. Приняты на XIV конгрессе Российского общества урологов (Саратов, Россия, 10-12 сентября 2014 г.). Стр. 1-24.
30. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. Андрология и генитальная хирургия. 2015. №1. Стр. 95-101.

Новые подходы к диагностике преэклампсии



Заболевание, известное нам сегодня как преэклампсия (ПЭ), впервые было описано Гиппократом около 400 лет до н.э. Данное состояние было определено как «головная боль, сопровождающаяся судорогами во время беременности». Методы лечения данной патологии в основном состояли в том, чтобы «привести в баланс внутренние жидкости организма» через изменение диеты и кровопускания. С тех пор и вплоть до второй половины 20-го века, достижения в понимании этиологии преэклампсии были достаточно ограничены, несмотря на многочисленные исследования данного заболевания. Преэклампсия по-прежнему является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, ей подвержены 5-10% беременных женщин¹.

Наиболее эффективным методом лечения преэклампсии в настоящее время остаётся родоразрешение, что ведёт к росту ятрогенной недоношенности со всеми вытекающими последствиями. Своевременная постановка диагноза ПЭ и адекватная оценка степени его тяжести чрез-

вычайно важны для матери и ребёнка. Это зачастую представляет собой непростую задачу для акушера-гинеколога.

«Золотым стандартом» в диагностике ПЭ остаётся измерение артериального давления и белка в моче. Нередко, но не всегда, проявлениям гипертонии и протеинурии предшествуют патологические прибавки веса, отёки, головные боли, эпигастралгии и т.д. Тем не менее, иногда приходится проводить дифференциальную диагностику между приступом эклампсии и судорогами другого генеза (например, эпилепсии). Однако чаще приходится дифференцировать ПЭ с гипертензионными состояниями, которые имели место до беременности.

Долгие годы учёные многих стран искали лабораторный тест, который помогал бы в сложных клинических ситуациях, как, например, дополнительная диагностика при HELLP-синдроме* с помощью лабораторных данных, определяющих количество тромбоцитов в клиническом анализе крови, уровень ферментов печени, показатели системы гемостаза. Благодаря открытию, сделанному в 2002 году рабочей группой в Бостоне, всё же удалось совершить сенсационный прорыв в данной области.

Протеин sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) с сильным антиангиогенным действием, растворимый фрагмент, являющийся сплайсированным вариантом VEGFR-рецептора-1, проявляет своё действие в том, что он связывает и ингибирует такие ангиогенные факторы, как плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)³. Нескольким исследовательским группам удалось доказать, что у беременных пациенток уже за 5-6 недель до появления первых клинических симптомов наблюдаются значительно повышенные концентрации sFlt-1 в материнской крови, в то время как показатель PlGF понижен^{4,5}. Этот дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами приводит к повреждению эндотелия и возникновению клинической картины преэклампсии.

На сегодняшний день для данного вида исследования доступны два клинически валидированных, автоматизированных теста – Elecsys® PlGF и Elecsys® sFlt-1, которые используются для рутинных лабораторных исследований. В клинических исследованиях соотношение значений для индексов sFlt-1/PlGF было определено как 85, что является границей для дифференциации низкого и высокого риска ПЭ. Это позволяет, до 34-й недели беременности, провести надёжное и воспроизводимое разграничение между здоровыми пациентками и пациентками с преэклампсией. Имеются первые результаты, подтверждающие, что концентрация sFlt-1 и sFlt-1/PlGF позволяют давать краткосрочный прогноз для клинического течения беременности и отображают степень прогрессии заболевания, что может иметь практическое применение⁶.

В исследовании было представлено, что при клинически явной преэклампсии до 34-й недели беременности, т.е. при sFlt-1/PlGF-индексе выше 3-й квантили (> 655,2), риск преждевременных родов в кратчайшие сроки был наиболее высок. Через 48 часов только 29,4% беременных женщин с таким индексом ещё не роди-

* HELLP-синдром – редкое опасное осложнение, возникающее, как правило, в III триместре беременности. Впервые синдром был описан в 1954г. Дж. А. Притчардом. Название пошло от первых букв трёх основных характеристик синдрома: гемолиза (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count)².



ли, в то время как 50% пациенток, имевших sFlt-1-PIGF-индекс ниже 3-й квантили, были всё ещё беременны⁷. Также благодаря использованию sFlt-1-/PIGF-индексов возможна дифференциальная диагностика других форм гипертензионных состояний во время беременности, хронических заболеваний почек в анамнезе. Значение и клиническая значимость данной диагностики лучше всего можно проиллюстрировать примером из клинической практики:

Анамнез: В отделение стационара по направлению врача скорой помощи поступила 26-летняя женщина (беременностей II / родов I) на 24 НБ + 5 дней из дома. Муж пациентки наблюдал дома «приступ судорог» и сразу же вызвал скорую помощь. В анамнезе неврозы по типу «панических атак». Уже во время перевозки в клинику пациентка получила высокую дозу диазепама в целях дальнейшей профилактики судорог.

Жизненные параметры и лабораторные показатели:

АД: 120/80 мм рт.ст.

Анализ мочи (тест-полоска): белок + sFlt-1: 9949 пг/мл

PIGF: 17 пг/мл

sFlt-1/PIGF-индекс: 584,89

Проведённое УЗИ плода, КГТ без видимых изменений.

Терапия: Проведена профилактика дистресс-синдрома плода введением 2 × 12 мг бетаметазона внутривенно

Лабораторный контроль спустя 2 дня:

sFlt-1: 15679 пг/мл

PIGF: 13,3 пг/мл

sFlt-1/PIGF-индекс: 1175,3

Диагноз: Беременность 24 недели, прогрессирующая. Тяжёлая преэклампсия. Эклампсия во время беременности? Невроз?

Течение и исход: После поступления в стационар у пациентки сначала не было повышения АД и дальнейшего развития симптомов преэклампсии, так что первоначально рассматривался сценарий пролонгирования беременности с целью созревания лёгких плода. Спустя 2 дня произошло увеличение индекса sFlt-1/PIGF в 2 раза, появилась анурия, что явилось показанием к плановому кесареву сечению.

Новорожденный мальчик: 581 г. Жив, переведён для донашивания в специализированный стационар.

Мать: Послеоперационный период протекал без осложнений. Лабораторные показатели нормализовались, и на 5-й день после родов пациентка была выписана домой.

Заключение: В данном случае удалось подтвердить подозреваемый диагноз посредством определения sFlt-1/PIGF-индекса. Увеличение sFlt-1/PIGF-индекса в два раза за короткий срок указывает на тяжесть заболевания и подчёркивает правильность решения о завершении беременности путём планового кесарева сечения.

Подобных примеров того, как своевременное определение ангиогенных факторов способствовало благополучному исходу беременности, на сегодняшний день насчитывается немало. И пусть сама по себе преэклампсия пока не поддаётся лечению, но чёткая стратификация рисков может дать импульс для конкретных действий, помогающих сохранить жизнь и матери, и ребёнка.

Автор статьи:

В.С. Аверкиева

Менеджер по продукции

ООО «Рош Диагностика Рус»

Литература

1. Walker J.J. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356:1260–1265
2. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142 (2): 159–67.
3. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sflt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58.
4. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F., Schisterman E.F., Thadhani R., Sachs B.P., Epstein F.H., Sibai B.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350: 672–683.
5. Verloren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M., Pape J., Dudenhausen J.W., Denk B., Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 161.e1–161.e11.
6. Hagmann H., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A., Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem* 2012 May; 58(5):837–45
7. Verloren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan; 206(1): 58.e1–8.



Прогресс в ведении беременных при подозрении на преэклампсию при использовании соотношения sFlt-1/PlGF с помощью тестов Elecsys®

С целью поиска высокочувствительных и специфичных маркеров преэклампсии был исследован широкий спектр биологических соединений в сыворотке крови. В результате этих исследований установлено, что высокочувствительными и специфичными прогностическими показателями преэклампсии являются маркеры ангиогенеза плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), являющаяся вариантом рецептора фактора роста эндотелия сосудов.

Не пропустите диагноз преэклампсии

Для врачей очень важно правильно диагностировать преэклампсию –
... заболевание, **клиническая картина которого не всегда ясна**
... заболевание, **развитие которого сложно прогнозировать**
... заболевание, **своевременная диагностика которого может иметь решающее значение как для матери так и для плода**

Соотношение sFlt-1/PlGF позволит своевременно определить группы риска и дифференциально диагностировать данное заболевание

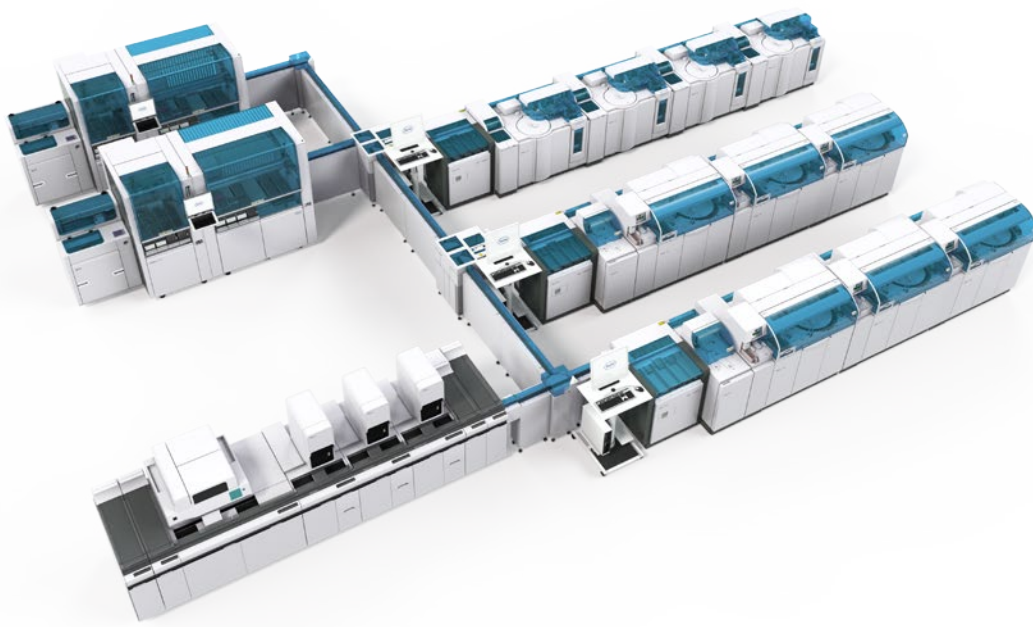


COBAS и LIFE NEEDS ANSWERS являются товарными знаками группы компаний Рош.
© 2015 ООО «Рош Диагностика Рус»
www.roche.ru
www.rochediagnostics.ru

cobas®
Life needs answers

Модульные платформы cobas®

Концепция гибких и индивидуальных решений



На правах рекламы

Сегодня перед лабораториями стоит задача надежной и высококачественной аналитики и в то же время – обеспечения эффективного рабочего процесса. Для удовлетворения этих потребностей группа компаний Рош разработала концепцию сывороточной рабочей зоны на основе модульной платформы cobas.

Сопоставимые результаты на всех системах благодаря единой реагентной концепции

Благодаря модульной концепции системы легко наращиваются

Консолидация более чем 90% рутинных параметров

Единая концепция реагентов значительно облегчает их логистику



ПРЕДНАЗНАЧЕНО ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ



COBAS и LIFE NEEDS ANSWERS являются товарными знаками группы компаний Рош.
Опубликовано: ООО «Рош Диагностика Рус»,
Россия, 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2,
Бизнес-центр «Вивальди Плаза»
Тел.: +7 495 229-69-99; факс: +7 495 229-62-64
www.rochediagnostics.ru
© 2015, ООО «Рош Диагностика Рус»

cobas®

Life needs answers

DIA1238