



№ 3 (43) сентябрь 2012

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор:

Эмануэль В. А., д. м. н., проф.

Заместители главного редактора:

Зыбина Н. Н., д. б. н., проф.

Сухоруков В. С., д. м. н., проф.

Директор редакции:

Чередниченко Д. В., к. м. н.

Зав. редакцией:

Эмануэль Ю. В., к. м. н.

Редактор перевода:

Филиппова Н. А., к. м. н.

Ответственный секретарь:

Калимулина О. П.

Адрес редакции:

**197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8**

Телефон редакции:

(812) 233 97 26

Эл. почта:

ejvcons@mail.ru

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации:

ПИ №ФС77-38698 от 22.01.2010

Учредитель:

**ГОУ ВПО «СПб Государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
Федерального агентства
по здравоохранению
и социальному развитию»
(197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8)**

Журнал издается при поддержке

ООО «АкваТест СПб»

Решением Методического Совета

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
от 04.10.2010 журнал является
учебно-методическим пособием
для всех кафедр университета
при реализации циклов повышения
квалификации на ФПО.

Подготовка к печати и печать:

ООО «Издательско-
полиграфическая
компания «КОСТА»»,
тел. **(812) 445 10 02**

Санкт-Петербург,
Новочеркасский пр., д. 58

Тираж 2000 экз.

Заказ №

Современный этап развития лабораторной диагностики характеризуется все большей дифференциацией объекта и методов диагностики.

Однако это усиление дифференциации знаний способствует методологической и методической замкнутости лабораторно-диагностической деятельности.

Поэтому приоритетное значение приобретает интеграция усилий врачей клинической лабораторной диагностики и клиницистов, основанная на реализации междисциплинарного подхода.

Лабораторная медицина является интегрирующим звеном клинической медицины, поскольку востребована врачами практически всех специальностей (лабораторная диагностика в кардиологии, неврологии, нефрологии, пульмонологии и т.д.). Иначе говоря, лабораторная медицина во многом определяет эффективность врачебного искусства воздействия на патологический процесс, предоставляя клиницисту объективные критерии диагностики заболеваний на клеточном, молекулярном уровне.

Взаимное обогащение знаниями, профессиональный консилиум становятся критерием эрудиции как клиницистов, так и врачей клинической лабораторной диагностики.

Редакция



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ»**

- | | |
|---|---|
| Антонова И.Н.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Кишкун А.А.,
д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ,
Российская ассоциация медицинской лабораторной
диагностики, Москва |
| Афанасьев Б.В.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Ларионова В.И.,
д. м. н., профессор, в. н. с. ФГБУ «НИДОИ
им. Г.И. Турнера» Минздравсоцразвития России |
| Вавилова Т.В.,
д. м. н., СЗГМУ имени И. И. Мечникова, СПб | Лиознов Д.А.,
д. м. н., СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Власов Т.Д.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Матвеев С.В.,
д. м. н., профессор, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Жлоба А.А.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Смирнов А.В.,
д. м. н., профессор, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Звартау Э.Э.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Сухоруков В.С.,
д. м. н., профессор,
НИЛ общей патологии
НИИ педиатрии и детской хирургии РАМН (Москва) |
| Зыбина Н.Н.,
д. б. н., профессор,
ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС
(Санкт-Петербург) | Хоровская Л.А.,
д. м. н., СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Зуева Е.Е.,
д. м. н., СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | Чухловин А.Б.,
д. м. н., СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Карпищенко А.И.,
д. м. н., профессор, СПб ГУЗ МИАЦ | Эмануэль В.Л.,
д. м. н., профессор, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| | Ягмуров О.Д.,
д. м. н., профессор, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ»**

- | | |
|--|---|
| Айламазян Э.А.,
академик РАМН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ,
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) | Сапрыгин Д.Б.,
д. м. н., профессор, РМАПО (Москва) |
| Дидур М.Д.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН
(Санкт-Петербург) | Соколовский Е.В.,
д. м. н., профессор,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова |
| Дубина М.В.,
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор,
СПбФТНОЦ РАН | Стивен Хау Ян Вонг,
Ph. D., DABCC (TC), FACS,
председатель секции протеомики
и молекулярной патологии AACCC (США) |
| Дюк В.А.,
д. т. н., профессор, СПИИРАН (Санкт-Петербург) | Бринкманн Т.,
адъюнкт-профессор клинической биохимии
медицинского факультета
Университета Рура в Бохуме (Германия) |
| Каллер Андерс,
д. м. н., профессор, Каролинский госпиталь
(Стокгольм, Швеция) | Цыган В.Н.,
д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН,
ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) |
| Мазуров В.И.,
академик РАМН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ,
СЗГМУ имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург) | Шляхто Е.В.,
академик РАМН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ,
ФГУ «Федеральный центр сердца, крови
и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
(Санкт-Петербург) |
| Петришев Н.Н.,
д. м. н., профессор, академик МАНВШ,
академик РАЕН, з. д. н. РФ,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова | |

Содержание

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО	1
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ	2
МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАЛОГА ЛАБОРАТОРИИ И КЛИНИЦИСТА» 4–5 июня 2012 года, Санкт-Петербург	
ОТЧЕТ о научно-практической конференции «Оптимизация диалога лаборатории и клинициста» 4–5 июня 2012 года, Санкт-Петербург	4
РЕЗОЛЮЦИЯ ПО КАДРОВОЙ ПОЛИТИКЕ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ	6
О НЕОБХОДИМОСТИ МОДЕРНИЗАЦИИ НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К КАДРОВОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ В РФ (АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА РАМЛД)	10
РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ПРОБЛЕМАМ МЕТРОЛОГИИ В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ	16
<i>Г. Миллер</i> Стенограмма выступления. ОТ ХАОСА К ПОРЯДКУ: ГАРМОНИЗАЦИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	20
<i>Н.Ю. Новиков</i> Стенограмма выступления. МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ	27
<i>Г. Миллер</i> Стенограмма выступления. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК	34
<i>В.В. Вельков</i> ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ КАРДИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И РЕКЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ: ЦЕНА ВОПРОСА И ЦЕНА ОТВЕТА	40
<i>В. И. Мазуров, С. В. Лапин, А. Л. Маслянский</i> ПОДХОДЫ К СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И МОНИТОРИНГУ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО	56
<i>Т.А. Шешурина, В.В. Дорофейков, Д.И. Курапеев, А.Е. Баутин</i> ДИНАМИКА КАРДИОСПЕЦИФИЧНЫХ ТРОПОНИНОВ Т И I ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ — ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО	61
<i>Ю.А. Борисов, Е.Н. Левыкина, Д.М. Мельников, И.В. Миндукшев, Ю.С. Михеева, Е.Д. Суглобова</i> ЭРИТРОГРАММЫ КИСЛОТНОГО И АММОНИЙНОГО ЛИЗИСА, ПОЛУЧЕННЫЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ГЕМОДИАЛИЗА МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО	66
<i>Е.В. Самбурова, Н.А. Силуянова, Н.М. Слюсар</i> АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ГИПЕРГЛИКЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО	72
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ» 2002–2012 гг. «ЭТАПНЫЙ ЭПИКРИЗ»	78
РАЗНОЕ	
<i>Н. В. Барышникова, А. С. Смирнова</i> ТАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	81
<i>Интервью с к.б.н., руководителем группы ПЦР инфекционных заболеваний компании «Вега» ГК Алкор Био Виталием Ведерниковым</i> <i>А. Сонора — руководитель пресс-службы Группы компаний Алкор Био</i> НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ ГРУППЫ КОМПАНИЙ АЛКОР БИО: ЭКСТРАКЦИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ — ОТ КЛАССИКИ ДО МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОЙ СОРБЦИИ	87
КАК ВЗВЕСИТЬ ВИРУС: «НАНОВЕСЫ»? ЧАСТЬ 2	90
<i>А. А. Ененко, ООО «Восток Пост», начальник аналитического центра валидации и измерений</i> БОКСЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ. Основы эксплуатации и обслуживания	92
<i>А. Г. Золвкина, А. Н. Мамаев, А. П. Момот</i> ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФИБРИНОГЕНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	96
<i>А. А. Потапчук, Т. С. Эмануэль</i> ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПОДРАСТАЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ	98
БЮДЖЕТНЫЕ ЦИКЛЫ ТЕМАТИЧЕСКОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ, БИОЛОГОВ И СРЕДНИХ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ	100
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	104



СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.П. ПАВЛОВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



О Т Ч Е Т

о научно-практической конференции
«Оптимизация диалога лаборатории и клинициста»
4–5 июня 2012 года, Санкт-Петербург

В соответствии с планом научно-практических мероприятий РАМН на 2012 год (п. 144) в Санкт-Петербурге 4 и 5 июня проведена научно-практическая конференция с международным участием «Оптимизация диалога лаборатории и клинициста».

Организатором конференции явился Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, сформировавший научный совет и оргкомитет конференции и обеспечивший ее проведение:

Сопредседатели

Багненко С.Ф. — академик РАМН, и. о. ректора СПбГМУ им. И.П. Павлова, д. м. н., профессор

Шляхто Е.В. — академик РАМН, директор ФГУ «ФЦ сердца, крови и эндокринологии» МЗиСР РФ, зав. кафедрой факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга СПбГМУ им. И.П. Павлова, д. м. н., профессор

Дубина М.В. — член-корр. РАН, проректор по научной работе СПб Академического университета РАН, д. м. н., профессор

Научный совет

Сопредседатели: академик РАМН *Мазуров В.И.*, профессор *Эмануэль В.Л.*

Члены совета: Аль-Шукри С.Х. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Афанасьев Б.В. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Вавилова Т.В. (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), Власов Т.Д. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Гильманов А.Ж. (Уфа), Долгих Т.И. (Омск), Звартау Э.Э. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Зыбина Н.Н. (ВЦРЭМ МЧС, Санкт-Петербург), Карпищенко А.И. (МИАЦ КПЗ СПб), Лиознов Д.А. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Окрепилов В.В. (академик, член Президиума РАН), Сапрыгин Д.Б. (РМАПО, РАМЛД, Москва), Смирнов А.В. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Сухоруков В.С. (НИИ педиатрии и детской хирургии РАМН, Москва), Тарасенко О.А. (ФМБА, Москва), Семенов Д.Ю. (СПбГМУ им. И.П. Павлова), Цыган В.Н. (ВМА им. С.М. Кирова), Яблонский П.К. (НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург), Ягмуров О.Д. (СПбГМУ им. И.П. Павлова)

Оргкомитет СПбГМУ им. И.П. Павлова

Руководители: к. м. н. *Чердниченко Д.В.*, д. м. н. *Зарайский М.И.*

Члены: к. м. н. *Бируля И.В.*, к. м. н. *Кадинская М.И.*, к. м. н. *Мазинг А.В.*, д. м. н. *Хоровская Л.А.*, д. м. н. *Чухловин А.Б.*

Предпосылками проведения конференции явились динамические процессы в медицинской науке и практике. Развитие современного общества выдвигает на первый план необходимость глубокой интеграции различных сфер деятельности. Такая интеграция означает не только взаимопроникновение и взаимообогащение, но и нацеленность на конечный результат, прежде всего на повышение качества продукта деятельности. Материальной основой интеграции становятся, прежде всего, новейшие информационные технологии и соответствующее высокотехнологичное оборудование.

Развитие медицины в целом и её отраслей, в частности, полностью подчиняется общим закономерностям общественного прогресса. Поэтому важно настойчиво и последовательно объединять усилия специалистов разных отраслей медицины. В полной мере такая деятельность прослеживается в развитии клинической лабора-

торной диагностики — относительно новой отрасли медицины.

Совершенствование технологий диагностики позволяет внедрять прогрессивные исследования и существенно повышать качество медицинской помощи в целом. При этом клиническая лабораторная диагностика не «отрывается» от больного, а направлена, прежде всего, на активное участие в лечебном процессе совместно с клиницистами. Тем самым создаются долгосрочные предпосылки для смещения вектора междисциплинарного взаимодействия от лечения к профилактике болезней, для перехода к персонифицированной медицине и к медико-генетическим исследованиям в целях поддержания саногенеза и гомеостаза.

Интеграция клинической лабораторной диагностики и клиники имеет не только технологический, но и организационный аспект. Необходимо искать новые и

возрождать эффективные, но несправедливо забытые формы общения специалистов по клинической лабораторной диагностике и клиницистов.

Наиболее сложной для развития научной и клинической дисциплины, какой является клиническая лабораторная диагностика, является кадровая проблема, поскольку пока не сформировалась взвешенная кадровая политика в этой области. Используемый нормативно-правовой комплект документации в этом направлении крайне противоречив и не использует накопленный международный опыт.

Кроме того, все более обостряются взаимоотношения здравоохранения и органов метрологического надзора, в частности, по деятельности клинико-диагностических лабораторий. Принципы классической метрологии прямолинейно не применимы к биологическим объектам. Необходимо искать адекватные решения для обеспечения правильности лабораторных исследований и шире внедрять международный опыт, формализованный в международной системе стандартизации (ИСО).

Рассмотрение указанных проблем прошло плодотворно. Заслушано 22 доклада, в том числе 4 пленарных. Проведено 2 «мастер-класса» по актуальным проблемам клинической медицины — по проблеме сахарного диабета и современной лечебно-диагностической тактике при аутоиммунной патологии.

Секционные заседания были посвящены лабораторной диагностике в области социально-значимых заболеваний и молекулярным аспектам клинической медицины.

Для врачей клинических направлений деятельности (кардиологи, неврологи, врачи общей практики, хирурги и т.д.) была проведена «Школа» по лабораторному обеспечению антикоагулянтной терапии.

Для решения ключевых проблем кадрового и технологического обеспечения лабораторной медицины были проведены тематические заседания.

По вопросам кадровой политики в области лабораторной медицины заседание проведено под руководством председателя учебно-методической комиссии по лабораторной диагностике учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России академика РАН, академика РАМН, профессора Мухина Н.А. и вице-президентов Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики профессора Эмануэля В.Л. и профессора Гильманова А.Ж. По итогам бурного обсуждения участниками заседания была принята консолидированная резолюция.

Еще более острой дискуссией характеризовалось тематическое заседание, посвященное проблемам метрологической корректности лабораторных исследований, отражающее различия в позициях Росстандарта, с одной стороны, и Минздрава и Росздравнадзора, с другой. Заседание проведено под председательством заместителя департамента государственной политики в области технического регулирования и обеспечения единства измерений Министерства промышленности и торговли д. т. н. Новикова Н. Ю., главного специалиста-эксперта по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора д. х. н. Малахова В. Н. и академика Метрологической академии д. м. н., профессора Эмануэля В.Л.

Участниками заседания выработана консолидированная позиция по межведомственному взаимодействию для обеспечения качества лабораторной диагностики в соответствии с международным опытом в указанной области.

В рамках конференции состоялось заседание редколлегии научно-практического журнала «Клинико-лабораторной консилиум», на котором подвели итоги десятилетней деятельности.

Всего в работе конференции приняло участие около 450 человек различных специальностей: врачи общей практики, кардиологи, терапевты, педиатры, неврологи, хирурги, нефрологи, реаниматологи, фтизиатры, урологи, гематологи, врачи клинической лабораторной диагностики, бактериологи, эпидемиологи, вирусологи, биохимики, иммунологи, а также представители немедицинских дисциплин — метрологии, менеджмента и других областей знаний.

Конференция носила международный характер, поскольку в ее работе приняли участие специалисты международного профессионального сообщества: президент Американской ассоциации клинической химии профессор Грег Миллер, выступивший с двумя пленарными докладами, а также представитель Европейского научного центра, расположенного в Нионе (Швейцария), Сухачева Е.А., выступившая в секционном заседании.

Конференция явилась межрегиональной, поскольку в ее работе приняли участие, в том числе с докладами, представители из 5 федеральных округов, а также из Украины.

Конференция сопровождалась выставкой продукции для лабораторной диагностики, в которой приняли участие 18 зарубежных и российских компаний из различных регионов.

Оргкомитет

РЕЗОЛЮЦИЯ

по кадровой политике в области лабораторной медицины

Сопредседатели: академик РАН, академик РАМН, проф. Н.А. Мухин (Москва),
проф. А.Ж. Гильманов (Уфа), проф. В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург)

В медицинских школах ЕС преподавание лабораторной медицины проводится на медицинском, стоматологическом факультетах и факультете биотехнологий. Клиническая химия/лабораторная медицина преподается как самостоятельная дисциплина во всех скандинавских странах и большинстве других стран ЕС. Преподавание начинается с так называемого «доклинического уровня», когда изучаются базовые дисциплины (младшие курсы, 1–3–4 годы обучения), и продолжается на так называемом «клиническом уровне» — старших курсах (4–6 годы обучения).

Примеры количества часов, отведенных для изучения клинической химии/лабораторной медицины в различных странах ЕС:

1. Австрия — 37 часов (32–37-й модули);
2. Бельгия — 100 часов (3-й и 4-й годы обучения);
3. Дания — 18 часов (наряду с модулями по курсу органной патологии, внутренним болезням, хирургии);
4. Ирландия — 35 часов (доклиническое — 2–3-й годы и 6-й год клинического обучения);
5. Финляндия — 26–142 часа (доклиническое — 2-й год и 4-й год клинического обучения);
6. Франция — как часть других дисциплин;
7. Германия — 132 часа (доклиническое — 2–3-й годы и 3–4-й — клинического обучения);
8. Англия — 20–132 часа (доклиническое — 1–2-й годы и 3–4-й годы клинического обучения);
9. Португалия — как часть других дисциплин;
10. Испания — 43 часа (доклиническое — 3-й год и 5–6-й годы клинического обучения);
11. Швеция — 24–96 часов (доклиническое — 3-й год и 5–6-й годы клинического обучения);
12. Чехословакия — 20–63 часа (1-й год базового образования, 2-й год — принципы лабораторных технологий, 6-й год — при обучении клиническим дисциплинам).

Европейская федерация по лабораторной медицине (EFLM) 19 марта 2012 г. в Праге декларировала: получение знаний в области лабораторных исследований на додипломном этапе обучения в медицинском высшем учебном заведении является обязательным и необходимым требованием современного образования, поскольку:

- Лабораторные исследования используются в каждой отрасли клинической медицины.
- Лабораторная медицина (клиническая лабораторная диагностика (РФ)) играет важную роль в комплексной оценке состояния больного, при постановке диагноза, в оценке прогноза течения заболеваний, мониторинге терапии, а также при скрининге населения при профилактике заболеваний.

Рекомендуемый EFLM тематический перечень по лабораторной диагностике для изучения на додипломном уровне:

Общие знания о лабораторных исследованиях:

- Основные аналитические принципы лабораторных технологий.
- Влияние преаналитических факторов на результаты лабораторных исследований.
- Назначение лабораторных исследований и интерпретация результатов.
- Диагностика возле пациента (Point of care testing, РОСТ).

Базовые знания по разделам дисциплины:

- Водно-электролитный баланс.
- Нарушения кислотно-основного равновесия.
- Белки и ферменты.
- Исследование функции печени.
- Обмен глюкозы и сахарный диабет.
- Лабораторная диагностика сердечно-сосудистой патологии.

- Лабораторное исследование функции почек и анализ мочи.
- Функциональные и скрининговые лабораторные исследования в гастроэнтерологии.
- Парентеральное питание.
- Лабораторные исследования в эндокринологии.
- Заболевания костей и суставов и лабораторные исследования в ревматологии.
- Анализ спинномозговой жидкости.
- Врожденные нарушения метаболизма и их скрининг.
- Биохимия в геронтологии и в педиатрии.
- Терапевтический лекарственный мониторинг.
- Базовые знания в гематологии (подсчет клеток крови, коагулология и др.).
- Базовые знания в молекулярной биологии (например, геном человека, РНК и ДНК диагностика, цитогенетика).

- Базовые знания в иммунологии (например, клеточная и гуморальная иммунология).
- Базовые знания в микробиологии (например, бактериологические и вирусологические синдромы, серологические исследования, другие диагностические процедуры).
- Базовые знания в токсикологии (например, основные причины отравлений, отравление металлами, алкоголем).

Учитывая, что реализацией основной задачи обучения клинической лабораторной диагностике в медицинской школе является обоснованное назначение лабораторных исследований и их интерпретация, все разделы дисциплины должны изучаться с учетом этих наиболее важных для практической медицины аспектов. Большое значение играет разбор клинических случаев для лучшего понимания и демонстрации эффективного применения лабораторного обследования.

В конце курса рекомендуется проведение анкетирования студентов и тестового опроса для проверки и оценки эффективности усвоения знаний.

В России государственный образовательный стандарт третьего поколения (ФГОС-3), утвержденный Приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 847 от 12 августа 2010 года и введенный в действие с 1 сентября 2011 года, включает в базовую часть профессионального цикла по направлению подготовки 060105 Медико-профилактическое дело в разделе «Клинические дисциплины» изучение клинической лабораторной диагностики (КЛД) в объеме 6 зачетных единиц.

Включение данной дисциплины и объем преподавания закономерно обусловлены следующими причинами:

1. В соответствии с действующими нормативными документами клиническая лабораторная диагностика является одной из 4 основных дисциплин в последипломной специализации выпускников медико-профилактических факультетов (МПФ).
2. В процессе обучения студенты МПФ получают базовые знания и умения в рамках профессиональных компетенций по клинической лабораторной диагностике и становятся наиболее подготовленными к работе в клинико-диагностических лабораториях, а также санитарно-гигиенических лабораториях, учитывая, что преподавание КЛД включает и санитарно-гигиенические лабораторные исследования.
3. Потребность работодателей в молодых специалистах для работы в КДЛ достаточно велика, что связано с технологическим прогрессом в специальности и возрастающей потребностью в специалистах, владеющих иностранным языком и современными информационными технологиями.

Вместе с тем, качество медицинской деятельности в целом в еще большей мере определяется эффективностью применения методов лабораторной диагностики при лечебно-диагностической работе врачей клинической направленности (*врач-лечебник, врач-педиатр*).

Действующий образовательный стандарт (ФГОС-3) по указанным медицинским специальностям ориентирован на формирование у врачей *компетенций*, реализуемых *навыками*, среди которых предусмотрены:

- «способность и готовность проводить и интерпретировать... результаты современных лабораторно-инструментальных исследований (ПК5)»;
- «способность и готовность обосновывать патогенетически оправданные методы диагностики (ПК6)»;
- «способность и готовность к постановке диагноза на основании результатов биохимических исследований биологических жидкостей (ПК15)»;
- «способность и готовность анализировать... основные методики клинико-иммунологического обследования... для своевременной диагностики заболеваний (ПК16–18)»;
- «способность и готовность использовать... международную систему единиц (ПК27), организационную структуру ЛПУ (ПК28) и обеспечивать организацию труда среднего и младшего медицинского персонала... их обучение основным манипуляциям и процедурам (ПК29)».

Образовательным стандартом предусмотрено формирование у врача клинициста (лечебника, педиатра):

умений интерпретировать результаты наиболее распространенных методов лабораторной... диагностики... и обосновывать необходимость клинико-иммунологического обследования..., а также сбора биологического материала для лабораторных исследований... и оформления медицинской документации;

владения навыками постановки предварительного диагноза на основании результатов лабораторного... обследования, интерпретацией результатов лабораторных... методов диагностики... алгоритмов постановки... диагноза... с последующим направлением на дополнительное обследование;

знания основ организации... и диагностических возможностей поликлинической службы, ведения документации (в том числе связанной с лабораторной диагностикой), современных методов... лабораторной диагностики... и особенностей сбора патологических материалов у больного.

Все вышеуказанное является самостоятельным направлением врачебной деятельности, реализуемым во взаимодействии со специализированной диагностической службой — клинико-диагностической лабораторией медицинского учреждения. В медицинском вузе эту медицинскую специальность должна представлять профильная кафедра клинической лабораторной диагностики, формирование которой в системе ВПО было

рекомендовано еще приказом МЗ РФ № 380 от 25.12.1997.

Деятельность такой кафедры как носителя учебной дисциплины «клиническая лабораторная диагностика» предусматривает методическое обеспечение сквозного плана преподавания на медико-биологических кафедрах (где изучаются генетика, биохимия, патофизиология и т. д.) и клинических кафедрах, где студенты получают знания по лабораторным признакам различных заболеваний.

Для обеспечения эффективной повседневной деятельности врачей основных клинических специальностей (лечебник, педиатр) на заключительном этапе их подготовки программой, утвержденной МЗ РФ 17.06.2002, предусмотрен самостоятельный тематический план, при реализации которого полученные знания и умения трансформируются в «навыки» рационального использования методов лабораторной диагностики. К ним относятся:

- составление плана лабораторного обследования с учетом возможностей и организации лабораторной службы в учреждениях здравоохранения;
- адекватная интерпретация лабораторных исследований с учетом их диагностической чувствительности, специфичности и точности (допустимой вариации) количественных лабораторных данных;
- умение работать с документацией по обмену информацией с лабораторной службой ЛПУ.

Вышеперечисленные медицинские аспекты деятельности врачей клиницистов и медико-экономические последствия имеющихся дефектов образования в области лабораторной медицины обуславливают необходимость актуализации ФГОС-3 в рассматриваемой области знаний.

В области последиplomной подготовки специалистов для работы в клинико-диагностических лабораториях представленный на конференции анализ действующей нормативной базы кадрового обеспечения лабораторной службы страны свидетельствует о том, что единые квалификационные требования противоречат существующим реалиям материально-технического и штатного разнообразия в лабораторной службе страны, а также о недостаточной ориентации на международный опыт в этой специальности.

С учетом совокупности представленной информации участники конференции декларируют:

1. Одобрить концепцию образовательной и кадровой политики в области лабораторной медицины, включающую следующие основные положения:
 - 1.1. *Навыками врачебной деятельности* (врач-лечебник, педиатр, стоматолог) являются:
 - 1.1.1. *НАЗНАЧЕНИЕ* клинико-лабораторных исследований путем выбора информатив-

ных тестов из *номенклатуры* с учетом их аналитических характеристик, организации и возможностей лабораторной службы.

- 1.1.2. *ИНТЕРПРЕТАЦИЯ* результатов лабораторных исследований для скрининга, диагностики и мониторинга лечения.
- 1.1.3. *ОБЕСПЕЧЕНИЕ* правил сбора биоматериала для лабораторных исследований.
- 1.1.4. *ВЫПОЛНЕНИЕ* методов «диагностики в месте лечения».
- 1.2. Формирование *НАВЫКОВ* предпочтительно обеспечивать преподаванием *учебной дисциплины по сквозному плану* (модуль) при методическом сопровождении со стороны профильной кафедры клинической лабораторной диагностики в медицинском вузе.
- 1.3. *КАФЕДРА клинической лабораторной диагностики* осуществляет преподавание основ лабораторной медицины для специалистов различных клинических направлений в системе непрерывного обучения и в период додипломного образования формирует систему профориентации для последующего последиplomного обучения по специальности.
- 1.4. *Врач КЛД* — специалист, выполняющий медицинские функции (технологическое обеспечение методов лабораторной диагностики с учетом клинических задач учреждения при выполнении лицензированных видов медицинской помощи, формирование алгоритма диагностики пациента, обеспечение качества преаналитического этапа и «диагностики в месте лечения» не лабораторным персоналом). Необходимо поддержание клинического мышления у врача КЛД на этапе последиplomного обучения для эффективного участия в лечебно-диагностическом процессе.
- 1.5. Основным исполнителем лабораторных исследований (до 80% объема исследований в централизованных КДЛ) является *АНАЛИТИК*: с высшим образованием — *БИОЛОГ*, со средним образованием — медицинский технолог и медицинский лабораторный техник.
- 1.6. Непосредственное выполнение исследований *БИОМАТЕРИАЛА* пациентов приравнивает деятельность *АНАЛИТИКОВ* в клинической лаборатории к выполнению медицинских манипуляций в области оплаты труда.
- 1.7. Введение такой кадровой парадигмы снижает затраты на подготовку квалифицированных кадров и трудозатраты при выполнении лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения, а, следовательно, и их стоимость.

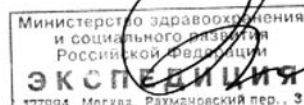
- 1.8. **КАДРОВАЯ РЕФОРМА** не должна затрагивать права персонала, в настоящее время работающего в лабораторной службе.
2. **Рекомендовать Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики разработать и представить:**
- в учебно-методическую комиссию по лабораторной диагностике учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому

образованию вузов России (председатель — академик РАН и РАМН, профессор Мухин Н.А.) предложения по актуализации ФГОС-З в области клинической лабораторной диагностики.

- в МЗ РФ — проекты *квалификационных характеристик* всех категорий сотрудников клиничко-диагностической службы и проект приказа по кадровому обеспечению лабораторной службы учреждений здравоохранения.

Президентом РАМЛД профессором *Д.Б. Сапрыгиным* и Председателем правления Всероссийского научного общества специалистов лабораторной медицины профессором *В.В. Меньшиковым* направлено нижепубликуемое письмо Министру здравоохранения Российской Федерации члену-кор. РАМН профессору *В.И. Скворцовой*

Министру здравоохранения Российской Федерации
В.И. Скворцовой



Глубокоуважаемая Вероника Игоревна!

26 ИЮНЯ 2012

Лабораторная общественность страны просит Вас рассмотреть изложенные в прилагаемой аналитической справке проблемы, связанные с нормативными документами Министерства, относящимися к кадровому обеспечению лабораторной службы системы здравоохранения. Ведущие лабораторные специалисты готовы принять участие в разработке и редактировании соответствующих нормативных документов.

Приложение – на 9 стр.

Президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики профессор *Д.Б. Сапрыгин*

Председатель Правления Общероссийской общественной организации Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины профессор *В.В. Меньшиков*

21 июня 2012 г.

Контактные телефоны:
(495) 433-24-01 (495) 773-88-46
8-(915) 403-87-44

П Р И Л О Ж Е Н И Е

О необходимости модернизации нормативных документов, относящихся к кадровому обеспечению лабораторной службы в РФ (аналитическая записка)

Учитывая необходимость модернизации нормативных документов по кадровому обеспечению медицинской деятельности и, в частности, лабораторной службы, замены устаревших положений о кадрах специалистов в учреждениях здравоохранения, РАМЛД отмечает важность и своевременность выхода в свет приказа МЗСР РФ № 541н от 23.07.2010 г. Содержащиеся в приказе положения расширяют и конкретизируют должностные обязанности специалистов КДЛ и квалификационные требования к ним.

Вместе с тем в тексте приказа не были учтены особенности, присущие клинико-лабораторной службе, что привело к многочисленным неточностям, двусмысленностям и явным ошибкам и имело неприятные правовые и финансовые последствия для сотрудников КДЛ. Не касаясь формулировок приказа, относящихся к должностям руководителей отделений и лабораторий, можно отметить ряд моментов, имеющих отношение к кадрам клинико-диагностических лабораторий — их должностным обязанностям, необходимым знаниям и квалификационным требованиям.

1. Врач клинической лабораторной диагностики

При формулировке должностных обязанностей и необходимых знаний для врачей этого профиля целесообразно принять за основу прошедшие проверку временем положения о врачах — клинических патологах (для гармонизации с функциональными обязанностями аналогичных специалистов практически во всех странах мира). В действующем приказе № 541н в отношении должности врача КЛД имеется ряд принципиальных ошибок и неточностей, которые необходимо учесть и исправить:

1.1. В отношении должностных обязанностей врача КДЛ сказано, что он «... проводит лабораторные исследования в соответствии со стандартом медицинской помощи». Однако непонятно, какой именно стандарт (или стандарты) имеется в виду, и разрешено ли специалистам при необходимости выходить за рамки этих т. н. стандартов. К разработке утвержденных МЗСР РФ стандартов диагностики и ведения пациентов при различных нозологиях специалисты КЛД не привлекались, и объем клинико-лабораторных исследований в них очень сильно варьирует — от адекватного уровня до полного отсутствия.

1.2. Из перечня должных знаний врача КЛД по непонятным причинам был исключен пункт о клиническом значении лабораторных исследований в профилактике, диагностике и мониторинге заболеваний, а из должностных обязанностей врача КЛД выпали концептуальные, входящие в обязанности клинических патологов во всем мире положения о:

- консультировании врачей других специальностей по вопросам лабораторной диагностики, рекомендациях по объему и составу лабораторного обследования;
- интерпретации результатов лабораторных исследований;

- заключениях по данным лабораторного исследования с учетом анамнеза, результатов клинических и дополнительных методов обследования больного.

В результате именно врачебный компонент работы полностью выпал из обязанностей специалиста, и тем самым врач КЛД с соответствующим клиническим образованием и специальной последиplomной подготовкой низводится до рядового лабораторного исследователя, даже не имеющего права участвовать в консилиумах и что-либо рекомендовать. Налицо явный шаг назад, который способствует потере клинического мышления и деградации врачей КЛД и который к тому же абсолютно нелогичен — непонятно, для чего получать полные врачебные знания специалисту, от которого они никогда не потребуются, но тем не менее необходимы для приема на работу. Неясно, кто должен будет планировать и интерпретировать сложные лабораторные исследования и консультировать врачей лечебных подразделений в сложных случаях.

Такая ситуация делает невозможной гармонизацию функций медицинских специалистов в РФ (врач клинической лабораторной диагностики) и ведущих западных странах (врач-патолог), КДЛ превращаются в чисто технологические подразделения, а опытные специалисты лишаются права клинических суждений, участия в консилиумах и клинических конференциях. Более того, сам термин «Клиническая лабораторная диагностика» становится некорректным — при следовании положениям приказа № 541н в нынешнем виде именно диагностический компонент из работы врачей КЛД выпадает. Эти аспекты мы считаем абсолютно неприемлемыми и настаиваем на их исправлении.

1.3. Следует включить в необходимые знания для врачей КЛД основы фармакокинетики и фармакодинамики основных лекарственных средств, а также методы лекарственного мониторинга, поскольку эти исследова-

ния весьма актуальны, выполняются во всех лабораториях мира и все шире используются в РФ.

1.4. В приказе № 541н отсутствует квалификационная характеристика должности «Врач-бактериолог», хотя специальность «Бактериология» есть в приказах № 210н и 415н. Если будут сохранены отдельные бактериологические лаборатории в ЛПУ, требуется разработка отдельной квалификационной характеристики должности «Врач-бактериолог» либо «Врач микробиолог-бактериолог». Если же бактериологические исследования будут проводиться в бактериологических отделах КДЛ, а должность бактериолога предназначена только для специализированных бактериологических лабораторий в органах Роспотребнадзора (и планируется издание специального приказа по должностным характеристикам специалистов в этом ведомстве), знания и навыки по основам клинико-микробиологических и санитарно-микробиологических исследований необходимо ввести в должностные обязанности врачей КЛД и биологов, поскольку их там нет совсем.

1.5. Во избежание недоразумений и дискриминации опытных специалистов, которые уже имеют место, необходимо дополнить содержащееся в преамбуле приказа № 541н положение о сохранении должности «врач-лаборант» для специалистов с высшим немедицинским образованием, принятых на эту должность до 1 октября 1999 года и, следовательно, имеющих более чем 10-летний стаж практической работы во врачебной должности, соответствующие знания и навыки, пунктом о сохранении за ними всех обязанностей и прав врача КЛД, включая продление сертификата специалиста.

2. Биолог

Следует приветствовать важнейший пункт приказа № 541н, впервые узаконивающий обязанности биолога в лабораториях и расширяющий список специальностей высшего немедицинского образования, по которым выпускники вузов могут быть приняты на должность биолога для работы в КДЛ. Вместе с тем остались нераскрытыми следующие важные моменты, связанные с работой биологов в КДЛ:

2.1. Требуется пояснения и развития пункт о дополнительном профессиональном образовании для биологов, поскольку его вид и продолжительность ни в одном из ныне действующих нормативных документов не упомянуты. Лишь в письме МЗ РФ от 03.10.2000 г. № 15–12/453 говорилось о профессиональной переподготовке для специалистов, окончивших университет по специальности «биология», по лабораторной диагностике в объеме не менее 500 часов очного обучения в государственных высших медицинских образовательных учреждениях по программе, рассчитанной на биологов, и дальнейшем усовершенствовании по общепринятой схеме. В настоящее время медицинские последипломные образовательные учреждения в РФ придерживаются

этих положений, но требуется их легитимизация в приказе МЗ РФ, иначе неизбежно дальнейшее возникновение юридических и кадровых коллизий, которые уже имеют место.

2.2. Остается открытым вопрос о том, выпускники каких вузов немедицинского направления могут приниматься на должность биолога в КДЛ. В настоящий момент, с формальных позиций, педагоги, аграрники, технологи биохимических производств и т. д. имеют полное право быть принятыми в КДЛ, чего раньше не допускалось. Необходимо уточнить, что специальность, приведенная в списке приказа № 541н, у выпускников с медицинским образованием должна быть основной.

2.3. В нынешнем тексте приказа № 541н должностные обязанности и необходимые знания у биолога и врача КЛД практически по всем позициям совпадают, отличаясь лишь в мелких деталях. С учетом этого непонятна существенная разница в заработной плате биологов и врачей КЛД, отсутствовавшая ранее и введенная в 2008 г. вместе с новой отраслевой тарифной сеткой приказом МЗСР РФ № 149н. Вопрос может быть снят при восстановлении диагностических, консультационных и организационных обязанностей врачей КЛД в соответствии с п. 1.2.

2.4. Из текста приказа выпало положение о необходимости регулярного повышения профессиональной квалификации биологов. Вместе с тем вызывает сомнение вообще упоминание его необходимости отдельно по всем специальностям высшего и среднего звена, поскольку оно является общим для всех в соответствии с приказами МЗСР РФ № 415н (2009 г.) и № 705н (2008 г.).

2.5. Следует исключить ничем не обусловленную дискриминацию биологов в отношении выполнения лабораторных исследований по целевым программам, родовым сертификатам и т. д. Обозначенные в нормативных документах условия участия специалистов в целевых программах (наличие сертификата, высшее медицинское образование) разрабатывались без учета особенностей лабораторной службы и не соответствуют реальной ситуации в ней, поскольку в РФ (и во всем мире) специалисты с немедицинским образованием, в том числе имеющие большой опыт и квалификационные категории, составляют большинство в КДЛ, и аналитические аспекты деятельности биологов полностью соответствуют таковым врачей КЛД. Даже специалисты среднего звена имеют возможность участия в целевых программах и получения соответствующих надбавок к зарплате, а биологи — нет. Подобная ситуация абсолютно бессмысленна, поскольку ведет к снижению качества и возможностей лабораторного обеспечения целевых программ, и должна быть исправлена.

2.6. Необходимо восстановить возможность аттестации биологов на квалификационные категории, по-

сколькx вышедший в 2011 г. приказ МЗСР РФ № 808н (заменял действовавший с 1999 г. приказ МЗ РФ № 314) предусматривает эту процедуру только для лиц с медицинским и фармацевтическим образованием. Тем самым значительная часть специалистов КДЛ с высшим профессиональным образованием — биологи, работающие наравне с врачами КЛД, — была несправедливо лишена возможности аттестации на категории, хотя среди них имеются опытные и квалифицированные специалисты.

3. Медицинский технолог

В зарубежных медицинских лабораториях технологи являются основными специалистами. Должностные обязанности, необходимые знания и квалификация медицинского технолога в приказе № 541н проработаны достаточно хорошо, отражают расширенный круг обязанностей по проведению практически всех лабораторных исследований (кроме ряда морфологических) и ответственности этих специалистов. Вызывает сомнения лишь формулировка «...основы комплексного подхода к лабораторному обследованию больного...» (*общие слова; непонятно, что имеется в виду*), ее необходимо исключить из текста.

4. Фельдшер-лаборант (медицинский лабораторный техник)

В приказе № 541н фактически признана эквивалентность этих должностей — в названии они приравнены друг к другу в соответствии с полной эквивалентностью программ их подготовки. Тем самым частично ликвидирована ошибка в приказе МЗСР РФ от 06.08.2007 г. № 526, из-за которой медицинские лабораторные техники попали в более низкую профессиональную квалификационную группу и получают меньшую зарплату по сравнению с фельдшерами-лаборантами. Для восстановления справедливости требуется исправление положений упомянутого приказа о заработной плате.

К сожалению, в разделе о должностных обязанностях и знаниях лабораторных техников содержится большое количество принципиальных ошибок и неточностей, в частности:

4.1. В данном разделе нет необходимости перечислять виды исследуемого биологического материала; взамен целесообразно привести выполняемые виды исследований, как у технологов.

4.2. Следует исключить попавшие в текст положения об «использовании методов исследования геморрагического синдрома» и обеспечении «точности и надеж-

ности исследований», поскольку эти аспекты лежат вне поля компетентности среднего персонала в КДЛ.

4.3. Требуется также исключить вопиющие неточности в разделе необходимых знаний, в частности, о морфологии «...элементов крови на всех этапах развития от гемоцитобластов (*таких клеток нет*) до зрелых форм, паразитов крови (*непонятно, что имеется в виду*), основных клеточных элементов — лейкоцитов, мезотомов (*таких клеток нет*) и макрофагов, гонококков, бледной спирохеты, стрептобациллы и трихомонад (*это не основные клеточные элементы*), инфекционные заболевания по своему профилю (*неясно, по какому именно, и что означает — знать инфекционные заболевания*)» и др.

В целом материал данного раздела нуждается в существенной переработке, по сути, написании заново, поскольку в настоящем виде он представляет собой не совсем упорядоченное перечисление канцелярских, общемедицинских и лабораторных аспектов, по общему объему превышающее раздел для медицинских технологов.

5. Лаборант

В зарубежных лабораториях эта должность отсутствует. Имеются сомнения в целесообразности ее существования и в РФ, тем более, что положения приказа № 541н теперь предусматривают принятие на должность лаборанта (как и фельдшера-лаборанта) только лиц со средним профессиональным образованием по специальности «Лабораторная диагностика» (подготовка или переподготовка) и сертификатом специалиста, а критерии приема специалистов с одинаковым образованием на должности с разным уровнем зарплаты непонятны. Основная часть приведенного материала перекликается с разделом о фельдшерах-лаборантах; также встречаются неточности в описании профессиональных и организационных обязанностей специалистов.

В целом раздел о лаборантах также нуждается либо в доработке, либо (что лучше) в удалении вместе с самой должностью лаборанта для исключения дублирования должностных обязанностей. Профессиональная переподготовка средних специалистов, окончивших нелабораторное отделение, может завершаться присвоением квалификации медицинского лабораторного техника, а не лаборанта (подобные прецеденты в РФ имеются). Специалистов, занимающих должность лаборанта, имеющих достаточный стаж работы и практический опыт, можно переводить на должность фельдшера-лаборанта или медицинского лабораторного техника; механизм перевода может быть разработан дополнительно.

С учетом приведенного материала предлагается скорректированный вариант квалификационных характеристик должностей специалистов КДЛ, которые в большей степени соответствуют положению и возможностям этих специалистов в современной системе медицинской диагностики. В тексте максимально сохранены положения действующего приказа № 541н и исправлены отмеченные недостатки.

Врач клинической лабораторной диагностики

Должностные обязанности. Консультирует врачей других специальностей по вопросам лабораторной диагностики; интерпретирует результаты лабораторных исследований; дает рекомендации и делает заключение по лабораторному обследованию с учетом анамнеза, результатов клинических и дополнительных методов обследования больного; осуществляет мероприятия по обеспечению и контролю качества лабораторных исследований на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах; организует рабочее место для проведения лабораторных исследований; осваивает новое оборудование и внедряет новые методы лабораторных исследований; проводит лабораторные исследования в соответствии с профилем учреждения здравоохранения и лаборатории; ведет медицинскую документацию в установленном порядке; планирует и анализирует результаты своей работы, готовит отчеты о своей работе; руководит работой среднего и младшего медицинского персонала; соблюдает принципы врачебной этики; проводит санитарно-просветительную работу среди больных и их родственников по укреплению здоровья и профилактике заболеваний, пропаганде здорового образа жизни.

Должен знать: законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации, действующие в сфере здравоохранения; основы системы медицинского страхования; современные направления развития медицины, методы диагностики и лечения; морфологию, физиологию, биохимию органов и систем организма; основы патоморфологии, патогенеза синдромов и заболеваний; клиническое значение лабораторных исследований в профилактике, диагностике и мониторинге заболеваний; организацию деятельности клинических лабораторий; преаналитические и аналитические технологии лабораторных исследований; принципы работы и правила эксплуатации лабораторного оборудования; основы системы управления качеством клинических лабораторных исследований; основы фармакокинетики, фармакодинамики и лекарственного мониторинга по основным лекарственным средствам; правила охраны труда и противопожарной безопасности при работе в клинических лабораториях; основы микробиологии и микробиологических исследований; правила действий при обнаружении больного с признаками особо опасных инфекций; правила оказания первой помощи при неотложных состояниях; врачебную этику; основы профилактики заболеваний и санитарно-просветительной работы; основы трудового законодательства; правила внутреннего распорядка.

Требования к квалификации. Высшее профессиональное образование по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология», «Медико-профилактическое дело», «Медицинская биофизика», «Медицинская биохимия», «Медицинская кибернетика». Интернатура или ординатура по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», или профессиональная переподготовка при наличии одной из основных медицинских специальностей и/или специальности, требующей дополнительной подготовки, сертификат

специалиста по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» (без предъявления требований к стажу работы).

Биолог

Должностные обязанности. Проводит лабораторные исследования в соответствии с профилем учреждения здравоохранения и лаборатории; организует рабочее место для проведения лабораторных исследований; осуществляет мероприятия по обеспечению и контролю качества лабораторных исследований на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах; осваивает новое оборудование и внедряет новые методы лабораторных исследований; ведет медицинскую документацию в установленном порядке; планирует и анализирует результаты своей работы, готовит отчеты о своей работе; руководит работой среднего и младшего медицинского персонала; соблюдает принципы деонтологии.

Должен знать: законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации, действующие в сфере здравоохранения, организацию и контроль деятельности клинических лабораторий; основы системы медицинского страхования; современные направления развития медицины; морфологию, физиологию, биохимию органов и систем организма; основы патоморфологии, патогенеза синдромов и заболеваний; клиническое значение лабораторных исследований в профилактике, диагностике и мониторинге заболеваний; преаналитические и аналитические технологии лабораторных исследований; принципы работы и правила эксплуатации лабораторного оборудования; методы лекарственного мониторинга по основным лекарственным средствам; основы системы управления качеством клинических лабораторных исследований; основы микробиологии и микробиологических исследований; правила действий при обнаружении больного с признаками особо опасных инфекций; правила оказания первой помощи при неотложных состояниях; правила охраны труда и противопожарной безопасности при работе в клинических лабораториях; деонтологию; основы трудового законодательства; правила внутреннего распорядка.

Требования к квалификации. Высшее профессиональное образование (основная специальность) «Биология», «Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Микробиология», «Фармация» (академическая квалификация — магистр или специалист) и дополнительное профессиональное образование в соответствии с направлением профессиональной деятельности без предъявления требований к стажу работы.

Медицинский технолог

Должностные обязанности. Самостоятельно проводит лабораторные исследования (биохимические, гематологические, цитологические, иммунологические, токсикологические, микробиологические, медико-генетические и др.) с использованием современных технологий; осваивает новое оборудование и новые методики исследований; проводит контроль качества и разрабатывает мероприятия по обеспечению точности лабораторных исследований; ведет необходимую учет-

но-отчетную документацию; организует работу среднего и младшего медицинского персонала лаборатории; оказывает доврачебную помощь при неотложных состояниях.

Должен знать: законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации в сфере здравоохранения; типовые патологические процессы в органах и тканях и соответствующие им изменения лабораторных показателей; основы лабораторной диагностики основных патологических состояний; причины и условия возникновения преаналитических и аналитических погрешностей при проведении лабораторного анализа; влияние биологических факторов, физической нагрузки, пищи, алкоголя, лекарственных препаратов, медицинских процедур на результаты исследований; организацию и проведение внутри- и межлабораторного контроля качества лабораторных исследований; методы забора биоматериала и морфологию исследуемых элементов; современные методы лабораторных исследований; устройство и правила эксплуатации лабораторного оборудования, методы приготовления реактивов для проведения исследований; общие принципы фармакокинетики, фармакодинамики и мониторинга основных лекарственных средств; основы микробиологии, микробиологических и санитарно-бактериологических исследований; режим работы с возбудителями инфекционных заболеваний (по профилю работы); правила дезинфекции отработанного материала; основы общей гигиены и производственной санитарии; основные требования к организации делопроизводства в клинико-диагностических лабораториях; медицинскую этику; психологию профессионального общения; основы трудового законодательства; правила внутреннего трудового распорядка; правила охраны труда и противопожарной безопасности.

Требования к квалификации. Среднее профессиональное образование (повышенный уровень) по специальности «Лабораторная диагностика» и сертификат специалиста по специальности «Лабораторная диагностика», «Гистология», «Лабораторное дело», «Судебно-медицинская экспертиза» без предъявления требований к стажу работы.

Фельдшер-лаборант (медицинский лабораторный техник)

Должностные обязанности. Самостоятельно проводит лабораторное исследование биологического материала (химическое, макро- и микроскопическое и др.); проводит контроль качества выполняемых исследований; ведет необходимую учетно-отчетную документацию; проводит мероприятия по обеспечению санитарно-гигиенического режима, предупреждения возможного заражения персонала и пациентов при взятии крови и других видов биоматериала; оказывает доврачебную помощь при неотложных состояниях.

Должен знать: законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации, действующие в сфере здравоохранения; методы забора биологического материала и морфологию исследуемых элементов, правила эксплуатации лабораторной аппаратуры, методы приготовления реактивов для проведения исследований; общие причины возникновения преаналитических и аналитических погрешностей при проведении лабораторных исследований; методы дезинфекции отработанного биоматериала; основы общей гигиены и производственной санитарии; основы микробиологии и микробиологических исследований; основные правила делопроизводства в клинико-диагностических лабораториях; медицинскую этику; психологию профессионального общения; основы трудового законодательства; правила внутреннего трудового распорядка; правила по охране труда и пожарной безопасности.

Требования к квалификации. Среднее профессиональное образование по специальности «Лабораторная диагностика» и сертификат специалиста по специальности «Лабораторная диагностика», «Гистология», «Лабораторное дело», «Судебно-медицинская экспертиза» без предъявления требований к стажу работы.

Подводя итог, нужно отметить желательность предварительной общественной экспертизы нормативных документов, касающихся той или иной медицинской службы, учеными и практическими специалистами и/или предварительное представление проекта, например, на сайте МЗ РФ с принятием и учетом мнений медицинской общественности. РАМЛД готова к тесному сотрудничеству и предлагает помощь экспертов и опытных специалистов КДЛ в разработке и редактировании нормативных документов, относящихся к деятельности клинико-лабораторной службы в РФ.

Р. С. Комментарии профессора Эмануэля В. Л.

Считаю целесообразным усилить врачебную роль должности «врач КЛД», повысив при этом ответственность такого специалиста в общем перечне вопросов по организации лабораторного обеспечения.

1. «Консультативная» работа не нормируется. Нормируются прежде всего ОБЯЗАННОСТИ — для врача КЛД это ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ «Порядков...» и «Стандартов...» по лицензированным видам медицинской деятельности конкретного учреждения здравоохранения (п. «з» и «е» Положения о лицензировании...). Иначе говоря, врач КЛД адаптирует номенклатуру лабораторных исследований в учреждении с учетом реальных лицензированных видов деятельности, т. е. формирует таблицу технологического обеспечения КДЛ под номенклатуру в конкретном медицинском учреждении. Например, не просто «общий анализ мочи», а для определения протеинурии — там, где можно, это сульфосалициловый метод и/или сухая химия, там, где нужно (нефрологический профиль), — пирогаллоловый метод; аналогично — где достаточно 8–18 гематологических параметров, а где 32 и т. д. Это профессиональные вопросы — их должен решать врач КДЛ, это дает ему и дополнительные ПРАВА — влиять на технологическое и кадровое обеспечение КДЛ.
2. Отдельно нужно акцентировать внимание на ответственности по полному обеспечению учреждения лабораторными исследованиями, т. е. выполнении принципа аутсорсинга, что позволяет врачу КЛД руководить потоками исследований.
3. Особенно важно подчеркнуть и роль врача КЛД в выполнении в учреждении исследований не лабораторным персоналом «в месте лечения».
4. Для средних медицинских работников очень полезно прописать их право сбора крови из вены, а в училищах могут обеспечить обучение этой манипуляции для персонала, получающего сертификат специалиста (т. е. сертификат медицинского работника). Тогда «флебисты» КДЛ обеспечат преаналитический этап.

Предлагаю несколько иное содержание квалификационных требований для врача КЛД:

Врач клинической лабораторной диагностики

Должностные обязанности

- Формирует таблицу технологического обеспечения клиничко-диагностической лаборатории медицинского учреждения: выбор методов и технических средств их реализации для обеспечения клинических задач учреждения при выполнении лицензированных видов медицинской помощи в соответствии с «Порядками... и стандартами... медицинской помощи» с учетом реальных условий деятельности учреждения.
- Участвует в клиничко-лабораторном консилиуме при выполнении лечебно-диагностической деятельности медицинского учреждения с выдачей заключений по совокупности лабораторных исследований и рекомендаций по дополнительному обследованию при дифференциальной диагностике.
- Обеспечивает принцип аутсорсинга для выполнения всего комплекса лабораторной диагностики по профилю деятельности учреждения здравоохранения.
- Контролирует качество выполнения преаналитического этапа лабораторного исследования не лабораторным персоналом.
- Обеспечивает выполнение требований системы управления качеством лабораторных исследований и проводит анализ расхождения лабораторного диагноза с клиничским и патологоанатомическим диагнозом и разрабатывает мероприятия по улучшению качества диагностической работы.
- Несет ответственность за аттестацию рабочих мест на соответствие нормативным требованиям.
- Непосредственно работает с биологическим и контрольным материалом, выполняя исследования в соответствии с профилем медицинского учреждения.
- Консультирует врачей-специалистов по вопросам лабораторной медицины, обеспечивает их подготовку по проведению исследований «вне лабораторий» и осуществляет контроль за качеством этих исследований.
- Несет ответственность за работу подчиненного персонала, оказывая профессиональную помощь средним медработникам (медицинским технологам, медицинским лабораторным техникам, лаборантам).
- Проводит анализ деятельности клиничко-диагностической лаборатории и состояния лабораторного обеспечения медицинского учреждения.
- Ведет медицинскую документацию.

РЕЗОЛЮЦИЯ

по проблемам метрологии в лабораторной медицине

Сопредседатели: д. т. н. Н. Ю. Новиков (Москва), проф. В. Н. Малахов (Москва),
к. т. н. В. И. Суворов (Санкт-Петербург), проф. В. Л. Эмануэль (Санкт-Петербург)

Совершенствование лабораторных методов диагностики существенно повышает качество медицинской помощи и эффективность профилактики заболеваний.

При этом все более обостряются взаимоотношения клинико-диагностических лабораторий учреждений здравоохранения и органов метрологического надзора. Принципы классической метрологии прямолинейно не применимы к биологическим объектам. Необходимо искать адекватные решения для обеспечения правильности лабораторных исследований и шире внедрять международный опыт, формализованный в международной системе стандартизации (ИСО).

Поэтому острой дискуссией характеризовалось тематическое заседание, посвященное проблемам метрологической корректности лабораторных исследований, отражающее различия в позициях Росстандарта, с одной стороны, и Минздрава и Росздравнадзора, с другой. Заседание проведено под председательством заместителя департамента государственной политики в области технического регулирования и обеспечения единства измерений Министерства промышленности и торговли д. т. н. Новикова Н. Ю., главного специалиста-эксперта по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора д. х. н. Малахова В. Н. и академика Метрологической академии д. м. н., профессора Эмануэля В. Л.

Позиция метрологов ВНИИ метрологии им. Д. И. Менделеева, изложенная руководителем научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений д. т. н. Л. А. Конопелько и Ученым секретарем Метрологической академии к. т. н. Суворовым В. И., заключается в следующем:

Анализ действующих *стандартов*,
принятых по инициативе Минздрава, —

ГОСТ Р ИСО 53133–2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований»

Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения аналитов в клинико-диагностических лабораториях.

Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов.

Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований — свидетельствует, что в основе всех этих стандартов лежат:

- ГОСТ Р ИСО 5725–2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений»;
- ГОСТ Р ИСО 15189–2006 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»;
- ГОСТ Р ИСО 17025–2006 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»;
- ГОСТ Р ИСО 17511–2006 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Измерения величин в пробах биологического происхождения. Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам»;

- ГОСТ Р ИСО 15195–2006 «Лабораторная медицина. Требования к лабораториям референтных измерений».

Причем фактом признания медицинской общественностью принципов метрологии являются следующие положения из этих стандартов:

- термин *предельно допускаемые значения характеристик погрешностей* определен для результата измерения аналита в контрольном материале (ч. 1, 3.15);
- определение *прецизионности (precision)* — степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных регламентированных условиях (ч. 1, 3.17);
- термин: *точность* — степень близости результата измерений к принятому опорному значению. Также определена и *правильность* (ч. 1, 3.16);
- *калибратор и калибровочный материал определены как стандартный образец* (ч. 2, 3.9), т. е. на них распространяется ФЗ-102;
- *контрольный материал* предназначен «...для оценки качества измерений аналитов в пробах пациентов, выполняемых в КДЛ медицинских организаций» (ч. 2, 3.11);
- определение *опорного значения* взято из ГОСТ Р ИСО 5725 (ч. 2, 3.18).

Часть 2, раздел 4 «Внутрилабораторный контроль в системе управления качеством клинико-лабораторных исследований»:

- п. 4.1.1. Настоящий стандарт разработан для нормативного обеспечения повседневных внутрила-

бораторных процедур (оперативного контроля качества), направленных на выявление недопустимых *случайных и систематических погрешностей на аналитическом этапе* клинических лабораторных исследований, выполняемых количественными методами с использованием контрольных материалов.

- требования к контрольным материалам п. 5.1 в зависимости от цели: оценка правильности и неопределенности при аттестованных значениях; оценка прецизионности; диапазон значений аналита.

п. 5.4. Порядок проведения внутрिलाбораторного контроля качества.

Стадия 2 — оценка прецизионности и относительного смещения по результатам установочной серии измерений, построение контрольных карт выполняется с применением контрольного материала с аттестованным значением.

- часть 3. Дается определение контрольного материала правильности — *контрольный материал с приписанными (метрологически прослеживаемыми), аттестованными (полученными в результате сравнения с установленным эталоном, калибратором), установленными (на основе межлабораторного консенсуса с применением референтных методик измерения) значениями исследуемых компонентов, предназначенный для оценки правильности (значения аналитического смещения) результатов клинических лабораторных исследований соответствующих компонентов (ч. 3, 3.2).*

- п. 5. Описание контрольных материалов.

Для контрольных материалов правильности должны указываться: *прослеживаемость до единицы физической величины, национального эталона или методики выполнения референтного измерения (если таковые имеются) (ч. 3, 5.3).*

Калибраторы:

- в ГОСТ Р ИСО 15194 «Изделия медицинские для диагностики in vitro. Изменения величин в пробах биологического происхождения. Описание стандартных образцов».
- в п. 4.2 «Калибровочный материал (калибратор), равно как и контрольный материал, отнесены к стандартным образцам, и соответственно все его характеристики (аттестованное значение, неопределенность, прослеживаемость) должны приводиться (раздел 7).
- все ГОСТы на референтные измерения (ГОСТ Р ИСО 15193, 15195) соответствуют требованиям JCTLM, по схеме: *медицинская лаборатория — референтная лаборатория — первичные эталоны физических величин.*

Требования по метрологической прослеживаемости должны выполняться и в КДЛ, поскольку на них распространяются ГОСТы:

- ГОСТ Р ИСО 53079.1-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила описания методов исследования».
- ГОСТ Р ИСО 15189-2006 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности».
- ГОСТ Р ИСО 15198-2009 «Клиническая лабораторная медицина. Изделия медицинские для диагностики in vitro. Подтверждение методик контроля качества, рекомендуемых изготовителями пользователям».

Интересно отметить факт, изложенный в п. 3.4.3, ГОСТ Р ИСО 53079.1-2008, в котором предусмотрен гос. надзор за средствами измерений, используемых при выполнении исследований.

Комментарии: Характеристики, использованные в этих стандартах, созвучны с Международным словарем по метрологии: *прецизионность — близость между показаниями или измеренными значениями величины, полученными при повторных измерениях для одного и того же или аналогичных объектов при заданных условиях (VIM 2.15).*

Само понятие аналит связано с измеряемой величиной: аналит (analyte) — компонент, представленный в наименовании измеряемой величины (ч. 2, 3.1), а измеряемая величина (mesurand) — конкретная величина, являющаяся объектом измерения (ч. 2, 3.6).

Вышеуказанная информация формирует следующие предложения:

1. В целях подтверждения правильности и сопоставимости результатов лабораторных анализов калибраторы и контрольные материалы фирм-производителей должны обеспечивать метрологическую прослеживаемость к единицам SI, для чего:
 - в представляемых фирмами документах должна приводиться схема метрологической прослеживаемости поставляемых калибраторов и контрольных материалов (указание на соответствующий аттестованный образец или аттестованную методику измерений);
 - при регистрации указанных материалов Росздравнадзором в представляемый комплект документов по результатам испытаний (технических, токсикологических, медицинских) должно входить заключение по метрологической экспертизе в метрологических институтах Росстандарта.
2. В основу разрабатываемого Перечня измерений в части, касающейся клинико-диагностических исследований, следует положить референтные методики, рекомендуемые JCTLM.

3. Для выработки конкретных предложений по обеспечению единства измерений в лабораторной медицине включить в состав Координационного совета по прослеживаемости в химии специалистов по лабораторной медицине.

В докладе профессора Малахова В. Н. было отмечено, что приказом МЗ РФ № 45 от 7 февраля 2000 г. «О СИСТЕМЕ МЕР ПО ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» сформулированы «биологически обоснованные нормы аналитической точности клинических лабораторных исследований» для целого ряда аналитов, которые нужно рассматривать как официальную позицию Министерства здравоохранения по критериям требуемой точности измерений при лабораторных исследованиях. Кроме того, были продемонстрированы принципы практического обеспечения единства измерений в клинико-диагностических лабораторных исследованиях на основе ежедневного внутрилабораторного контроля качества и регулярной внешней оценки качества, в частности, в системе ФСВОК.

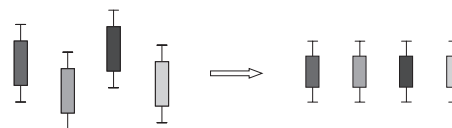
Принципы консолидированной позиции изложены в обращении Председателя Правления Научно-практического общества специалистов лабораторной медицины профессора Меньшикова В. В. от 13.01.2012, выдержки из которого приводим ниже:

1. Практически все биохимические, гематологические, значительная часть иммунологических и коагулологических анализов (а это в целом более 85% всех выполняемых за год анализов) дают количественную информацию. И для потребителя этой информации — клинициста — важно иметь достаточно точную количественную информацию об интересующем его объекте внутренней среды пациента, потому что отклонение этой количественной оценки за принятые пределы колебаний является основой для решений о диагнозе и лечебных мерах.
2. Среди проблем, которые особенно заботят в последнее время лабораторных специалистов, следует назвать проблему сопоставимости результатов лабораторных измерений, выполненных в разных лабораториях, разными вариантами методов, с применением неодинаковых средств анализа (в особенности это относится к вариантам тест-систем реагентов). Основанные на понятиях метрологии — метрологической прослеживаемости и иерархии калибровки — меры по стандартизации и гармонизации методик лабораторных исследований приводят к обеспечению необходимой сопоставимости лабораторных результатов.
3. Рассмотрение принципов и практики контроля качества на международном уровне свидетельствует о том, что повседневный внутрилабораторный контроль качества и периодическая внешняя оценка качества на межлабораторном уровне есть не что иное как реальные меры практического обеспечения единства измерений клинико-диагностических лабораторных анализов с использованием и постоянным совершенствованием применения положений метрологии. Следует отметить, что эта деятельность признана и Росстандартом, который в 2008 г. утвердил ГОСТ Р 53133.1 и ГОСТ Р 53133.2, посвященные регламентации контроля качества клинических лабораторных анализов.
4. Активность международных организаций лабораторных специалистов привела к созданию объединенного комитета метрологической прослеживаемости, в котором сотрудничают и международные метрологические организации. Деятельность этого комитета направлена на создание международной референтной системы для лабораторной медицины в виде международно признанных референтных материалов и референтных методик для анализа различных видов компонентов биоматериалов человека, а также на поддержку и аккредитацию референтных лабораторий, которые в своей работе воплощают весь комплекс метрологических требований к лабораторным анализам. К сожалению, в нашей стране нет реально действующей референтной системы для лабораторной медицины, и в этом, наверное, тоже одна из причин взаимонепонимания практиков лабораторного дела и местных метрологических организаций. Однако федеральные законы не запрещают применения международно признанных референтных материалов (стандартных образцов) и международно признанных референтных методик.
5. Регистрация прибора или тест-системы должна основываться на полном учете и испытаниях свойств изделия. Результатом регистрации и соответствующих испытаний должен быть документ, свидетельствующий о достоверности свойств изделия.
6. Исполнение требований ГОСТ Р ЕН 13612, ГОСТ Р ЕН 13640, ГОСТ Р ЕН 13641 и особенно готовящегося ГОСТ Р ИСО 18113.1–5 позволит лабораториям располагать полной информацией о метрологических свойствах предлагаемых на рынке и используемых ими средствах лабораторного анализа.

Профессор Меньшиков В. В. предлагает конкретный план действий:

1. Необходимо принятие Технического регламента об обеспечении безопасности медицинских изделий для диагностики *in vitro*, учитывающего европейские директивы и предложения Оксфордской международной группы по глобальной гармонизации.
 2. Либо в рамках данного Технического регламента, либо в специальном нормативном акте должна быть установлена обязательность проведения внутрилабораторного контроля и внешней оценки качества клинических лабораторных анализов.
 3. В качестве практических мер по применению требований данного Технического регламента использовать комплекс национальных стандартов РФ в области лабораторной медицины.
 4. Необходимо узаконить применение всего ассортимента международно-признанных референтных материалов и референтных методик для повышения точности лабораторных анализов в отечественных клиничко-диагностических лабораториях.
 5. При расчете тарифов на клиничко-диагностические лабораторные услуги учитывать обязательные расходы на приобретение соответствующих контрольных материалов и проведение контрольных исследований.
 6. Для организации разработки стандартизованных аналитических технологий и гармонизации методов исследований клинически важных компонентов биологических материалов человека принять специальную национальную программу.
 7. Рассмотреть возможность сосредоточить весь комплекс мер по решению обсуждавшейся проблемы в едином документе, например, таком как «Порядок обеспечения единства измерений и качества исследований в клиничко-диагностических лабораториях медицинских организаций», который мог бы быть введен в действие совместным решением уполномоченных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения и в сфере технического регулирования для того, чтобы его воспринимали однозначно все заинтересованные стороны.
 8. Ввести в практику деятельности Росздравнадзора проведение периодических консультативных совещаний представителей профессиональных организаций лабораторных специалистов, метрологических организаций и промышленности средств лабораторного анализа по мониторингу обеспечения единства измерений и качества исследований в клиничко-диагностических лабораториях страны.
- Участники заседания, рассмотрев все высказанные позиции, выработали консолидированную позицию по межведомственному взаимодействию для обеспечения качества лабораторной диагностики в соответствии с международным опытом в указанной области и в дополнение к предложениям профессора В. В. Меньшикова предлагают:
9. Считать ключевым элементом обеспечения единства измерений в области лабораторной медицины применение калибраторов и контрольных материалов, обеспечивающих метрологическую прослеживаемость. Это означает необходимость применения продукции для лабораторной диагностики, производимой в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 13485.
 10. Инициировать на государственном уровне создание отечественной референтной системы для аттестации вторичных (метод-зависимых) стандартных образцов (калибраторов и контрольных материалов) и обеспечения прослеживаемости измерений в клиничко-диагностических лабораториях Российской Федерации с включением в международную систему сличений.
 11. Считать рыночным преимуществом в области обеспечения прав потребителей на качественную лабораторную услугу деятельность клиничко-диагностических лабораторий в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 15189–2009.

УДК 616-074/078 : 61.006.915



ОТ ХАОСА К ПОРЯДКУ: ГАРМОНИЗАЦИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГРЕГ МИЛЛЕР, PhD

Университет Содружества Вирджинии, г. Ричмонд, штат Вирджиния, США

Президент Американской ассоциации клинической химии (ААСС)

Член Совета правления Института клинико-лабораторных стандартов (CLSI)

Стенограмма выступления

План лекции:

- Почему нужны гармонизированные результаты?
- Как достичь прослеживаемости результатов до референтной системы?
- Препятствия на пути гармонизации результатов.
- Глобальная инициатива ААСС по гармонизации.

Основные причины для проведения лабораторных исследований:

- Выявление и управление заболеваниями у конкретного пациента.
- Получение данных, на основе которых создаются клинические практические руководства по управлению заболеваниями.

Требования к «хорошей лабораторной медицине»:

- Общая ошибка измерения должна быть достаточно мала, чтобы результат отражал биологическое состояние пациента.
- Сопоставимые результаты не должны зависеть от:
 - места и времени проведения анализа;
 - использованной методики измерения.

Общая ошибка (Total Error, TE) отражает:

- Смещение калибровки к приемлемой рекомендованной величине (включая вариабельность калибратора от лота к лоту);
- Непрецизионность измерительной процедуры;
- Индивидуальную, присущую конкретной пробе неопределенность:
 - неспецифичность метода для измеряемой величины;
 - влияние матрицы при калибровке системы.

Зачем нам нужны сопоставимые результаты?

- Клинические практические руководства издаются для интерпретации результатов лабораторного тестирования.

- Если при разных измерениях пробы одного и того же пациента получаются различные результаты:

- эффективность применения руководств по интерпретации снижается,
- **пациент может получить неправильное лечение.**

Как достичь сопоставимости результатов?

- Калибровка всех методов измерения должна обеспечивать прослеживаемость до общепринятой референтной системы в соответствии с ГОСТ Р ИСО 17511-2006.
- Качество выполнения процедур измерения постоянно контролируется и обеспечивается с помощью схем внутрилабораторного контроля качества, системы внешней оценки качества (ВОК, EQA, PT) и/или программ по сертификации.

Обязательное внедрение стандарта ИСО 17511

«Изделия медицинские для диагностики in vitro — Измерение величин в биологических пробах — Метрологическая прослеживаемость значений, приписанных калибраторам и контрольным материалам» (ГОСТ Р ИСО 17511-2006) гарантирует обеспечение метрологической прослеживаемости и обеспечивает надежность получаемых результатов медицинских лабораторных исследований.

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 17511-2006 существует 5 категорий прослеживаемости в зависимости от наличия первичной референтной методики измерения и первичного референтного материала (чистое вещество) и вторичного референтного материала. Первые 3 категории характеризуются наличием первичных референтных методик измерения. 4-я и 5-я категории не имеют первичной референтной методики измерения и первичного референтного материала, причем в 4-ю

входит вторичный референтный материал, а в 5-й и он отсутствует.

В идеале в референтной системе (категория 1) имеются первичный референтный материал и первичная референтная процедура измерения, а также вторичный референтный материал и вторичная референтная процедура измерения (рис. 1).

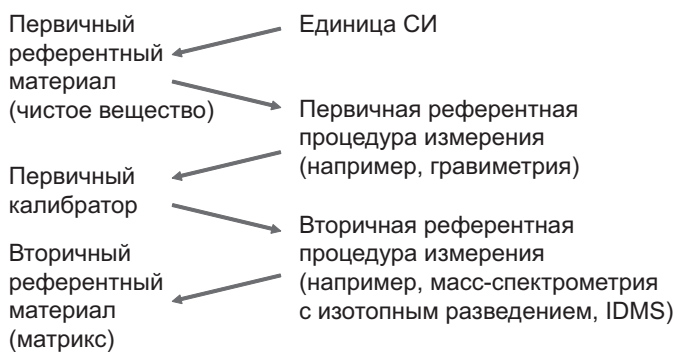


Рис. 1. Прослеживаемость (по ИСО 17511).
Референтная система (в идеале)

К идеальной референтной системе относятся методики измерения электролитов, глюкозы, кортизола и др. Пример идеальной референтной системы, обеспечивающей прослеживаемость до единиц СИ, для методики измерения глюкозы представлен на рисунке 2.



Рис. 2. Прослеживаемость (по ИСО 17511).
Референтная система для глюкозы

В данной системе в качестве первичного референтного материала используется стандартный референтный материал (SRM, Standardized Reference Material) Национального института стандартов и технологий (NIST, National Institute for Standards and Technology) 917b, содержащий кристаллическую глюкозу. Данный первичный референтный материал измеряется с помощью первичной референтной методики измерения, на основе чего изготавливается первичный калибратор, содержащий водный раствор глюкозы. Полученный калибратор проходит вторичную референтную методику измерения с помощью метода масс-спектрометрии с изотопным разведением (IDMS), и на основе полученных результа-

тов NIST изготавливается вторичный референтный материал (SRM 956) глюкозы в замороженной человеческой сыворотке.

На рисунке 3 представлен пример прослеживаемости (по ИСО 17511) при наличии референтной системы, имеющей первичный и вторичный стандартные образцы (первичный и вторичный референтные материалы) и первичную и референтную методику измерения с наивысшими метрологическими характеристиками, результаты которой принимаются без ссылки на эталон измеряемой величины. Так как первичные и вторичные калибраторы имеются в ограниченных количествах, производители изготавливают калибраторы сами с учетом выбранной ими методики измерения. Такой калибратор называется «рабочий калибратор производителя» или «внутренний калибратор производителя», имеющий значение, приписанное с помощью одной или нескольких методик выполнения измерений, выбранных производителем. Рабочий калибратор производителя может быть, например, материалом с матрицей, напоминающей пробы человеческого происхождения, которые измеряются методиками, использующимися в клинико-диагностических лабораториях. Рабочий калибратор производителя очень тщательно калиброван с использованием первичного или вторичного калибраторов и используется для калибровки конечного продукта — калибратора, изготавливаемого производителем, который поступает в КДЛ непосредственно с набором реагентов для калибровки рутинной методики выполнения измерений конечных потребителей. Калибратор, изготавливаемый производителем, может быть материалом с матрицей, напоминающей пробы человеческого происхождения, которые должны быть измерены рутинными методиками выполнения измерений конечных потребителей. Таким образом, получаемый конечный

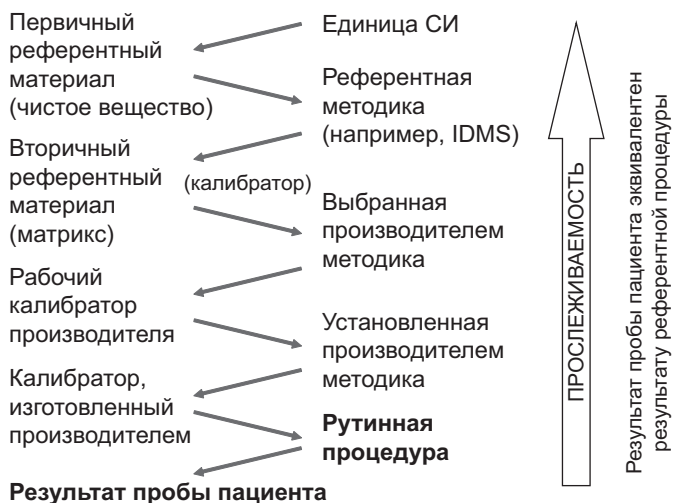


Рис. 3. Прослеживаемость (по ИСО 17511) при наличии референтной системы, имеющей первичный референтный материал и первичную и вторичную референтные методики, с дальнейшим использованием методик измерения производителя и его калибраторов

результат пробы пациента будет эквивалентен результату первичной референтной процедуры. Так обеспечивается прослеживаемость результатов лабораторных исследований, получаемых в КДЛ, к эталонам и надежность получаемых результатов.

Получаемый результат пробы пациента эквивалентен результату первичной референтной процедуры. Так обеспечивается прослеживаемость результатов лабораторных исследований, получаемых в КДЛ к эталону NIST.

Для категории прослеживаемости 3, к которой относятся методики измерения факторов гемостаза, имеется первичный референтный материал, однако отсутствует вторичный референтный материал, поэтому вместо него применяется набор проб пациентов (рис. 4). Данная иерархия калибровки позволяет получать результаты проб пациентов, эквивалентные результату первичной референтной процедуры.

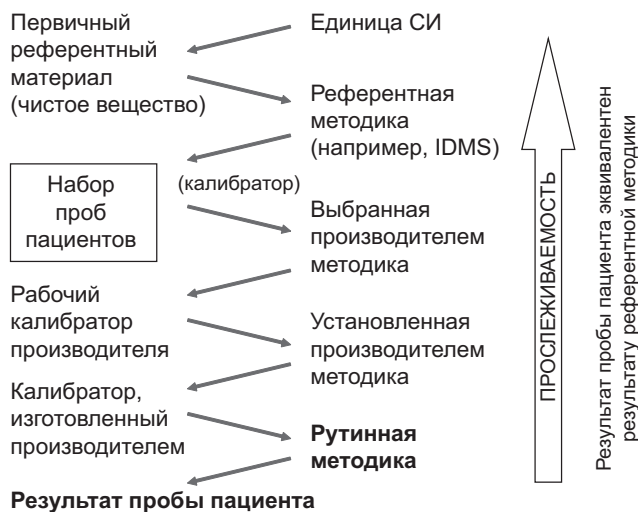


Рис. 4. Прослеживаемость (по ИСО 17511) при наличии первичного референтного материала и отсутствии вторичного референтного материала

Что происходит, когда отсутствует референтная методика измерения?

В этом случае применяется иерархия калибровки без референтной методики, результаты измерений оцениваются в произвольных единицах измерения и прослеживаемы к вторичному референтному материалу (категория 4 по ИСО 17511), имеющему установленное значение и обладающему коммутательностью (рис. 5).

При отсутствии референтной методики в иерархии калибровки в качестве референтного материала используется международный согласованный референтный материал, выступающий в данном случае в качестве вторичного референтного материала с известным установленным значением.

Установление значения международного согласованного референтного материала:

- Произвольное (арбитражное), например, Е/л;

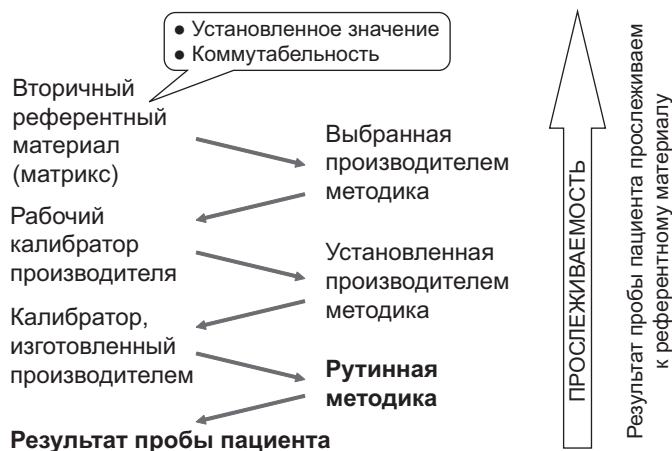


Рис. 5. Прослеживаемость (по ИСО 17511) при отсутствии референтной методики измерения

- При биологическом исследовании активности гормонов;
- В условиях произвольно спланированной процедуры сравнения.

При установлении прослеживаемости к международному согласованному референтному материалу необходимо учитывать, что:

- Истинное (опорное) значение не известно.
- Необходимо проведение гармонизации с целью получения сопоставимых результатов независимо от используемой методики измерения.
- В условиях гармонизации даже при отсутствии референтной методики возможно применение клинических руководств/директив/методических рекомендаций.

Примеры иерархии калибровки с установлением прослеживаемости к референтному материалу при отсутствии референтной методики измерения для следующих лабораторных показателей:

- Человеческий хорионический гонадотропин,
- Простатспецифический антиген,
- Тиреотропный гормон,
- Вирус иммунодефицита человека.

Прослеживаемость требует коммутательных калибровочных материалов!

Коммутательность означает, что результаты, полученные при измерении калибровочного материала и нативных клинических проб, имеют одинаковое соотношение между двумя или более методиками измерения для одной и той же измеряемой величины (рис. 6, 7).

Использование некоммутибельного материала для калибровки прослеживаемости приводит:

- к неправильному установлению значений для рутинной (обычной) процедуры измерения калибратора;

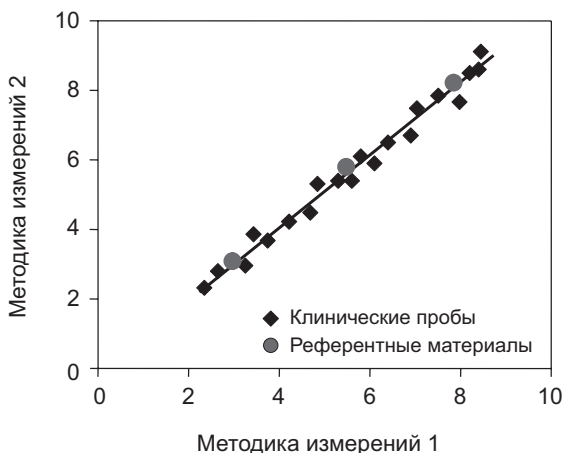


Рис. 6. Коммутабельность: одинаковое соотношение для клинических проб и референтных материалов

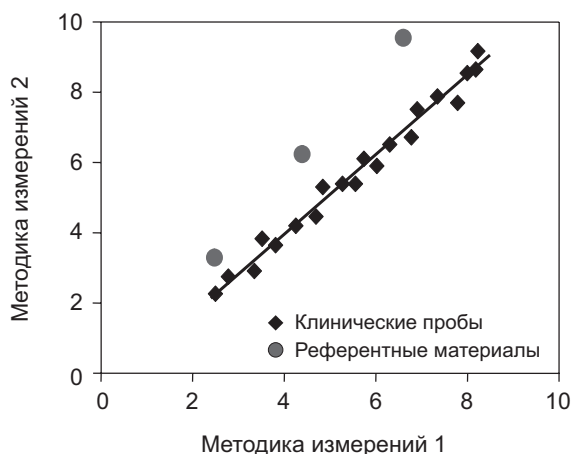


Рис. 7. Отсутствие коммутабельности: различное соотношение для клинических проб и референтных материалов

- к неправильным результатам анализа проб пациентов (Miller G., Myers G. et al. Why commutability matters // Clin. Chem. 2006; 52: 553–554).

Что происходит, когда отсутствуют референтная методика измерения и референтный материал (рис. 8)?

В этом случае используются рабочий калибратор производителя и установленная им методика, что может приводить к отсутствию координации среди производителей и необходимости установления референтного интервала, который может варьировать в зависимости от выбранной методики, что важно для интерпретации результатов клиницистом.

Примеры иерархии калибровки лабораторных показателей с установлением прослеживаемости к рабочему калибратору производителя при отсутствии референтного материала или референтной методики измерения (категория прослеживаемости 5 по ИСО 17511):

- Натрийуретический пептид В-тип;



Рис. 8. Прослеживаемость (ISO 17511) при отсутствии референтной методики измерения и референтного материала

- Вирус Эпштейна–Барр;
 - Вирус ветряной оспы.
- Таким образом, в клинико-лабораторной практике исследуются показатели:
- 1) для которых референтные методики существуют или могут быть разработаны,
 - 2) для которых не существует референтных методик и они, вероятно, не могут быть разработаны.

Практические примеры влияния коммутабельности на результаты измерений

В рутинной практике, в случае применения коммутабельного калибратора, изготовленного производителем, результаты проб пациентов должны быть прослеживаемы к установленному значению калибратора производителя и их легко интерпретировать (рис. 9).

В случае же, когда используется некоммутабельный калибратор, изготовленный производителем, возможно появление так называемого «некоммутабельного сме-



Рис. 9. Пример прослеживаемости при использовании коммутабельного калибратора



Рис. 10. Пример прослеживаемости при использовании некоммутабельного калибратора

щения», для устранения которого необходимо использовать метод-специфический фактор (рис. 10).

При наличии некоммутабельного калибратора, изготовленного производителем, известное матрикс-зависимое смещение используется для коррекции метод-специфического значения, установленного к калибратору производителя, так, чтобы результаты пациентов соответствовали референтной методике (рис. 11).

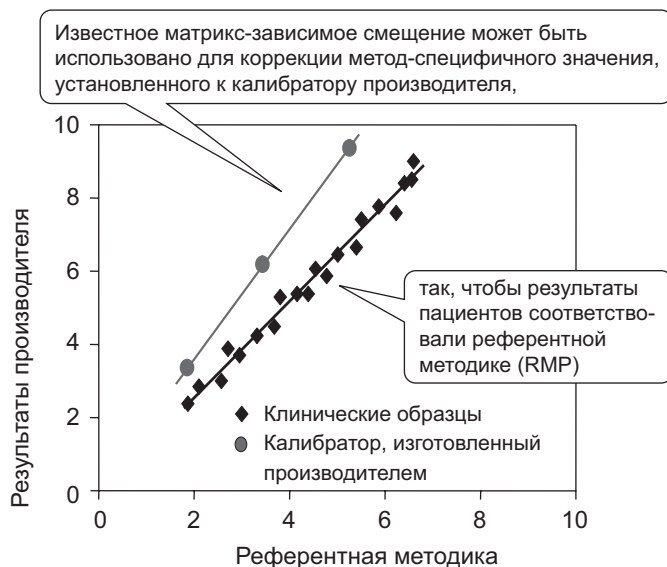


Рис. 11. Коррекция коммутируемости

Необходимо учитывать, что:

- Калибратор, изготовленный производителем, предназначен для определенной методики измерения.
- Он не может использоваться с процедурой измерения другого производителя.

Референтный материал должен быть коммутабельным с пробами пациентов для всех методик измерения, при которых он будет применяться (рис. 12).

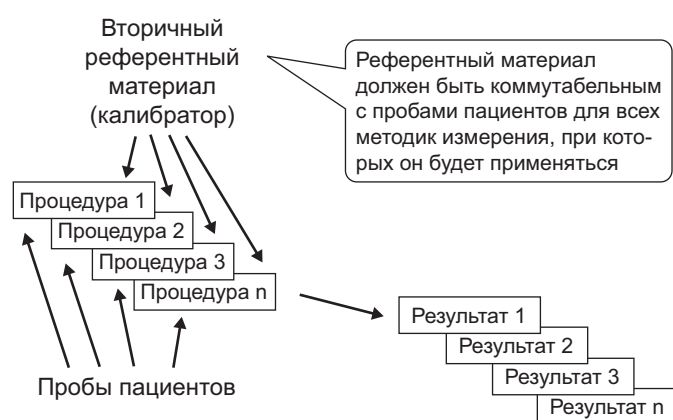


Рис. 12. Прослеживаемость к референтному материалу и коммутируемость

В рутинной практике аналитической фазы лабораторного процесса возникает ряд **проблем**, связанных с коммутируемостью. Многие вторичные референтные материалы не коммутабельны с нативными клиническими пробами для рутинных клинических лабораторных методик:

- Исторически коммутируемость референтных материалов часто не устанавливалась при работе с рутинными клиническими лабораторными методиками измерения.
- Установленная производителем методика часто такая же, как и методика в клинической лаборатории, но калибрована «лучшим лотом калибратора», что может быть прослеживаемо к некоммутабельному референтному материалу. При этом необходимо помнить, что некоммутабельный калибровочный материал нарушает цепь прослеживаемости!
- Даже при том, что производитель старается достичь прослеживаемости, процесс измерения не обеспечивает эквивалентные результаты для проб пациентов, когда используются различные методики измерения.

В качестве примера на рисунке 13 представлены результаты межлабораторного сравнения ТТГ в сыворотке крови 40 здоровых доноров. Сравнение проводилось между 16 различными иммунологическими анализаторами в соответствии с протоколом CLSI C37-A (CLSI. Preparation and validation of commutable frozen human serum pools as secondary reference materials for cholesterol measurement procedures; approved guideline. CLSI document C37-A 1999 CLSI). Полученные результаты показали, что в 13 из 16 иммунологических методик средние значения отличались от общего среднего значения панели проб пациентов всего на 10%. Разница между остальными достигла 39%. Выполнение процедуры рекалибровки позволило гармонизировать все результаты с помощью установления прослеживаемости к общему среднему значению ТТГ панели проб па-

ТТГ методы Все прослеживаемы к IS 94/674 (ВОЗ)

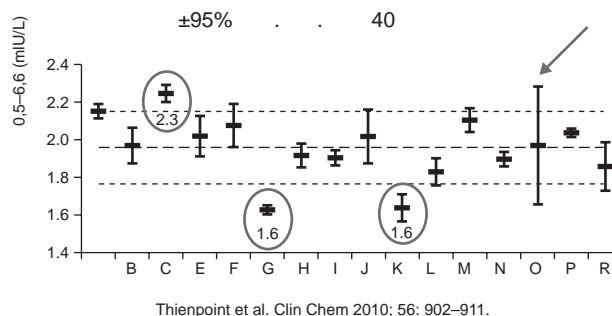


Рис. 13. Результаты различных методик измерений ТТГ с использованием калибратора, прослеживаемого к международному эталону Всемирной организации здравоохранения 94/674 по Thienpont L. et al., 2010

циентов (Thienpont et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 1: Thyroid-Stimulating Hormone // Clin. Chem. 2010; 56: 902–911).

Однако прослеживаемость калибровки не всегда гарантирует точность анализа отдельно взятой пробы пациента, так как:

- Методика измерения может оказаться неспецифичной по отношению к измеряемой величине;
- Измеряемая величина может быть неточно определена из-за присутствия молекулярных форм, влияющих на результат исследования;
- На результат могут повлиять interfering вещества, присутствующие в пробе пациента.

В качестве других примеров сложностей прослеживаемости калибровки можно привести:

- *Фолликулостимулирующий гормон* (Clin. Chim. Acta. 1998; 273: 103–117);
- *Простатспецифический антиген* (Clin. Chem. 2006; 52: 59–64);
- *C-пептид* (Clin. Chem. 2008; 54: 1023–1026);
- *Инсулин* (Clin. Chem. 2009; 1011–1018, 2009);
- *Человеческий хорионический гонадотропин* (Clin. Chem. 2009; 55: 1484–1491);
- *Цитомегаловирус* (Clin. Chem. 2009; 55: 1701–1710);
- *Тропонин I* (Pathology. 2010; 42: 402–408);
- *Простатспецифический антиген* (Clin. Chem. 2011; 57: 1776–1777).

Что нам делать?

Требуется изменение существующей практики с последующей оценкой коммутатбельности для референтных материалов, предназначенных для использования:

- в установленных производителем методиках,
- в рутинных методиках клинических лабораторий.

В руководстве CLSI C53-A «Характеристика и квалификация коммутатбельных референтных материалов для лабораторной медицины» (2010) дана информация о коммутатбельности.

Прогресс достигнут!

Многие организации обращаются к стандартизации/гармонизации во всем мире:

- IFCC — ключевой лидер в развитии науки стандартизации/гармонизации.
- В развитии этого направления участвует много национальных и международных групп.

Тем не менее:

- подход основывается на индивидуальных интересах в каждом конкретном случае;
- отсутствует центральная организация для координации работы различных групп.

Препятствия на пути гармонизации:

- Отсутствует система идентификации измеряемых величин и расстановки их приоритетности;
- Материалы маркированы как «референтные материалы», которые не проверены на коммутатбельность для предназначенных методик;
- Неадекватное определение измеряемой величины;
- Недостаточная аналитическая специфичность для измеряемой величины;
- Недостаток систематических процедур для внедрения гармонизации, в особенности:
 - когда отсутствуют референтные методики измерения;
 - когда нет референтного материала.

В настоящее время внимание клинических лабораторий обращено на вопросы, связанные с гармонизацией.

Планируется разработка инфраструктуры для координации гармонизации деятельности во всем мире (рис. 14), включая:

1. Расстановку приоритетности аналитов;
2. Базовый анализ возможностей того, что нужно сделать;
3. Технический процесс по осуществлению гармонизации;
4. Контроль за развитием гармонизации.

Обязательным является развитие сотрудничества по гармонизации в лабораторной медицине:

- С другими организациями, уже работающими по улучшению стандартизации/гармонизации.
- Обеспечение коммуникационного портала и приоритетной схемы среди организаций для координации работы по стандартизации/гармонизации.
- Поддержание открытого и прозрачного процесса.



Рис. 14. Инфраструктура гармонизации

Пути продвижения вперед:

- Руководящий комитет отвечает за внедрение инфраструктуры по гармонизации.
- 3 группы усиления создают операционные процедуры по основным направлениям:
 - создание наблюдательного совета по гармонизации;
 - разработка списков приоритетности и анализ потребностей;
 - разработка набора технических процессов для оценки и гармонизации измеряемых показателей.

Сайт www.harmonization.net

- Станет основным информационным порталом о глобальной деятельности в области стандартизации/гармонизации:

- Коммуникации с заинтересованными лицами,
- Отчеты об измеряемых показателях,
- Полезная техническая информация,
- Информация о международной деятельности;
- Ссылки на другие организации.

Скоро появится: Международная программа по гармонизации результатов клинических лабораторных исследований (www.harmonization.net).

Совет по обучению в клинической химии (Clinical Chemistry Trainee Council) планирует информационно-образовательную поддержку (в том числе и на русском языке) по актуальным вопросам клинической химии на сайте www.traineecouncil.org.

Примечание редакции

30 мая 2012 г. во ВНИИМ им. Д. И. Менделеева (Санкт-Петербург, Россия) состоялось первое заседание Координационного совета (КС) по прослеживаемости в химии при Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии. КС создан во исполнение Приказа Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 октября 2011 г. № 6258 «О создании Координационного совета по прослеживаемости в химии». В состав КС наравне с представителями институтов Росстандарта вошли руководители ряда предприятий страны, специализирующихся в областях химического производства, экологии, энергетики, здравоохранения, пищевой промышленности и водоснабжения. Председателем КС назначен Главный метролог Комитета по здравоохранению СПб, руководитель отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» д. т. н. проф. Л. А. Конопелько. Медицинское направление в КС представляет Главный специалист-эксперт по клинической лабораторной

диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу д. м. н, проф. В. Л. Эмануэль.

На своем заседании члены КС рассмотрели следующие вопросы:

- Реализация принципа метрологической прослеживаемости при определении метрологических характеристик стандартных образцов;
- Реализация принципа прослеживаемости при аттестации методик измерений;
- Проведена дискуссия и заслушаны точки зрения участников заседания о перспективах становления референтных лабораторий с учетом предлагаемого к утверждению нового нормативного документа «Рекомендации по метрологии Р 50.2.081-2011 (ГСОЕИ. Лаборатории референтные. Основные положения».

Участники КС предлагают всем заинтересованным сторонам подготовить заявки на получение статуса референтной лаборатории.

МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

Н. Ю. НОВИКОВ

Департамент государственной политики в области технического регулирования
и обеспечения единства измерений
Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Москва

Стенограмма выступления

Резюме. Состояние технического регулирования с образованием Таможенного союза переходит в разряд меж-национальных вопросов. Основу стандартизации составляют технические регламенты и ГОСТы. Государство регулирует требования безопасности продукции, а характеристики качества продукции (иначе, характеристики конкурентоспособности) регулируются рынком.

Закон «О техническом регулировании» предложил две схемы оценки соответствия: добровольную (декларирование соответствия) и обязательную сертификацию. Россия является членом Консультативного комитета по количеству вещества — Метрология в химии (CCQM), созданного при Международном бюро мер и весов (BIPM).

В рамках технического регулирования вводятся новые основные понятия: шкала величины (шкала измерений), референтная методика (метод) измерений, первичная референтная методика (метод) измерений; уточняется ряд определений: метрологическая служба, передача единицы величины, прослеживаемость. Метрологическое обеспечение измерений в медицине основывается на эталонной базе; средствах измерений (контроля); нормативных документах, в том числе по испытаниям и проверке и методиках измерений.

Ключевые слова: техническое регулирование, стандартизация, оценка соответствия, референтная методика измерений, метрологическое обеспечение измерений, медицина.

METROLOGICAL SUPPLY OF MEASUREMENTS IN MEDICINE

N. JU. NOVIKOV

Department of state policy in field of technical regulation and unification of measurements,
Ministry of Industry and Trade of Russian Federation, Moscow

Summary. Nowadays, when Customs Union has been formed, the technical regulation problem became international. The basis for standartization are the technical reglament and state standards (ГОСТ). State regulates the demands to the safety of the product, and product quality characteristics are regulated by the market itself.

The law «About technical regulation» proposes two schemes of evaluation: non-obligatory (declaration) and obligatory certification. Russia is a member of Consultative committee for the quality of substance — Metrology in Chemistry (CCQM), which was founded in structure of International Bureau of Measures and Weight (BIPM).

In frames of technical regulation the new items are been introduced: scale of measurements, reference method of measurements, primary referent method of measurements. Also some definitions are given in a more strict way: metrological service, transfer of the unit of measurement, transparence. Metrological supply of measurements in medicine is based on etalons, means of measurements (control), legislative documents as well as the tests and control measurements.

Key words: technical regulation, standards, evaluation equivalence, referent methods of measurement, metrological supply of measurements, medicine.

Данные для корреспонденции:

Николай Юрьевич Новиков,
заместитель директора Департамента государственной политики
в области технического регулирования и обеспечения единства измерений
Министерства промышленности и торговли Российской Федерации
раб. тел.: 632-81-40

1. Состояние технического регулирования изменилось после образования Таможенного союза. В едином экономическом пространстве нет границ, и продукция, в том числе и медицинская, перемещается свободно. Поэтому и система стандартизации из государственной переходит в разряд межнациональной. В этом случае часть национальных стандартов становится излишней.

Национальные стандарты отражают достигнутый уровень и обеспечивают трансфер технологий, способствуют обеспечению качества и конкурентоспособности выпускаемой продукции. Основу стандартизации составляют технические регламенты (ТР). ГОСТы в этом случае выполняют роль «доказательной базы» технических регламентов. Одновременно с ТР, как правило, утверждается и их «доказательная база»: перечень рекомендуемых стандартов и перечень рекомендуемых методов испытаний. Регламенты устанавливают минимально необходимые требования безопасности, не создавая излишних барьеров для модернизированной и инновационной продукции. Для продукции, на которую не разработаны отечественные ТР, могут быть предложены международные стандарты (директивы или регламенты) или национальные ТР одной из стран Таможенного союза. Следует напомнить, что «регулируемая» государством посредством технических регламентов сфера ограничена только требованиями безопасности продукции, в то время как характеристики качества продукции (иначе, характеристики конкурентоспособности) регулируются исключительно рынком.

2. Закон «О техническом регулировании» предложил две схемы оценки соответствия: добровольную (декларирование соответствия) и обязательную сертификацию. Переход от обязательной сертификации к декларированию содержит в себе принцип «Большая свобода за большую ответственность». Принцип декларирования усиливает ответственность производителя за качество продукции (услуги). В соответствии с изменениями, внесенными в 2011 году в Кодекс административных правонарушений (КАПН), ответственность за некачественную продукцию при декларировании может достигать 1 млн рублей вместо 5 тыс. ранее. Т.е. никто не будет контролировать продукцию на этапе выхода с производства, а контроль осуществляется уже на рынке.

3. Национальные стандарты, как технические регламенты, так и ГОСТы, должны разрабатываться производителем продукции (услуги), дело же федерального органа — выбор наилучшего из конкурирующих предложений, что соответствует международным правилам. Взвешенный стандарт может быть разработан только при взаимодействии бизнеса с соответствующим техническим комитетом по стандартизации (ТК). Если бизнес производит продукцию, конкурентоспособную на международном рынке, а не только местного значения, то он должен быть заинтересован в разработке

стандартов, гармонизированных с международными, в том числе со стандартами стран Таможенного союза. В настоящее время принято 25 Технических регламентов из 47 первоочередных Технических регламентов Таможенного союза.

Решением комиссии Таможенного союза № 711 от 15 июля 2011 года утвержден единый знак обращения продукции на рынках Таможенного союза — знак ЕАС (Евразийское соответствие (Eurasian conformity)). Этим знаком будет маркироваться продукция, соответствующая требованиям технических регламентов Таможенного союза. Мы хотим добиться, чтобы продукция с этим знаком признавалась на европейском рынке наравне с продукцией, маркированной знаком европейского соответствия (ЕС).

4. Проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон № 102-ФЗ от 26.06.2008 года «Об обеспечении единства измерений»

4.1. Вводятся новые основные понятия:

- *шкала величины (шкала измерений)* — упорядоченный набор значений величины (ст. 2 п. 28);
- *референтная методика (метод) измерений* — аттестованная методика (метод) измерений, используемая для оценки правильности измерений, выполненных по другим методикам (методам) измерений одних и тех же величин (ст. 2 п. 30);
- *первичная референтная методика (метод) измерений* — референтная методика (метод) измерений, позволяющая получать результаты измерений без прослеживаемости к государственному первичному эталону соответствующей единицы величины (ст. 2 п. 31).

Примечания:

- *Первичная референтная методика (метод) измерений и референтная методика (метод) измерений утверждаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в области обеспечения единства измерений.*
- *Референтные методики наиболее востребованы в области физико-химических и аналитических измерений, в медицине и биологии.*
- *Россия является членом Консультативного комитета по количеству вещества — Метрология в химии (CCQM), специально созданного при Международном бюро мер и весов (BIPM), и должна применять эти методики (методы) измерений, закрепив их законодательно.*
- *Терминологическая ссылка на понятия «референтная методика» и «первичная референтная методика» впервые появилась в документе BIPM, Consultative Committee for Amount of Substance (CCQM) — 5th Meeting (February 1999).*

4.2. Уточняется ряд формулировок:

- Метрологическая служба — созданная для выполнения работ и (или) оказания услуг по обеспечению единства измерений система, включающая индивидуального предпринимателя, юридическое лицо или подразделение юридического лица либо объединения юридических лиц, работников юридического лица, подведомственные организации федерального органа исполнительной власти, его подразделения, должностных лиц.
- Передача единицы величины — приведение единицы величины, хранимой *эталонной единицы величины* или средством измерений, к единице величины, воспроизводимой или хранимой эталоном данной единицы величины или стандартным образцом, *имеющим более высокие показатели точности*.
- Прослеживаемость — свойство эталона единицы величины или средства измерений, заключающееся в документально подтвержденном установлении их связи с государственным первичным эталоном *или национальным первичным эталоном иностранного государства* соответствующей единицы величины посредством сличения эталонов единиц величин, поверки, калибровки средств измерений.

4.3. Устанавливается порядок отнесения технических средств к техническим системам и устройствам с измерительными функциями:

- Порядок отнесения технических средств к техническим системам и устройствам с измерительными функциями устанавливается федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в области обеспечения единства измерений.
- Обеспечение единства измерений при разработке, производстве и эксплуатации технических систем и устройств с измерительными функциями осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации об обеспечении единства измерений.

4.4. Предлагается нанесение знака поверки в паспорт (формуляр).

Конструкция средства измерений должна обеспечивать возможность нанесения знака поверки в месте, доступном для просмотра, помимо оформления свидетельства о поверке. Если особенности конструкции или условия эксплуатации средства измерений не позволяют нанести знак поверки непосредственно на средство измерений, он должен наноситься в паспорт или формуляр средства измерения.

4.5. Изменяется статус государственных региональных центров метрологии (в форме федеральных бюджетных учреждений), уточняются их задачи.

Государственные региональные центры метрологии создаются в форме федеральных бюджетных учреждений для выполнения работ и (или) услуг в целях обеспечения реализации полномочий федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в области обеспечения единства измерений на территории Российской Федерации.

Основными задачами государственных региональных центров метрологии являются:

- 1) проведение поверки средств измерений в соответствии с установленной областью аккредитации;
- 2) совершенствование, содержание и применение государственных эталонов единиц величин, используемых для обеспечения прослеживаемости других эталонов единиц величин и средств измерений к государственным первичным эталонам единиц величин;
- 3) передача единиц величин от государственных эталонов единиц величин.

В целях выполнения основных задач государственные региональные центры метрологии в соответствии с областью аккредитации предоставляют следующие государственные услуги по обеспечению единства измерений:

- поверка средств измерений, входящих в перечень средств измерений, поверка которых осуществляется только аккредитованными в области обеспечения единства измерений государственными региональными центрами метрологии;
- передача единиц величин от государственных эталонов единиц величин.

4.6. Изменяются:

ст. 22, касающаяся метрологических служб юридических лиц, в том числе метрологических служб на опасных производственных объектах:

- юридические лица, осуществляющие деятельность в областях, указанных в частях 3 и 4 статьи 1 настоящего Федерального закона, в добровольном порядке создают метрологические службы;
- права и обязанности метрологических служб юридических лиц, порядок организации и координации их деятельности определяются положениями о метрологических службах, утверждаемыми руководителями юридических лиц по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в области обеспечения единства измерений;
- юридические лица и индивидуальные предприниматели, осуществляющие эксплуатацию опасных производственных объектов, обязаны создавать метрологические службы

(включено во исполнение Поручения Председателя Правительства Российской Федерации от 14 апреля 2011 г. № 12);

ст. 26 в части Финансирования государственных региональных центров метрологии:

- государственные региональные центры метрологии в пределах установленного государственного задания оказывают государственные услуги и (или) выполняют работы в области обеспечения единства измерений для граждан и юридических лиц за плату по регулируемым ценам в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, и на одинаковых при оказании одних и тех же услуг условиях;
- реализация Закона в актах Минпромторга России.

5. Планируемые к разработке нормативные правовые акты, вводимые приказами Минпромторга России:

- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Порядка аттестации методик (методов) измерений и их применении» (часть 4 статьи 5);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Порядка проведения поверки средств измерений, требования к знаку поверки и содержанию свидетельства о поверке» (часть 5 статьи 13);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Порядка использования результатов калибровки средств измерений при поверке средств измерений» (часть 3 статьи 18);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Порядка проведения обязательной метрологической экспертизы, содержащихся в проектах нормативных правовых актов Российской Федерации к требованиям, стандартным образцам и средствам измерений» (часть 3 статьи 14);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «О порядке уведомления о выпуске из производства, ввозе на территорию Российской Федерации и продаже эталонов единиц величин и средств измерений, предназначенных для применения в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений» (часть 3 статьи 15);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении Порядка создания и ведения Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений, передачи сведений в него и предоставления содержащихся в нем документов и сведений» (часть 3 статьи 20);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утвержде-

нии требований к содержанию и построению государственных поверочных схем» (пункт 6 Положения);

- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении формы свидетельства периодической аттестации эталонов единиц величин, подтверждающей их соответствие государственным поверочным схемам» (пункт 17 Положения);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении формы извещения о непригодности эталона единицы величины к его применению» (пункт 18 Положения);
- Проект приказа Министерства промышленности и торговли Российской Федерации «Об утверждении перечня измерений, обязательные метрологические требования к этим измерениям в установленной сфере деятельности Министерства» (часть 2 статьи 27).

6. Изменения, вносимые в постановление Правительства от 20 апреля 2010 г. № 250 «О перечне средств измерений, поверка которых осуществляется только аккредитованными в установленном порядке в области обеспечения единства измерений государственными региональными центрами метрологии».

О перечне средств измерений, поверка которых осуществляется только аккредитованными в установленном порядке в области ОЕИ ГРЦМ

1. В текст постановления предлагается внести дополнительный подпункт «д», ограничивающий сферу действия постановления (производители СИ сами могут выполнять поверку):
 - д) осуществляемых аккредитованными в установленном порядке на проведение поверки средств измерений юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями при выпуске в обращение и после ремонта.
2. В разделе «Осуществление деятельности в области здравоохранения»:
 - удалены пункты 1–8, мера ответственности по которым незначительна и разгружает ГРЦМ.
3. В разделе «Осуществление деятельности в области охраны окружающей среды»:
 - изменения внесены с учетом 170-ФЗ «О техническом осмотре...».
4. В разделе «Осуществление производственного контроля за соблюдением установленных законодательством Российской Федерации требований промышленной безопасности к эксплуатации опасного производственного объекта» изменен п. 31:
 - пункт 31 «Средства измерений, применяемые для осуществления производственного контроля при испытаниях и освидетельствовании техни-

ческих устройств, применяемых на опасных производственных объектах».

5. Дополняются пункты и разделы, связанные с поверкой драгоценных камней и металлов.

7. В настоящее время нормативно-правовая база в области здравоохранения и производства медицинской техники включает:

- Законы РФ,
- Постановления Правительства, Правила, утвержденные Минюстом России,
- Приказы и распоряжения Минздрава и Росстандарта,
- Международные и национальные стандарты,
- Директивы ЕС (93/42, 98/79, 22),
- Директивы МОЗМ,
- Рекомендации, методики и инструкции по поверке или проверке оборудования.

Особое внимание при разработке отечественных нормативных документов в части обеспечения единства измерений следует уделить Директиве МОЗМ (Международная организация законодательной метрологии) — Д12, в которой перечислены области применения средств измерений, подлежащих поверке в области медицины и при изготовлении и испытаниях медикаментов:

- Приборы, вещества и устройства, используемые при постановке диагноза и лечении людей и животных, при производстве медикаментов и контроле над медицинской средой (пациент и лечебное учреждение) должны поверяться.

Неполный перечень примеров приборов, веществ и устройств приводится ниже:

- Приборы и устройства, применяемые для измерения физических параметров людей и животных: рост, вес, температура, кровяное и легочное давление, объем легких, характеристика речи, слуха и зрения.
 - Приборы, вещества и устройства, используемые для химических, биологических и биохимических анализов (включая подсчеты), для определения состава биологических и химических веществ и компонентов, а также для определения содержания, концентрации, пропорций и количества.
 - Стандартные образцы и определенные химические, биологические и радиологические реактивы (вещества), используемые в клинических лабораториях для калибровки приборов, указанных в п. 4.2 или для биохимических анализов.
 - Опорные эталоны физических величин, используемые для калибровки приборов, указанных в п. 4.1.
8. **К средствам измерений, используемым в клинической медицине, по нашему мнению, можно отнести:**
- СИ оптической плотности, анализаторы иммуноферментные биохимические,

- Анализаторы биохимические,
- Анализаторы гематологические,
- Анализаторы колориметрические медицинского назначения,
- Средства измерения диффузного отражения, анализаторы скрининговые,
- Глюкозиметры (глюкометры) медицинского назначения,
- Анализаторы ферментной активности крови и биожидкостей,
- ПЦР-анализаторы,
- Анализаторы хемилюминесцентные медицинского назначения,
- Флуориметры медицинские,
- Анализаторы состава и свойств биопроб,
- Денситометры, нефелометры, меры оптической плотности,
- Спектрофотометры медицинские, установки спектрометрические,
- Анализаторы кондуктометрические медицинского назначения,
- Анализаторы метаболитов, электролитов и газов крови.

9. Метрологическое обеспечение измерений в медицине включает:

- ЭТАЛОННУЮ БАЗУ РФ;
- СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ (КОНТРОЛЯ);
- НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ, в том числе по испытаниям, поверке;
- МЕТОДИКИ ИЗМЕРЕНИЙ.

Обеспеченность средств измерений методами и средствами поверки представлена в таблице 1.

10. Метрологические работы в области лабораторной медицины в МБМВ.

- В июне 2002 г. был создан Объединенный комитет по прослеживаемости в области лабораторной медицины (JSTLM) — образован МБМВ, МФКХиЛМ, ИЛАК. Основан на Директиве 98/79 ЕС (in vitro-диагностика);
- Основными принципами для каждой национальной системы прослеживаемости в измерениях являются:
 - развитие и поддержание национальных (главным образом первичных) эталонов как основы прослеживаемости в пределах страны;
 - обеспечение международной эквивалентности этих эталонов;
 - распространение прослеживаемости до уровня рабочих средств.

Реализация метрологической прослеживаемости выполняется через следующие структуры:

Национальный метрологический институт (НМИ)
Ответственность — Международный комитет по мерам и весам

Демонстрация компетентности — Ключевые сличения эталонов (база данных МБМВ)

Таблица 1. Обеспеченность средств измерений методами и средствами поверки

Приборы колориметрические и фотометрические медицинские лабораторные	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Наборы мер КНФ (Гр. № 11894-03)
Анализаторы иммуноферментные	Рекомендация по метрологии Р 50.2.066-2009	Наборы мер для ИФА (Поверочные планшеты) – Гр. № 18091-03, 20818-06, 23929–02, 31552–06, 33843-07
Нефелометры медицинские	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Наборы мер ОДО (Гр. № 29288-05)
Анализаторы скрининговые	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Наборы мер ОДО (Гр. № 29288-05)
Спектрофотометры медицинские	Рекомендация МОЗМ по поверке Рекомендация по метрологии Р 50.2.064-2009	Наборы мер КНС 10.2 (гр. № 27392-04) КС-105 (Гр № 22054-01) КНС 10.5 (Гр № 43463-09)
Анализаторы ферментной активности крови и биожидкостей	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Аттестованные смеси
Анализаторы биохимические	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Наборы мер КНС 10.2 (гр. № 27392-04)
Анализаторы гематологические	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	ГСО
Глюкометры портативные (глюкозиметры)	МИ-3138	Поверка только первичная на предприятии-изготовителе
ПЦР-анализаторы	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Меры флуоресценции КФМ
Люминометры и хемилюминометры медицинские	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Меры флуоресценции КФМ
Флуориметры медицинские	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Меры флуоресценции КФМ
Хроматографы медицинские	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Стандартные образцы
Анализаторы состава и свойств биопроб объемные, капиллярные, механические медицинские: Тромбоэластомеры Коагулометры Ареометры Вискозиметры	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Стандартные образцы
Приборы кондуктометрические медицинские лабораторные измерительные, анализаторы рН, электролитов-метаболизмов, КЩС	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Эталонные электроды, рН-метры В Госреестре более 30 типов
Поляриметры медицинские	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Эталонные поляриметрические пластинки ППО (Гр. 11330-88, 11331-88)
Биофотометры	Методики поверки на каждый конкретный вид прибора	Эталонные меры ОДО-2, ОДО-3 (Госреестр № 20861-01 29288-05)
Стандартные образцы биопроб		ГЭТ 196-2011

На сайте JSTLM представлена база данных МБМВ с внешней оценкой и/или аккредитацией ИСО/МЭК 17025/ИСО 15195.

Референтные (калибровочные) лаборатории
Ответственность — Список услуг JSTLM

Демонстрация:

- а) аккредитация в соответствии с компетентностью ИСО/МЭК 17025 и ИСО 15195 членами ИЛАК;
- б) использование утвержденных JSTLM референтных методов;
- в) участвует в круговых сличениях референтных лабораторий.

На сайте JSTLM представлен список референтных лабораторий.

Рутинные (испытательные) лаборатории

Ответственность — Национальный официальный орган

Демонстрация:

- а) аккредитация в соответствии с компетентностью ИСО 15189/ИСО/МЭК 17025;
- б) участие в квалифицированных испытательных схемах, референтные методы оценки аттестованы Референтной лабораторией, а также использует утвержденные референтные процедуры.

11. Перспективы развития метрологического обеспечения в области здравоохранения:

- Создание стандартных образцов утвержденного типа для лабораторной медицины или признание зарубежных — первоочередные (фибриногены, коагуляционный фактор, белки, ферменты и др.);
- Создание референтных лабораторий в области лабораторной медицины;
- Создание унифицированных методик поверки средств измерений для лабораторной медицины;
- Разработка и аттестация методик измерений, выполняемых в клиничко-диагностических лабораториях с учетом вновь вводимых стандартов ИСО в области лабораторной медицины;
- Проведение цикла обучающих семинаров для работников метрологических служб и ЦСМ по поверке приборов лабораторной медицины;
- Совершенствование эталонной базы в области функциональной диагностики;
- Создание нормативных документов по поверке и средств поверки для кератометров, офтальмометров, офтальмотонометров и периметров;
- В срочном порядке переработка ГОСТа 15.013 с учетом нового Закона 102-ФЗ и проблем с встроенными СИ.

Примечание редакции

30 мая 2012 г. во ВНИИМ им. Д. И. Менделеева (Санкт-Петербург, Россия) состоялось первое заседание Координационного совета (КС) по прослеживаемости в химии при Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии. КС создан во исполнение Приказа Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 октября 2011 г. № 6258 «О создании Координационного совета по прослеживаемости в химии».

В состав КС наравне с представителями институтов РОССТАНДАРТа вошли руководители ряда предприятий страны, специализирующихся в областях химического производства, экологии, энергетики, здравоохранения, пищевой промышленности и водоснабжения. Председателем КС назначен главный метролог Комитета по здравоохранению СПб, руководитель отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», д. т. н. проф. Л. А. Конопелько. Медицинское направление в КС представляет главный специалист-эксперт по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному федеральному округу, д. м. н. проф. В. Л. Эмануэль.

На своем заседании члены КС рассмотрели следующие вопросы:

- Реализация принципа метрологической прослеживаемости при определении метрологических характеристик стандартных образцов;
- Реализация принципа прослеживаемости при аттестации методик измерений;
- Проведена дискуссия и заслушаны точки зрения участников заседания о перспективах становления референтных лабораторий с учетом предлагаемого к утверждению нового нормативного документа «Рекомендации по метрологии Р 50.2.081–2011 ГСОЕИ. Лаборатории референтные. Основные положения».

Участники КС предлагают всем заинтересованным сторонам подготовить заявки на получение статуса референтной лаборатории.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

ГРЕГ МИЛЛЕР

Президент ААСС (Американская ассоциация клинической химии),
Университет Виргинского сообщества, Ричмонд, Виргиния, США

Стенограмма выступления

Резюме. Национальная образовательная программа по болезням почек в США сформирована потому, что хроническими болезнями почек страдают ~10% жителей США, и частота этих заболеваний возрастает. Традиционно применяют расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по уровню креатинина крови. Однако эта технология имеет много ограничений. Не менее важна стандартизация определения креатинина. К 2011 г. мировые производители добились прослеживаемости калибровки в процедурах IDMS. Стандартизированные результаты по креатинину на 5–30% ниже для многих методов, что влияет на расчет СКФ и дозировку фармпрепаратов. Методом выбора для оценки СКФ является уровень цистатина С. Цистатин С также прогнозирует риск независимо от почечной функции. Референтный материал ERM-DA 471/IFCC доступен от IRMM в 2011 г. При использовании в диагностике уровня альбуминурии всегда следует приводить отношение альбумин/креатинин. Ведутся разработки референтной системы оценки мочевого альбумина.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, креатинин, цистатин С, альбумин, прослеживаемость, референтный интервал, референтная система, IDMS, ERM-DA 471/IFCC, IRMM.

LABORATORY EVALUATION OF KIDNEYS DISEASES

GREG MILLER, PHD, DABCC, FACV

President AACC (American Association for Clinical Chemistry),
Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA

Summary. National educational program for kidneys diseases in USA was worked out basing on the increase of the prevalence of chronic kidneys diseases. Nowadays it is ~10% of USA citizens and is gradually increasing. Traditionally, the GFR level is calculated basing on creatinin blood level. However, this technology has lots of limitations. Also the standards for creatinin measurements are necessary. Up to 2011 the world companies reached the transparency of calibration procedure in IDMS. The standardized results for creatinin are 5–30% lower for a number of methods, and this influences the GFR results and dosage of pharmaceutical drugs. The method of choice for GFR measurement can be Cystatin C level. Cystatin C also can be used for risk prognosis, independently on the renal function. The reference material ERM-DA 471/IFCC is available from IRMM in 2011. If used for albuminuria level evaluation, the ratio albumin/creatinin should be obligatory calculated. The reference system for urinary albumin evaluation is now worked out.

Key words: chronic kidneys diseases, creatinin, cystatin C, albumin, transparency, referent interval, referent system, IDMS, ERM-DA 471/IFCC, IRMM.

Национальная образовательная программа по болезням почек (США):

- 1) Почечная недостаточность является проблемой общественного здоровья. Хроническими болезнями почек страдают ~10% жителей США, и частота этих заболеваний возрастает.
- 2) Существуют экономичные, эффективные тесты и терапия.
- 3) Тестирование и терапия применяются неадекватно.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ):

- Измерение
 - Инулин, йоталамат, йогексол (Омнипак)
- Расчет
 - По креатинину
 - По цистатину С

Измерение креатинина — обычная процедура. Необходимо выявлять людей, не знающих, что у них хроническая болезнь почек (рис. 1).

Ограничения расчета по креатинину

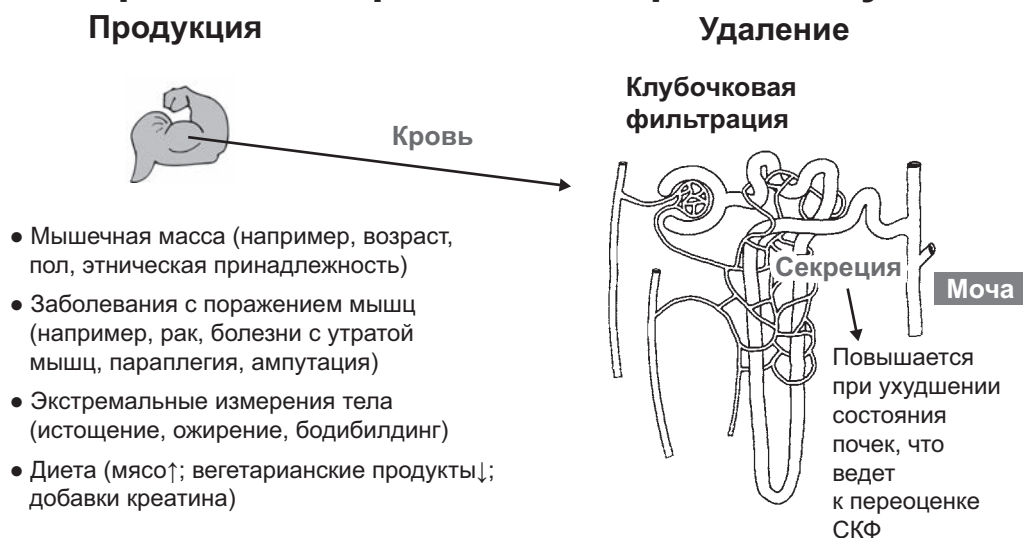


Рис. 1. Ограничения расчета СКФ по креатинину

Проблема «нормальных» значений креатинина:

- Референтный интервал = средние 95% значений для референтной «здоровой» группы.

Неизвестно, сколько людей имеют бессимптомную болезнь почек, и неизвестно распределение мышечной массы.

- Верхний предел референтного интервала соответствует утрате примерно половины почечной функции. Это не соответствует «норме».

Почему значения СКФ рассчитывают по креатинину?

- Возрастные, половые и расовые различия отчасти корректируются в связи с влиянием мышечной массы на продукцию креатинина;
- Частичная коррекция повышенной секреции при ухудшении почечной функции;
- Интерпретация уровней креатинина по непрерывной шкале, знакомой врачам;
- Минимизация проблемы «нормальных пределов» показателя.

Ограничения расчетной СКФ (рис. 2):

- eGFR (pСКФ) = расчетная оценка.
- pСКФ не является истинным значением СКФ для пациента.
- Расчетные уравнения лучше всего описывают большие группы людей.
- Представляет собой значение СКФ у «среднего» пациента.
- Значения pСКФ будут менее точными в той мере, в какой пациент не является «усредненным».

Расчетная оценка СКФ требует стабильного состояния почечной функции

Меньшая точность:

- При беременности (СКФ повышена, креатинин снижен),
- У госпитализированных больных,
- При серьезных коморбидных состояниях,
- При остром повреждении почек.

Лабораторные измерения

Программа стандартизации калибровки креатинина — цели:

- Снизить вариабельность процедур измерения;
- Снизить вариабельность оценки pСКФ (eGFR).

Статус программы по стандартизации калибровки креатинина

- К 2011 г. мировые производители добились прослеживаемости калибровки в процедурах IDMS. Пока еще нет стандартизации по реагентам и калибраторам из других источников или в ряде других стран.
- Стандартизированные результаты по креатинину — на 5–30% ниже (для) многих методов.
- Влияние на уравнения pСКФ и дозировку препаратов.

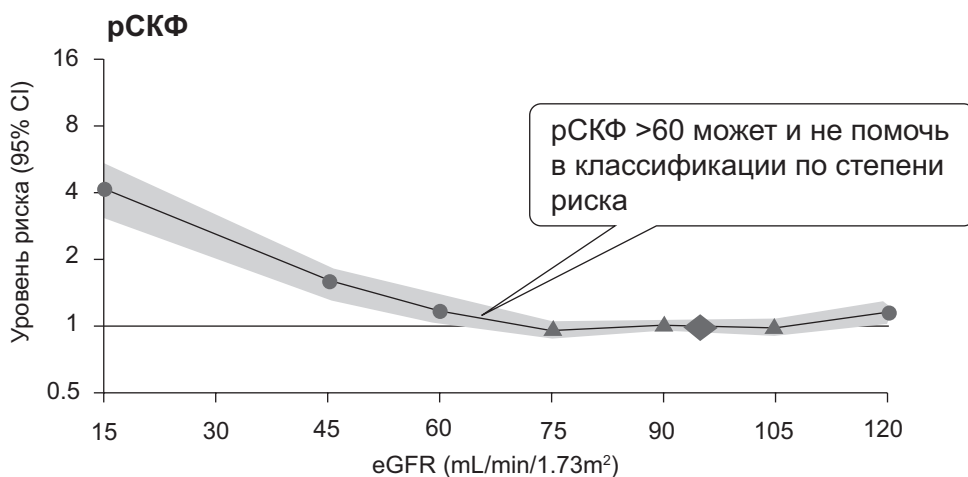
Каково расчетное уравнение для взрослых?

- Cockcroft и Gault (1976)

Неизвестна прослеживаемость калибровки креатининового метода. Он оценивает клиренс креатинина. По сравнению со стандартизированными креатининовыми методами значения слишком высоки.

Общая смертность по всем причинам (осложнения)

Общая популяция; 21 когорта; N = 1,2 млн



KDIGO 2009. Lancet 2010; 375: 2073–81

Рис. 2. Общая смертность по всем причинам

- MDRD (1999, 2007 для IDMS калибровки)
 - Недооценка СКФ при повышенных значениях;
 - Не рекомендуется сообщать значения рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м²;
 - СКD-EPI (2009 для калибровки по IDMS) (рис. 3, 4);
 - Более точен по сравнению с измеряемым СКФ при значениях свыше 60 мл/мин/1,73 м²;
 - Сравнимы в разных исследованиях и подгруппах (возраст, пол, раса, диабет, трансплантация, индекс массы тела);
 - Неточность измерений креатинина ограничивает их верхний предел.

Дозирование препаратов на основе рСКФ

Со стандартизацией по креатинину:

- Оценки СКФ будут менее вариабельными;
- Значения креатинина будут ниже;
- Риск избыточной дозы препарата, основанной на старых расчетных уравнениях.

Сравнение решений по дозированию препаратов

Дозу определяли для 15 препаратов у 5504 больных, которым измеряли СКФ, в сравнении с рСКФ со стандартизацией по креатинину:

- 88% согласие по уравнению MDRD;
- 85% согласие по Cockcroft–Gault ($P < 0,001$);
- 89% согласие по дозе препарата между расчетом по MDRD и Cockcroft–Gault.

В результате сравнения не отмечено различий в дозировке для большинства препаратов и большинства

больных на основании расчетов по MDRD или Cockcroft–Gault.

В значение дозы обычно вносится поправка при значениях СКФ < 60 мл/мин.

Худшая степень совпадения в тех случаях, когда доза основывается на более узком интервале СКФ.

Подход к дозировке препаратов, предложенный NKDEP

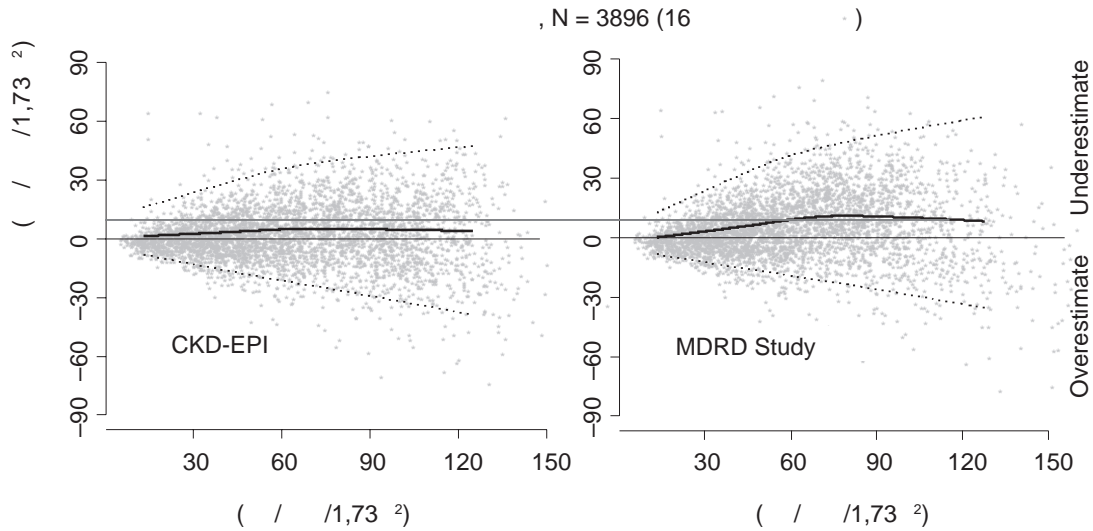
- Для дозирования препаратов применяются методы MDRD, СКD-EPI или Cockcroft–Gault;
- При использовании рСКФ, рассчитанной на 1,73 м² у очень крупных или небольших пациентов, надо сделать поправку на площадь поверхности тела (ППТ), чтобы получить значения рСКФ в единицах мл/мин;
- Используйте измеренный клиренс креатинина или измеренную СКФ:
 - Для препаратов с узким терапевтическим или токсическим индексом;
 - Когда уравнения не дают одинаковые значения дозы;
 - Когда любая оценка почечной функции, основанная на определении креатинина, может оказаться неточной.

<http://nkdep.nih.gov/resources/CKD-drug-dosing.shtml#suggested-approach>

Дозирование препаратов для детей

У детей — более низкие концентрации креатинина. Большее относительное влияние:

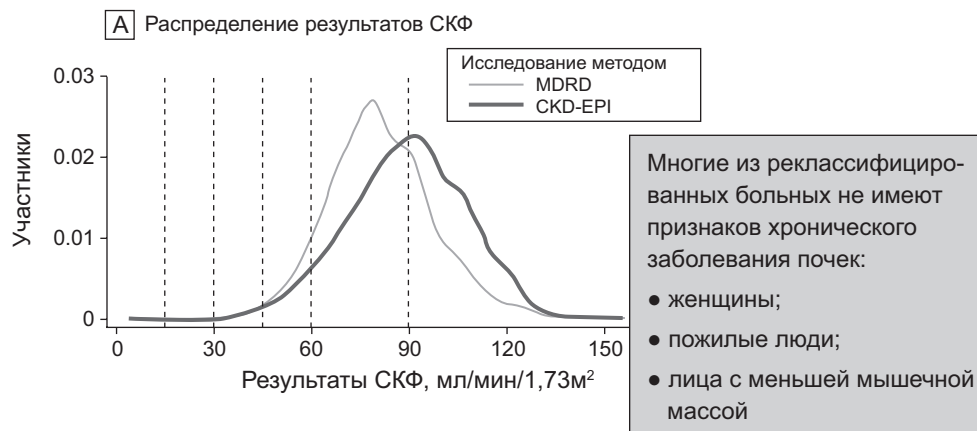
Сравнение СКД-EPI и MDRD



Levey et al. Ann. Intern. Med. 2009; 150: 604–612.

Рис. 3. Сравнение СКД-EPI и MDRD

СКД-EPI ведет к сдвигу рСКФ в область повышенных значений



CKD Prognosis Concorcium. JAMA, 2012; 307: 1941–51

Рис. 4. Сдвиг рСКФ в область повышенных значений при использовании СКД-EPI

- Неправильных измерений и погрешностей;
- Более низкие концентрации белка приводят к негативным ошибкам (завышенные значения (рСКФ) по некоторым методам Jaffe).

Может потребоваться измеренный клиренс креатинина или измеренная СКФ.

Прослеживаемость калибровки по IDMS не повлияет на эффекты ряда веществ, мешающих анализу лекарственных препаратов и эндогенных веществ (например, белка, глюкозы, факторов кетоацидоза, билирубина, гемоглобина).

Креатинин

- Обычные интерферирующие вещества влияют на результаты, полученные по способу Jaffe и энзиматическими методами;
- Интерферирующие вещества по-разному влияют на различные типы применяемых методов (Jaffe или энзиматических);
- Неточность измерений и прослеживаемости калибровки является важным фактором надежности рСКФ;

- Имеются физиологические ограничения для использования креатинина в качестве биомаркера болезни почек.

Цистатин С

- Это — белок с молекулярной массой 13 кД, продуцируемый всеми ядродержащими клетками на постоянном уровне;
- Минимальная зависимость от мышечной массы и питания;
- Независимость от возраста от 1 до 55 лет;
- Превосходный маркер для оценки СКФ.

Цистатин С также прогнозирует риск независимо от почечной функции

- Сердечно-сосудистые заболевания,
- Курение,
- Ожирение,
- Системное воспаление малой степени,
- Гипертиреозидизм легкой степени.

Ограничения цистатина С

Не входит в часто определяемую панель методов. Более дорогое иммунологическое определение. Исторически результаты не были стандартизированы:

- Уравнения рСКФ ограничены методом, использованным для разработки данного уравнения (формулы);
- Не было валидации в больших популяциях.

Стандартизация цистатина С

- Референтный материал ERM-DA 471/IFCC доступен от IRMM в 2011 г.

- Производители методики теперь устанавливают прослеживаемость калибровки для этого нового референтного материала.
- Опубликованы уравнения, основанные на больших популяциях и стандартизованном цистатине С.

Цистатин С, по-видимому, играет роль в оценке СКФ и расчете доз лекарств, в особенности:

- У детей;
- У пожилых лиц;
- При состояниях, для которых не подходит сывороточный креатинин (проблемы с мышечной массой и т. д.);
- Улучшает прогнозирование риска, если рСКФ — в пределах 45–60 мл/мин/1,73 м² и в отсутствие альбуминурии.

Альбумин в моче

Концентрацию альбумина (мг/л) сложно интерпретировать, и ее нельзя приводить изолированно от других данных.

Всегда следует приводить отношение альбумин/креатинин (ACR). В стране или регионе следует единообразно использовать «мг/моль» или «мг/г».

Не требуется сбор 24-часовой мочи. Предпочтителен сбор первого утреннего образца (в некоторых клинических ситуациях может быть непрактичным).

Нынешнее состояние измерений альбумина в моче (совместная рабочая группа NKDEP-IFCC)

- Абсорбция на контейнерах составляет <1%;
- Расхождения между рутинными процедурами — около 40%;

Порог решения по соотношению альбумин : креатинин должен быть различным для мужчин и женщин

N = 218, здоровые взрослые без диабета

Скорость экскреции альбумина

	АЕР, мг/мин	ACR, мг/г	ACR, мг/ммоль
Мужчины	30	17*	1,9*
Женщины	31	25*	2,8*

* Значения в 95%-м интервале

Креатинин в моче у женщин ниже, чем у мужчин

Warram et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 930–7

Рис. 5. Стратификация альбуминурии по полу

- Обычные иммунные тесты, по-видимому, распознают общие молекулярные формы альбумина в моче.

Разработка референтной системы оценки мочевого альбумина

- Альбумин и креатинин в мочевой «матрице» от NIST,
- Первичный референтный материал с мономерным альбумином от NIST,
- Вторичный референтный материал с мономерным альбумином от Японского общества клинической химии,
- Процедуры референтных измерений ID-LC-MS/MS от NIST и клиники Мэйо.

Проблемы интерпретации результатов по оценке альбумина в моче:

- Особенности решений для различных условий сбора материала;
- Постоянно возрастает риск;
- Стратификация по полу (рис. 5).

Болезнь почек: улучшение исходов в глобальном аспекте (KDIGO).

Указания по классификации и менеджменту хронических заболеваний почек

Должны быть обновлены в 2012 г., классификация основана на:

- Причине заболевания почек;
- Уровнях креатинина;
- Альбуминурии.

Выводы

- рСКФ лучше соотносит уровни креатинина с функцией почек. Уровни креатинина не подходят для некоторых клинических состояний.
- Как способ Jaffe, так и энзиматические методы подвержены влиянию интерферирующих веществ.
- Метод с цистатином С, при его стандартизации, будет полезным для тех заболеваний, где оценка по креатинину менее надежна.
- Проводятся мероприятия по стандартизации определения альбумина в моче.
- Классификация хронических заболеваний почек будет основана на причинах заболевания, показателях креатинина и альбумина.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ
КОНСИЛИУМ

ПО ВОПРОСАМ СОТРУДНИЧЕСТВА ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ:

- ПУБЛИКАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ
в научно-практическом журнале
«Клинико-лабораторный консилиум»

Эмануэль Владимир Леонидович

Тел. 8-905-229-60-22,

e-mail: ejvcons@mail.ru

- РЕКЛАМНЫЙ ОТДЕЛ:

Венкович Татьяна Анатольевна

Морозова Ирина Александровна

Тел./ф: (812) 600-22-74,

e-mail: akvatetest@mail.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ КАРДИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ И РЕКЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ: ЦЕНА ВОПРОСА И ЦЕНА ОТВЕТА

В. В. ВЕЛЬКОВ

ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

Резюме. Обзор, посвященный маркерам и алгоритмам реклассификации рисков: 1) сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц без гиперхолестеринемии и 2) неблагоприятных исходов у пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) и не имеющих четких признаков инфаркта миокарда (ИМ) на ЭКГ.

Рассматриваются возможности и ограничения, связанные с применением высокочувствительного измерения С-реактивного белка (hsCRP) и определения массы и активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) для оценки риска ОКС, ИМ и ишемического инсульта у нормолипидических лиц.

Особое внимание уделено алгоритмам высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов для ранней дифференциальной диагностики нестабильной стенокардии и ИМ без элевации ST сегмента.

Кратко рассмотрены вопросы, связанные с возможной реализацией этих новых подходов в практике здравоохранения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый и цереброваскулярный риск, ранняя диагностика, высокочувствительный С-реактивный белок, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, высокочувствительный тропонин, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.

HIGH SENSITIVE CARDIAC MARKERS AND CARDIOVASCULAR RISK RECLASSIFICATION: THE COST OF THE QUESTION AND THE PRICE OF AN ANSWER

V. V. VELKOV

DIAKON Ltd, Pushchino, Moscow region

Summary. Present review is devoted to the markers evaluation and risk reclassification algorithms for following conditions: 1) cardiovascular and cerebrovascular events in persons without hypercholesterinemia, 2) unfavorable outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome without the exact signs of myocardium infarction in ECG.

Possibilities and limitations of high sensitive C-reactive protein (hsCRP), mass and activity of lipoprotein-associated phospholipase 2 measurement for evaluation of acute coronary syndrome, myocardial infarction and ischemic stroke in normolipidemic persons.

Special attention is devoted to the algorithms of high sensitive measurement of cardiac troponins for early differential diagnosis of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation.

In brief the questions related to the use of these approaches in health care system practice are discussed.

Key words: cardiovascular and cerebrovascular risk, early diagnosis, high sensitive C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitive troponin, unstable angina, myocardial infarction.

Данные для корреспонденции:

Вельков Василий Васильевич, к.б.н.,

директор по науке ЗАО «ДИАКОН»,

142290, Московская обл., г. Пушкино, пр. Науки, 5, тел.: (905)501-82-05, e-mail: vvv@diakonlab.ru

Насколько точно можно оценить риск будущих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий? Каковы новые достижения в этой области? Следует ли пересмотреть традиционные представления о факторах сердечно-сосудистых рисков? Какие это будет иметь практические последствия? Для пациентов, для карди-

ологов, для лечебных учреждений, для системы здравоохранения?

Примерно 40–60% окклюзивных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий впервые проявляются сразу как инфаркт миокарда (ИМ) или как внезапная смерть и предшествующих настораживающих

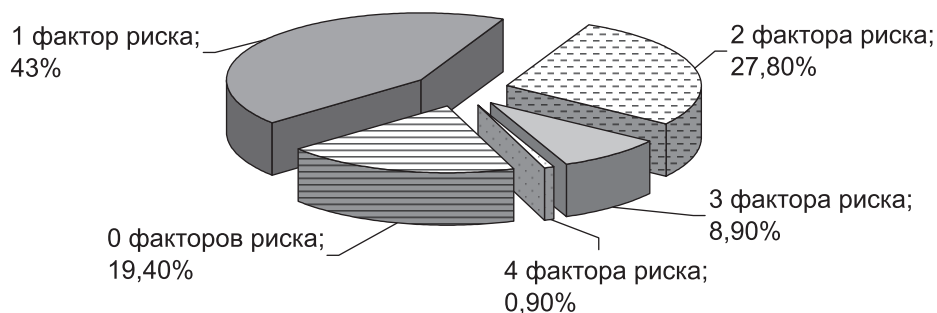


Рис. 1. Наличие традиционных факторов риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет) у 87 869 пациентов с установленными заболеваниями коронарных артерий [9]

симптомов не имеют. Среди всех исследованных пациентов с установленными ССЗ у 62% мужчин и у 42% женщин их первой манифестацией были именно инфаркты и внезапная смерть [1].

Может быть, стресс-тестирование, направленное на выявление стенозов, ограничивающих циркуляцию, поможет в выявлении тех бессимптомных индивидов, которым угрожают острые коронарные события? Однако около 70% таких событий происходят при коронарных повреждениях, или не оказывавших значимого влияния на гемодинамику, или не ограничивавших кровотоков [2].

Некоторый оптимизм в решение проблемы оценки сердечно-сосудистых рисков вселили результаты исследования Framingham Heart Study (или Framingham Risk Study — FRS). Это исследование выявило, что основными факторами, связанными с повышенным десятилетним риском ИМ и кардиальной смерти являются: гипертензия, высокий общий холестерин, низкий уровень ЛПВП, ожирение, сахарный диабет, курение, низкая физическая нагрузка [3–5].

Алгоритм стратификации сердечно-сосудистых рисков у бессимптомных пациентов на основе шкалы FRS был рекомендован (NCEP/ATP III guidelines) как основополагающий принцип назначения превентивной терапии, устанавливающей целевые значения холестерина в зависимости от того, насколько высок риск. Для этого учитываются шесть факторов: возраст, пол, статус курения, уровни общего холестерина и ЛПВП и систолическое давление, и в итоге вычисляется показатель риска сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. Согласно рекомендациям NCEP/ATP III guidelines, риск считается низким, если вероятность указанных событий составляла < 10%, высоким, если > 20%, и промежуточным, если между 10 и 20%. На основе такой стратификации рекомендовались целевые значения снижения холестерина [6]. Автоматический калькулятор для вычисления показателя риска по шкале FRS можно найти в Интернете [7].

Результаты дальнейшего международного исследования INTERHEART уточнили, что у мужчин и у женщин с риском ИМ ассоциированы девять модифицируемых факторов: 1) гипертензия, 2) диабет, 3) низкая

физическая активность, 4) потребление алкоголя, 5) ненормальный липидный профиль, 6) курение в данное время, 7) абдоминальное ожирение, 8) нездоровая диета, 9) негативные психосоциальные стрессы. Именно эти девять факторов риска ответственны за 96% случаев ССЗ у мужчин и за 93% случаев у женщин [8].

Дальнейшие исследования показали, что оптимизм, связанный со шкалой FRS, был несколько преждевременным.

Главный недостаток алгоритмов FRS и рекомендаций NCEP/ATP III — они существенно занижают значения риска.

Согласно шкале FRS, чем больше у индивида факторов риска — тем выше сердечно-сосудистый риск. Но при исследовании 87 869 пациентов с уже установленными заболеваниями коронарных артерий обнаружилось, что 19,4% из них вообще не имеют ни одного из четырех главных факторов риска (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, диабет), 43% имеют только один фактор, 27,8% — два фактора, 8,9% — 3 фактора и только 0,9% — 4 фактора риска [9] (рис. 1).

При наблюдении группы из 498 асимптоматических мужчин и женщин у 312 (63%) лиц были отмечены низкие показатели риска по шкале FRS. Однако среди этой группы у 214 (69%) лиц при неинвазивном имиджинге были обнаружены признаки субклинического атеросклероза: коронарного, в аорте и в каротиде [10].

В другом исследовании оказалось, что у 222 пациентов (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет), поступивших с первым ИМ, в течение 3 лет до инфаркта симптомов ССЗ не было. На основании показателей их риска по шкале FRS и рекомендаций NCEP назначение статинов 75% этих лиц не рекомендовалось [11].

Напомним, что шкалы FRS и RRS в качестве ключевых показателей включают уровни О-ХС и ЛПВП. Насколько надежны эти показатели?

Риск ССЗ при нормальных холестеринах

Примерно 35% случаев ССЗ происходят при О-ХС < 5,17 ммоль/л [12]. А вот результаты большого мета-анализа, включавшего 136 905 пациентов, госпитализиро-

ванных с заболеваниями коронарных артерий, уровни липидов измерялись в течение 24 ч после поступления, только 24% пациентов перед поступлением получали препараты, снижавшие уровни липидов. Как оказалось, большая часть указанных пациентов имели нормальные уровни липидов. Так, 77% пациентов имели ЛПНП < 3,36 ммоль/л, 45,4% имели ЛПВП > 1,03 ммоль/л, 61,8% имели нормальные ТГ (рис. 2) [12].

Таким образом, диагностическому значению маркеров липидной панели можно доверять только тогда, когда они патологические, когда они нормальные — это не свидетельствует о том, что атеросклероза и риска ССЗ нет. Нормальные уровни маркеров липидной панели отрицательного диагностического значения не имеют.

С-реактивный белок и атерогенез

СРБ — это центральный компонент двух типов воспалительных процессов: 1) *острого воспалительного процесса*, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей (например, при ожогах, некрозах злокачественных опухолей, при инфарктах миокарда). В этих случаях концентрация СРБ в сыворотке возрастает в *острофазном воспалительном диапазоне*: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления. Динамика уровней СРБ в этом диапазоне отражает динамику системного воспалительного процесса; 2) *вялотекущего воспалительного процесса*, происходящего в эндотелии, связанного с атерогенезом и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в *высококочувствительном диапазоне*: от 0,05 до 10,0 мг/л. Высококочувствительное измерение СРБ обозначается как hsСРБ (hs — high sensitive — высококочувствительный, англ.) [13].

Именно hsСРБ начинает повышаться в высококочувствительном диапазоне на самых ранних стадиях атерогенеза, когда циркулирующие уровни липидов в норме. Именно он, будучи центральным компонентом неспецифического (врожденного) иммунитета, индуцирует воспалительный процесс в эндотелии. Согласно современным представлениям, в большинстве случаев: 1) атерогенез инициируется окислительным стрессом, связанным с активацией неспецифического иммунитета и образованием активных форм кислорода, в результате чего 2) происходит окислительная модификация ЛПНП и 3) СРБ белок «опознает» окисленный ЛПНП (о-ЛПНП) как «чужеродное» соединение, связывается с ним и инициирует 4) поглощение о-ЛПНП макрофагами, 5) образование (из макрофагов, нагруженных о-ЛПНП) холестеринных бляшек, затем происходят: 6) их дестабилизация и 7) их разрыв, вызывающий тромбоз. Все это сопровождается повышением циркулирующих концентраций hsСРБ в высококочувствительном диапазоне (0,05–10,0 мг/л). Более того, непосредственно в местах атеросклеротических повреждений происходят синтез и секреция hsСРБ, что повышает его локальные концен-

трации гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме, что ведет к: 1) про-атерогенным, 2) про-воспалительным и 3) про-коагуляционным эффектам. «Чем выше hsСРБ — тем глубже дисфункция эндотелия» [14].

Воспаление, идущее в эндотелии, характеризует тяжесть всех стадий развития атеротромбоза и является патофизиологическим механизмом, связывающим образование ранних атеросклеротических повреждений с разрывом бляшки, ведущим к окклюзии и к ИМ [15, 16].

Повышенный hsСРБ выявляет сердечно-сосудистые риски при отсутствии гиперхолестеринемии

Проведены десятки широкомасштабных проспективных исследований, в которых установлено, что у практически здоровых лиц повышенные циркулирующие уровни hsСРБ (мг/л) связаны с повышенными рисками сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. При hsСРБ < 1,0 — риск минимальный, при 1,1–1,9 — низкий, при 2,0–2,9 — умеренный, при 3,0–4,9 — высокий, при > 5,0 — очень высокий, см. обзор [13, 14, 17, 18]. При этом повышенный hsСРБ связан с повышением рисков как ИМ, так и ишемических инсультов [19] (рис. 3).

Все эти результаты привели к тому, что hsСРБ был включен в новый алгоритм оценки сердечно-сосудистых рисков.

hsСРБ реклассифицирует сердечно-сосудистые риски

В 2007 г. для оценки кардиоваскулярных рисков была предложена шкала Reynolds Risk Score (RRS), которая в дополнение к «старым» факторам риска включала и новые: уровни hsСРБ и семейную историю ранних ССЗ (генетическую предрасположенность). По сравнению со шкалой FRS шкала RRS реклассифицирует (повышает или понижает) уровни риска у 30–45% женщин (возраст ≥ 45 лет) и у около 20% мужчин (возраст ≥ 50 лет), у которых, согласно шкале FRS, уровни риска были промежуточными [20–22]. В итоге, шкала RRS рекомендована для практического применения [23].

Текущие правила, сформулированные American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), рекомендуют измерение уровней hsСРП для оценки сердечно-сосудистых рисков

— мужчинам, начиная от 50 лет, и женщинам, начиная от 60 лет, *при условии*:

- что у них нет установленных клинических ССЗ,
- что их ЛПНП < 3,36 ммоль/л (< 130 мг/дл),
- что они не находятся на:
 - липид-снижающей терапии,
 - гормон-снижающей терапии,
 - на терапии иммуносупрессантами,
- что у них нет:
 - хронических заболеваний почек,

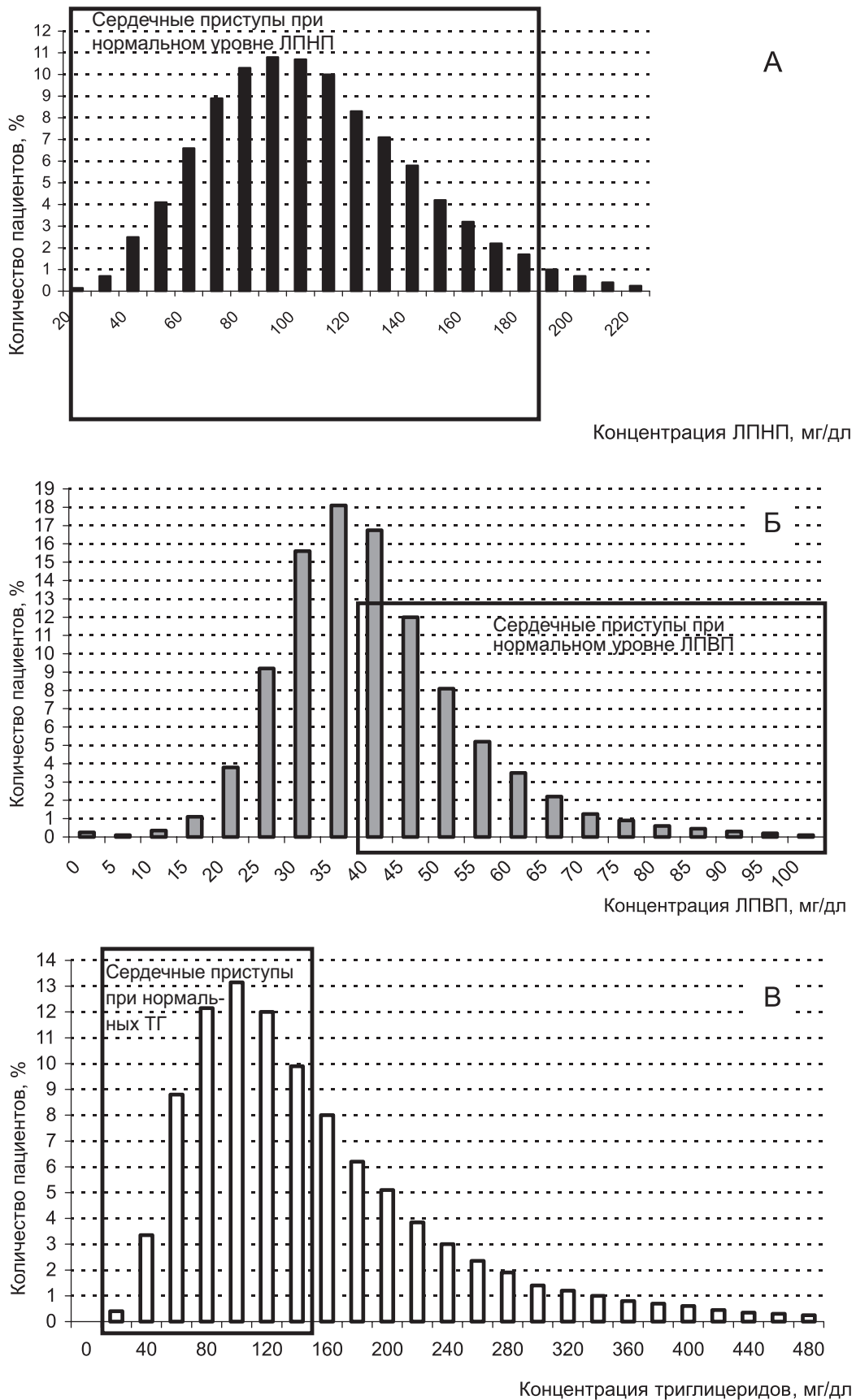


Рис. 2. Уровни ЛПНП (А), ЛПВП (Б) и триглицеридов (В) у 136 905 пациентов, госпитализированных с заболеваниями коронарных артерий [12]

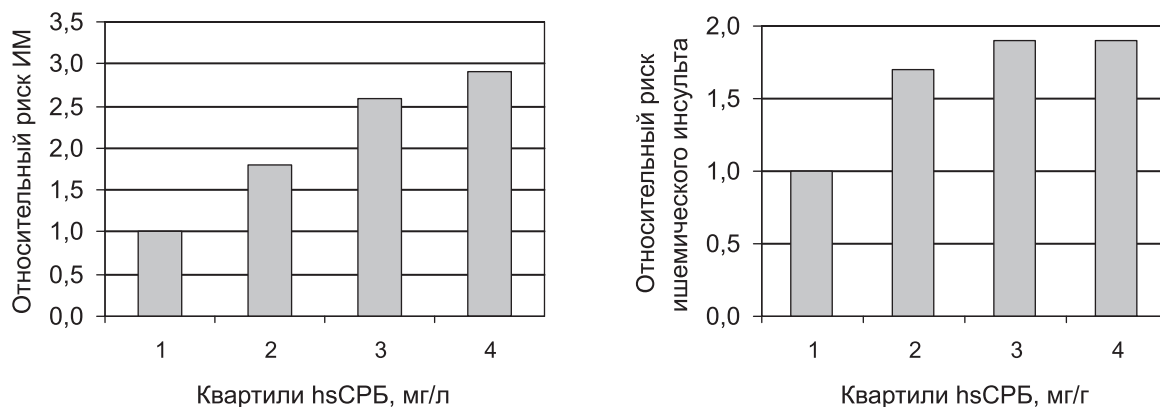


Рис. 3. Уровни hsCRP (мг/л, квартиль 1: <0,55; квартиль 2: 0,56–1,14; квартиль 3: 1,15–2,10; квартиль 4: >2,11) и относительный риск ИМ и ишемических инсультов у нормолипидемических индивидов [19]

- сахарного диабета,
- тяжелых воспалительных процессов,
- что им не противопоказаны статины [24].

Итак, если у нормолипидемических лиц повышенный уровень ≥ 2 мг/л hsCRP действительно свидетельствует о ранних стадиях развития ССЗ, не является ли это показанием для назначения профилактической терапии?

Повышенный hsCRP — основание назначения терапии для первичной профилактики

Как оказалось, статины снижают уровни hsCRP независимо от их влияния на уровни липидов. Означает ли это, что статины могут снизить исходно повышенные уровни hsCRP у лиц с нормальными уровнями холестерина? 5742 пациента в течение 5 лет с целью первичной профилактики ОКС получали ловастатин, который в итоге снизил уровни hsCRP на 14,8%, притом независимо от изменения уровней липидов. Авторы сделали вывод, что «терапия статинами может быть эффективной для первичной профилактики коронарных событий у лиц с относительно низкими уровнями липидов, но с повышенным уровнем СРБ» [25].

В большом, плацебо-контролируемом и рандомизированном исследовании Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) в течение четырех лет наблюдались лица, не имевшие ни известных ССЗ, ни повышенных уровней ЛПНП [26, 27]. Исследование показало, что лица с ЛПНП $< 3,36$ ммоль/л и СРБ ≥ 2 мг/л имели риск ССЗ, составляющий 11% (в течение 6,9 года, повышающийся на 1,57% в год).

Наибольший риск имели лица с одновременно повышенным hsCRP ≥ 2 мг/л и ЛПНП $> 3,36$ ммоль/л. В целом, авторы заключили: «на основании результатов исследования JUPITER уровень СРБ ≥ 2 мг/л может применяться для решения начать терапию розувастатином с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у мужчин старше 50 лет и у женщин старше 60 лет,

которые имеют один дополнительный фактор риска и не имеют манифестируемой гиперлипидемии» [28].

Насколько эффективной будет такая превентивная терапия? В течение четырех лет наблюдались 17 802 практически здоровых лица, исходный уровень их ЛПНП в среднем составлял 2,72 ммоль/л, а концентрация — hsCRP $> 2,0$ мг/л. Половина данной когорты получала розувастатин (20 мг в день), контрольная группа — плацебо. У получавших розувастатин снизились на 54% количество ИМ, на 48% — количество инсультов, на 46% — необходимость реваскуляризации артерий, на 43% — тромбоз эмболия вен, на 20% — смертность от всех причин.

А при более низком исходном уровне ЛПНП будет ли повышенный hsCRP показанием для терапии статинами? Для ответа на этот вопрос в другом наблюдении участвовало 15 548 практически здоровых лиц, исходный средний уровень их ЛПНП был $\geq 1,8$ ммоль/л, а hsCRP ≥ 2 мг/л. Розувастатин снижал количество сосудистых событий на 55%.

Более того, в группе с исходным ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и hsCRP < 2 мг/л розувастатин снижал количество сосудистых событий на 62% [29].

hsCRP — показатель риска фибрилляции предсердий

В рамках исследования JUPITER параллельно было обнаружено, что СРБ ≥ 2 мг/л при ЛПНП $> 3,36$ ммоль/л связан также и с риском фибрилляции предсердий. Среди 17 120 лиц, не имевших ранее эпизодов аритмии, повышение исходного уровня hsCRP на одну терциль было связано с повышением риска развития фибрилляции предсердий на 36%. Розувастатин снижал этот риск на 37% [30].

Но что понижают статины при снижении кардиоваскулярного риска у бессимптомных нормолипидемических пациентов? И без того низкие уровни ЛПНП или повышенный hsCRP? Как оказалось, при терапии статинами за один год ЛПНП снижается с 2,8 до 1,4 ммоль/л (на 50%), hsCRP с 4,3 до 2,2 мг/л (на 37%), триглицериды на 17%, а уровни ЛПВП повысились на 4% [26].

Снижение hsCRP снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХПН

В рамках проекта JUPITER в течение двух лет наблюдали 3267 пациентов без гиперлипидемии (ЛПНП < 3,36 ммоль/л), без известных ССЗ, но с ХПН умеренной тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), с hsCRP ≥ 2 мг/л. Согласно шкале RRS, у пациентов с ХПН риск сердечно-сосудистых событий составлял 1,54. Розувастатин снижал риски ИМ, инсульта, продолжительность госпитализации с нестабильной стенокардией, риск реваскуляризации артерий и риск сердечно-сосудистой летальности на 45%, а также смертность от всех причин на 44%. Снижение уровней hsCRP и ЛПНП было одинаковым в группе с ХПН и в группе без таковой (14 528 индивидов). Существенно, что за 12 месяцев медианное значение СКФ улучшилось незначительно. Таким образом, «розувастатин снижает риск первых сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин у мужчин и женщин с ЛПНП < 3,36 ммоль/л, повышенным hsCRP и умеренной ХПН» [31].

Повышенный hsCRP — основание для назначения терапии для профилактики повторных кардиоваскулярных событий

Наблюдали 3745 пациентов с ОКС, получавших по 80 мг аторвастатина или по 40 мг парвастатина. Уровень сердечно-сосудистого риска оценивался как количество ИМ или летальных исходов на 100 человек в год. Показано, что у пациентов с достигнутыми низкими уровнями ЛПНП < 1,8 ммоль/л риск был снижен (2,7 против 4,0) по сравнению с теми, у которых уровни ЛПНП были выше.

Практически идентичные результаты были получены и у тех пациентов, которые после терапии статинами имели уровни hsCRP < 2,0 мг/л, по сравнению с теми, которые имели уровни hsCRP > 2,0 мг/л; при этом риски составляли 2,8 против 3,9 соответственно. Среди пациентов с уровнями ЛПНП > 1,8 ммоль/л и hsCRP > 2,0 мг/л риск неблагоприятных исходов составлял 4,6, а у пациентов с hsCRP < 2,0 мг/л — 3,2. У пациентов с ЛПНП < 1,8 ммоль/л кардиоваскулярный риск составлял 3,1 (при hsCRP > 2,0 мг/л) против 2,4 (при hsCRP < 2,0 мг/л). Пациенты, у которых после терапии были достигнуты уровни ЛПНП < 1,8 ммоль/л и уровни hsCRP < 1,0 мг/л, имели самый низкий риск, составлявший 1,9. Авторы заключили, что «пациенты, у которых после терапии статинами уровни hsCRP были низкими, имели лучшие клинические исходы, чем пациенты с повышенными уровнями hsCRP, и притом вне зависимости от достигнутых уровней ЛПНП». Сделан вывод, что «стратегии, направленные на снижение сердечно-сосудистого риска с помощью статинов, должны включать мониторинг hsCRP точно также, как и мониторинг холестерина» [32].

Снижение hsCRP связано с понижением риска цереброваскулярных событий независимо от уровней ЛПНП

В исследовании PROVE IT-TIMI наблюдались 4162 пациента с ОКС, которые в течение 24 месяцев получали аторвастатин, по 40 («группа 40») или 80 мг («группа 80») в день. В течение наблюдения цереброваскулярные события произошли у 1,9% в «группе 80» и у 2,1% в «группе 40». Уровни компонентов липидного профиля у пациентов, перенесших цереброваскулярные события, и у пациентов, не имевших их, не отличались. Однако у пациентов, перенесших указанные события и таковых не имевших, уровни hsCRP на тридцатый день и через 4 месяца составляли 2,7 против 1,9 мг/л и 2,4 против 1,7 мг/л соответственно. Уровни hsCRP на тридцатый день были предиктором цереброваскулярных событий (после поправок на возраст, на развитие фибрилляции предсердий, на диабет и на предшествовавшие ССЗ). Авторы полагают, что «достижение целевых уровней ЛПНП не влияет на риск цереброваскулярных событий; в противоположность этому снижение уровня hsCRP снижает риск инсульта или транзиторных ишемических атак, что еще раз указывает на связь воспаления и цереброваскулярных событий» [33].

Итак, у нормолипидемических лиц hsCRP ≥ 2 мг/л — основание для назначения профилактической терапии. И что, всем им следует назначать статины?

Сколько лиц, не имеющих гиперлипидемии, имеют повышенный hsCRP?

Согласно исследованию, проведенному в США в 1999–2000 гг., от 28,8% до 35,3% взрослых лиц (12 млн) имели уровни hsCRP > 3 мг/л. Исключение из анализа лиц с установленными ССЗ и СД и с СРБ > 10 мг/л снизило этот показатель до 23,1–27,1% [34].

Исследование NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey), проведенное в 1999–2004 гг., показало, что количество нормолипидемических (ЛПНП < 3,4 ммоль/л) мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет насчитывает: а) с hsCRP < 2,0 мг/л — 6,2 млн, б) с hsCRP 2,0–3,0 мг/л — 2,4 млн, в) с hsCRP > 3,0 мг/л — 4,1 млн.

Количество нормолипидемических мужчин и женщин старше 20 лет составляет: а) с hsCRP < 2,0 мг/л — 47,6 млн, б) с hsCRP 2,0–3,0 мг/л — 11,7 млн, в) с hsCRP > 3,0 мг/л — 24,9 млн. В целом, согласно исследованию NHANES в 2008–2009 гг., в США насчитывалось 37 млн лиц старше 20 лет, у которых нет установленных ССЗ, уровни ЛПНП < 3,36 ммоль/л, а уровни hsCRP > 2,0 мг/л.

Итак, согласно текущим рекомендациям JUPITER, в США количество лиц, для которых может быть рекомендована превентивная терапия статинами, составляет: мужчин от 60 лет и старше — 3,9 млн, женщин от 60 лет и старше — 2,6 млн, итого — 6,5 млн [35].

Значение NNT для пятилетней профилактики ССЗ с помощью розувастатина, согласно результатом исследования JUPITER, составляет 25 [26].

Напомним, что NNT (number need to treat) — это (среднестатистическое) количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (добиться положительного исхода для одного пациента) по сравнению с контрольной группой (к которой обычно применяется плацебо). Исходя из числа 6,5 млн лиц, которым может быть рекомендована такая профилактика, количество предотвращенных коронарных событий может составить 260 000 в течение 5 лет [35]. Следует ли всем этим 6,5 млн действительно назначать розувастатин? Проблема весьма оживленно обсуждается как в академических изданиях [36–41], так и в СМИ. Вот, например, что пишет влиятельная газета New York Times: «с благословения правительства фармацевтический гигант расширит рынок своего лекарственного холестерина препарата крестор (коммерческое название розувастатина. — прим. авт.) на новую категорию потребителей за счет назначения этого препарата миллионам людей, у которых нет проблем с холестерином. В этой стране критериям такого назначения статинов соответствует 6,5 млн лиц, не имеющих проблем с холестерином, ни признаков проблем с сердцем. Это в дополнение к 80 млн, которые уже соответствуют текущим правилам терапии холестерина и половина которых сейчас принимает статины» [42]. Отметим, что исследование JUPITER финансировалось биофармацевтической компанией «AstraZeneca», производящей розувастатин [26], а научный руководитель этого проекта д-р Paul M. Ridker — один из авторов патентов на использование hsCRP для оценки сердечно-сосудистых рисков [43].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 — ЛП-ФЛА2

ЛП-ФЛА2 — фермент, продуцируемый воспалительными клетками миелоидного происхождения. В норме ЛП-ФЛА2 циркулирует в комплексе с ЛПНП. При проникновении такого комплекса в эндотелий и оксидативном стрессе происходит окисление всех компонентов ЛПНП, в частности, их фосфолипидной оболочки, в результате чего образуются окисленные фосфолипиды (о-ФЛ), которые накапливаются в местах атеросклеротических повреждений, в которых, в свою очередь, индуцируется воспалительный процесс. После инфильтрации макрофагов в места таких атеросклеротических повреждений они начинают сами синтезировать ЛП-ФЛА2,

функция которой — гидролиз о-ФЛ. Синтезируемая в бляшках de novo ЛП-ФЛА2 секретируется в кровотоке в количествах, пропорциональных степени прогрессирования бляшки и ее дестабилизации, связанной с уменьшением толщины ее фиброзной шляпки. В результате гидролиза о-ФЛ, осуществляемого ЛП-ФЛА2, образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (о-ЖК), которые, в свою очередь, являются молекулами адгезии моноцитов и тем самым стимулируют провоспалительный процесс в эндотелии. В целом, синтез ЛП-ФЛА2 внутри бляшек связан с накоплением в них окисленных липидов, с некрозом, с инфильтрацией лейкоцитов, с кальцификацией коронарных артерий. ЛП-ФЛА2 активно продуцируется как макрофагами, так и пенящими клетками, находящимися внутри уязвимых бляшек. Таким образом, ЛП-ФЛА2 — не только маркер воспалительного прогрессирования и дестабилизации бляшки, но и активный их участник — фактор патогенеза, см. обзоры [44–46].

Естественно, что основные проспективные исследования предиктивных характеристик ЛП-ФЛА2 касались в первую очередь «нормолипидемических» лиц [47–52]. Согласно большинству проспективных исследований, уровни ЛП-ФЛА2 < 200 нг/мл связаны с низким риском, а уровни > 235 нг/мл — с высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [53, 54].

Полагается, что уровень ЛП-ФЛА2 > 200 нг/мл может быть показателем риска разрыва уязвимых бляшек, что пригодно для стратификации пациентов именно по этому параметру [55].

Особо отметим, что при гипертензии риски, связанные с повышенной ЛП-ФЛА2, дополнительно возрастают (рис. 4) [56].

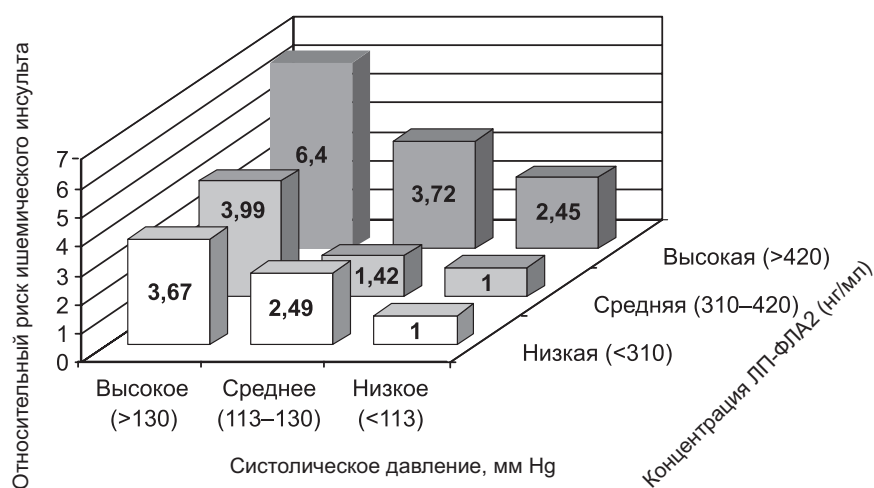


Рис. 4. Относительный риск ишемического инсульта в зависимости от массы циркулирующей ЛП-ФЛА2 и уровня систолического давления (мм Hg) [56]

Согласно мета-анализу результатов 32 проспективных исследований, ЛП-ФЛА2 действительно является независимым маркером ССЗ и ишемического инсульта у нормолипидемических индивидов [52].

Отметим, что еще в 2005 г. тест для измерения массы ЛП-ФЛА2 был зарегистрирован US Food and Drug Administration (FDA) как рекомендуемый для оценки риска ССЗ и, в особенности, риска ишемического инсульта [57].

Повышенная ЛП-ФЛА2 и риск ишемического инсульта

После проспективного наблюдения 476 пациентов статистический анализ показал, что именно ЛП-ФЛА2, но не hsCRP является независимым предиктором первого ишемического инсульта, а у пациентов, уже перенесших таковой, — предиктором повторных неврологических событий [58].

Действительно, в уязвимых каротидных бляшках обнаруживается особенно высокий локальный синтез ЛП-ФЛА2. Это было обнаружено при наблюдении 167 пациентов, перенесших каротидную эндартериектомию [59, 60]. Это еще раз свидетельствует о том, что «ЛП-ФЛА2 может быть предиктором неврологического риска и стеноза каротиды для тех бессимптомных пациентов, для которых традиционные показания для хирургического вмешательства неопределенны» [61].

Весьма показательны в этом отношении результаты исследования, проведенного в рамках проекта ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). В течение пяти лет наблюдались 949 мужчин и женщин с установленными ССЗ, контрольная группа — 12762 индивида. Измерялись уровни hsCRP и ЛП-ФЛА2. По отношению к риску ишемического инсульта предикторные характеристики ROC AUC были следующими: шкала FRS — 0,732; [FRS + hsCRP] — 0,743; [FRS + hsCRP + ЛП-ФЛА2] — 0,752.

Согласно шкале FRS, стратификация пациентов по уровням риска ишемического инсульта была следующей: группа А: 88% лиц — низкий риск (<2%); группа Б: 11% — промежуточный риск — (от 2% до 5%); группа В: 3% — высокий риск (>5%). Уровни hsCRP и ЛП-ФЛА2 реклассифицировали 4% лиц из группы А, 39% из группы Б и 34% из группы В. Авторы считают, что «ЛП-ФЛА2 и hsCRP могут быть полезными для реклассификации индивидов, имеющих, согласно традиционным факторам риска, промежуточный уровень риска ишемического инсульта» [51].

Особенно эффективным для оценки риска ишемического инсульта у нормолипидемических лиц было сочетанное измерение ЛП-ФЛА2 и hsCRP. Если повышены оба маркера — риск возрастает почти в 11 раз [62] (рис. 5).

В итоге группа экспертов (US consensus group, the National Lipid Association) рекомендовала измерение массы ЛП-ФЛА2 для оценки риска развития ССЗ

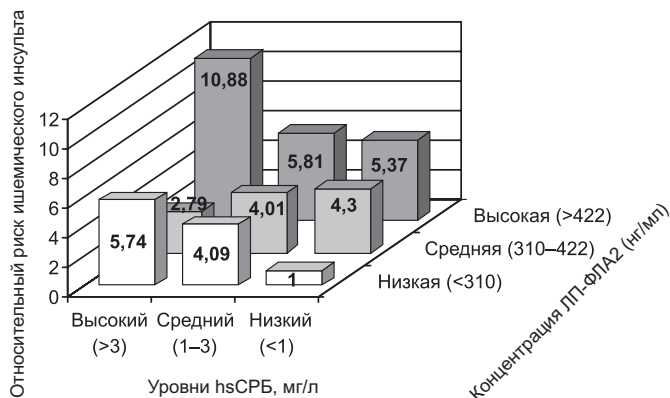


Рис. 5. Относительный риск ишемического инсульта у лиц с ЛПНП < 3,36 ммоль/л в зависимости от уровней ЛП-ФЛА2 (нг/мл, справа) и hsCRP (мг/л) [62]

у нормолипидемических лиц с ЛПНП < 3,36 ммоль/л [55, 63].

Эта рекомендация должна применяться в ситуациях, когда стандартный метод оценки этих рисков (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program guidelines) [64] не позволяет принять определенное и однозначное решение. В общем, ЛП-ФЛА2 может наилучшим образом служить для уточнения оценки риска у лиц с промежуточным уровнем сердечно-сосудистого риска (Class IIb) [24].

Алгоритм реклассификации сердечно-сосудистых рисков у нормолипидемических лиц (с помощью hsCRP) и у лиц с промежуточным уровнем риска (с помощью ЛП-ФЛА2) и, в зависимости от этого, уточнение целевых показателей ЛПНП представлены на рисунке 6.

Добавим, что в опубликованных в 2012 г. результатах исследования NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) показано, что у асимптоматических пациентов с нестабильными бляшками медикаментозные уровни ЛП-ФЛА2 составляли 226,8 нг/мл против 206,9 нг/мл у пациентов со стабильными бляшками. Авторы полагают, что «циркулирующая ЛП-ФЛА2 повышена у пациентов с тяжелым стенозом каротиды и с нестабильными каротидными бляшками. ЛП-ФЛА2 может быть релевантным биомаркером, указывающим на целесообразность проведения инвазивной терапии у пациентов с заболеванием каротидной артерии» [67].

Итак, факт, что ЛП-ФЛА2 это не только маркер, но и фактор развития сердечно-сосудистых и кардиоваскулярных патологий, считается четко установленным. Если это так, то какой терапевтический эффект будут оказывать ее ингибиторы?

Снижение ЛП-ФЛА2 — возможная цель терапии

Показано, что на уровни ЛП-ФЛА2 непрямым образом влияют статины, ниацин, фенофибраты, омега-3-жирные кислоты и ezetimibe [68, 69]. Эффективность таких специально синтезированных специфических ингиби-

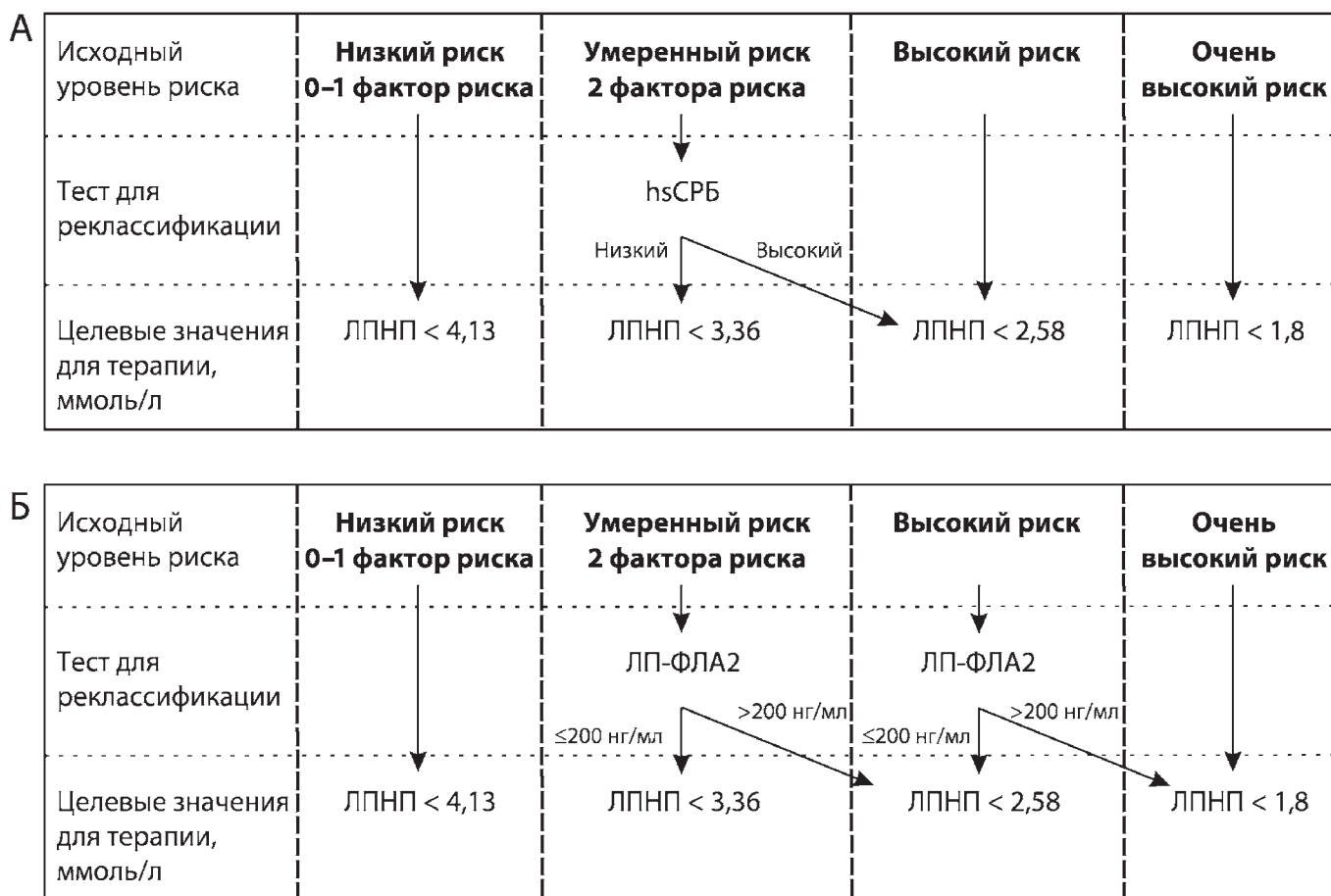


Рис. 6. Реклассификация сердечно-сосудистых рисков и изменение целевых показателей ЛПНП с помощью: А – измерения уровней hsCRP [62, 65, 66] и Б – ЛП-ФЛА2 [55, 63]

торов ЛП-ФЛА2, как darapladib [70, 71] и dalcetrapib [72] как препаратов, снижающих риск ССЗ и инсультов, проходит клинические испытания [73]. Недавно в рамках исследования JUPITER при наблюдении 17 802 нормолипидемических лиц показано, что энзиматическая активность ЛП-ФЛА2 в большей степени, чем ее масса, положительно связана с риском сердечно-сосудистых событий. При этом розувастатин снижал массу ЛП-ФЛА2 на 33,8% и ее активность на 33,2%, масса ЛПНП снижалась на 48,7% [74].

Итак, для реклассификации сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисков у нормолипидемических лиц рекомендуются высокочувствительное измерение СРБ и определение уровней ЛП-ФЛА2. Однако впечатляющие результаты достигнуты и в области реклассификации рисков у пациентов, поступающих с признаками ОКС и ИМ.

Высокочувствительные кардиальные тропонины – hscTn – новый этап в кардиологии

Чувствительность и специфичность диагностических тестов предполагает, что нормальный уровень анализата должен соответствовать таковому при 99-й перцентили. 99-я перцентиль – это концентрация ана-

лита, при которой 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования и только 1 из 100 может иметь ложноположительный результат.

Универсальное определение ИМ устанавливает как один из его главных диагностических критериев «...повышение и/или снижение кардиальных тропонинов, по крайней мере, выше одного значения уровня, **характерного для 99-й перцентили здоровой популяции**» [75]. Однако «обычные» тропониновые тесты из-за низкой чувствительности у здоровых лиц тропонин достоверно не определяют. hs-cTn тесты определяют уровни тропонинов от 1,0 нг/л (0,001 нг/мл) и находящиеся *ниже* значения, соответствующего 99-й перцентили, CV < 10%. В итоге циркулирующие кардиальные тропонины обнаруживаются почти у всех здоровых людей [76–81]. В целом, достаточно многочисленными исследованиями показано, что:

- 1) *нормальные* уровни кардиальных тропонинов составляют 2–5 нг/л (0,002–0,005 нг/мл),
- 2) верхний референтный уровень (99-я перцентиль) для конкретного диагностического набора и его платформы зависит от производителя и имеет собственное значение;

3) уровни hs-cTn должны интерпретироваться как *количественные* переменные, терминов «тропонин-отрицательный» и «тропонин-положительный» следует избегать;

4) в общей популяции значения hs-cTn тестов, слегка превышающие пограничный уровень, выявляют лиц с повышенным риском *структурных* заболеваний миокарда и риском смертности от всех причин;

5) короткий период ишемии, не связанный с явным ИМ, вызывает высвобождение в кровоток небольшого количества hs-cTn;

6) при стабильных заболеваниях коронарных артерий повышенные уровни hs-cTn связаны с риском кардиоваскулярной смерти и сердечной недостаточности, но не с риском ИМ;

7) у пациентов с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) hs-cTn — это ранний маркер ИМ, который, по сравнению с «обычными» cTn тестами, выявляет большее количество пациентов с диагнозом ИМ Б ST (ИМ без элевации ST сегмента) и является независимым предиктором неблагоприятных исходов;

8) динамика уровней hs-cTn (повышение, постоянство, снижение концентрации в крови) дифференцирует острый некроз кардиомиоцитов от их хронического повреждения;

9) с помощью серийного измерения hs-cTn диагноз ИМ можно исключить уже в первые часы после поступления;

10) повышенные уровни hs-cTn могут быть связаны и с неишемическими причинами, которые следует устанавливать;

11) вне зависимости от того, вызвано ли повышение hs-cTn ишемическими или другими причинами, во всех случаях повышенный hs-cTn — это предиктор неблагоприятных исходов, включающих: повторные ОКС, фатальные и не фатальные ИМ и смертность от всех причин [76–81].

Серийные измерения hs-cTn повышают специфичность

Если повышенный при первом измерении уровень hs-cTn вызван: а) стабильными заболеваниями коронарных артерий; б) хронической сердечной недостаточностью; в) нестабильной стенокардией; г) неишемическими и другими некардиальными причинами, то при измерении через 3–6 ч уровни hs-cTn повышаться *не* должны.

Последовательное повышение уровня hs-cTn (выше пограничного) при серийных измерениях *четко указывает на развитие ИМ* [82].

В целом, «...как для лабораторий, так и для клиницистов критичным является следующее положение: конкретные абсолютные значения дельты, полученные с помощью теста Roche hs-cTnT, нельзя прямым образом использовать в лаборатории, которая измеряет hs-cTn с помощью другого теста, как при использовании платформы того же самого производителя, так и другого.

Важно знать, что каждый конкретный hs-cTn тест нуждается в специальном определении именно его абсолютных и относительных значений дельты» [82].

Считается, что для каждого теста абсолютные и/или относительные значения дельты должны быть определены в интервалах 0–3 ч, 3–6 ч и 0–6 ч. Это должно сократить время, необходимое для исключения ОИМ, с 6 ч до 3 [83].

Основная клиническая ценность hs-cTn тестов

В общем, клиническая ценность hs-cTn тестов включает их измерение:

а) для выявления в общей популяции лиц с субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями,

б) для оценки неблагоприятных исходов при стабильных заболеваниях коронарных артерий,

в) при поступлении пациентов с признаками ОКС и без признаков ИМ с элевацией ST сегмента [76–81].

Особо подчеркнем, что риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT, присутствует на всем спектре тяжести ОКС, а также при состояниях, не связанных с кардиальными причинами [84]. Таким образом, учитывая, что повышенные уровни hs-cTn — предиктор неблагоприятных исходов *при любых этиологиях*, диагностическая ценность hs-cTn может включать и такие патологические состояния, как ХПН и ОПН, сепсис, легочная эмболия, контузии, химиотерпия, тяжелые физические нагрузки (спортивная и военная медицина) и др. состояния, при которых повышаются уровни тропонинов.

Главная клиническая ценность hs-cTn тестов — это значительное повышение эффективности диагностики при поступлении пациентов с клинической картиной, характерной для ОКС, при отсутствии признаков ИМ ST на ЭКГ и с cTnI > 100 нг/л (0,1 нг/мл).

Для пациентов с указанными характеристиками hs-cTn — *ранний маркер развития ИМ*, который, по сравнению со «стандартным» тропониновым тестом, в течение 3–6 ч:

- исключает диагноз ИМ с вероятностью 100%;
- устанавливает диагноз ИМ Б ST с вероятностью 95% и, в целом,
- выявляет большее количество пациентов с ИМ Б ST, чем обычные cTn тесты.

К чему на практике может привести снижение диагностического уровня hscTnI для выявления ИМ?

В первой фазе сравнительно большого проспективного исследования (1 февраля–31 июля 2008 г.) наблюдали 1038 пациентов, поступивших с признаками ОКС в Королевский госпиталь Эдинбурга (Royal Infirmary of Edinburgh), Великобритания. Диагностический уровень cTnI для выявления миокардиального некроза составлял 0,20 нг/мл. Этот уровень полагали «ИМ положительным», о чем и сообщали кардиологу.

Во второй фазе (1 февраля 2009–31 июля 2009 г.) применяли hscTnI-тест, 99-я перцентиль — 0,012 нг/мл.

Наблюдались 1054 пациента. Диагностический уровень hs-cTnI для выявления миокардиального некроза составлял 0,05 нг/мл. Этот уровень считали «ИМ-положительным» и сообщали кардиологу.

Согласно исходным уровням hs-cTnI все пациенты были разделены на три группы: 1) < 0,05; 2) 0,05–0,19 и 3) ≥ 0,20 нг/мл. В течение одного года фиксировались: повторные ИМ, кардиоваскулярная смерть.

В первой фазе исследования (диагностический уровень – 0,2 нг/л) повторные ИМ или смерть были зафиксированы:

- 1) у 7% пациентов с cTnI < 0,05;
- 2) у 39% пациентов с cTnI от 0,05 до 0,19;
- 3) у 24% пациентов с cTnI > 0,20 нг/мл.

Во второй фазе (диагностический уровень – 0,05 нг/л) ИМ или смерть были зафиксированы:

- 1) у 5% пациентов с hs-cTnI < 0,05;
- 2) у 21% пациентов с hs-cTnI от 0,05–0,19,
- 3) у 24% пациентов с hs-cTnI > 0,20 (рис. 8).

Наибольший положительный клинический эффект понижения диагностического уровня hs-cTnI, выразившийся в снижении повторных ИМ и смертности с 39% до 21%, отмечен для пациентов с уровнями cTnI, которые ранее считались ниже диагностических (рис. 7) [85].

Авторы полагают, что «применение hs-cTnI для пациентов с подозрением на ОКС повышает количество диагнозов ИМ и выявляет пациентов с высоким риском повторного ИМ или смерти. Снижение диагностического уровня hs-cTnI связано с большим снижением morbidity и смертности» [85]. Отметим, что в данном исследовании серийные измерения hscTnI не проводи-

лись. Диагноз ставился на основе однократных измерений hscTnI.

«В целом, переход от “обычных” тропониновых тестов на высокочувствительные приводит к реклассификации значительного процента пациентов, имевших при поступлении признаки ОКС и первичный диагноз нестабильная стенокардия, в диагноз ИМ Б ST. А это при проведении адекватных мероприятий снижает количество повторных ИМ в 2,6 раза, а летальность в 1,9 раза (наблюдение 1 год)» [85].

К чему может привести дальнейшее снижение диагностического уровня hscTnI для выявления ИМ? Что, если таким уровнем считать концентрации выше 99-й перцентили? Каким будет прогноз пациентов с уровнями hscTnI от 99-й перцентили и до пограничного?

Применяли все тот же hscTnI-тест, верхний референтный уровень (99-я перцентиль) – 0,012 мкг/мл: CV = 20,8%. Диагностическим критерием ИМ полагали 0,050 нг/мл, CV = 7,2. Пациенты с уровнями < 0,050 и > 0,012 нг/мл считались не имеющими ИМ.

Наблюдались 2092 пациента, поступивших с подозрением на ОКС и имевших следующие уровни hs-cTnI (мкг/л): < 0,012 – 988 (47%); 0,012–0,049 – 352 (17%); > 0,050 – 752 (36%). При этом в течение одного года риск неблагоприятных исходов (повторные ИМ, летальность) составлял:

- в случаях ниже 99-й перцентили (< 0,012 нг/мл) – 3%,
- в случаях выше 99-й перцентили, но ниже пограничного уровня (0,012–0,049 мкг/мл) – 13%.
Отношение рисков неблагоприятных исходов

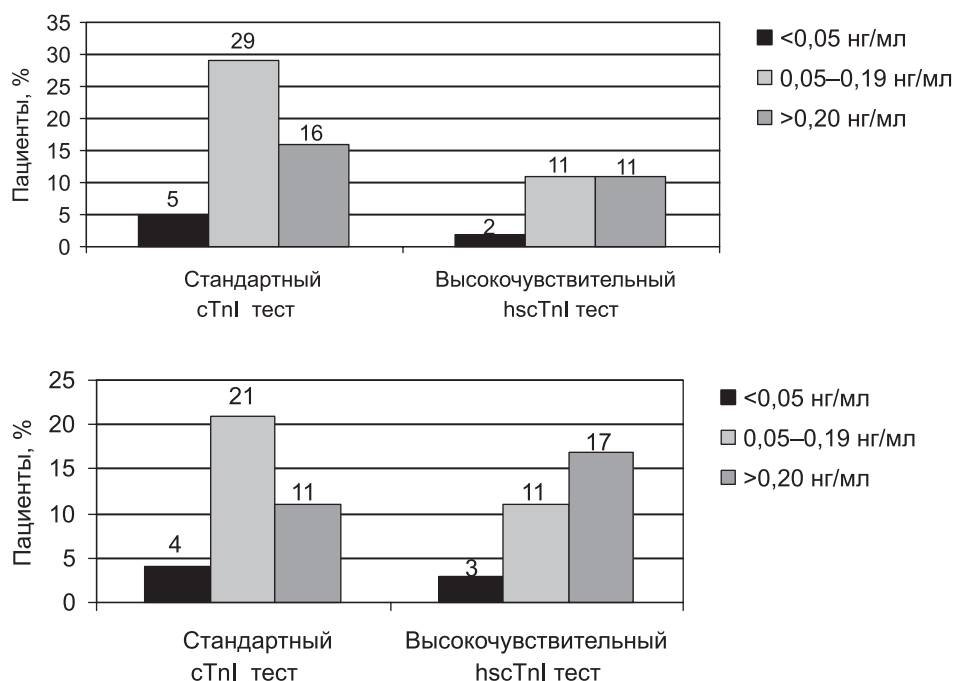


Рис. 7. Количество повторных ИМ (%) (вверху) и летальных исходов (внизу) у пациентов, поступивших с уровнями cTnI = 0,05, 0,05–0,19 и > 0,20 мг/л; А – при пограничном уровне cTnI = 0,20 нг/мл (стандартный тест) и Б – при пограничном уровне cTnI = 0,05 нг/л (высокочувствительный тест). Наблюдение 1 год [85]

для пациентов с hs-cTnI ниже 99-й процентиля и пациентов с hs-cTnI от 99-й процентиля и до диагностического уровня составило 4,7. В целом, «снижение диагностического уровня до 99-й процентиля повышает количество выявленных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и повышает количество диагностируемых ИМ на 47%» [86].

Следует ли уровень выше 99-й процентиля считать пограничным для диагноза ИМ Б ST?

В специальном исследовании в течение 271 дня (медианное значение) наблюдали 1384 пациента, поступивших с признаками ОКС и назначенных на раннее рутинное инвазивное вмешательство. Измеряли hs-cTnT (99-я百分иль — 14 нг/л). Диагноз ИМ проводился на основе ЭКГ и «обычного» тропонинового теста — пограничный уровень — 30 нг/л.

Установлено, что 21,8% пациентов имели ИМ ST, 47,8% — ИМ Б ST, 26,4% — нестабильную стенокардию, 4% — не ОКС. Как оказалось, у пациентов, перенесших баллонную ангиопластику, имевших предоперационные уровни hs-cTnT \geq 14 нг/л, по сравнению с лицами, у которых предоперационный hs-cTnT был $<$ 14 нг/л, риски неблагоприятных исходов составляли: смертность от всех причин — 8,26, смертность/ИМ — 2,71.

Принципиально, что у пациентов, поступивших с ОКС, даже слегка повышенный над уровнем 99-й процентиля hs-cTnT:

- независимо от других факторов риска предсказывал летальность или летальность/ИМ у пациентов с диагнозом ИМ Б ST и
- реклассифицировал значительный процент пациентов, имевших первичный диагноз нестабильная стенокардия, в диагноз ИМ Б ST.

Существенно, что риск летальности, связанный с повышенным hs-cTnT, присутствовал на всем спектре ОКС и также при состояниях, когда повышенный hs-cTnT с ОКС связан не был. Авторы полагают, что «внедрение hs-cTnT в практику ОНТ для триажа пациентов с подозреваемым ОКС улучшит раннюю диагностику ИМ Б ST и, в конечном счете, повысит количество диагнозов ИМ Б ST и снизит количество диагнозов нестабильной стенокардии. Пограничный уровень, соответствующий 99-й процентилю, применим для диагностического выявления пациентов с ОКС и может служить сильным и независимым предиктором неблагоприятных долгосрочных исходов, даже после ранней инвазивной терапии» [84].

Таким образом, начиная от значений 99-й процентиля, повышение уровня hscTn связано с повышением риска неблагоприятных исходов, резких пороговых значений нет [87].

Какой же уровень считать диагностическим для ИМ Б ST? Тот, который выше 99-й процентиля? Наилучшее решение, по крайней мере, в данный момент, таково: диагностическим для ИМ Б ST следует полагать

динамику (повышение) уровней hscTn от начала сердечного приступа (или при поступлении) и через 3 и 6 ч и интерпретацию полученных результатов согласно рекомендациям производителей высокочувствительных тестов.

В качестве примера может служить алгоритм высокочувствительного измерения cTnI с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора PATHFAST (рис. 8).

Так какова же цена ответа?

Итак, высокочувствительные кардиомаркеры позволяют проводить реклассификацию сердечно-сосудистых рисков и выявлять:

- нормолипидемических лиц, которым может быть рекомендована профилактика кардио- и цереброваскулярных событий,
- пациентов с ОКС, диагноз которых может быть изменен с нестабильной стенокардии на ИМ Б ST и которым может быть назначено инвазивное вмешательство.

Следует ли внедрять эти подходы в практику? К чему это может привести? Сколько в России нормолипидемических лиц, имеющих повышенные уровни hsCRP? В каких группах населения и в каких районах?

Попутно отметим, что повышенные уровни hsCRP связаны с пониженным социоэкономическим статусом. Так, в Бразилии у лиц с низким социоэкономическим статусом уровни hsCRP составляли 2,02 мг/л, у лиц с высоким — 1,16 мг/л [89]. У 15,7% лиц, живущих в США на официальном уровне бедности или ниже такового, уровни CRP выше 10 мг/л [90]. Аналогичная закономерность обнаружена и для Финляндии [91] и Швеции [92]. Как пишут авторы, которые в 2006 г. проанализировали все опубликованные к тому времени данные, касающиеся данного вопроса: «ошеломляющее большинство из 32 исследований указывает на обратную связь между показателями социоэкономического статуса и уровнями CRP» [93]. Весьма впечатляюще уровни маркеров липидной панели и hsCRP у 34 мальчиков и 41 девочки из школы, в которой учатся дети с низким социоэкономическим статусом (А) и у 64 мальчиков и 69 девочек из школы, где учатся дети из семей с высоким социоэкономическим статусом (Б), Англия. Средний возраст детей — 12,9 года, см. таблицу 1 [94].

А какими будут последствия снижения диагностических уровней кардиальных тропонинов? Для пациентов? Для демографии и статистики? Для медицинских учреждений и системы здравоохранения в целом?

Вместо ответа ограничимся большой цитатой. «Применение для диагностического уровня значения 99-й процентиля потенциально может привести к повышению количества пациентов с диагностированным ИМ на 47%, что, в свою очередь, может привести к большим последствиям для ресурсов системы здравоохранения, для задач здравоохранения, для государственной статис-

Диагностика ИМ без элевации ST-сегмента с помощью высокочувствительного измерения Тропонина I PATHFAST

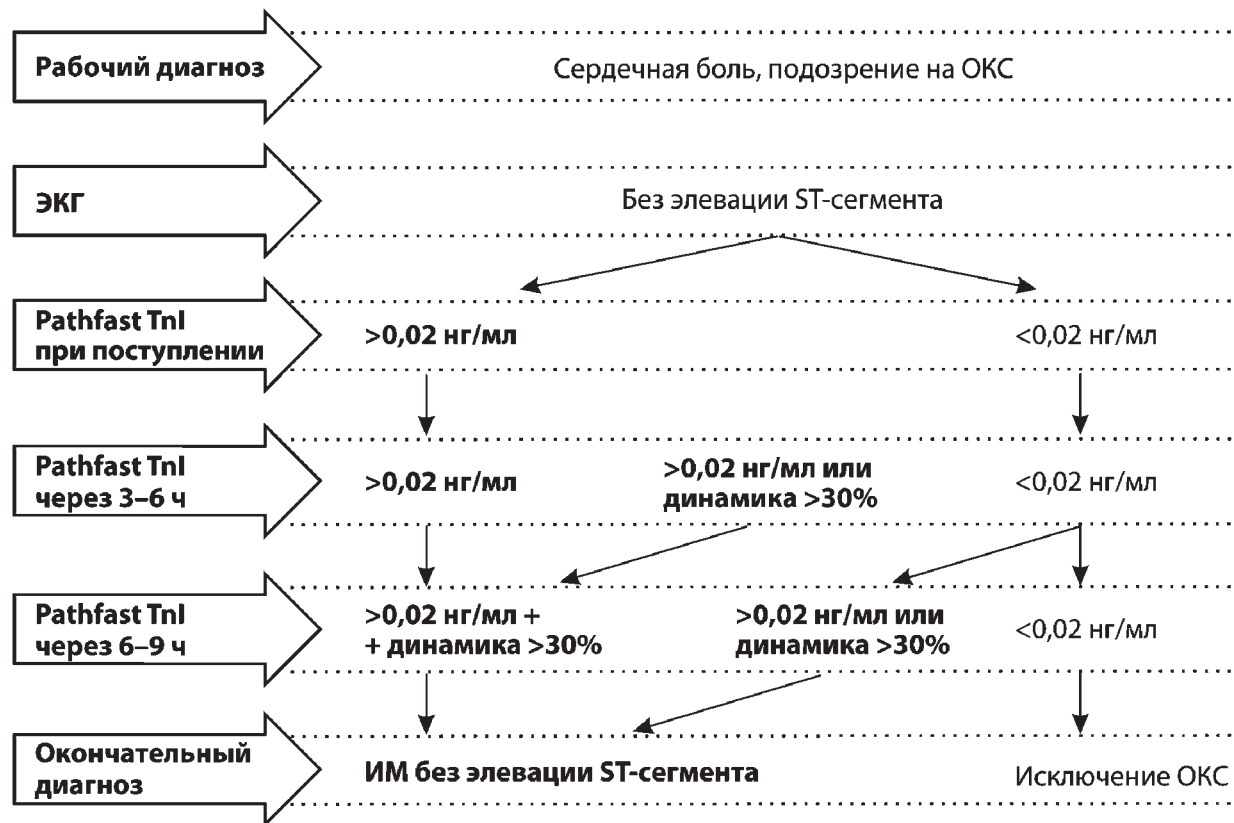


Рис. 8. Алгоритм высокочувствительного измерения сTnI с помощью хемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST. Диапазон измерений 1–50 000 нг/л (0,001–50 нг/мл), нижний предел определения – 2 нг/л, CV – 10%, 99-я перцентиль – 20 нг/л. Образец – цельная кровь. Время измерения – 17 мин [88]

тики, для политики наших пациентов по отношению к системе медицинского страхования. Если подобное повышение диагнозов произойдет по всей Англии, можно ожидать, что количество пациентов с ОИМ увеличится на 47 000 в год. Снижение диагностического уровня повысит количество стационарных пациентов, назначенных на коронарную ангиографию, на 42%, повысит вторичную профилактику статинами на 8%, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента на 12%, клопидогрелем на 30%» [86].

Закончим, пожалуй, еще одной цитатой. Словами, которыми Гоголь завершает свои бессмертные «Мертвые души».

«Русь, куда ж несешься ты, дай ответ? Не дает ответа. Чудным звоном заливается колокольчик; гремит и становится ветром разорванный в куски воздух; летит мимо всё, что ни есть на земле, и, косясь, посторониваются и дают ей дорогу другие народы и государства».

Автор благодарит О.И. Резникову (ЗАО «ДИАКОН») за помощь в работе над текстом.

Таблица 1. Уровни маркеров липидной панели и hsCRP у детей с разным социоэкономическим статусом [94]

	Школа А		Школа Б	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
О-Х, ммоль/л	4,19	4,37	4,73	4,68
ЛПВП, ммоль/л	1,36	1,44	1,43	1,52
ЛПНП, моль/л	2,39	2,49	2,83	2,68
ТГ, моль/л	0,98	0,98	1,04	1,05
вчСРБ, мг/л	1,44	1,57	1,00	1,14

Литература

1. *Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G.* et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation // *Circulation*. 1993; 88 (6): 2548–2555.
2. *Falk E., Shah P.K., Fuster V.* Coronary plaque disruption // *Circulation*. 1995; 92: 657–671.
3. *D'Agostino R.B. Sr., Grundy S., Sullivan L.M.* et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation // *JAMA*. 2001; 286: 180–187.
4. *Kannel W.B., D'Agostino R.B., Sullivan L.* et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles // *Am. Heart J.* 2004; 148: 16–26.
5. *Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H.* The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1791–1796.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm (Дата обращения: 28.06.2012).
7. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/risk_tbl.htm (Дата обращения: 28.06.2012).
8. *Anand S.S., Islam S., Rosengren A.* et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // *Eur. Heart J.* 2008; 29 (7): 932–940.
9. *Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T.* et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease // *JAMA*. 2003; 290 (7): 898–904.
10. *Karim R., Hodis H.N., Detrano R.* et al. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites // *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 825–830.
11. *Akosah K.O., Schaper A., Cogbill C.* et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1475–1479.
12. *Castelli W.P.* Lipids, risk factors and ischaemic heart disease // *Atherosclerosis*. 1996; 124 Suppl: S1–9.
13. *Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C.* et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines // *Am. Heart J.* 2009; 157 (1): 111–117.
14. *Вельков В.В.* С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и оценке рисков сердечно-сосудистых патологий // *Клинико-лабораторный консилиум: Научно-практический журнал*. 2008, 2 (21): 37–48.
15. *Devaraj S.* et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis // *Clin. Chem.* 2009; 55 (2): 229–238.
16. *Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z.* et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice // *Circ. J.* 2010; 74 (2): 213–220.
17. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.* Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature*. 2011; 473 (7347): 317–325.
18. *Ridker P.M.* C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease // *Clin. Chem.* 2009; 55: 209–215.
19. *Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G.* et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet*. 2010; 375: 132–140.
20. *Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J.* et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 973–979.
21. *Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N.* et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score // *JAMA*. 2007; 297: 611–609.
22. *Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N.* et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men // *Circulation*. 2008; 118: 2243–2251.
23. Калькулятор риска по шкале RRS <http://www.reynoldsriskscore.org/> (Дата обращения: 28.06.2012).
24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA*. 2001; 285 (19): 2486–2497.
25. *Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A.* et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 2182–2199.
26. *Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M.* et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (26): 1959–1965.
27. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H.* et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
28. *Mora S.* et al. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines // *Clinical Chemistry*. 2009. 55: 2219–2228.
29. *Yang E.Y., Nambi V., Tang Z.* et al. Clinical implications of JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. population insights from the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2388–2395.
30. *Ridker P.M.* Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (4): 249–256.
31. *Peña J.M., MacFadyen J., Glynn R.J.* et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial // *Eur. Heart J.* 2012; 33 (4): 531–537.
32. *Ridker P.M., MacFadyen J., Cressman M.* et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (12): 1266–1273.
33. *Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D.* et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (1): 20–8.
34. *Mega J.L., Morrow D.A., Cannon C.P.* et al. Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2006; 22 (1): 71–76.

35. *Ajani U.A., Ford E.S., Mokdad A.H.* Prevalence of high C-reactive protein in persons with serum lipid concentrations within recommended values // *Clin. Chem.* 2004; 50 (9): 1618–1622.
36. *Michos E.D., Blumenthal R.S.* Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U. S.: implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (11): 931.
37. [No authors listed]. Should women with normal cholesterol be taking a statin? A major study suggests that statins also quell inflammation. Now what? // *Harv. Womens Health Watch.* 2009; 16 (6): 1–3.
38. *Bajpai A., Goyal A., Sperling L.* et al. Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER? // *Clin. Cardiol.* 2010; 33 (4): 190–198.
39. *Ridker P.M., Glynn R.J.* The JUPITER Trial: responding to the critics // *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (9): 1351–1356.
40. *Serebruany V.L.* Extreme all-cause mortality in JUPITER requires reexamination of vital records // *Cardiology.* 2011; 120 (2): 84–88.
41. *Samson R.H., Nair D.G.* Influence and critique of the JUPITER Trial (Statins v no statins for primary prevention of cardiovascular events in patients with normal lipids and elevated C-reactive protein) // *Semin. Vasc. Surg.* 2011; 24 (3): 172–179.
42. *Abd T.T., Eapen D.J., Bajpai A.* et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011; 13 (2): 154–161.
43. *Wilson D.* Risks Seen in Cholesterol Drug Use in Healthy People // *The New York Times.* 2010, March 30.
44. *Ridker P.M.* Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke // *Circulation.* 2003; 108 (12): 81–85.
45. *Zalewski A., Macphee C.* Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 923–931.
46. *Madjid M., Ali M., Willerson J.T.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature // *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37: 25–39.
47. *Mallat Z., Lambeau G., Tedgui A.* Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers // *Circulation.* 2010; 122: 2183–2200.
48. *Koenig W., Khuseynova N., Lowel H.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany // *Circulation.* 2004; 110: 1903–1908.
49. *Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation.* 2004; 109: 837–842.
50. *Oei H.H., van der Meer I.M., Hofman A.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study // *Circulation.* 2005; 111: 570–575.
51. *Garza C.A., Montori V.M., McConnel J.P.* et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review // *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 159–165.
52. *Nambi V., Hoogeveen R.C., Chambless L.* et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Stroke.* 2009; 40: 376–381.
53. *Thompson A., Gao P., Orfei L.* et al. Lp-PLA (2) Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet.* 2010; 375: 1536–1544.
54. *Winkler K., Hoffmann M.M., Winkelmann B.R.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) // *Clin. Chem.* 2007; 53: 1440–1447.
55. *Corson M.A., Jones P.H., Davidson M.* Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker // *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 41F–50F.
56. *Davidson M.H., Ballantyne C.M., Jacobson T.A.* et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists // *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: 338–367.
57. *Gorelick P.M.* Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (12A): 34F–40F.
58. US Food and Drug Administration. 510 (k) Summary: diaDexus PLAC™ test. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/K050523.pdf (Дата обращения: 28.06.2012).
59. *Elkind M.S., Tai W., Coates K.* et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke // *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 2073–2080.
60. *Mannheim D., Herrmann J., Versari D.* et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques // *Stroke.* 2008; 39: 1448–1455.
61. *Halliday A., Harrison M., Hayter E.* et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial // *Lancet.* 2010; 376: 1074–1084.
62. *Naylor A.R., Gaines P.A., Rothwell P.M.* Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 37: 625–632.
63. *Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H.* et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Arch. Intern. Med.* 2005; 16 (21): 2479–2484.
64. *Davidson M.H., Corson M.A., Alberts M.J.* et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines // *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 51F–57F.
65. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* 2002; 106: 3143–3421.
66. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.* et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.* 2004.
67. *Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W.* et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical

- and Public Health Practice (CDC/AHA Statement) // *Circulation*. 2003; 107 (3): 499–511.
68. *Sarlon-Bartoli G., Boudes A., Buffat C.* et al. Circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 in high-grade carotid stenosis: a new biomarker for predicting unstable plaque // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2012; 43 (2): 154–159.
69. *MacPhee C.H.* Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001; 1: 121–125.
70. *Boyd H.F., Fell S.C., Hickey D.M.* et al. Potent, orally active inhibitors of lipoprotein-associated phospholipase A2: 1- (biphenylmethylamidoalkyl)- pyrimidones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002; 12: 51–55.
71. *Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M., Buszman P.* et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque // *Circulation*. 2008; 118: 1172–1182.
72. *Mohler E.R. 3rd, Ballantyne C.M., Davidson M.H.* et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (17): 1632–1641.
73. *Schwartz G.G., Olsson A.G., Ballantyne C.M.* et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* 2009; 158: 896–901.
74. *Racherla S., Arora R.* Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy // *Am. J. Ther.* 2012; 19 (2): 115–120.
75. *Ridker P.M., Macfadyen J.G., Wolfert R.L.* et al. Relationship of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Incident Vascular Events among Primary Prevention Patients Allocated to Placebo or to Statin Therapy: An Analysis from the JUPITER Trial // *Clin. Chem.* 2012; 58 (5): 877–886.
76. *Thygesen K., Alpert J.S., White H.D.* et al. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2007; 116: 2634–2653.
77. *Christenson R.H., Phillips D.* Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: more than just a name // *Pathology*. 2011; 43 (3): 213–219.
78. *Collinson P.O.* Sensitive troponin assays // *J. Clin. Pathol.* 2011; 64 (10): 845–849.
79. *Baker J.O., Reinhold J., Redwood S.* et al. Troponins: redefining their limits // *Heart*. 2011; 97 (6): 447–452.
80. *Вельков В.В.* Революция в кардиологии — высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет // Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 4 (40): 24–43. <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Troponin-2011.pdf> (Дата обращения: 28.06.2012).
81. *Вельков В.В.* Высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни // Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 1 (41): 47–52.
82. *Jaffe A.S.* Troponin-past, present, and future // *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209–228.
83. *Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S.* Interpreting Changes in Troponin — Clinical Judgment Is Essential // *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (1): 39–44.
84. *Apple F.S., Morrow D.A.* Delta Cardiac Troponin Values in Practice: Are We Ready to Move Absolutely Forward to Clinical Routine? // *Clinical Chemistry*. 2012, 58: 1: 8–10.
85. *Celik S., Giannitsis E., Wollert K.C.* et al. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy // *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100 (12): 1077–1085.
86. *Mills N.L., Churchhouse A.M., Lee K.K.* et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome // *JAMA*. 2011; 305 (12): 1210–1216.
87. *Mills N.L., Lee K.K., McAllister D.A.* et al. Implications of lowering threshold of plasma troponin concentration in diagnosis of myocardial infarction: cohort study // *BMJ*. 2012, Mar 15.
88. *Body R., Carley S., McDowell G.* et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1332–1339.
89. Информация о хемилюминесцентном анализаторе PATHFAST, применяемом для быстрого высокочувствительного измерения концентрации тропонина I. http://diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnyye_metodv/pathfast/ (Дата обращения: 28.06.2012).
90. *Correia L.C., Penalva R., Correia H.* et al. Determinants of C-reactive protein in individuals with very low socioeconomic status // *Arq. Bras. Cardiol.* 2010; 94 (2): 202–208.
91. *Alley D.E., Seeman T.E., Ki Kim J.* et al. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV // *Brain Behav. Immun.* 2006; 20 (5): 498–504.
92. *Kivimäki M., Lawlor D.A., Juonala M.* et al. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (10): 2197–2202.
93. *Rosvall M., Engstrom G., Berglund G.* et al. C-reactive protein, established risk factors and social inequalities in cardiovascular disease — the significance of absolute versus relative measures of disease // *BMC Public Health*. 2008; 8 (1): 189.
94. *Nazmi A., Victora C.G.* Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies // *BMC Public Health*. 2007; 7 (1): 212–217.
95. *Thomas N.E., Cooper S.M., Williams S.R.* et al. Fibrinogen, homocyst(e)ine, and C-reactive protein concentrations relative to sex and socioeconomic status in British young people // *Am. J. Hum. Biol.* 2005; 17 (6): 809–813.

24 августа 2012 г, в Интернете было обнародовано новое, уже третье международное определение инфаркта миокарда (*Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S.* et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2012 Aug 24. *Circulation* is published by the American Heart Association). Бумажная версия статьи должна выйти в свет 25 сентября с. г. В новых диагностических критериях ИМ предусматривается, в частности, что: 1) предпочтительным маркером ИМ является тропонин Т или I; 2) пограничным уровнем для принятия решения о ИМ считается уровень, превышающий таковой для 99-й процентиля нормальной референсной популяции; 3) конкретные значения уровня 99-й процентиля устанавливаются производителями конкретных высокочувствительных тропониновых тестов. (Прим. Авт.)

КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

ПОДХОДЫ К СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И МОНИТОРИНГУ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В. И. МАЗУРОВ¹, С. В. ЛАПИН², А. Л. МАСЛЯНСКИЙ³

- ¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
- ² НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург
- ³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», лаборатория ревматологии, Санкт-Петербург

Резюме. Ранняя диагностика ревматологических заболеваний остается сложной задачей, что обусловлено атипичной клинической проявлений, характерных для дебюта заболевания. В связи с этим особое значение для объективизации диагноза имеет правильное использование лабораторных маркеров.

В статье рассмотрены алгоритмы лабораторной диагностики диффузных заболеваний соединительной ткани и ревматоидного артрита на конкретном клиническом примере. Приведены краткие сведения о диагностической чувствительности, специфичности и прогностической ценности основных лабораторных маркеров. Прослежена динамика лабораторных маркеров системной красной волчанки у больной на фоне эффективной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, аутоантитела, серодиагностика.

CONSILIUM AT PATIENT'S WARD

APPROACHES TO SEROLOGICAL DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MONITORING OF DISEASE ACTIVITY

V. I. MAZUROV¹, S. V. LAPIN², A. L. MASLYANSKI³

- ¹ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "North-West State I. I. Mechnikov Medical University", Ministry for Health Care and Social Development of Russian Federation, Saint-Petersburg
- ² Scientific Center for Molecular Medicine, State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "St. Petersburg Pavlov State Medical University", Ministry of Health Care and Social development, St. Petersburg
- ³ Federal State Budget Institution "Federal V. A. Almazov Center of Heart, Blood and Endocrinology", laboratory of Rheumatology, Saint-Petersburg

Summary. Early diagnosis of rheumatological diseases is still remaining the difficult clinical problem. The clinical manifestations at the onset of the disease are usually atypic.

So, correct use of laboratory markers can play the key role in the diagnosis. The article describes the concrete clinical case and basing on it discusses the algorithms of laboratory diagnosis in patients with the diffuse connective tissue diseases and rheumatoid arthritis. Brief information concerning the diagnostic sensitivity, specificity and prognostic value of the main laboratory markers, dynamic changes of laboratory markers in effectively treated SLE patient are described.

Key words: Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, autoantibodies, serodiagnosis.

Данные для корреспонденции:

Лапин Сергей Владимирович, к. м. н.,
НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, тел. 994-53-24, e-mail: svlapin@mail.ru

Больная К., 31 года, повар в ресторане, впервые почувствовала себя больной в августе 2009, в период поездки на курорт (южный берег Крыма). Впервые отметила возникновение болей и припухание левого коленного сустава, более выраженное в первую половину дня. Одновременно отметила общую слабость, чувство разбитости, боли в мышцах, повышение температуры до субфебрильных цифр. Пациентка связывала данную симптоматику с пребыванием под прямыми солнечными лучами. В связи с сохранением указанной симптоматики в течение 2 недель по возвращении обратилась в районную поликлинику к хирургу. Жалобы при обращении — боль и умеренный отек левого коленного сустава.

Выполнено обследование — рентгенография левого коленного сустава. Патологии не выявлено. Диагноз — артрозо-артрит левого КС!?

Назначена терапия: диклофенак (мазь) ×4 раза в день — без выраженного эффекта за 2 недели. Спустя 4 недели от начала заболевания отметила присоединение утренней скованности в мелких суставах кистей рук около 30 мин, усиление миалгий, сохранялся субфебрилитет до 37,5 °С в вечернее время.

Обращение к терапевту поликлиники — при осмотре умеренное припухание пястно-фаланговых и запястных суставов обеих кистей.

Лабораторное обследование: Нб 115 г/л, Ег — 3,8 × 10¹², Лец, Мо, Еос, Вs — норма, СОЭ — 35 мм/ч, анализ мочи — норма, СРБ — 64 мкг/л, РФ — 1:40.

Рентгенограмма кистей рук — костных деструктивных изменений не выявлено.

Диагноз: ревматоидный артрит; серопозитивный, очень ранняя стадия, активность 3, функциональный класс 2, стадия 1.

Назначено — НПВС (нимесулид 100 мг 2 раза в день). Направлена для консультации на отделение терапии №1 Северо-Западного медицинского университета.

Ревматоидный артрит

Клинические стадии [5]:

- Очень ранняя (<6 месяцев);
- Ранняя стадия (6 месяцев — 1 год);
- Развернутая стадия (>1 года при наличии типичной симптоматики заболевания);
- Поздняя стадия (>2 лет + выраженная деструкция суставов, наличие осложнений) (рис. 1).

Ранний ревматоидный артрит — условная клинико-патогенетическая стадия болезни с длительностью активного синовита не более 1 года, характеризующаяся антигенспецифической активацией CD4+ Т-лимфоцитов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов при отсутствии ряда характерных морфологических (сформированный паннус) и клинических черт этого заболевания [4].

В дебюте РА суставной синдром часто может быть представлен олигоартритом, изолированным поражением крупных/средних суставов, отсутствуют системные проявления (амиотрофия, ревматоидные узелки, конъюнктивит и др.) и существенно реже, чем на поздних стадиях заболевания, выявляются специфические серологические маркеры (ревматоидный фактор и др.) [2].



Рис. 1. Характер деформаций кистей рук, обусловленных длительно существующим РА (проявления ульнарной девиации, деформации по типу «бутоньерки», «лебединой шеи»). Прлиферативные синовиты пястно-фаланговых, лучезапястных суставов



Рис. 2. Ранний ревматоидный артрит. Умеренные проявления синовита лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов. Характерные для поздних стадий РА деформации отсутствуют

На ранних стадиях РА часто возникают трудности в дифференциальной диагностике с заболеваниями, входящими в группу спондилоартритов, ранее называемыми серонегативными спондилоартритами (реактивный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированные спондилоартропатии и др.), диффузными заболеваниями соединительной ткани, системными васкулитами и другими ревматологическими заболеваниями.

На ранних стадиях РА часто возникают трудности в дифференциальной диагностике с заболеваниями, входящими в группу спондилоартритов, ранее называемыми серонегативными спондилоартритами (реактивный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированные спондилоартропатии и др.), диффузными заболеваниями соединительной ткани, системными васкулитами и другими ревматологическими заболеваниями.

Серологические маркеры РА

1. Ревматоидный фактор;
2. Анти-филагриновые антитела:
 - 1) Антиперинуклеарный фактор;
 - 2) Антикератиновые антитела (чувствительность 46,8%, специфичность 94,8%);

- 3) Антитела к филаггину;
 - 4) Антитела к Са-антигену;
 - 5) Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) — чувствительность 65,6%, специфичность 95,1%;
3. Антиядерный фактор и антитела к RA33 (чувствительность 62,5%, специфичность 83,8% (при исключении СКВ 91,2%)) [1].

Большая К. *Осмотр терапевтом:* жалобы прежние. При расспросе сообщает об усиленном выпадении волос в течение последних месяцев. На момент осмотра у пациентки обнаруживались синовиты 3 мелких и 1 крупного (коленного) сустава. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые. Тоны сердца умеренно приглушены, в остальном патологии со стороны внутренних органов не определяется.

Заключение: нельзя исключить дебют РА. Учитывая характер суставного синдрома, связь дебюта заболевания с массивной инсоляцией — необходимо проведение дифференциального диагноза прежде всего с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Также в плане дифференциального диагноза следует рассматривать системные васкулиты, периферический вариант спондилоартрита, саркоидоз.

Лабораторная диагностика:

Клиника: тромбоциты 150×10^9 .

Биохимия: электролиты, билирубин, креатинин, глюкоза, холестерин, АЛТ, АСТ — в норме.

Коагуляция: удлинение АЧТВ.

РФ 33 IU/ml, АЦЦП <5 U/ml, АНЦА — норма, С3 и С4 компоненты комплемента — норма, АНФ — 1:2560 гомогенный тип свечения, IgG — 22,3 г/л, А 4,03 г/л, М 1,7 г/л (содержание IgG повышено).

Инструментально:

Рентгенограмма органов грудной клетки. В легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких не расширены.

ЭХО-КГ — расхождение листков перикарда за задней стенкой 1,5 мм.

Диагноз: диффузное заболевание соединительной ткани (СКВ)?

У больной выявляются 5 баллов при использовании классификационных критериев ревматоидного артрита 2010 года, рекомендованных ACR/EULAR, учитывая характер суставного синдрома, длительность синовита, выявление повышенных острофазовых показателей, невысокие титры ревматоидного фактора [6]. Однако постановка диагноза РА требует не менее 6 баллов, кроме того, следует помнить о том, что применение классификационных критериев для диагностики не исключает необходимости проведения дифференциального диагноза и исключения других причин заболевания. На этом этапе диагностического поиска наиболее вероятным диагнозом представляется дебют системной красной волчанки (учитывая сочетание неэрозивного артрита, серозита, высокого титра антиядерных антител, а также пол, возраст больной и предшествующие дебюту заболевания факторы. Также к числу весьма

характерных признаков СКВ относится указание на усиленное выпадение волос).

Системная красная волчанка (СКВ)

Распространенность от 4 до 250 человек на 100 тысяч населения в год

Чаще болеют женщины молодого возраста (14–40 лет), причем соотношение мужчин и женщин, болеющих СКВ, — 1:10.

У детей это соотношение — 1:3.

Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Дифференциальная диагностика проводится со многими заболеваниями, в том числе и из группы ДБСТ (дерматополимиозит, системная склеродермия, болезнь Шегрена и др.) [4].

В дебюте СКВ часто наблюдаются неспецифические проявления: лихорадка, фотосенсибилизация, миалгия, суставной синдром, серозит. Кожные проявления, такие как эритема на коже лица (рис. 3), фотосенсибилизация и другие, а также поражение слизистых оболочек, встречаются с высокой частотой, однако могут отсутствовать в дебюте заболевания, а у некоторых больных и на всем протяжении болезни. Кроме того, следует отметить эфемерный, нестойкий характер люпоидной («васкулитной») «бабочки», в связи с чем у многих пациентов этот важный диагностический симптом может быть пропущен.



Рис. 3. Эритема на лице по типу «бабочки» у больной СКВ

Иммунологические методы, используемые для диагностики диффузных болезней соединительной ткани [3]:

- Антиядерный фактор;
- Антитела к дсДНК;
- Антитела к фосфолипидам (кардиолипину);
- Антитела к экстрагируемому ядерному антигену (Sm, snRNP, SS-A/SS-B, Scl-70, Jo-1, etc.).

Определение антиядерного фактора Нер-2 методом

Данная модификация метода:

- Обладает более высокой чувствительностью по сравнению с традиционно используемыми методами для выявления АНФ;

- Позволяет не только определить титр антител, но и описывать тип свечения, что значительно повышает информативность метода.

Антитела к дсДНК

- Играют важную роль в патогенезе поражения почек при СКВ;
- Выявляются преимущественно у пациентов с СКВ с тяжелыми органами проявлениями.

Определение антител к фосфолипидам

- Основным тестом для выявления антител к фосфолипидам являются антитела к кардиолипину классов IgG и IgM;
- Высокие титры (> 20 GPL U/ml IgG и > 30 MPL U/ml IgM) тесно ассоциированы с развитием тромбозов при антифосфолипидном синдроме.

Определение антител к экстрагируемым ядерным антигенам

- Антитела к конкретным ядерным белкам тесно ассоциированы с основными формами ДБСТ (табл. 1);
- Выявляются с помощью метода иммуноблотинга.

Таблица 1

Диагностическое значение аутоантител к основным группам экстрагируемых ядерных антигенов

Антиген	Патология
Sm	СКВ
SS-A/SS-B	Болезнь Шегрена
Scl-70	Системная склеродермия
RNP	Смешанное заболевание СТ
Jo-1	Полимиозит

Антитела к нуклеосомам

- Представляют собой единицы укладки хроматина;
- Являются основным антигеном, который в больших количествах образуется при апоптозе;
- Представляют основную мишень при СКВ;
- Использовался тест 2-й генерации, который не содержит примеси Scl70 — высокая специфичность.

Больная К. Дополнительное обследование:

Антитела к дсДНК — 50 ме/мл.

Антитела к С1q — 63 ме/мл.

Специфичность антинуклеарных антител: Sm++, SSA 60 kDa+++, нуклеосомы+++, RiboP+.

Выявлены: антитела к кардиолипину IgG, IgM, антитела к бета2 гликопротеину — высокий уровень. Выявлен волчаночный антикоагулянт.

Обнаружение данных аутоантител указывает на повышенный риск развития у пациента тромбоза. Однако

постановка диагноза антифосфолипидного синдрома требует выявления наряду с серологическим также и одного клинического критерия (отягощенный акушерский анамнез или тромбоз в анамнезе) [7].

Таким образом, у пациентки имеют место 4 классификационных критерия системной красной волчанки (выявлены антинуклеарные антитела, антитела к фосфолипидам и дсДНК, обнаружены неэрозивный артрит и серозит). Помимо критериальных признаков системной красной волчанки, выявлен ряд симптомов этого заболевания, не входящих в критерии, но также имеющих важное диагностическое значение, — связь дебюта заболевания с инсоляцией, склонность к тромбоцитопении, усиленное выпадение волос.

Диагностирована СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), активность 3.

Начата терапия ГКС, достигнут регресс суставного синдрома.

На 6-м месяце заболевания — остро развился тромбоз глубоких вен голени (подтвержден доплерографически).

При расспросе больной была получена дополнительная информация по анамнезу заболевания — ранее у пациентки трижды отмечались выкидыши на сроке до 10 недель (морфологически нормальный плод).

Проведено повторное обследование: антифосфолипидные антитела положительны (антитела к кардиолипину IgG, IgM, антитела к бета2 гликопротеину — высокий уровень.) Волчаночный антикоагулянт — обнаружен.

Диагноз — СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), активность 1. Вторичный антифосфолипидный синдром.

Лечение: терапия дополнена плаквенилом 400 мг/сут, варфарином под контролем МНО (2–2,5).

Достигнута реканализация тромба, в дальнейшем тромбозы не рецидивировали. Клинические проявления СКВ отсутствовали. За большой период динамического мониторинга с определением клинического анализа крови, общего анализа мочи, МНО, иммунологических показателей (антитела к дсДНК, С3 и С4 компоненты комплемента).

Повторное обследование через 3 месяца выявило нарастание АНФ и дсДНК (в 4 раза), сопровождавшееся снижением уровня компонентов комплемента С3 и С4.

Через полгода — отметила рецидив полиартрита. Впервые в общем анализе мочи отмечено появление микрогематурии и протеинурии. Суточная потеря белка с мочой 2,2 гр. Функция почек не нарушена (креатинин в пределах нормальных значений).

Проведена нефробиопсия — морфологические изменения соответствуют картине люпус-нефрита, диффузно-пролиферативный вариант. Таким образом, в описываемом случае динамика содержания С3 и С4 компонентов комплемента и уровень антител к дсДНК отражала активность иммуновоспалительного процесса и позволяла предсказать развитие обострения заболевания.

Диагноз: СКВ подострого течения с поражением суставов (неэрозивный артрит), серозных оболочек (перикардит), почек (люпус-нефрит, диффузно-пролиферативный вариант), активность 3. Вторичный антифосфолипидный синдром. ХПН 0.

Начата программная пульс-терапия ГКС и циклофосфаном, которая проводилась в течение года с формированием полной клинико-лабораторной ремиссии.

Катамнез через 2 года — стойкая ремиссия при сохранной функции почек. Поддерживающая доза преднизолона 5 мг/сут, плаквенил 200 мг/сут.

Таким образом, использование адекватного набора иммунологических маркеров в ранней диагностике ревматологических заболеваний, а также при мониторинге состояния пациентов повышает информативность обследования, способствует более своевременному распознаванию обострений и улучшает отдаленные результаты терапии.

Комментарий эксперта

Ревматические заболевания относятся к числу наиболее важных и социально значимых форм патологии человека, что связано с их широкой распространенностью, тенденцией к поражению лиц трудоспособного возраста и для многих из них — инвалидизирующим характером течения. Успех терапии в значительной степени определяется своевременностью ее начала, до развития необратимого поражения органов-мишеней.

В связи с вышесказанным основной задачей ревматолога (или терапевта) становится ранняя диагностика. Основными проблемами, которые при этом возникают, являются как атипичия клинической картины заболевания на ранних этапах, свойственная большинству нозологических форм ревматических заболеваний, так и ограниченная диагностическая информативность традиционных биомаркеров, таких как ревматоидный фактор. Кроме этого, следует отметить достаточно медленное формирование классической рентгенологической картины заболевания при воспалительных артропатиях, в связи с чем выполненные в первые месяцы болезни рентгенограммы, как правило, не позволяют врачу получить необходимую информацию. Приведенный случай хорошо иллюстрирует многочисленные сложности, которые могут поджидать врача, осуществляющего раннюю диагностику ревматологической патологии. Так, отсутствие в дебюте заболевания характерных кожных проявлений СКВ у данной пациентки несомненно является объективным фактором, затрудняющим постановку диагноза. Выявление диагностических значений РФ у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани в целом является достаточно частым феноменом, однако если данный лабораторный тест не будет рассматриваться в контексте остальных имеющихся клинических и лабораторных данных, это также может создать определенные диагностические затруднения.

Оптимальным подходом, позволяющим оптимизировать результаты диагностического поиска при подо-

зрении на конкретную ревматологическую патологию, является одновременное использование блоков диагностических тестов (например, ревматоидный фактор + антитела к циклическому цитруллинированному пептиду или антинуклеарный фактор + антикардиолипидные антитела + антитела к экстрагируемым ядерным антигенам) в рамках предлагаемых алгоритмов [3]. Следует отметить, что за последние годы в клиническую практику введен широкий ряд новых иммунологических тестов (такие как антитела к нуклеосомам, С1q компоненту комплемента и многие другие), которые, не входя формально в существующие классификационные критерии заболевания, имеют важное диагностическое значение и могут при необходимости быть использованы в комплексе мер лабораторной диагностики ревматологического заболевания на этапе уточняющего обследования.

Помимо диагностического значения, следует помнить о роли мониторинга некоторых иммунологических показателей (прежде всего СЗ и С4 компонентов комплемента и антител к дсДНК у больных СКВ) в системе мер профилактики обострений заболевания. Качественный мониторинг иммунологической активности СКВ и функции почек способствовал своевременному выявлению такого грозного проявления СКВ как люпус-нефрит, что позволило не только купировать его проявления, но и не допустить снижения функции почек.

В целом, описанный клинический случай демонстрирует существенно возросшие возможности иммунологической лаборатории в диагностике, оценке активности и прогнозировании течения ревматологических заболеваний. Оставаясь преимущественно клинической, ранняя диагностика ревматологических заболеваний во все возрастающей степени опирается на лабораторные и инструментальные методы обследования больных.

Литература

1. Лапин С. В., Маслянский А. Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита: новые перспективы // Клинико-лабораторный консилуим. 2009; 1: 69–74.
2. Лапин С. В., Маслянский А. Л., Мазуров В. И., Толоян А. А. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. 2005; 77 (12): 53–59.
3. Лазарева Н. М., Лапин С. В., Мазинг А. В., Булгакова Т. В., Илванова Е. П., Маслянский А. Л., Толоян А. А. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани // Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 12: 12–17.
4. Мазуров В. И. Клиническая ревматология: руководство для врачей; 2-е изд. СПб.: Фолиант, 2005: 520.
5. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 720.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann Rheum. Dis. 2010; 69 (9): 1580–1588.
7. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S. A. How we diagnose the antiphospholipid syndrome // Blood. 2009; 113 (5): 985–994.

КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

ДИНАМИКА КАРДИОСПЕЦИФИЧНЫХ ТРОПОНИНОВ Т И I ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ — ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Т. А. ШЕШУРИНА, В. В. ДОРОФЕЙКОВ, Д. И. КУРАПЕЕВ, А. Е. БАУТИН
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови
и эндокринологии им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург

***Резюме.** При повреждении миокарда практически всегда повышается концентрация тропонина в кровотоке. Стоит ли расценивать это повышение как инфаркт миокарда? Было выполнено почасовое исследование динамики тропонина I и T у пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца после проведения аортокоронарного шунтирования. При оперативном вмешательстве уровень тропонинемии определяется объемом оперативного вмешательства, качеством хирургической техники, длительностью искусственного кровообращения и эффективностью защиты миокарда, также важное значение имеет исходное состояние миокарда. Полученные данные говорят о том, что характер и вид операции влияют на степень повышения концентрации тропонинов, а также на временные рамки такого повышения.*

***Ключевые слова:** тропонин, аортокоронарное шунтирование, повреждение миокарда.*

CONSILIUM AT PATIENT'S WARD

THE DYNAMICS OF CARDIAC SPECIFIC TROPONINS T AND I FOR AORTOCORONARY BYPASS SURGERY — AN INTERPRETATION OF THE RESULTS

T. A. SHESHURINA, V. V. DOROFYEV, D. I. KURAPPEV, A. E. BAUTIN
Federal State Budget Institution "Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre",
Saint-Petersburg

***Summary.** The myocardial injury is almost in all cases accompanied by blood troponin increase. Should it be in all cases estimated as the myocardial infarction marker? The hour by hour investigation of dynamic changes of T and I troponins level was performed in patients with ischemic heart disease after aortocoronary bypass surgery. In operative surgery the troponinemia level is related to the size of surgical operation, quality of surgical technique and efficacy of myocardial protection. Important is also the initial condition of myocardium. The revealed results confirm that the character and type of operation influences the degree of troponins elevation and its duration.*

***Key words:** troponin, coronary artery bypass grafting, myocardial damage.*

Данные для корреспонденции:

Шешурина Татьяна Андреевна, аспирант, врач клинической лабораторной диагностики,
ФГБУ ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,
тел.: (812) 550 43 88, e-mail: mitralis@list.ru.

Инфаркт миокарда (ИМ) — одна из самых распространенных причин послеоперационной смертности после аортокоронарного шунтирования [1]. Частоту возникновения послеоперационного ИМ по разным литературным данным оценивают примерно в 10–15% случаев [2–3]. В соответствии с национальными и международными рекомендациями [1, 4, 5], для диагностики

ИМ необходимо использовать определение кардиоспецифичных тропонинов. Тропонины оказались более чувствительными для диагностики повреждений миокарда при интракоронарных вмешательствах, чем креатинфосфокиназа и ее МВ фракция [6–8]. Послеоперационный пик тропонина является распространенным явлением, однако повышение тропонинов необязатель-

но свидетельствует о периоперационном ИМ [9,10]. Согласно новому определению инфаркта миокарда, предложенному Европейским обществом кардиологов (ESC/ACCF/AHA/WHF) в 2007 г., увеличение концентрации тропонина в 5 раз по отношению к верхнему референсному уровню в первые 72 часа после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) расценивается как периоперационный инфаркт миокарда [1]. Но при проведении операции на сердце далеко не во всех случаях можно четко отдифференцировать ИМ от постоянно возникающих при операциях диффузных повреждениях сердечной мышцы. Этих осложнений трудно избежать даже при высокотехничном выполнении процедуры и правильном использовании антикоагулянтной терапии. Согласно классическому определению, инфаркт миокарда — это ишемический некроз сердечной мышцы, вызванный острой недостаточностью коронарного кровообращения. Однако некроз миокарда, ассоциированный с кардиохирургическими вмешательствами, не всегда связан с ишемией [5, 11]. Кроме того, большой проблемой является оценка влияния искусственного кровообращения (ИК). При ИК происходит активация тромбоцитов, комплемента, выброс цитокинов, что вызывает определенную степень повреждения миокарда, а продолжительность ИК, скорее всего, влияет на послеоперационную концентрацию тропонинов [5, 10, 12].

Определение степени повышения концентрации тропонина в послеоперационный период необходимо для определения послеоперационного риска, прогноза, оценки адекватности защиты миокарда [13, 14]. При назначении исследования тропонинов у больных с классическим ИМ есть стандартные рекомендации для забора крови и оценки полученных данных [1, 4]. Для послеоперационных больных таких четких рекомендаций нет, имеется мало информации о методологии, используемой для определения порога послеоперационных тропонинов. Связь между уровнем повышения тропонина и неблагоприятными послеоперационными результатами остается малоизученной. Так, в разных литературных источниках пик тропонина в крови приходится от 6 до 24 ч после операции [15, 16]. В исследовании Martínez et al. указывается, что прогностически значимым является определение повышения тропонина I (Tn I) в первые 6–10 часов после операции [17]. Salamonsen et al. показывают, что послеоперационный максимум тропонина в сыворотке крови приходится на 20–24 часа [18]. Pasceri et al. считают, что важной для прогноза смертности является оценка уровня тропонина

через час после операции, и если значения Tn I более 4,25 нг/мл, то это свидетельствует о плохом прогнозе [19]. Carrier et al. сообщают, что при значении тропонина Т (Tn Т) более 3,4 мг/л через 48 ч после операции можно говорить об инфаркте миокарда после АКШ [12]. Также есть работы, показывающие, что определение тропонина I через 24 часа после операции является достоверным предиктором увеличения послеоперационного пребывания в реанимации и в стационаре и является независимым предиктором смертности [15, 20]. Таким образом, литературные данные достаточно противоречивы, отечественного опыта практически нет, поэтому целью нашего исследования было выяснить динамику тропонинов I и Т в раннем послеоперационном периоде у больных после планового АКШ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились три пациента с диагнозом ИБС. Тропонины Т и I измеряли в сыворотке крови до операции, через 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48 часов после отключения аппарата ИК. Высококчувствительный тропонин I измеряли на анализаторе «ARCHITECT i 2000» («Abbott», США), высококчувствительный тропонин Т — на анализаторе «Cobas e411» («Roche», Швейцария).

Результаты. Пациент З., 65 лет поступил в клинику в плановом порядке для оперативного лечения ИБС. Из анамнеза известно, что артериальной гипертензией пациент страдает более 20 лет. В 1996 и 1999 гг. перенес ИМ, в дальнейшем наблюдалось прогрессирование ИБС, были определены показания для оперативного лечения. Диагноз при поступлении: ИБС, атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения 3-й функциональный класс, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь 3-й степени, хроническая сердечная недостаточность II функциональный класс. Из сопутствующих заболеваний: сахарный диабет 2-го типа, ожирение 1-й степени. По данным ЭХО-кардиографии, фракция выброса составила 46%, незначительно увеличено левое предсердие, умеренно увеличен левый желудочек. Сократительная функция левого желудочка умеренно снижена. Риск оперативного лечения высокий. Была проведена операция — 4-сосудистое АКШ (октябрь 2011 г.). Длительность операции — 4 часа, время пережатия аорты — 71 мин, в реанимации находился 20 часов, без инотропной поддержки. Перевод на отделение реабилитации на 7-й день. Приводим динамику сердечных тропонинов (табл. 1).

Пациент Г., 65 лет также поступил в клинику Центра в плановом порядке для оперативного лечения ИБС.

Таблица 1. Динамика кардиоспецифичных тропонинов Т и I после АКШ, пациент З., 65 лет

	До	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч	48 ч
Тропонин I, нг/мл	0,01	0,6	1,0	1,2	1,2	1,2	1,3	0,7
Тропонин Т, нг/мл	0,01	0,2	0,25	0,3	0,2	0,2	0,2	0,19

Таблица 2. Динамика тропонина Т и I после АКШ, пациент Г., 65 лет

	До	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч	48 ч
Тропонин I, нг/мл	0,0	0,75	1,1	1,7	2,1	2,7	3,1	3,2
Тропонин Т, нг/мл	0,02	0,23	0,3	0,35	0,39	0,39	0,39	0,41

Таблица 3. Динамика тропонина Т и I при АКШ с пластикой АЛЖ, пациент К., 58 лет

	До	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	24 ч	48 ч
Тропонин I, нг/мл	0,05	0,53	0,9	1,9	2,0	2,70	4,0	4,1
Тропонин Т, нг/мл	0,03	0,32	0,46	0,6	0,5	0,42	0,35	0,35

Из анамнеза известно, что артериальной гипертензией страдает давно, перенес ИМ в 2010 и 2011 гг. Определены показания для оперативного лечения. Диагноз при поступлении: ИБС, атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения — 2-й функциональный класс, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь 3-й степени, хроническая сердечная недостаточность — II функциональный класс. Сопутствующий диагноз: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Риск оперативного лечения крайне высокий. По данным ЭХО-кардиографии, фракция выброса составила 39%, значительно увеличен левый желудочек. Сократительная функция левого желудочка значительно снижена. Была проведена операция — 4-сосудистое АКШ (октябрь 2011 г.). Длительность операции — 4 часа, время пережатия аорты — 88 мин, в реанимации находился 24 часа, из них с инотропной поддержкой — 20 часов. Перевод на отделение реабилитации — на 10-й день. Приводим динамику сердечных тропонинов (табл. 2).

Пациент К., 58 лет также поступил в клинику в плановом порядке в октябре 2011 г. для оперативного лечения ИБС. Из анамнеза стало известно, что в 2008 и 2009 годах перенес ИМ. Диагноз при поступлении: ИБС, атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения с низкой толерантностью к физической нагрузке. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь 2-й степени. Осложнения: *аневризма левого желудочка*, желудочковая экстрасистолия, пароксизмы фибрилляций, трепетание предсердий, хроническая сердечная недостаточность 3-й функциональный класс. Легочная гипертензия. Сопутствующий диагноз: мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, ремиссия. По данным ЭХО-кардиографии фракция выброса составила 40%, выраженная дилатация левых камер. Сократительная функция левого желудочка значительно снижена. Было проведено 2-сосудистое АКШ, а также пластика аневризмы левого желудочка. Длительность операции составила 3 ч,

время пережатия аорты — 41 мин, в реанимации находился 24 часа, из них с инотропной поддержкой — 20 часов, на 4-е сутки возник пароксизм фибрилляции предсердий. Перевод на отделение реабилитации — на 13-й день. Приводим динамику сердечных тропонинов (табл. 3).

Обсуждение результатов. Верхний референтный уровень (ВРУ), в соответствии с рекомендациями производителей, для тропонина I составлял 0,3 нг/мл, для тропонина Т — 0,1 нг/мл. Согласно международным рекомендациям АССФ/АНА 2007 г., чтобы установить диагноз острого ИМ, связанного с аортокоронарным шунтированием в нашем случае, уровень тропонина I должен быть более 1,5 нг/мл, тропонина Т более 0,5 нг/мл. Сразу после операции отмечали резкий подъем как тропонина I, так и тропонина Т в крови у всех трех пациентов (см. табл. 1, 2, 3). В дальнейшем происходит увеличение концентрации тропонинов, через 3 часа после операции Тn I от 0,9–1,1 нг/мл, Тn Т от 0,25–0,46 нг/мл. У пациента 3. мы наблюдали максимальное значение как тропонина I, так и Т через 6 часов, а через 48 часов — снижение (рис. 1, 2). У пациента Г. максимум обоих тропонинов приходился на вторые сутки, хотя клиническая картина была спокойной (рис. 1, 2). У пациента К. через 6 часов после операции были более высокие цифры, чем у других пациентов: Тn I — 1,9 нг/мл, Тn Т — 0,6 нг/мл, в дальнейшем увеличение концентрации тропонина I до 4,1 нг/мл через 48 ч после операции и небольшое снижение тропонина Т до 0,35 нг/мл. У этого больного на 4-е сутки был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (рис. 1, 2).

Увеличение концентрации тропонинов после операции говорит о повреждении сердечной мышцы в результате кардиохирургических манипуляций, но не всегда говорит о развитии инфаркта миокарда. В нашем исследовании мы представили три различных клинических случая после проведения плановой операции аортокоронарного шунтирования. Пациент 3., с благоприятным течением послеоперационного периода, без инотропной

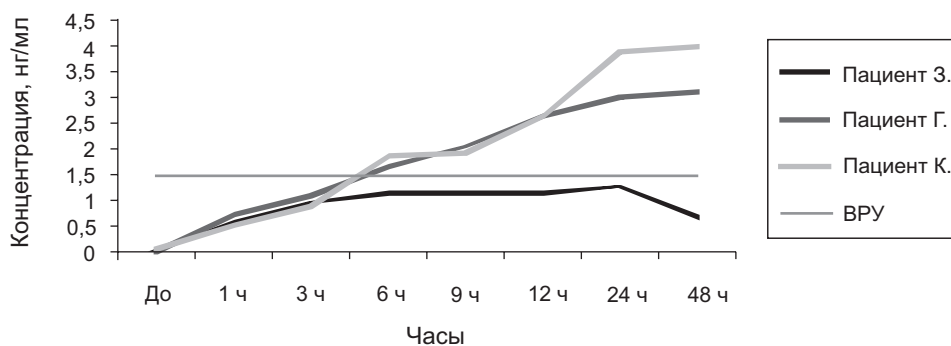


Рис. 1. Динамика тропонина I после АКШ у пациентов

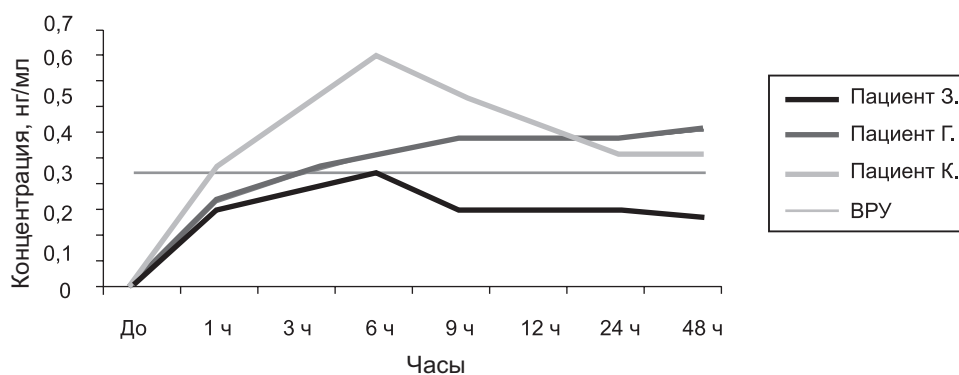


Рис. 2. Динамика тропонина Т после АКШ у пациентов

поддержки в отделении реанимации, с наименьшим сроком пребывания в стационаре. Максимальная концентрация в крови как Тп I, так и Тп Т не превышала пятикратный порог по отношению к верхнему референтному уровню, в отличие от пациента Г., с такой же длительностью и объемом операции. У него уже через 6 часов тропонин I превышал пятикратный порог и был равен 1,7 нг/мл. По международным рекомендациям мы должны были поставить диагноз ИМ, но у данного пациента не наблюдалось никаких клинических или электрокардиографических проявлений ИМ, не возникло и осложнений в послеоперационном периоде. Но наличие инотропной поддержки в течение 20 часов в реанимационном отделении, увеличение времени пребывания в стационаре говорят о том, что уровень послеоперационного тропонина достоверно показывает тяжесть состояния больного, степень сердечно-сосудистой недостаточности после операции, длительность пребывания на отделении. Пациенту К. кроме АКШ, была проведена пластика аневризмы левого желудочка, что увеличивает дополнительную механическую травму миокарда. Через 6 часов после операции оба тропонина превышали пятикратный порог, что связано с характером и объемом операции (рис. 1, 2). Максимально тропонин I увеличился в 13,6 раза, а тропонин Т — в 6 раз. Это говорит о большей чувствительности теста на тропонин I. На 4-е сутки после операции у данного пациента был зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий, а длительность пребывания в стационаре была дольше,

чем у остальных пациентов, что свидетельствует в пользу важного прогностического значения определения кардиоспецифичных тропонинов.

Выводы

- Определение степени повреждения миокарда во время оперативных вмешательств требует количественного определения тропонина в динамике для оценки объема и характера повреждения.
- По динамике тропонинов можно прогнозировать исход операции, течение послеоперационного периода и длительность пребывания в стационаре.
- Для каждого типа плановых вмешательств на сердце необходимо установить нормативы и сроки повышения кардиомаркеров (эндоваскулярные вмешательства, АКШ, операции на клапанах, аневризмэктомия, трансплантация сердца).

Литература

1. Thygesen K. et al. Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2007; 116: 2634–2653.
2. Greaves S., Rutherford J., Aranki S. Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery // *Am. Heart J.* 1995; 132: 572–578.
3. Kottler M., Alfieri A., editors. Cardiac and non cardiac complications of open heart surgery: prevention, diagnosis, and treatment. Mt. Kisco, NY: Futura, 1992: 39.
4. Национальные клинические рекомендации: Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2009: 165.

5. *Morrow D. A., Cannon C. P., Jesse R. L. et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes *Circulation*. 2007; 115: 356–375.
6. *Januzzi J., Lewandrowski K., MacGillivray Th.* Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention // *Chest*. 2004, Jan; 125 (1): 275–280.
7. *Etievent J. P., Chocron S., Toubin G.* Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia // *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 1192–1194.
8. *Шешурина Т. А., Дорофейков В. В., Курапеев Д. И., Кабанов В. О.* Миоглобин, высокочувствительный тропонин I и КФК (МВ) по массе для диагностики интраоперационного повреждения миокарда после проведения аортокоронарного шунтирования // *Клин. лаб. диагностика*. 2011; 11: 41.
9. *Fellahi J. L., Léger P., Philippe E.* Pericardial cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting // *Anesth. Analg.* 1999; 89: 829–834.
10. *Adams J. E. et al.* The use of biomarkers to provide diagnostic and prognostic information following cardiac surgery / A.H.B. Wu, editor // *Cardiac markers*. 2nd ed. Totowa (NJ): Humana Press Inc.; 2003: 111–121.
11. *Dehoux M., Provenchère S., Benessiano J.* Utility of cardiac troponin measurement after cardiac surgery // *Clin. Chim. Acta*. 2001; 311: 41–44.
12. *Carrier M., Pellerin M., Perrault L. P., Solymoss B. C., Pelletier L. C.* Levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting // *Ann Thorac. Surg.* 2000; 69: 435–440.
13. *Fellahi J. L., Gué X., Richomme X., Monier E.* Short and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Anesthesiology*. 2003; 99: 270–274.
14. *Vermes E., Mesguish M., Houel R., Soustelle C.* Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? // *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 2087–2090.
15. *Nesher N., Alghamdi A. A., Singh S. K. et al.* Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? // *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 1348–1354.
16. *Croal B. L., Hillis G. S., Gibson P. H. et al.* Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery // *Circulation*. 2006; 114: 1468–1475.
17. *de Castro Martínez J., Vázquez Rizaldos S., Velayos Amo C. et al.* Cardiac Troponin I in Perioperative Myocardial Infarction after Coronary Artery ByPass Surgery // *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 55 (3): 245–250.
18. *Salamonsen R. F., Schneider H. G., Bailey M., Taylor A. J.* Cardiac troponin I concentrations, but not electrocardiographic results, predict an extended hospital stay after coronary artery bypass graft surgery // *Clin. Chem.* 2005; 51: 40–46.
19. *Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al.* ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study // *Circulation*. 2004; 110 (6): 674–678. Epub 2004, Jul 26.
20. *van Geene Y. et al.* Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010; 10: 413–417.

КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

ЭРИТРОГРАММЫ КИСЛОТНОГО И АММОНИЙНОГО ЛИЗИСА, ПОЛУЧЕННЫЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ГЕМОДИАЛИЗА МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО СВЕТОРАССЕЯНИЯ

Ю. А. БОРИСОВ¹, Е. Н. ЛЕВЫКИНА², Д. М. МЕЛЬНИКОВ¹, И. В. МИНДУКШЕВ³,
Ю. С. МИХЕЕВА¹, Е. Д. СУГЛОБОВА²

¹ ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² НИИ нефрологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (ИЭФБ РАН), Санкт-Петербург

Резюме. Актуальной проблемой при ряде патологий остается определение физико-химических и функциональных состояний эритроцитов. В качестве альтернативы используемым сегодня методикам предложен метод лазерной корреляционной спектроскопии, аппаратное исполнение которого обеспечивалось лазерным анализатором размеров частиц «Ласка». Разработаны экспериментальные модели двух типов гибели эритроцитов. Исследованы группа лиц без ренальной патологии, а также пациенты отделения гемодиализа с ХБП в терминальной стадии. Приведены эритрограммы и характерные параметры лизиса. Сделан вывод о высокой информативности метода при сравнении моделей лизиса эритроцитов у лиц без ренальной патологии и пациентов гемодиализа с ХБП в терминальной стадии.

Ключевые слова: эритрограммы, апоптоз эритроцитов, некроз эритроцитов, лизис эритроцитов в аммонийной среде, лизис эритроцитов в кислой среде, метод малоуглового светорассеяния.

CONSILIUM AT PATIENT'S WARD

ACIDIC AND AMMONIA LYSIS ERYTHROGRAMS OBTAINED FOR HEMODIALYSIS PATIENTS BY THE LOW-ANGLE LIGHT SCATTERING TECHNIQUE

YU. A. BORISOV¹, E. N. LEVYKINA², D. M. MELNYKOV¹, I. V. MINDUKSHEV³,
YU. S. MIKHEEVA¹, E. D. SUGLOBOVA²

¹ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University", Ministry for Health Care and Social Development, Saint-Petersburg

² Scientific Research Institute of Nephrology. State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Saint-Petersburg State I. P. Pavlov Medical University", Ministry for Health Care and Social Development, Saint-Petersburg

³ I. M. Sechenov Institute of Evolutional Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

Summary. The assessment of erythrocyte physical and chemical features as well as RBCs functional status are quite actual in different pathological conditions. As an alternative to the standard methods of erythrocyte fragility determination the low-angle scattering technique, using the laser particle size distribution analyzer LASCA is presented in this article. In our work, we worked out two different experimental models of erythrocyte death. The erythrocyte status of the group of healthy volunteers and dialysis patients with terminal stage of CKD was investigated. The erythrograms and some lysis characteristic parameters are discussed.

The comparison between erythrocytes lysis models in healthy volunteers and in dialysis patients confirmed, that the method is highly informative.

Key words: Erythrogram, RBC apoptosis, RBC necrosis, RBC lysis in ammonia medium, RBC lysis in acidic medium, low-angle light scattering technique.

Данные для корреспонденции:

Борисов Юрий Анатольевич, к. м. н., доцент кафедры биохимии

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»,

рабочий телефон: 499-70-10, мобильный телефон: +7911 227 50 14, e-mail: yuri-borisov@yandex.ru

Введение

Эритроциты составляют почти 10% клеточного объема организма взрослого человека. Основными функциями эритроцитов являются перенос кислорода из легких к тканям тела и транспорт диоксида углерода в обратном направлении. Однако, кроме участия в процессах газообмена, красные кровяные клетки выполняют в организме еще ряд важных функций: участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия; обеспечивают изотоничность крови и тканей; адсорбируют из плазмы крови аминокислоты, липиды и переносят их к тканям. Поэтому вопрос их гибели является ключевым для состояния организма в целом. Однако эритроциты лишены важных элементов большинства клеток, таких как митохондрии и ядра, и поэтому для них часто применяют термины «постклеточные элементы» или «постклеточные структуры». Поскольку эритроциты лишены митохондрий, АТФ в них образуется исключительно путем субстратного фосфорилирования, протекающего в ходе реакций анаэробного распада глюкозы до молочной кислоты.

Эритроциты имеют среднюю продолжительность жизни около 120 дней, которая заканчивается их удалением из периферической крови и последующей утилизацией ретикулоэндотелиальными клетками, расположенными в печени и селезенке. Совсем недавно выяснилось, что эритроциты, как и ядерные клетки, подвержены суицидальной смерти, названной эриптозом [1–3]. Суицидальная смерть ядерных клеток, или апоптоз [4, 5], характеризуется потерей клеточного K^+ с клеточной усадкой, ядерной конденсацией, фрагментацией ДНК, митохондриальной деполяризацией, образованием пузырей на клеточной мембране и нарушением фосфатидилсериновой асимметрии плазматической мембраны [6–8]. Эриптоз, подобно апоптозу, включает в себя клеточную усадку, образование пузырей на плазматической мембране и экспозицию фосфатидилсерина на ее наружной поверхности, то есть все типичные особенности апоптоза ядерных клеток [2, 9]. Ключевым моментом сжатия клеток при эриптозе является повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и последующая активация K^+ -каналов. Выход катионов калия и анионов хлора совместно с выходом воды приводит к сжатию клеток (cell shrinkage) [10].

Эритроциты представляют собой уникальные клеточные элементы, включающие программу апоптоза уже в ходе своего формирования. В молодых эритроцитах можно наблюдать высокую степень интеграции мембранных структур и метаболических процессов, обеспечивающую оптимальное осуществление функций. Поступив в систему кровообращения, эритроцит постепенно дезинтегрируется в ходе функционирования.

В течение длительного времени мы исследовали резистентность эритроцитарной мембраны к действию на ее билипидный слой мембраноактивных эффекторов у пациентов при различных сроках гемодиализной те-

рапии, оценили вклад действия каналоформера нистатина в общую картину клинико-лабораторных показателей [11, 12]. Главной мишенью для данного воздействия служил билипидный слой, а не все мембранные структуры. Оценить же функциональные свойства мембраны в целом помогают тесты, в основе которых лежит регистрация механизмов клеточной гибели, имеющих много общих черт с некротическими и апоптотическими изменениями, наблюдаемыми *in vivo*.

В практике современной клинической лабораторной диагностики для оценки физико-химических свойств эритроцитов наиболее часто определяют осмотическую резистентность эритроцитов [13], всецело обусловленную некротическими механизмами их гибели, а также используются кислотные эритрограммы по Терскову и Гительзону [14]. Однако указанные методики представляют собой трудоемкий, продолжительный по времени процесс, не позволяющий оперативно получить информацию об исследуемом объекте. Поэтому для исследования эритроцитов пациентов гемодиализа мы предлагаем использовать новое направление применения метода лазерной корреляционной спектроскопии. Аппаратное исполнение эксперимента обеспечивается лазерным анализатором размеров частиц «ЛАСКА» (ООО «БиоМедСистем», Санкт-Петербург), предназначенным для цитологических исследований. При использовании именно этого прибора были разработаны аппаратные и методические основы применения техники малоуглового светорассеяния для исследования тромбоцитов, а затем и эритроцитов [15]. К преимуществам данного метода следует отнести возможность непрерывного фотометрирования дисперсионной системы, что позволяет проводить динамическую регистрацию сигналов фотодетекторов, тем самым обеспечивая дополнительные возможности — осуществлять визуальный контроль выполнения методик и адекватно оценивать предварительную пробоподготовку образца, проводить исследования по неустойчивости суспензий и эмульсий, осуществлять методические разработки подбора дисперсионных сред. Метод делает возможной непрерывную кинетическую регистрацию процесса изменений состояния красных кровяных клеток, происходящего при действии внешних факторов или эффекторов. Лазерное сканирование эритроцитов под разными углами позволяет получать информацию о форме и размерах эритроцитов в любой момент времени, вплоть до возможности создания их трехмерной модели. Простота пробоподготовки, небольшая продолжительность эксперимента приближают его по этим параметрам к экспресс-методам. И, наконец, для приготовления одной пробы используется чрезвычайно малое количество эритроцитов (достаточно 5 мкл крови), что важно при исследовании клеток пациентов с выраженной анемией и низким гематокритом.

Таким образом, целью настоящего исследования стало выявление изменения свойств мембран эритроцитов

пациентов гемодиализа по сравнению с клетками лиц без ренальной патологии при использовании техники малоуглового светорассеяния. Для этого необходимо было изучить эритрограммы для различных типов лизиса группы «здоровых доноров» и сравнить с ними эритрограммы пациентов с существенно различной длительностью заместительной почечной терапии.

Материалы и методы

В рамках представленной работы изучены свойства эритроцитов здоровых лиц без ренальной патологии («доноры») и пациентов отделения хронического гемодиализа СПбГМУ им. И. П. Павлова. Группа «доноров» состояла из 20 человек (14 женщин и 6 мужчин; средний возраст 45 лет). Из группы пациентов в настоящей работе были представлены два клинических случая.

Клинический случай № 1: пациент Д-т, 37 лет. Продолжительность терапии хроническим гемодиализом 16 лет: получает бикарбонатный диализ 3 раза в неделю по 4 часа. Терапия адекватная: индекс КТ/V 1,45. При «сухой» массе 58,5–59 кг сохраняются большие междиализные прибавки веса: 4–4,4 кг (7% от «сухой» массы тела). Артериальное давление 140–150/90 мм рт. ст. без постоянного приема гипотензивных препаратов. Концентрация гемоглобина составляет 100 г/л при отсутствии дефицита железа (ферритин: 231 нг/мл). Общая концентрация кальция 2,39 мМ, фосфатов – 2 мМ; уровень ПТГ – 508 пг/мл. На основании коронарографии с 2007 года – ИБС с усугублением в 2012 году (по результатам кардиомониторирования). Назначен прием статинов, витаминов Е и С.

Клинический случай № 2: пациентка М-ва, 70 лет. Продолжительность терапии хроническим гемодиализом 3 года: получает бикарбонатный диализ 3 раза в неделю по 4 часа, переносимость хорошая, КТ/V 1,35. Артериальная гипертензия корректируется медикаментозно: эналаприл 10 мг/сут., эгилек 50 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут. Артериальное давление составляет 140–150/80 мм рт. ст. Проводится коррекция анемии внутривенно введением эритропоэтина по 2000 ЕД 3 раза в неделю. Концентрация гемоглобина 104 г/л. Общая концентрация кальция 2,50 мМ, фосфатов – 2,74 мМ. Предложена диетологическая коррекция. В 2009 году (через 3 месяца после начала терапии гемодиализом) была выполнена резекция тонкой кишки по поводу ущемленной правосторонней бедренной грыжи. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. По данным мониторинга наблюдения наблюдалась выраженная брадикардия (днем средняя частота сердечных сокращений 62 в минуту). Зарегистрированы различные типы аритмий.

Эритроциты обоих пациентов исследовали как до сеанса гемодиализа, так и после процедуры.

В эксперименте в качестве моделей клеточной смерти использовали два варианта мягкого лизиса клеток —

кислотный и аммонийный. При стандартизации условий процесса возможно определить размер образующихся частиц, а также скорость его изменения.

Для создания условий работы анализатора «ЛАС-КА» в кинетическом режиме использована специальная конструкция перемешивающего устройства с цилиндрическим магнитным волчком. Гидродинамический режим с развитой, однородной по всему объему кюветы, турбулентностью обеспечивается вращением волчка со скоростью 1200 об/мин. Таким образом, при обновлении сканируемого объема дисперсный состав не изменяется, а уровень флуктуации сигнала составляет 1–2%. При работе волчка не образуется воронка, которая приводила бы к появлению пузырей воздуха. Кроме того, такой режим перемешивания обеспечивает отсутствие спонтанного лизиса клеток, который может возникать на мешалке и стенках кюветы при более интенсивном перемешивании.

Эксперименты проводили в солевых средах следующего состава:

РАСТВОР № 1 (pH 7,4)

Компонент	мМ
NaCl	140
KCl	5
HEPES (буфер)	5
MgCl ₂	1
глюкоза	5

РАСТВОР № 2 (pH 7,4)

Компонент	мМ
NH ₄ Cl	140
KCl	5
HEPES (буфер)	5
CaCl ₂	1
глюкоза	5

Раствор № 1 использовали для подготовки исходной суспензии эритроцитов и для проведения кислотного лизиса, а раствор № 2 — для аммонийного лизиса.

При заборе крови в качестве антикоагулянта использовался ЭДТА. Эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием крови в течение 10 мин при 4000 об/мин. Затем готовили исходную суспензию, предназначенную для внесения в пробу. Для этого отбирали эритроцитарную массу и смешивали ее с раствором № 1 в соотношении 1 : 200.

Затем в кювету из кварцевого стекла вносили 7 мл раствора № 1 в случае кислотной модели или раствора № 2 в случае аммонийного лизиса. Кювету помещали в ячейку прибора и запускали программу регистрации светорассеяния. После установления стабильных показаний прибора в пробу вносили 20 мкл исходной суспензии. В случае аммонийной модели лизиса измерения проводили до окончания процесса. В случае кислотной модели ожидали установления стабильных величин светорассеяния после добавления суспензии и затем инициировали лизис внесением в пробу 25 мкл 1N HCl. Лизис эритроцитов оценивали по дифференциальной характеристике кинетики (производная скорости) с помощью метода кислотных эритрограмм, разработанным Терсковым [2]. Эритрограмма отражает скорость

изменения процесса лизиса и позволяет количественно характеризовать кинетику лизиса рядом параметров: V_{lys} — максимальная скорость лизиса, T_{lys} — время достижения максимальной скорости лизиса. На рисунках 1 и 2 показано графическое определение этих величин на эритрограммах, типичных для группы лиц без ренальной патологии.

Результаты и обсуждение

При оценке результатов опытов с эритроцитами лиц без ренальной патологии прежде всего необходимо отметить существенные различия в самой форме и характере эритрограмм у разных «доноров» и в значениях параметров лизиса, что отражает значительную вариабельность резистентности эритроцитов разных индивидуумов к кислотному и аммонийному воздействию.

Средние значения параметров, характеризующих процессы кислотного и аммонийного лизиса эритроцитов «доноров», представлены в таблице 1.

Как видно из приведенных в таблице 1 показателей, разные модели гибели клеток имеют существенные различия по скорости лизиса (V_{lys}) и времени достижения его максимальной скорости T_{lys} , характеризующим время жизни клеток.

Основные параметры, характеризующие процесс лизиса эритроцитов пациентов диализа, представлены в таблице 2.

Графически результаты, представленные в таблице 2, показаны на рисунках 3, 4, 5 и 6.

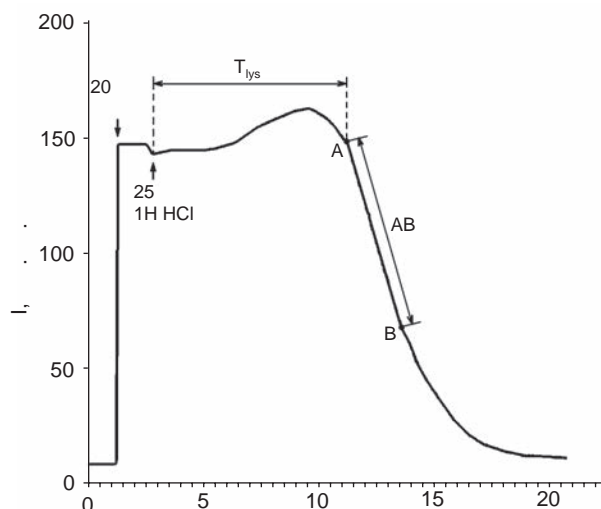


Рис. 1. Типичная эритрограмма кислотного лизиса эритроцитов для лица без ренальной патологии (pH = 3,58). Угол 1,25 град. По оси абсцисс – время в минутах, по оси ординат I – интенсивность светорассеяния в относительных единицах (отн. ед.). Стрелками указаны моменты внесения в пробу 20 мкл исходной суспензии эритроцитов (Эр 20 мкл) и 25 мкл соляной кислоты в концентрации 1Н (25 мкл 1Н НСl). АВ на графике – участок между точками А и В, где достигается максимальная скорость лизиса. T_{lys} – время достижения максимальной скорости лизиса клеток

Как следует из данных, представленных в таблицах 1 и 2, у пациента Д-та обнаруживается значительное возрастание скорости кислотного лизиса по сравнению с группой «доноров» как до, так и после сеанса гемоди-

Таблица 1. Параметры кислотного и аммонийного лизиса эритроцитов для группы лиц без ренальной патологии («доноры»)

Параметры	Кислотный лизис $M \pm m$ (min-max)	Аммонийный лизис $M \pm m$ (min-max)
$V_{lys}, \%/c$	$0,70 \pm 0,21$ (0,49–0,91)	$0,46 \pm 0,06$ (0,40–0,52)
T_{lys}, c	$516,13 \pm 89,80$ (426,33–605,93)	$314,39 \pm 44,02$ (270,37–358,41)

Таблица 2. Параметры кислотного и аммонийного лизиса эритроцитов у пациентов гемодиализа до сеанса и после него

Пациенты	Параметры		Кислотный лизис	Аммонийный лизис
Д-т	$V_{lys}, \%/c$	до	0,99	0,45
		после	0,92	0,71
	T_{lys}, c	до	251,60	191,60
		после	284,40	160,30
М-ва	$V_{lys}, \%/c$	до	0,57	0,39
		после	0,46	0,46
	T_{lys}, c	до	498,10	269,80
		после	533,40	184,60

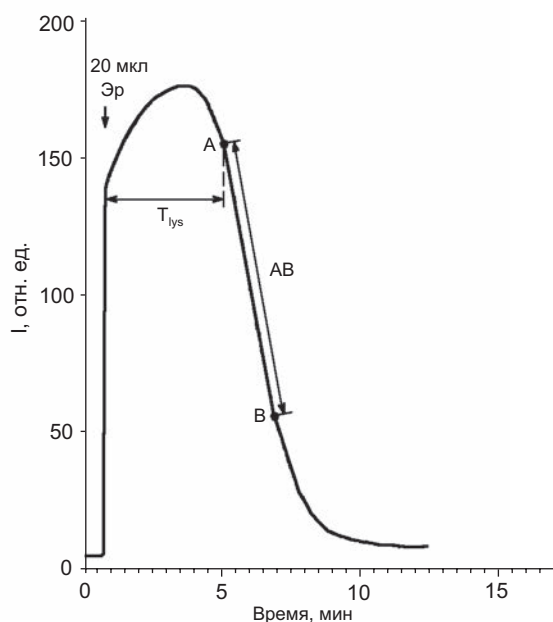


Рис. 2. Типичная эритрограмма лизиса эритроцитов в аммонийной среде, содержащей NH_4Cl в концентрации 140 мМ для лица без ренальной патологии ($\text{pH}=7,40$). Угол 1,25 град. По осям абсцисс и ординат обозначения те же, что и на рисунке 1. Стрелкой указан момент внесения в пробу 20 мкл исходной суспензии эритроцитов (Эр 20 мкл). АВ на графике — участок между точками А и В, где достигается максимальная скорость лизиса. T_{lys} — время достижения максимальной скорости лизиса клеток

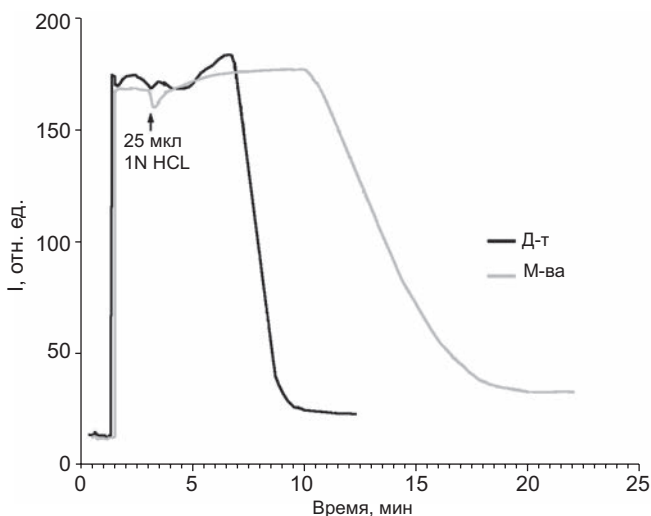


Рис. 4. Эритрограммы кислотного лизиса эритроцитов после сеанса гемодиализа у пациентов Д-та и М-вой. Угол 1,25 град. Обозначения те же, что и на рисунке 3

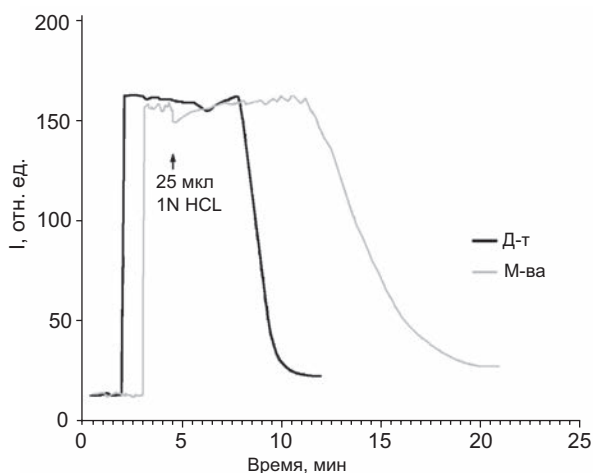


Рис. 3. Эритрограммы кислотного лизиса эритроцитов до сеанса гемодиализа у пациентов Д-та и М-вой. Угол 1,25 град. Стрелками указаны моменты внесения в пробу 20 мкл исходной суспензии эритроцитов (Эр 20 мкл) и 25 мкл соляной кислоты в концентрации 1Н (25 мкл 1Н HCl). По осям абсцисс и ординат обозначения те же, что и на рисунке 1

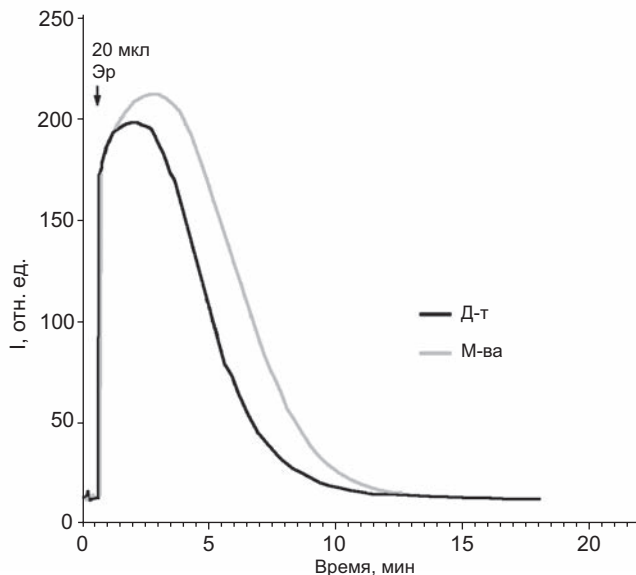


Рис. 5. Эритрограммы аммонийного лизиса эритроцитов до сеанса гемодиализа у пациентов Д-та и М-вой. Угол 1,25 град. Стрелкой указан момент внесения в пробу 20 мкл исходной суспензии эритроцитов (Эр 20 мкл). По осям абсцисс и ординат обозначения те же, что и на рисунке 1

ализа, примерно на 40 и 30% соответственно, а время жизни эритроцитов, характеризуемое T_{lys} , сокращено наполовину до процедуры и не очень существенно увеличилось после сеанса. В случае аммонийной модели у данного пациента только лишь скорость лизиса и только до сеанса гемодиализа соответствовала наблюдавшейся в группе «доноров», а после процедуры возросла поч-

ти в полтора раза (на 46%). На этом фоне гибель эритроцитов наступала значительно раньше — время лизиса сокращено на 40% по сравнению с нормой, а после процедуры время жизни клеток составляло всего половину от величины, наблюдавшейся для лиц без ренальной патологии.

У пациентки М-вой и значения параметров клеточной гибели, и направленность их изменений в ходе сеанса гемодиализа, а также характер и форма эритрограмм кардинально отличаются от наблюдавшихся в предыдущем клиническом случае. Здесь скорость лизиса до сеанса даже несколько снижена по сравнению с группой

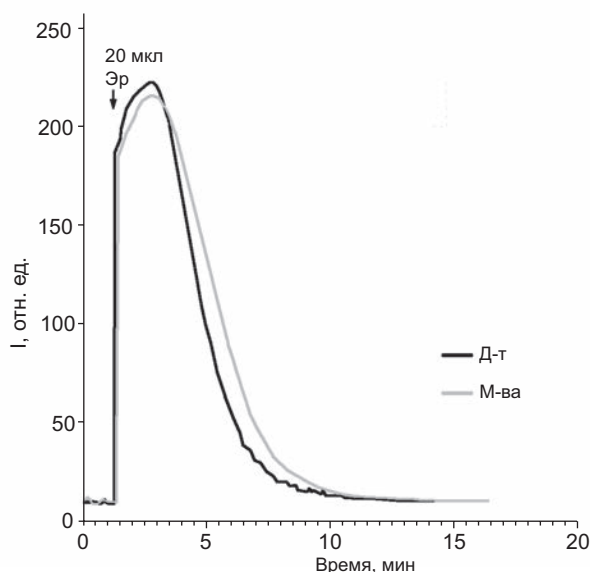


Рис. 6. Эритрограммы аммонийного лизиса эритроцитов после сеанса гемодиализа у пациентов Д-та и М-вой. Угол 1,25 град. Обозначения те же, что и на рисунке 5

«доноров», причем для обеих его моделей: на 19% для кислотной и на 15% для аммонийной (табл. 1 и 2). После процедуры, в противоположность клиническому случаю № 1, наблюдается возрастание резистентности эритроцитов к воздействию кислоты, по сравнению с «донорскими» клетками, что выражается в замедлении скорости их гибели на 34% (табл. 2). При аммонийном лизисе после сеанса гемодиализа срок жизни клеток, характеризуемый T_{lys} , существенно уменьшился. При этом скорость лизиса несколько возросла, но ее значение только лишь сравнялось с величиной V_{lys} , наблюдавшейся у группы лиц без ренальной патологии (табл. 1 и 2).

Время кислотного лизиса у пациентки М-вой соответствовало значению этого параметра у «доноров» и после сеанса гемодиализа существенно не менялось. На этом фоне T_{lys} аммонийной модели, до процедуры несколько сниженное по сравнению с «донорами», после сеанса значительно уменьшилось и составило всего 59% от соответствующей величины для лиц без ренальной патологии (табл. 1 и 2).

Таким образом, анализ результатов, представленных в таблицах 1 и 2, а также на рисунках 3, 4, 5 и 6, показал значительную вариабельность физико-химических свойств эритроцитов как в самой группе «доноров», так и в разных клинических случаях для обеих моделей клеточной гибели. Следует отметить и разнонаправленные изменения в эритрограммах у пациентов гемодиализа при их сравнении до сеанса гемодиализа и после процедуры.

Заключение

Метод малоуглового светорассеяния обладает высокой информативностью при регистрации изменений резистентности эритроцитов к внешним воздействиям,

что подтверждается кардинальными отличиями в параметрах клеточной гибели у пациентов гемодиализа по сравнению с лицами без ренальной патологии и в разных клинических случаях. Об этом свидетельствуют также значительные изменения параметров аммонийного и кислотного лизиса при проведении сеанса гемодиализа.

Авторский коллектив выражает благодарность заведующему кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины профессору В. Л. Эмануэлю за поддержку идеи настоящей работы и помощь в ее реализации.

Литература

1. Lang K. S., Lang P. A., Bauer C. et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death // Cell Physiol. Biochem. 2005; 15: 195–202.
2. Bratosin D., Estaquier J., Petit F. et al. Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria // Cell Death Differ. 2001; 8: 1143–1156.
3. Daugas E., Cande C., Kroemer G. Erythrocytes: death of a mummy // Cell Death Differ. 2001; 8: 1131–1133.
4. Green D. R., Reed J. C. Mitochondria and apoptosis // Science. 1998; 281: 1309–1312.
5. Gulbins E., Jekle A., Ferlinz K. et al. Physiology of apoptosis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2000; 279: F605–F615.
6. Bortner C. D., Cidlowski J. A. The role of apoptotic volume decrease and ionic homeostasis in the activation and repression of apoptosis // Pflugers Arch. 2004; 448: 313–318.
7. Javadov S., Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection // Cell Physiol. Biochem. 2007; 20: 1–22.
8. Yu S. P., Canzoniero L. M., Choi D. W. Ion homeostasis and apoptosis // Curr. Opin. Cell Biol. 2001; 13: 405–411.
9. Berg C. P., Engels I. H., Rothbart A. et al. Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis // Cell Death Differ. 2001; 8: 1197–1206.
10. Lang P. A., Warskulat U., Heller-Stilb B. et al. Blunted apoptosis of erythrocytes from taurine transporter deficient mice // Cell Physiol. Biochem. 2003; 13: 337–346.
11. Спиридонов В. Н., Борисов Ю. А., Лебедева Э. Б. и соавт. Годы и жизнь как объективная реальность на регулярном гемодиализе // Нефрология. 2005; 9: 35–47.
12. Борисов Ю. А., Лебедева Э. Б., Спиридонов В. Н., Суглобова Е. Д. Резистентность к внешнему действию каналоформера как характеристика клеточных мембран пациентов гемодиализа // Нефрология. 2007; 11: 38–54.
13. Медицинские и лабораторные технологии. Справочник / Под общ. ред. А. И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1998; 1: 283–284.
14. Терсков И. А., Гительзон И. И. Метод химических (кислотных) эритрограмм // Биофизика. 1957; 2: 259–266.
15. Mindukshev I. V., Krivoshlyk V. V., Ermolaeva E. E. et al. Necrotic and apoptotic volume changes of red blood cells investigated by low-angle light scattering technique // Spectroscopy. 2007; 2: 105–120.

КОНСИЛИУМ У ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ГИПЕРГЛИКЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Е. В. САМБУРОВА, Н. А. СИЛУЯНОВА, Н. М. СЛЮСАР

Государственное учреждение здравоохранения Архангельской области
«Архангельский госпиталь для ветеранов войн», Архангельск

Резюме. В статье проводится анализ использования перорального глюкозотолерантного теста у пациентов ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь для ветеранов войн». У 23% пациентов выявлен сахарный диабет без субъективных симптомов при наличии уже его осложнений в виде макро- и микроангиопатий, у 40% пациентов выявлены промежуточные гипергликемии (НТГ и НГТ). Учитывая особенности пациентов пожилого и старческого возраста, проведение перорального глюкозотолерантного теста является эффективным и важным скрининговым исследованием для диагностики нарушений углеводного обмена. Он определяет группу пациентов со значительным риском микроваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, ухудшающих качество жизни и снижающих ее продолжительность.

Ключевые слова: сахарный диабет (СД), промежуточные гипергликемии (нарушение толерантности к глюкозе – НТГ, нарушение гликемии натощак – НГН), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), метаболический синдром (МС).

CONSILIUM AT PATIENT'S WARD

ANALYSIS OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN THE DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS AND HYPERGLYCEMIA IN AGED AND SENILE PATIENTS

E. V. SAMBUROVA, N. A. SILUYANOVA, N. M. SLUSAR,

The State budget health care institution "Arkhangelsk hospital for war veterans", Arkhangelsk

Summary. The article analyzes the use of oral glucose tolerance test in patients of the State budget health care institution "Archangel hospital for war veterans". In 23% of patients diabetes mellitus was diagnosed without any subjective symptoms, however the complications of macro- and microangiopathy were present, 40% of patients had intermediate hyperglycemia (IGT and NGT). Taking into attention peculiarities of elderly patients, oral glucose tolerance test seems to be an effective and important screening test for diagnosis of disorders of carbohydrate metabolism. It defines a group of patients with significant risk of microvascular and cardiovascular complications, which could affect the quality of life and reduce life duration.

Key words: diabetes mellitus (DM), intermediate hyperglycemia (impaired glucose tolerance – IGT, impaired fasting glucose – IFG), an oral glucose tolerance test (OGTT), the metabolic syndrome (MS).

Данные для корреспонденции:

Самбурова Елена Владимировна,

врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории,

заведующая клинико-диагностической лабораторией

Государственного учреждения здравоохранения Архангельской области

«Архангельский госпиталь для ветеранов войн»,

163057, г. Архангельск-57, ул. Воронина, 24, тел. 68-58-89,

e-mail: arhgospital@mail.ru, gl-s@yandex.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) — системное заболевание обмена веществ, которое приняло пандемический характер распространения. За последние 30 лет по темпам прироста заболеваемости СД опередил такие инфекционные заболевания, как туберкулез и ВИЧ. По данным Государственного регистра больных СД на январь 2011 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 3,357 млн больных СД [1]. Между тем, результаты контрольно-эпидемиологических исследований показали, что приблизительно еще 6 млн россиян имеют СД, но не знают об этом и, следовательно, не получают лечения. Диабет типа 2, которым больны 90% людей с диабетом в мире, в значительной мере является результатом излишнего веса и физической инертности [2].

Современная демографическая ситуация характеризуется общим постарением населения и ростом доли людей старше 80 лет, что способствует увеличению числа больных пожилого и старческого возраста, обращающихся за медицинской помощью. Особую распространенность сахарный диабет имеет среди лиц пожилого возраста. Если в экономически развитых странах сахарным диабетом страдает в среднем 3,5–5,5% населения, то в возрастных группах старше 60 лет эта цифра превышает 10%. Для манифестации сахарного диабета у пожилых (а это чаще диабет 2-го типа) необходимо воздействие следующих факторов: переизбыток, ожирение, гиподинамия, стрессы [3]. Ожирение андронного (висцерального, абдоминального типа) признано одним из основных факторов риска сахарного диабета и признаком метаболического синдрома [4]. Клиническими особенностями сахарного диабета 2 типа у лиц пожилого возраста являются: бессимптомное течение (отсутствие специфических жалоб на полиурию, жажду, сухость во рту), преобладание неспецифических жалоб (слабость, нарушение памяти и др.), клиническая картина микро- и макроангиопатий уже на момент выявления СД, сочетанная полиорганная патология [1]. Лабораторные особенности сахарного диабета 2-го типа у пожилых: отсутствие гипергликемии натощак у ряда больных, частое преобладание изолированной постпрандиальной гипергликемии, повышение почечного порога для глюкозы с возрастом (глюкозурия выявляется при уровне глюкозы плазмы более 12–13 ммоль/л). Необходимо также учитывать психосоциальные особенности пациентов пожилого и старческого возраста при выявлении у них сахарного диабета: наличие социальной изоляции, низкие материальные возможности, нарушение когнитивных функций (снижение памяти, обучаемости и др.). При ведении больных пожилого и старческого возраста лабораторная диагностика приобретает особое значение в связи со многими особенностями этого возрастного контингента [4]. Помимо возрастного фактора, у пожилых имеется целый ряд других причин, которые могут вызывать изменения лабораторного показателя, как в сторону повышения, так и понижения

по сравнению с существующей общепринятой нормой. Так, если роль циклических изменений гормональной активности в позднем возрасте нивелируется, то большее значение приобретают такие факторы как физическая активность, прием пищи и характер питания, медикаментозная терапия, диагностические процедуры, положение тела при взятии биоматериала, трудности при заборе крови из пальца (нарушение микроциркуляции) или из вены и т. д. [4].

В Архангельской области ранее не было зарегистрировано исследований, изучающих особенности и распространенность нарушений углеводного обмена у людей пожилого и старческого возраста.

Цель исследования

Целью данного исследования является анализ случаев нарушений углеводного обмена, выявленных методом перорального глюкозотолерантного теста, и определение распространенности сахарного диабета и промежуточных гликемий у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь для ветеранов войн» мощностью 175 коек с 1994 года оказывает ветеранам войн и приравненным к ним категориям пациентов стационарную специализированную медицинскую помощь по направлениям: кардиология, терапия, неврология. Отбор больных на плановую госпитализацию осуществляют лечебно-профилактические учреждения г. Архангельска и Архангельской области согласно перечню категорий населения, подлежащих лечению в ГБУЗ АО «ГВВ», в том числе: инвалиды и участники Великой Отечественной войны, участники оборонных работ и труженики тыла 1941–1945 гг.; воины-интернационалисты; лица, участвовавшие в боевых действиях на территориях других государств, и др. Особенность контингента — преимущественно пожилой и старческий возраст, причем количество пациентов в возрасте старше 80 лет повышается с каждым годом.

За 3 года (2009–2011) было госпитализировано 10 362 пациента, средний возраст которых составил 84 года, среди них преобладали женщины (70%). У 366 пациентов (3,5%) ранее был установлен диагноз сахарный диабет. Учитывая факторы риска и особенности развития сахарного диабета у пациентов пожилого и старческого возраста, в госпитале проводится скрининговое обследование на сахарный диабет и промежуточные гипергликемии.

Для выявления сахарного диабета и промежуточных гипергликемий используются диагностические критерии ВОЗ 1999 г. и рекомендации совета по диабету ВОЗ в редакции 2006 г., включающие уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровень 2-часовой глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л [5]. Точка отсечения уровня глюкозы плазмы натощак для нарушенной глюкозы натощак

(НГН) — 6,1 ммоль/л [5]. Сведения о диагностической точке отсечения для диабета были получены из двух источников информации: 1) уровень глюкозы плазмы ассоциированных с риском специфических для диабета микроваскулярных осложнений, в частности ретинопатии; 2) распределение глюкозы в плазме среди популяции [5]. Стандартным методом для определения и сообщений о концентрации глюкозы является метод определения глюкозы в венозной плазме крови. Тем не менее, при использовании капиллярных образцов используются их результаты в конверсии для постнагрузочных значений. Значения венозной и капиллярной глюкозы плазмы натощак являются идентичными [5]. Пероральный тест толерантности к глюкозе сохранен как диагностический тест по следующим причинам. Определение только глюкозы плазмы натощак не дает возможности диагностировать около 30% случаев ранее недиагностированного диабета, ПГТТ — единственный способ выявления нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) у людей, он часто необходим для подтверждения или исключения нарушенной толерантности к глюкозе у асимптомных людей. ПГТТ используется у лиц с уровнем глюкозы плазмы 6,1–6,9 ммоль/л для подтверждения статуса толерантности к глюкозе [5].

Диагностические критерии СД в пожилом возрасте не отличаются от таковых для всей популяции в целом. Среди лиц в возрасте 60 лет и старше следует активно проводить скрининг для выявления СД — измерение гликемии натощак и через 2 часа после еды или ПГТТ [1]. В 2011 году ВОЗ одобрила возможность использования гликозилированного гемоглобина HbA1c для диагностики СД [1], но для широкого использования его как диагностического критерия СД требуются развитие диагностической базы и финансовые вложения. Определение гликозилированного гемоглобина в клинико-диагностической лаборатории госпиталя не проводится из-за высокой себестоимости исследования и не внедрен

но для скринингового исследования по экономическим причинам, поэтому рекомендуется пациентам проводить в амбулаторно-поликлинических условиях.

Всем пациентам при поступлении в госпиталь согласно стандартам диагностики и лечения по нозологическим формам проводится гематологическое, коагулологическое и биохимическое исследование венозной крови, включающее определение натощаковой глюкозы. Взятие венозной крови осуществляется вакуумными системами Vacuette, обеспечивающими безопасность персонала и пациентов при взятии биоматериала, а также стабильность определяемых аналитов. Стандартизация преаналитического этапа за счет использования стандартизированных расходных материалов, стандартных реагентов и диагностических систем позволяет существенно повысить достоверность и точность исследования [6]. Биохимическое исследование сыворотки крови проводится на биохимическом автоматическом анализаторе А-15 BioSystems S. A. (Испания) с использованием реагентов BioSystems S. A. Определение глюкозы в сыворотке (плазме) проводится глюкозооксидазным методом наборами реагентов «ГЛЮКОЗА BioSystems S. A.». При выявлении повышенных и сомнительных результатов гликемии проводились определение глюкозы через 2 часа после приема пищи (11 час.) и пероральный глюкозотолерантный тест. Методика проведения ПГТТ стандартизована и соответствует рекомендациям ВОЗ 1999 г. и 2006 г. [1, 6].

За 3 года ПГТТ был проведен у 487 пациентов (табл. 1). Пероральный глюкозотолерантный тест преимущественно назначался пациентам кардиологического отделения (312 чел. — 64% случаев), меньше пациентам терапевтического (97 чел. — 20% случаев) и неврологического отделений (78 чел. — 16%), из них женщин — 337 чел. (69%), мужчин — 150 чел. (31%). Для определения глюкозы использовалась плазма (сыворотка) венозной крови и плазма (сыворотка) капиллярной крови. Пациенты госпиталя, люди пожилого и старче-

Таблица 1. Вновь выявленные случаи сахарного диабета и промежуточных гипергликемий методом перорального глюкозотолерантного теста у пациентов ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь для ветеранов войн» в период 2009–2011 гг.

Период	Кол-во ПГТТ	Из них выявлен СД (впервые)		В т. ч. впервые выявленный СД с нормальной гликемией натощак при ПГТТ		Выявлено НТГ		Выявлено НГН		Всего СД
		всего	%	всего	%	всего	%	всего	%	
2009 г.	113	29	26%	18	60%	37	32%	2		104
2010 г.	136	34	25%	18	53%	50	37%	2		134
2011 г.	238	50	21%	37	74%	97	41%	6		128
Всего за 3 года	487	113	23%	73	65%	184	38%	10	2%	366

ского возраста, в целом хорошо переносят нагрузку 75 г глюкозы, но во время проведения теста постоянно находятся под наблюдением медперсонала. Проведен выборочный анализ 50 случаев впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа, установленного на основе перорального глюкозотолерантного теста у пациентов в возрасте от 54 до 89 лет, выписанных в 2011 году.

Результаты

За 3 года ПГТТ был проведен у 487 пациентов, что составило 5% от всех госпитализированных больных. По диагностическим критериям, рекомендуемым ВОЗ, из 487 проведенных ПГТТ лишь у 180 человек определялись нормальные показатели гликемии натощак и после нагрузки глюкозой (37% случаев). Нарушения гликемии и сахарный диабет выявлены у 307 пациентов (63% случаев), в том числе впервые выявлен сахарный диабет у 113 пациентов (23% случаев), нарушение толерантности к глюкозе — у 184 пациентов (38% случаев), нарушение гликемии натощак — у 10 пациентов (2% случаев). При оценке случаев впервые выявленного сахарного диабета выяснилось, что у 73 пациентов (65% случаев) при проведении ПТТГ определялась по критериям ВОЗ нормальная гликемия натощак (менее 6,1 ммоль/л).

При анализе 50 случаев с впервые выявленным сахарным диабетом получены следующие данные. По возрастному составу — средний возраст 77 лет, из них 40 пациентов (80%) в возрасте старше 78 лет (средний возраст 83 года), 10 пациентов (20%) — от 54 до 62 лет (средний возраст — 57 лет), 19 мужчин (38%), 31 женщина (62%). Для 100% пациентов характерны избыточная масса тела или ожирение — индекс массы тела от 27,5 до 40,9 (в среднем 31,6), а у пациентов в возрасте от 54 до 62 лет ИМТ намного выше (в среднем 35,1). У всех пациентов отмечается низкая физическая активность, полиморбидность (от 4 до 10 заболеваний), преобладание сердечно-сосудистой патологии. Основное заболевание у 40 пациентов (80%) — гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность; у 10 пациентов (20%) — цереброваскулярные заболевания, в т. ч. последствия ОНМК, ухудшение дисциркуляторной энцефалопатии, а также заболевания позвоночника, суставов. Сопутствующая патология (кроме СД) у 31 пациента (62%) — дисциркуляторная энцефалопатия, заболевания позвоночника, у 9 пациентов (18%) — другая патология. Преобладают жалобы, характерные для основного заболевания и неспецифичные для сахарного диабета. У 100% пациентов отмечались одышка, головные боли, головокружение. У 29 пациентов (57%) — боли и дискомфорт в области сердца, перебои в работе сердца. У 10 пациентов (20%) — бессонница, снижение памяти, шум в ушах. У 19 пациентов (38%) — боли в суставах, позвоночнике, общая слабость. У 5 пациентов (10%) — боли в икроножных мышцах, зябкость ног, отеки.

При лабораторном обследовании пациентов с впервые выявленным СД получены следующие данные (табл. 2): преобладание дислипидемии, наличие признаков латентного ДВС-синдрома, отсутствие глюкозурии, признаки нефропатии (микроальбуминурия и снижение СКФ). Гликемия натощак в среднем 6,26 ммоль/л, через 2 часа после еды — в среднем 8,8 ммоль/л. При проведении ПТТГ глюкоза натощак в среднем 5,58 ммоль/л, глюкоза через 2 часа после нагрузки — в среднем 14,09 ммоль/л.

Клинический случай. *Женщина 85 лет, инвалид 3 группы, находилась на лечении в кардиологическом отделении в октябре 2011 г. Жалобы на головные боли, повышение артериального давления, головокружения, боли в икроножных мышцах при ходьбе. Анамнез: Гипертоническая болезнь в течение 40 лет. Низкая физическая активность. Три года назад перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Постоянно принимает эналаприл 10 мг/сутки, индапамид 1,5 мг/сутки, кардиомагнил 75 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сут. Глюкоза крови натощак, исследуемая в поликлинике, 4,7 ммоль/л. Данные обследования: ИМТ 27,5 кг/м², ОТ 95 см. Клиническое АД сидя: 165/90 мм рт. ст., ЧСС 68 уд/мин. Биохимический анализ крови: глюкоза натощак 4,8 ммоль/л (референтные пределы 3,5–6,1 ммоль/л), креатинин 93 мкмоль/л (референтные пределы 50–130 мкмоль/л), калий 5,03 ммоль/л (референтные пределы 3,5–5,5 ммоль/л), мочевиная кислота 292 мкмоль/л (референтные пределы 200–420 мкмоль/л), общий холестерин 6,33 ммоль/л (референтные пределы 3,5–5,2 ммоль/л), ХС-ЛПВП 1,78 ммоль/л (референтные пределы — более 1,2 ммоль/л), ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (референтные пределы — менее 4,0 ммоль/л), триглицериды 1,12 ммоль/л (референтные пределы 0,55–1,7 ммоль/л), креатинкиназа общая 71 Ед/л (референтные пределы 24–195 Ед/л), СКФ 50 мл/мин/1,73 м² (референтные пределы 85–130 мл/мин/1,73 м²). Анализ мочи на микроальбуминурию («Micral-test») — 20 мг/л (референтные пределы менее 20 мг/л). Тест толерантности к глюкозе: натощак — 5,0 ммоль/л, через 2 часа — 14,5 ммоль/л (референтные пределы менее 7,8 ммоль/л). ЭКГ: синусовый ритм 67 уд/мин. Дилатация левого предсердия. **Клинический диагноз.** Основной: Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ 3, риск 4. ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Осложнения основного: ХСН IIА ФК 2. Сопутствующий: Дисциркуляторная энцефалопатия II ст., субкомпенсация. Состояние после ОНМК от 2009 г. Сахарный диабет, впервые выявленный. Атеросклероз аорты, сосудов нижних конечностей. Дислипидемия. Избыток массы тела (ИМТ 27,5). Остеоартроз коленных суставов, НФС 2 ст., Rg II ст.*

Обсуждение результатов и выводы

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) начался пациентам при наличии сомнительных результатов глюкозы натощак и проводился у 5% госпитализированных пациентов, среди которых преобладали женщины (69%). При проведении перорального теста на толерантность к глюкозе средний возраст обследуемого контингента больных был 84 года, а у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом — 77 лет. В 37% случаев определялись нормальные показатели гликемии натощак и после нагрузки глюкозой. Методом

Таблица 2. Характеристика лабораторных показателей у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь для ветеранов войн» в период 2009–2011гг. (количество анализируемых случаев — 50)

Показатель	Выявленный диапазон у пациентов с СД (n = 50)	Среднее значение	Референтные пределы
Общий холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	4,93–7,5	5,77	3,5–5,2
ЛПВП-холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	0,64–1,78	1,1	более 1,2
ЛПНП-холестерин сыворотки крови (ммоль/л)	1,9–5,5	3,37	менее 4,0
Триглицериды сыворотки крови (ммоль/л)	0,82–3,46	1,83	0,55–1,7
Фибриноген плазмы крови (г/л)	2,6–5,22	4,13	2,0–4,0
Протромбиновый индекс плазмы крови (%)	79–100	95	70–100
РФМК (мг%)	3–19	8,6	менее 3,5
Протеинурия (микроальбуминурия) (мг/л)	15–60	41,67	менее 20
Глюкозурия (ммоль/л)	отсутствие	отсутствие	менее 5,5
Креатинин в сыворотке крови (мкмоль/л)	61–109	85,8	50–130
Скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD) мл/мин/1,73 м ²	50–82	63,76	85–130
Глюкоза натощак в плазме крови (ммоль/л)	4,9–7,1	6,26	3,5–6,1
Глюкоза через 2 часа после еды в плазме крови ммоль/л	6,5–10,8	8,8	менее 7,8
При проведении ПТТГ глюкоза натощак в плазме крови (ммоль/л)	4,6–7,0	5,58	3,5–6,1
Глюкоза через 2 часа ПГТТ в плазме крови (ммоль/л)	11,3–17,8	14,09	менее 7,8

перорального глюкозотолерантного теста нарушения углеводного обмена выявлены в 63% случаев, в том числе впервые выявлен сахарный диабет в 23% случаев, нарушение толерантности к глюкозе — в 38% случаев, нарушение гликемии натощак — в 2% случаев. Распространенность сахарного диабета у пациентов госпиталя с учетом вновь выявленных случаев составила 5%, а нарушений углеводного обмена — 7%. При анализе случаев впервые выявленного сахарного диабета выяснилось, что у всех пациентов обнаружены микроальбуминурия, признаки латентного ДВС-синдрома, снижение скорости клубочковой фильтрации, дислипидемия, отсутствие глюкозурии; у большинства пациентов по критериям ВОЗ определялась нормальная гликемия натощак (в 65% случаев менее 6,1 ммоль/л) и имелась изолированная постнагрузочная гипергликемия, что подтверждает данные о лабораторных особенностях сахарного диабета у пожилых пациентов. У всех пациентов отсутствовали жалобы, характерные для сахарного диабета, имелись избыточная масса тела или ожирение, длительная гиподинамия, признаки макроангиопатий (ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярные забо-

левания, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей), артериальная гипертензия. У многих пациентов отмечались признаки микроангиопатий (нефропатии), нейроостеоартропатий, нейропатий. Оценивая проводимую фармакотерапию у тестируемых пациентов, можно отметить, что подавляющее большинство пациентов в течение последних 10 лет постоянно принимали большое количество лекарственных препаратов по основной и сопутствующей патологии, в т. ч. бета-адреноблокаторы, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, статины и другие, что могло бы вызвать токсическое воздействие на различные органы и системы и индуцировать развитие сахарного диабета.

Заключение

Таким образом, для пациентов пожилого и старческого возраста проведение перорального глюкозотолерантного теста является эффективным и важным скрининговым исследованием для диагностики сахарного диабета и промежуточных гипергликемий. Проведенными исследованиями установлено, что пероральный глю-

козотолерантный тест выявляет нарушения углеводного обмена в 63% случаев. У 23% пациентов, которым по показаниям проводился пероральный глюкозотолерантный тест, впервые выявлен сахарный диабет без субъективных симптомов, с наличием его осложнений в виде макро- и микроангиопатий, а у 40% пациентов выявлены промежуточные гипергликемии (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак). ПГТТ определяет группу пациентов со значительным риском микроваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, ухудшающих качество жизни и снижающих ее продолжительность. Установлено, что распространенность сахарного диабета (с учетом вновь выявленных случаев) у пациентов пожилого и старческого возраста, к которым относятся пациенты госпиталя, — 5% при том факте, что глюкозотолерантный тест назначался только 5% госпитализированных пациентов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более широкого и активного использования ПГТТ для диагностики нарушений углеводного обмена, учитывая

атипичное течение сахарного диабета у данного контингента больных.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск // Сахарный диабет. Приложение к журналу. 2011; 3: 3–6, 572.
2. Информационный бюллетень ВОЗ. 2011, N 312, август: 1.
3. Дворецкий Л. И., Лазебник Л. Б. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. М., 2000: 385.
4. Дворецкий Л. И. Особенности лабораторной диагностики в гериатрии // Клиническая лабораторная диагностика. 1998; 1: 25–35.
5. Отчет совета ВОЗ/МФД. Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий: Пер. на русск. Л. С. Аббосходжаевой / Под ред. проф. С. И. Исмаилова. 2007: 1–3, 9–11, 30–36.
6. Долгов В. В., Селиванова А. В., Ройтман А. П., Щетникович К. А. и соавт. Лабораторная диагностика нарушений обмена углеводов. Метаболический синдром, сахарный диабет. Пособие для врачей. М., 2006: 24, 100, 102, 104.



ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ КОСТА

Мы сделали Вашу рукопись Книгой!

Издательско-полиграфический отдел фирмы «КОСТА» с 1993 года занимается подготовкой и изданием книг.

За эти годы мы приобрели большой опыт подготовки специальной, и в частности, медицинской литературы. Среди подготовленных нами книг — работы в области кардиологии, неврологии, хирургии, генетики и других областях медицины. Мы будем рады помочь Вам подготовить к печати юбилейный сборник, монографию, брошюру, методические рекомендации, автореферат. Собственная полиграфическая база позволяет оперативно отпечатать любую полиграфическую продукцию. Кроме того, наши дизайнеры разработают для Вас визитки, наклейки, рекламные листовки, обложки книг. Не тратьте драгоценное время Ваших специалистов — приходите к нам. **Сделать Вашу рукопись книгой — наша специальность.**

**Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»
(812) 445-10-02 www.kostaprint.ru**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ»
2002–2012 гг.

«ЭТАПНЫЙ ЭПИКРИЗ»

В этом году научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум» отмечает юбилей — 10 лет научно-практической деятельности!

Журнал учрежден СПбГМУ им. академика И.П. Павлова и издается с 2002 года. Журнал имеет прикладную направленность: на 80 страниц размещается до 12 статей, в которых освещаются возможности применения новых достижений лабораторной диагностики и клинических исследований. Журнал способствует усилению междисциплинарной интеграции направлений врачебной деятельности и предоставляет материалы по углубленному анализу диагностики и контроля лечения, понимания этиологии и патогенеза различных заболеваний.

Все 10 лет главным редактором журнала является доктор медицинских наук, профессор Владимир Леонидович Эмануэль.



Эмануэль Владимир Леонидович
Заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
вице-президент Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики,
Главный специалист-эксперт по клинической лабораторной диагностике Росздравнадзора по Северо-Западному Федеральному округу,
д. м. н., профессор

Владимир Леонидович и его команда обеспечивают сотрудничество с авторами и распространение журнала не только по всей России, но и по всему миру!

Нас читают врачи-клиницисты разных областей, врачи клинической лабораторной диагностики, студенты, аспиранты, ординаторы и интерны, заведующие отделениями и лабораториями от Санкт-Петербурга до Новосибирска и в странах СНГ.

География авторов нашего журнала более широка: в журнал поступают статьи из разных регионов России — от Калининграда до Якутска. У нас публикуются авторы из стран СНГ (Беларусь, Украина, Киргизия и Казахстан), из Европы и Северной Америки.

Управление журналом представлено редакционной коллегией, редакционным Советом, редакцией журнала и институтом рецензирования (рис. 1).

Руководство журналом осуществляет коллективный орган — редакционная коллегия журнала, ее председателем

является главный редактор. Редколлегия определяет научную и информационную политику журнала и его тематическую направленность, утверждает текущий и (или) перспективный план публикаций в журнале, обсуждает, утверждает разделы и рубрики и содержание каждого номера, обсуждает и предлагает тираж, а также адресатов рассылки.

Редколлегия принимает участие в подборе авторов, поддержании связей с заинтересованными организациями и читателями и определяет порядок взаимодействия с другими средствами массовой информации, государственными и общественными организациями.

Редакционный совет журнала является коллективным органом совещательного характера, помогающим определять редакционную и издательскую политику, тематические направления издания, выработать планы, принимать или отвергать наиболее сложные и спорные работы; его председателем является главный редактор.

Редколлегия, Редсовет и институт рецензирования

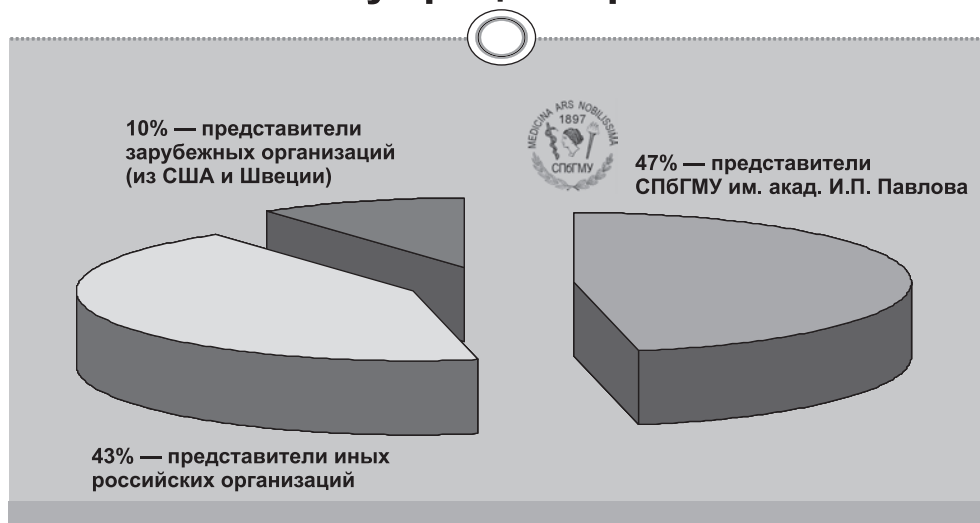


Рис. 1. Состав органов управления журналом

Редакция журнала является коллективным рабочим органом, непосредственно осуществляющим подготовку материалов номера, их рецензирование и научное редактирование.

Институт рецензирования — коллективный орган, который состоит из числа членов редакционного совета, редакционной коллегии или ведущих специалистов по профилю данной работы. Главный редактор журнала или его заместитель определяют рецензента этих материалов. В необходимых случаях (в том числе по междисциплинарным проблемам) поступившие материалы могут рецензироваться двумя и более рецензентами.

Основные рубрики журнала:

- Качество лабораторной диагностики.
- Молекулярно-генетические исследования и персонализированная медицина.
- Иммунологические исследования в практике врача клинициста.

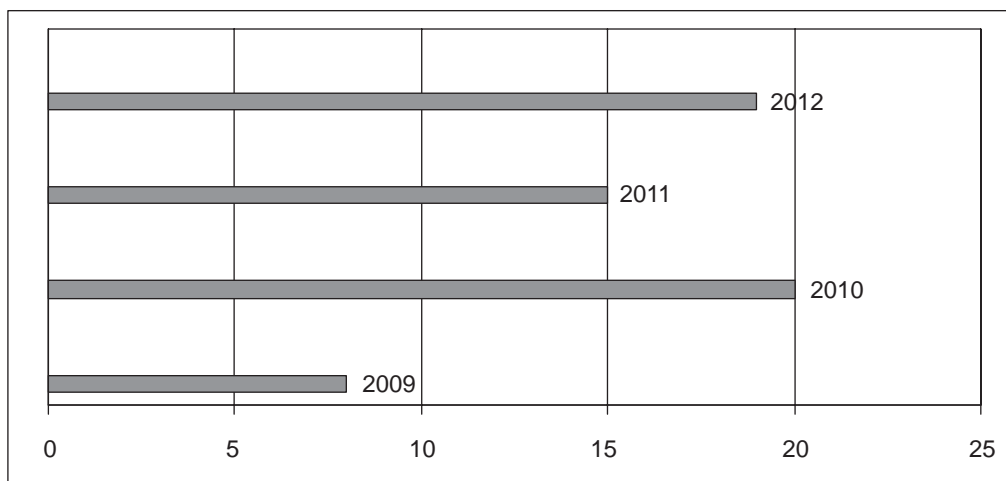
- Коагулологические исследования в практике врача клинициста.
- Метрологические аспекты лабораторной медицины.
- Школа по лабораторной диагностике для практикующих врачей.
- Лабораторная диагностика при сердечно-сосудистой патологии.
- Лабораторная диагностика при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.
- Лабораторная диагностика в неврологии и психиатрии.
- Лабораторная диагностика в хирургической практике.
- Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии.
- Новые методы лабораторной диагностики и их информативность.
- Лабораторная и инструментальная диагностика: сравнение возможностей и ограничений.

Таблица 1. Цитируемость журнала по сравнению с другими периодическими изданиями*

Название периодического издания	Цитируемость 2009–2012	Импакт-фактор РИНЦ 2010
Российский медицинский журнал	3024 раз	0,878
Трудный пациент	529 раз	0,179
Регионарное кровообращение и микроциркуляция	304 раза	0,179
Клинико-лабораторный консилиум	62 раза	0,043
Акушерство, гигиена и репродукция	29 раз	0,031
Медицинские критические состояния	13 раз	0,000

* По данным elibrary.com

Таблица 2. Распределение цитирований по годам*



* По данным elibrary.com

Данными рубриками охватывается около 18 различных медицинских областей: клиническая лабораторная диагностика, нефрология, судебная медицина, гинекология, педиатрия, онкология, гематология, стоматология, патофизиология, кардиология, медицинская генетика, дерматовенерология, ревматология, эндокринология, спортивная медицина, гепатология, клиническая биохимия, биофизика.

Протоколом № 2 от «04» июня 2012 г. заседания редакционной коллегии и совета научно-практического журнала «Клинико-лабораторный консилиум» было зафиксировано, что деятельность журнала в период 2002–2012 гг. признана положительной. Наряду с положительными результатами были отмечены *основные проблемы деятельности Журнала:*

недостаточный ИФ РИНЦ (индекс цитирования), см. таблицы 1 и 2.

По итогам десятилетней работы поданы документы для вхождения в перечень ВАК.

Журнал распространяется:

- по каналам Федеральной Системы внешней оценки качества (ФСВОК);
- в сети медицинских учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области;
- на научно-практических конференциях, симпозиумах, семинарах;
- в сети Internet через официальный сайт СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова www.spb-gmu.ru и на e-library.com

Если Вы желаете сотрудничать с нашим журналом или стать нашим читателем, то по всем вопросам можно обратиться к заведующей редакцией журнала Эмануэль Юлии Владимировне по телефонам редакции:

(812) 233-97-26, 8-905-229-60-22

или по электронной почте: ejvcons@mail.ru.

По вопросам рекламы обращайтесь в рекламный отдел:

Венскович Татьяна Анатольевна

Морозова Ирина Александровна

Тел./факс: (812) 600-22-74,

e-mail: akvatest@mail.ru

Редакция журнала

ТАКТИКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДОВ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI*

Н. В. БАРЫШНИКОВА, А. С. СМЕРНОВА

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. В статье рассматриваются вопросы повышения эффективности и сферы использования метода неинвазивной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* — Хелик-теста. Наши результаты показывают, что Хелик-тест является эффективным и простым способом верификации *Helicobacter pylori*. Мы рекомендуем использовать Хелик-тест в гастроэнтерологической практике в России как до лечения (детекция микроорганизма), так и после лечения (контроль эффективности эрадикации).

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, Хелик-тест.

TACTIC OF GASTROENTEROLOGIST IN USING OF NONINVASIVE DIAGNOSTIC METHODS OF *HELICOBACTER PYLORI*

N. V. BARYSHNIKOVA, A. S. SMIRNOVA

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "North-West State I. I. Mechnikov Medical University", Ministry for Health Care and Social Development of Russian Federation, Saint-Petersburg

Summary. The article discusses the efficacy and indications for use of noninvasive *Helicobacter pylori* detection test "Helik-test". We revealed that Helik-test is very effective and easy method of verification of *Helicobacter pylori* infection. We recommend to use Helik-test in gastroenterological practice in Russia before treatment (diagnosis of infection) and after treatment (to control efficacy of eradication).

Key words: *Helicobacter pylori* infection, Helik-test.

Данные для корреспонденции:

Барышникова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова
Россия, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 47, 24 павильон.

Тел. раб.: 8 (812) 543-04-60, моб. 8 (921) 301-33-77, e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Согласно Маастрихтскому соглашению 3, необходимо для диагностики наличия инфекции использовать два метода, предпочтение при этом отдается дыхательному тесту с C^{13} мочевиной и иммуноферментному анализу кала. Однако в России не только не используются эти предложенные методы вследствие их дороговизны, но и не соблюдается правило двух исследований, а диагноз ставится на основании результатов какого-то одного метода, доступного в данном регионе. Этот факт может приводить к получению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, а следовательно, к неназначению терапии в тех случаях, когда она показана, и, наоборот, использованию сложных схем эрадикации в случаях, когда без них можно обойтись. Кроме того, использование дыхательных неинвазивных тестов, как рекомендует Маастрихтское соглашение 3, существенно облегчает процесс диагностики, позволяя избежать выполнения повторных эндоскопических исследований, и повышает приверженность пациента к диагностике и в дальнейшем к лечению. Таким образом, алгоритм диагностики *H. pylori* нуждается в опти-

мизации, особенно с учетом региональных особенностей российской популяции и российской медицины.

Несмотря на многолетние исследования в области повышения точности диагностики инфекции, на сегодняшний день нет «золотого стандарта» детекции *Helicobacter pylori*. Существующие способы детекции микроорганизма (табл. 1) постоянно совершенствуются.

Одним из высокоэффективных и простых в выполнении методов диагностики является определение возбудителя в выдыхаемом воздухе. Дыхательные тесты для диагностики *H. pylori* основаны на биохимическом методе определения инфицированности слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма, а именно способности уреазы разлагать мочевины до NH_4^+ и HCO_3^- с последующим образованием из HCO_3^- CO_2 , который, попадая в кровоток, затем выделяется через легкие и может быть определен в выдыхаемом воздухе. Радиоизотопный уреазный дыхательный тест с мочевиной, меченой радиоактивным углеродом C^{13} или C^{14} , считается наиболее точным для диагностики *H. pylori* из неинвазивных методов и из-

Таблица 1. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

Инвазивные методы	Неинвазивные методы
А) бактериологический метод Б) гистологический метод В) быстрый уреазный тест (Хелпил-тест) Г) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) — исследование биоптатов	А) серологический метод (скрининг) Б) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) — исследование кала В) уреазный дыхательный тест (13С, 14С мочевины)
Прямые	Непрямые (косвенные)
А) бактериологический метод Б) гистологический метод В) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) — исследование биоптатов Г) молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция) — исследование кала	А) быстрый уреазный тест (Хелпил-тест) Б) уреазный дыхательный тест (13С, 14С мочевины) В) дыхательный тест (Хелик-тест) с кинетической оценкой концентрации аммиака в воздухе полости рта после приема пациентом порции карбамида Г) серологический метод (скрининг)

вестен с 1987 года [1]. Чувствительность и специфичность радиоизотопного уреазного дыхательного теста достигают 90% по данным большинства исследований, однако для данного теста в ряде случаев отмечены ложноположительные результаты по сравнению с гистологическим методом, а используемые реактивы достаточно дороги [2]. Возможность использования для проведения дыхательного теста детекции паров аммиака (второй метаболит гидролиза мочевины) в воздухе ротовой полости после приема обследуемым мочевины нормального изотопного состава является достойной альтернативой радиоизотопному уреазному дыхательному тесту, т. к. способствует удешевлению метода, а также повышению его безопасности (не используются радиоактивные изотопы). Согласно данному принципу в России в 1997 году ООО «Ассоциация медицины и аналитики» (Санкт-Петербург) разработан Хелик-тест, показатели которого не зависят от возраста и характера гастродуоденальной патологии, а свидетельствуют лишь о наличии или отсутствии *H. pylori* [3]. Чувствительность тест-системы Хелик составляет 95%, а специфичность 97%. Принцип действия Хелик-теста основан на биохимическом методе определения инфицированности *H. pylori* по уреазной активности микроорганизма, т. е. по его способности гидролизовать карбамид. Пациент принимает раствор карбамида, и образующийся в ходе гидролиза газ поступает в воздух ротовой полости. Нагрузочный метод основан на сравнении уровня содержания газа, образующегося в ходе гидролиза карбамида (нагрузки), с базальным, исходным уровнем содержания этого газа. Из всех возможных уреазопродукторов только *H. pylori* проявляет столь высокую уреазную активность, вследствие которой быстро гидролизуются карбамид. Для каждого пациента сравнивается его базальный уровень с его же нагрузочным уровнем, за счет чего метод Хелик и обеспечивает высокую точность диагностики *H. pylori*. О наличии уреазопродуцирующих микроорганизмов

судят по данным графика-гистограммы и цифровых значений базального и нагрузочного уровней.

При сравнительной оценке эффективности различных методов диагностики инфекции *H. pylori* нами было обследовано 135 пациентов от 17 до 72 лет с патологией верхних отделов пищеварительного тракта (37% больных язвенной болезнью, 63% — с хроническим гастродуоденитом). Пациентам проводилась фиброгастродуоденоскопия с взятием биоптатов из тела и антрального отдела желудка для верификации *H. pylori* следующими методами: быстрый уреазный тест, Хелик-тест, гистологическое исследование, полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией *ureC* и *cagA* генов острова патогенности микроорганизма, бактериологическое исследование (посев биоптатов слизистой оболочки желудка для выявления роста *H. pylori*).

В результате было установлено, что максимальное количество положительных результатов определялось при использовании быстрого уреазного теста, минимальное количество — при посеве биоптатов. Промежуточные значения были определены для Хелик-теста, гистологического метода (антрус) и ПЦР, при этом обращало на себя внимание, что, с учетом статистической погрешности, между этими методами различия были незначительны (рис. 1).

На основании полученных результатов нами предлагаются следующие правила и постулаты диагностики инфекции *H. pylori*:

1. Рекомендуется использовать 2–3 метода диагностики *H. pylori*, результат считать положительным или отрицательным при совпадении показателей всех методов исследования или при совпадении результатов двух из трех методов. Использование большего количества диагностических методик для одного пациента, например, 4 или 5, встречается чаще всего в научных работах, однако может иметь место и в повседневной практике. При этом может возникнуть сложная ситуация: совпа-

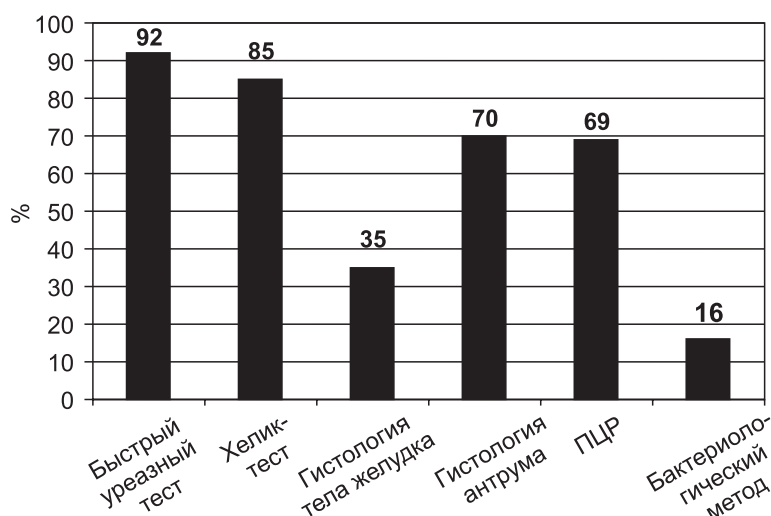


Рис. 1. Сравнительная характеристика результатов различных методов диагностики *H. pylori*. По оси абсцисс — методы исследования; по оси ординат — количество положительных результатов, %

дение результатов 2 из 4 методов или 3 из 5 методов. В таких случаях рекомендуется отдавать предпочтение более высокочувствительным и специфичным методам или провести повторное исследование через месяц, если позволяет состояние пациента, а тяжелым пациентам с выраженными клиническими проявлениями и язвенными изменениями слизистой оболочки желудка назначать эрадикационную терапию как терапию спасения.

2. Предпочтительно использовать сочетания методов из разных групп: инвазивный + неинвазивный, прямой + непрямой для первичной диагностики *H. pylori*, например, Хелик-тест в сочетании с гистологическим исследованием или ПЦР.

3. Результаты бактериологического метода могут быть ложноотрицательными, что связано со сложностью культивирования *H. pylori*.

4. Получение положительных результатов уреазного теста и Хелик-теста при отрицательных — гистологического метода или ПЦР может объясняться не ложноположительными результатами, а тем, что при проведении уреазного и Хелик-теста определяются продукты жизнедеятельности *H. pylori*, а не сам микроорганизм, который может не попасть в биоптат, исследуемый с помощью гистологического метода или ПЦР.

5. Для оценки эффективности (контроля) эрадикации через 1,5–2 месяца после окончания терапии для безопасности пациента и повышения его приверженности к обследованию после лечения целесообразно отдавать предпочтение неинвазивным методам (например, Хелик-тесту), что особенно актуально в детском возрасте.

Также необходимо учитывать тот факт, что прием некоторых лекарственных препаратов может повлиять на результаты диагностических тестов. Так, нужно прекратить прием антибиотиков, препаратов висмута, ингибиторов протонной помпы как минимум за 2 недели до планируемого исследования, т. к. препараты данных

групп могут явиться источником ложнонегативных результатов для всех диагностических тестов, за исключением серологического метода.

По нашим данным, в основную группу риска по инфицированию *H. pylori* попадают мужчины, курящие, подростки (учащиеся) и люди в возрасте 30–49 лет, а также люди, проживающие в коммунальных квартирах или общежитиях и предпочитающие питаться в заведениях общественного питания. Это согласуется с результатами зарубежных эпидемиологических исследований. Следовательно, данным группам населения рекомендовано проходить скрининговое гастроэнтерологическое исследование для своевременного выявления и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний.

Для более точной диагностики инфекции важно учитывать тот факт, что существует миграция микроорганизмов из нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта в ротовую полость. Это позволяет предположить, что *H. pylori* может персистировать в полости рта [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Установлено, что микроорганизм может активно персистировать в зубном налете, слюне, в десневой жидкости, на слизистой оболочке языка и щек, в зубодесневых карманах [5, 12, 13, 14, 15]. В ряде исследований высказывается гипотеза, что ротовая полость является дополнительным резервуаром *H. pylori* [15, 16]. Согласно данным последних зарубежных исследований, частота встречаемости *H. pylori* в полости рта у *H. pylori*-позитивных пациентов, т. е. у тех, у кого микроорганизм выявляется в желудке, значительно выше, чем у *H. pylori*-негативных пациентов (45% против 23,9%) [17].

Присутствие *H. pylori* в ротовой полости, т. е. наличие дополнительного резервуара уреазопродукторов, может влиять на результаты дыхательных тестов, приводя к получению ложноположительных результатов. Следовательно, анализ частоты встречаемости микроорганизма в ротовой полости у *H. pylori*-инфицированных пациен-

тов является важным аспектом в понимании механизмов персистенции микроба и оптимизации диагностики инфекции.

С целью выявления наличия уреазопродуцирующих бактерий в ротовой полости нами были обследованы 16 пациентов с диагнозом хронический гастродуоденит, подтвержденным эндоскопическим исследованием. В группу обследуемых пациентов вошли 13 женщин и 3 мужчины. Средний возраст больных составил $47,4 \pm 15,2$.

Выявление уреазопродуцентов проводилось с помощью тест-системы Хелик с цифровым аппаратом (Ассоциация медицины и аналитики, Санкт-Петербург). Исследование проводилось в 4 этапа:

- 1) Измерение фоновой концентрации аммиака в выдыхаемом воздухе натощак в течение 9 минут (базальный уровень 1);
- 2) Измерение концентрации аммиака после того, как пациент прополоскал рот раствором 0,5 г мочевины, для определения уреазопродуцентов в полости рта (нагрузочный уровень 1);
- 3) Измерение концентрации аммиака после того, как пациент прополоскал рот большим количеством воды (базальный уровень 2);
- 4) Измерение концентрации аммиака после того, как пациент принял порцию мочевины (500 мг) в 20 мл дистиллированной воды внутрь и прополоскал рот водой, для определения уреазопродуцентов в желудке (нагрузочный уровень 2).

Четырехэтапное исследование необходимо для того, чтобы определить наличие уреазопродуцентов не только в желудке, как при стандартном исследовании с помощью тест-системы Хелик, но и в ротовой полости.

В качестве дополнительного подтверждения наличия *H. pylori* в слизистой оболочке желудка при проведении эндоскопического исследования проводился забор биоптатов из антрального отдела желудка: один биоптат для проведения молекулярно-генетического исследования (полимеразной цепной реакции) с детекцией генов *ureC*, *ureI*, *cagA* и один биоптат для гистологического исследования с окраской на *H. pylori*. Кроме того, проводился соскоб материала из зубных карманов для проведения молекулярно-генетического исследования с детекцией генов *ureC*, *ureI*, *cagA* с целью выявления микроба в ротовой полости.

Было выявлено повышение уреазной активности микроорганизмов в полости рта у 9 пациентов из 16 (56%). У этих же пациентов был положителен классический дыхательный Хелик-тест для диагностики *H. pylori* в желудке. На рисунках 2–5 представлены графики, полученные при обследовании *H. pylori*-положительного пациента. Результаты обследования *H. pylori*-негативного на всех четырех этапах существенно не различались (рис. 6).

По данным молекулярно-генетического исследования в желудке микроорганизм определялся в 75% слу-

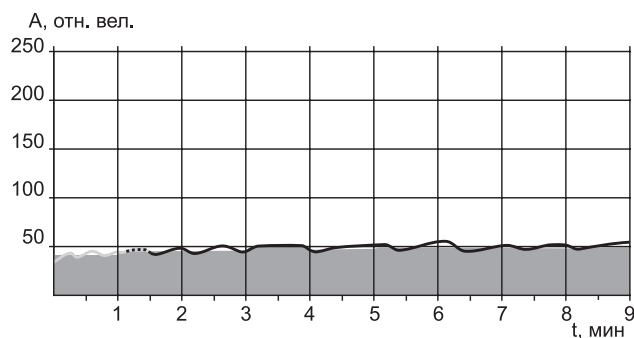


Рис. 2. График, полученный при обследовании *H. pylori*-положительного пациента (базальный уровень 1).

По оси абсцисс — минуты исследования; по оси ординат — прирост, относительная величина

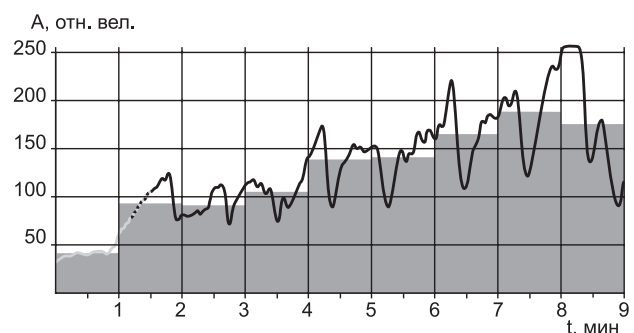


Рис. 3. График, полученный при обследовании *H. pylori*-положительного пациента (нагрузочный уровень 1).

По оси абсцисс — минуты исследования; по оси ординат — прирост, относительная величина

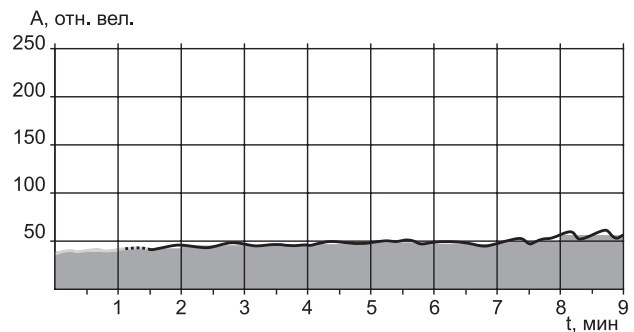


Рис. 4. График, полученный при обследовании *H. pylori*-положительного пациента (базальный уровень 2).

По оси абсцисс — минуты исследования; по оси ординат — прирост, относительная величина

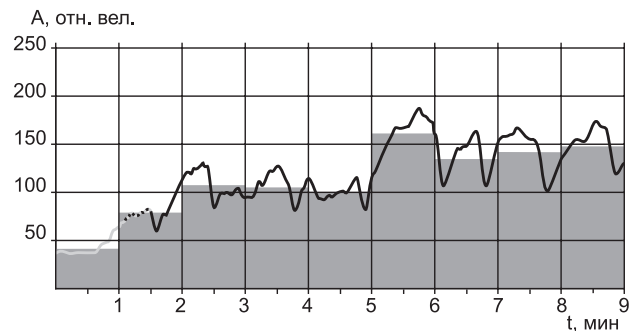


Рис. 5. График, полученный при обследовании *H. pylori*-положительного пациента (нагрузочный уровень 2).

По оси абсцисс — минуты исследования; по оси ординат — прирост, относительная величина

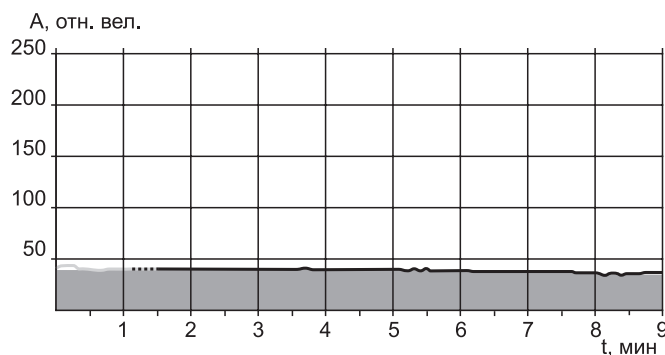


Рис. 6. Пример графика, полученного при обследовании *H. pylori*-негативного пациента

чаев, тогда как в ротовой полости *H. pylori* не был выявлен ни у одного пациента, что может быть связано как с отсутствием микроорганизма в ротовой полости, так и с погрешностью забора материала. По результатам гистологического исследования микроорганизм выявлялся в антральном отделе желудка в 81% случаев. Обращало на себя внимание, что преобладали кокковые формы *H. pylori*.

Поскольку наиболее выраженной уреазной активностью обладает именно *H. pylori*, то по результатам проведенного исследования нельзя исключить наличие данного микроорганизма не только в желудке, но и в ротовой полости. Следовательно, необходимо с осторожностью проводить ХЕЛИК-тест во избежание получения ложноположительных результатов. Так, для усовершен-

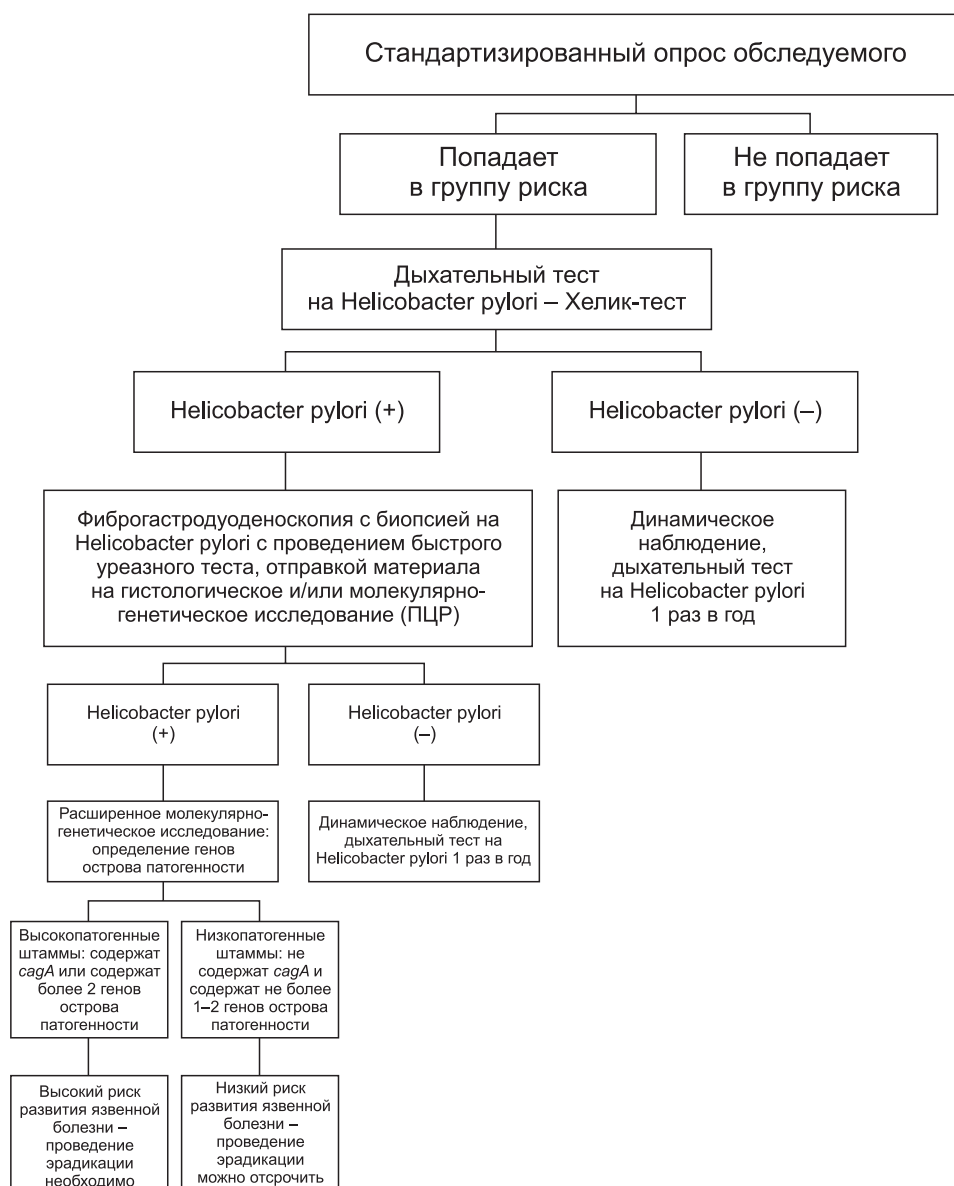


Рис. 7. Алгоритм первичной скрининговой диагностики инфицированности *H. pylori*

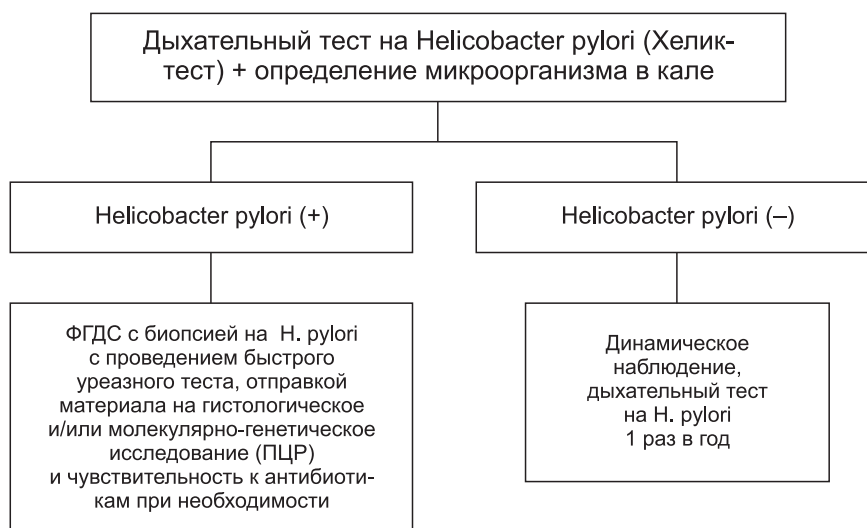


Рис. 8. Алгоритм оценки эффективности эрадикации *H. pylori* после лечения

ствования технологии проведения теста рекомендуется предлагать пациентам принимать раствор карбамида через трубочку для устранения риска контакта раствора со слизистой оболочкой полости рта. Различия в результатах дыхательного теста, молекулярно-генетического и гистологического методов диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в сочетании с бактериологическим методом для уточнения персистенции *H. pylori* и определения вида уреазопродуцентов в ротовой полости.

В заключение следует заметить, что при соблюдении правил проведения Хелик-теста, этот метод неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* является высокочувствительным и специфичным и может быть рекомендован как для первичной (до лечения), так и для вторичной (после лечения) детекции микроорганизма (рис. 7–8).

Литература

- Graham D. Y., Klein P. D., Evans D. J. et al. Campilobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test // Lancet. 1987; 1174–1177.
- Hirschi A. M., Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology // Helicobacter. 2007; 12 (suppl. 2): 6–11.
- Корниенко Е. А., Милейко В. Е., Самокиш В. А., Нажиганов О. Н. Неинвазивные методы диагностики инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* // Педиатрия. 1999; 1: 37–41.
- Цимбалистов А. В., Робакидзе Н. С. Пародонтологический статус *Helicobacter pylori*-инфицированных больных язвенной болезнью // Труды 6-го съезда Стоматологической ассоциации России. М., 2000: 255–257.
- Каспина А. И. Влияние инфицирования *Helicobacter pylori* на состояние слизистой оболочки рта (2003) [электронный ресурс]. URL: <http://www.dentalsite.ru/articles/article.aspx?id=2100> (дата обращения 25.06.2011).
- Fernando N., Jayakumar G., Perera N. et al. Presence of *Helicobacter pylori* in betel chewers and non betel chewers with and without oral cancers // BMC Oral Health. 2009; 9: 23.

- Liu Y., Yue H., Li A. et al. An epidemiologic study on the correlation between oral *Helicobacter pylori* and gastric *H. pylori* // Curr. Microbiol. 2009; 58: 449–453.

- Morales-Espinosa R., Fernandez-Presas A., Gonzalez-Valencia G. et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity is associated with gastroesophageal disease // Oral Microbiol. Immunol. 2009; 24: 464–468.

- Silva D. G., Rossi-Aguir V. P., Navarro-Rodriguez T. et al. Oral cavity is not a reservoir for *Helicobacter pylori* in infected patients with functional dyspepsia // Oral Microbiol. Immunol. 2009; 24: 255–259.

- Silva D. G., Stevens R. H., Macedo J. M. et al. Detection of cytotoxin genotypes of *Helicobacter pylori* in stomach, saliva and dental plaque // Arch. Oral. Biol. 2009; 54: 684–688.

- Zaric S., Bojic B., Jankovic L. et al. Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication // J. Dent. Res. 2009; 88: 946–950.

- Ширяк Т. Ю. *Helicobacter pylori*-статус полости рта детей с острым кандидозом и герпетическим стоматитом: дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2005: 112.

- Сарсенбаева А. С. Генотипы *Helicobacter pylori* и клинико-иммунологические особенности ассоциированных с ними заболеваний: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2007: 50.

- Tytgat G. H. Treatments regimens to eradicate *Helicobacter pylori* // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 1995; 9 (2): 105–110.

- Tindberg Y., Bengtsson C., Granath F. et al. *Helicobacter pylori* infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family // Gastroenterology. 2001; 121: 310–316.

- Goll-Troelj K., Mravak M., Jurak I. et al. *Helicobacter pylori* colonization of tongue mucosa increased incidence in atrophic glossitis and burning mouth syndrome // J. of Oral Pathology and Medicine. 2002; 30 (9): 56.

- Zou Q. H., Li R. Q. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis // Journal of Oral Pathology and Medicine. 2011; 40 (4): 317–324.

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ ГРУППЫ КОМПАНИЙ АЛКОР БИО: ЭКСТРАКЦИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ — ОТ КЛАССИКИ ДО МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОЙ СОРБЦИИ

Интервью с к. б. н., руководителем группы ПЦР инфекционных заболеваний компании «Вега»
ГК Алкор Био ВИТАЛИЕМ ВЕДЕРНИКОВЫМ

А. СОНСОРА — руководитель пресс-службы Группы компаний Алкор Био

Резюме. Одним из основных этапов проведения молекулярно-генетических исследований, основанных на методе ПЦР, является выделение ДНК. От выбранного метода выделения зависят чувствительность анализа и, как следствие, надежность и достоверность получаемых результатов.

Наиболее распространенным методом выделения ДНК в клинико-диагностических лабораториях для диагностики инфекций является экспресс-экстракция. Это в первую очередь обусловлено низкой стоимостью анализа и простотой его исполнения. Однако чувствительность данного подхода в ряде случаев недостаточна для применения с целью диагностики ИППП, что, в свою очередь, обуславливает долю ложноотрицательных результатов.

Метод спиртового осаждения, обладая высокой чувствительностью, не получил широкого распространения для диагностики ИППП в связи со сложностью и продолжительностью анализа. Тем не менее, этот метод является незаменимым для выделения аналитических количеств ДНК.

Универсальным подходом выделения ДНК является сорбционная экстракция, которая наряду с высокой чувствительностью характеризуется простотой исполнения. Более того, использование данного метода выделения НК позволит автоматизировать процесс, что особенно актуально для клинико-диагностических лабораторий с большим потоком исследований. Использование магнитных частиц собственного производства снижает стоимость анализа, что, как мы надеемся, будет способствовать широкому распространению этого наиболее эффективного и качественного метода выделения НК.

Ключевые слова: выделение ДНК, ПЦР, магнитоуправляемая сорбция.

NEW INVESTIGATIONS OF “ALKOR BIO” GROUP OF COMPANIES: NUCLEIC ACIDS EXTRACTION — FROM CLASSICS TO SORPTION, OPERATED BY MAGNETIC FIELD

Interview with Vitaly Vedernikov, PhD in Biology,
Chief of the group of PCR in infectious diseases of “Vega” Company, Group of Companies “Alkor Bio”

Article is prepared by A. Sonsora – chief of press-service of Group of Companies “Alkor Bio”

Summary. One of the main steps of the molecular genetic investigations based on PCR method is DNA separation. The sensitivity of the analysis and thus reliability and significance of the results depends seriously on the method chosen for this purpose.

The most widely used method of DNA separation, used in clinical diagnostic laboratories for diagnostics of infections is express extraction. First of all this fact is due to the low price of the analysis and simplicity of the method. However, the sensitivity of this approach is in some cases insufficient, especially in cases of the sexually spread diseases. Thus, false negative results may be present.

Method of alcohol sedimentation is highly sensitive. However, it is not widely used for the diagnostics of these infections. The reason of this is, first of all, the fact that the investigation is prolonged and complicated. From the other hand, it is irreplaceable for the separation of the analytic DNA quantity.

Universal approach to DNA separation is sorption-based extraction, which is rather simple and highly sensitive. The method also gives possibility to automatize the process. This fact is important for clinical diagnostic laboratories with large amount of investigations. The use of magnetic particles produced by our companies decreases the price of the analysis. All above mentioned can promote wide spread of this method, which is characterized by high efficacy, sensitivity and high quality of the nucleic acids separation.

Key words: DNA separation, PCR, sorption, operated by magnetic field.

Данные для корреспонденции:

Ведерников Виталий Евгеньевич, к. б. н., руководитель группы ПЦР инфекционных заболеваний компании «Вега» ГК Алкор Био
Рабочий телефон: 677-47-28, e-mail: vvedernikov@alkorbio.ru

В настоящее время на территории России, как, впрочем, и во всем цивилизованном мире для диагностики наследственных и инфекционных заболеваний широко используется полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР — высокочувствительный метод молекулярной биологии, позволяющий выявлять наличие определенных фрагментов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом образце, вплоть до единичных копий. С помощью ПЦР анализа можно выявлять самые разнообразные инфекции — гепатиты В и С, ВИЧ, герпес, туберкулез, инфекции, передающиеся половым путем. При этом ПЦР анализ не только дает возможность определить наличие или отсутствие какого-либо патогена, но и позволяет провести количественную оценку инфекционной нагрузки. Количественная оценка крайне важна при мониторинге эффективности лечения многих инфекций, например, гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции.

Но прежде чем провести реакцию ПЦР, необходимо выделить из биологического материала сам «предмет исследования», то есть нуклеиновую кислоту. И от того, насколько качественной будет экстракция нуклеиновой кислоты, во многом зависит достоверность ПЦР анализа.

Сегодня в Группе компаний Алкор Био завершается разработка сразу трех видов наборов реагентов, предназначенных для экстракции нуклеиновых кислот. В ходе разработки наборов за основу были взяты наиболее востребованные в клинической практике методы экстракции: на основе спиртового осаждения, магнитоуправляемой сорбции и температурного лизиса.

О достоинствах и недостатках самых популярных методов экстракции, а также о новых разработках Группы компаний Алкор Био мы беседуем с к. б. н., руководителем группы ПЦР инфекционных заболеваний компании «Вега» ГК Алкор Био Виталием Ведерниковым.

— Что сегодня происходит на отечественном рынке реагентов для лабораторной диагностики в части использования наборов для экстракции нуклеиновых кислот?

На нашем рынке представлено множество методов экстракции нуклеиновых кислот из разнообразного клинического материала, основанных на различных принципах. Так, для подготовки проб к ПЦР анализу чаще всего используются сорбционные методики, методики на основе спиртового осаждения и экспресс-методики на основе температурного лизиса. Каждый из перечисленных подходов имеет свои достоинства и недостатки, поэтому подбор методики экстракции должен осуществляться с их учетом и в соответствии с типом анализируемого материала. Однако зачастую при подборе методики в большей степени внимание уделяется стоимости, продолжительности и трудоемкости

анализа, но никак не соответствии выбранной методики поставленной задаче.

В клинической практике используются разнообразные типы биологического материала — сыворотка и плазма крови, слюна, ликвор, мазки, соскобы, биоптаты. Все эти образцы, естественно, различаются по своим характеристикам: содержанию в них белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. В зависимости от того, какой именно образец мы используем, требуются соответствующие подходы для выделения нуклеиновых кислот. В качестве примера рассмотрим выделение из биоптатов. Биоптат является образцом ткани и помимо нуклеиновых кислот содержит множество всевозможных белков, полисахаридов, липидов, которые могут ингибировать ПЦР. Поэтому основным требованием, предъявляемым к методу выделения из биоптата, является эффективный лизис с последующим качественным отделением ДНК от белков. Для эффективного лизиса тканей подходят методы с использованием ферментов, специфически расщепляющих белки, — протеиназ, а качественная очистка от нежелательных примесей может быть достигнута с помощью методик на основе фенол-хлороформной экстракции или с использованием сорбционных методов. Когда образцы не содержат большого количества ингибиторов, например, слюна, где в большей степени представлены эпителиальные клетки, для выделения нуклеиновых кислот требуется лишь этап лизиса без последующих процедур очистки от ингибиторов. Но и здесь имеет значение, какая задача стоит перед исследователем. Если требуется провести молекулярно-генетическое исследование, например, выявить мутацию, тогда количественное выделение нуклеиновой кислоты принципиального значения не имеет. Важно лишь, чтобы концентрация нуклеиновой кислоты была бы не меньше определенного значения, например, не менее 1 нг/мкл. И этого будет вполне достаточно, чтобы провести качественный анализ: ответить на вопрос — есть мутация или ее нет. Для таких задач хорошо подходят экспресс-методики на основе температурного лизиса.

— А в случае с нуклеиновыми кислотами инфекционных агентов?

Если речь идет о диагностике инфекционных заболеваний, то здесь ситуация противоположная: в этом случае нельзя себе позволить выделить только часть нуклеиновой кислоты, необходимо выделить ее полностью. От эффективности выделения зависит чувствительность анализа. Потеря части инфекционного материала может привести к выходу за пределы чувствительности метода детекции, а значит, к ложноотрицательному результату.

— Какие методы экстракции нуклеиновых кислот сегодня наиболее востребованы в клинической практике?

Если говорить о «ручных» вариантах пробоподготовки, в отечественной клинической лабораторной диагностике для

выявления гепатитов С и В, ВИЧ-инфекции чаще всего используют методики на основе спиртового осаждения или сорбции, что соответствует поставленной задаче — проведению как качественного, так и количественного анализа с высокой чувствительностью. Противоположная ситуация с диагностикой инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Для выявления ИППП довольно часто используются экспресс-методики. Процедура пробоподготовки крайне простая — образец подвергается температурному лизису при 95–98 °С (5–15 мин) с последующим центрифугированием для удаления фрагментов клеток и денатурировавших белков. Всё, препарат готов для проведения ПЦР. Чем хороша экспресс-методика: снижен риск потери нуклеиновой кислоты, поскольку образец добавляется в лизирующий буфер, не производится дальнейших манипуляций, то есть процедур отмывки, а сразу же выделенную нуклеиновую кислоту добавляют в реакционную смесь. Экспресс-метод выделения нуклеиновых кислот — это быстро, просто, дешево, но есть и недостатки. При таком подходе происходит значительное разбавление анализируемого образца (4–6 раз), в результате чего возможна потеря аналитической чувствительности, значительно возрастает вероятность получения ложноотрицательного результата. Кроме этого, при выделении нуклеиновых кислот посредством экспресс-методики возможна недоочистка раствора от ингибиторов, то есть всевозможные полисахариды, белки, остатки клеток могут не удалиться с помощью центрифугирования, остаться в растворе и попасть в реакционную смесь, что также может привести к снижению чувствительности ПЦР анализа. Кроме того, экспресс-методики не подходят для всех типов биопроб. Поэтому, на мой взгляд, экстракцию нуклеиновых кислот инфекционных агентов правильнее проводить методиками, основанными на спиртовом осаждении или сорбции на силике, а экспресс-методики все-таки в большей степени использовать для качественного генетического анализа. Кстати, на Западе экспресс-методики выделения нуклеиновых кислот для диагностики инфекций не применяют, это чисто российская особенность.

— Какие наборы для выделения нуклеиновых кислот разрабатываются в Группе компаний Алкор Био?

Наиболее интересная и, на мой взгляд, перспективная разработка — набор для выделения нуклеиновых кислот методом магнитоуправляемой сорбции на силике. В состав этого набора входят магнитные частицы, которые снаружи покрыты силикой. Магнитные частицы дают очень важное преимущество: промывать осадок можно с использованием магнитного штатива, без использования центрифуги. Так что этот метод позволяет работать без дорогостоящего оборудования: требуются только магнитный штатив, анализируемые образцы и наш набор. В итоге мы в малом объеме получаем концентрированный препарат нуклеиновой кислоты, отличающийся высокой степенью очистки. Для экстракции нуклеиновых кислот таким способом требуется значительно меньше

времени, чем при использовании многих других методик. Еще одно важное преимущество магнитоуправляемого выделения — возможность автоматизации процесса. Это очень актуально, поскольку сейчас в России начался настоящий бум внедрения автоматических методик выделения нуклеиновых кислот на основе магнитных частиц. Кроме этого, стоит отметить, что наш новый набор чрезвычайно универсален, он подходит для любых типов биопроб. Это связано с тем, что метод магнитоуправляемой сорбции на силике позволяет качественно отмывать образец от всевозможных примесей, ингибиторов, которые могут привести к ухудшению реакции. Есть и еще одно преимущество: магнитоуправляемая сорбция позволяет выделять нуклеиновые кислоты из больших объемов биопроб — до 1 мл, при этом не требуется никаких дополнительных стадий концентрирования биологического материала.

Совместно с нашими партнерами мы разработали собственные магнитные частицы, которые отличаются высоким качеством покрытия и соответствуют лучшим зарубежным аналогам. Фактически эти частицы выращиваются, затем определенным образом покрываются оболочкой, на которую и сорбируются нуклеиновые кислоты. Сейчас магнитные частицы проходят аттестацию, завершение разработки набора запланировано на лето. Использование компонентов собственного производства позволит значительно снизить конечную стоимость набора, что, в свою очередь, будет способствовать более широкому распространению наиболее эффективного и качественного способа выделения НК.

Другая наша разработка — набор на основе спиртового осаждения — находится на стадии регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Это классическая методика, которая состоит из определенных этапов: лизис, спиртовое осаждение, получение осадка путем центрифугирования, отмывка осадка с помощью специальных растворов с последующим растворением в элюирующем буфере. Это надежная, проверенная, хорошо работающая методика, она широко используется в клинической практике. Мы также адаптировали ее для выделения геномной ДНК из сухих пятен крови, которые широко используются при проведении скрининга новорожденных.

И третий наш набор — для экспресс-выделения нуклеиновой кислоты на основе температурного лизиса. В состав этого набора введен дополнительный компонент — соосаждитель ингибиторов, повышающий качество очистки образца в процессе центрифугирования. Данная разработка находится на стадии экспериментального макета.

Таким образом, мы фактически охватываем самые актуальные потребности российского рынка в наборах реагентов для экстракции нуклеиновых кислот, применяемых в лабораторной диагностике, как при выявлении инфекций, так и при проведении молекулярно-генетических анализов заболеваний и предрасположенностей человека.

КАК ВЗВЕСИТЬ ВИРУС: «НАНОВЕСЫ»?

СТОЛЕТНИЙ ЮБИЛЕЙ ВЕСОВ ДЛЯ НАНОМЕДИЦИНЫ

Продолжение

Начало в № 2 (42) за июнь 2012 (стр. 80)

Какие правила необходимо знать для корректного взвешивания?

Итак, в вашей медицинской лаборатории появились микровесы. Необходимо помнить, что на конечный результат взвешивания может повлиять множество факторов, включая неправильную установку весов, некорректную работу с образцом, неграмотное управление весами. Поэтому так важно уметь распознавать и устранять возникающие физические воздействия.

Проверьте, как установлены весы. Подставка для весов должна как можно меньше передавать вибрацию, не прогибаться и не качаться при работе. Она должна быть немагнитной (избегайте использования стальных плит), защищенной от электростатического заряда (избегайте пластика и обычного стекла). Весовой стол может стоять на полу или крепиться к стене, но не одновременно к стене и к полу (возможна передача вибраций). Помещение не должно подвергаться сотрясениям и вибрациям, должно иметь один выход (сквозняки), как можно меньше окон (опасность прямого солнечного света). Углы комнаты желательно освободить для стола (подставки) с весами, т. к. это наиболее надежное место в здании, с наименьшими вибрациями. Рядом не должно быть нагревательных приборов. Осветительные приборы должны быть установлены на достаточном расстоянии от стола с весами для того, чтобы избежать теплового излучения, особенно при использовании ламп накаливания. Флюоресцентные лампы выделяют значительно меньше тепла. Никогда не взвешивайте рядом с кондиционером или приборами с вентилятором (например, компьютером). Не производите взвешивание вблизи радиаторов, т. к. наряду с тепловым эффектом они создают воздушные потоки. Не взвешивайте рядом с дверью.

Никогда не взвешивайте образцы, только что взятые из сушильного шкафа или холодильника. Дайте возможность образцам для взвешивания достичь температуры лаборатории или кожуха весов. Берите образцы пинцетом. Никогда не вносите руку внутрь кожуха весов. Старайтесь выбирать сосуды/контейнеры с наименьшей площадью поверхности. Изменения в пленке влаги, которая покрывает каждый сосуд (образец), маскируются явлением динамической плавучести. Пленка влаги также изменяется с температурой. Таким образом, холодный объект оказывается тяжелее, а теплый — легче. Особое внимание следует уделить этому эффекту при

дифференциальном взвешивании (рецептурном) на ультрамикро- и микровесах.

Периодически проверяйте, находится ли воздушный шарик в центре пузырькового уровня. Электронный датчик уровня современных микровесов в случае отклонения уровня от горизонтального выдает предупредительный сигнал, а на дисплей выводится подсказка оператору, как быстро вернуть весы в рабочее положение. Сложный защитный кожух устанавливайте так, чтобы его открывание было минимальным. Дверцу весов с обычным кожухом открывайте только на ширину, позволяющую удобно поместить взвешиваемый образец на чашку весов (это помогает избежать перемешивания воздуха и изменения температуры). Старайтесь держать весы всегда включенными в сеть для установления в них теплового равновесия. Для выключения используйте клавишу ON/OFF, в этом случае весы переходят в режим ожидания — электронные компоненты все еще питаются напряжением (предварительное прогревание перед началом работы не требуется). Помещайте взвешиваемый образец в центре чашки весов, чтобы избежать ошибок угловой нагрузки. При работе с микровесами рекомендуем кратковременное одноразовое нагружение чаши весов после относительно долгих интервалов (более 30 минут) между взвешиваниями (эффект начального взвешивания). Перед началом взвешивания удостоверьтесь в том, что весы показывают точно ноль, если это необходимо, оттарируйте весы (нажатием кнопки TARA). Это исключает ошибки нуля. Калибруйте весы регулярно и, в первую очередь, в следующих случаях: после первой установки, после переноса весов в другое место или корректировки уровня, после больших температурных вариаций, изменений влажности или атмосферного давления.

Если значение веса на дисплее не стабилизируется, результат медленно возрастает или уменьшается и оказывается неверным, это чаще всего связано с нежелательными физическими помехами.

Температура. Эффект: Результат взвешивания, отображаемый дисплеем, постоянно изменяется в одном направлении. **Причины:** Есть разница в температурах образца и окружающей среды, которая приводит к потокам воздуха вдоль сосуда с образцом. Воздух, обтекающий сосуд, создает направленную вверх силу, которая фальсифицирует результат

взвешиваний: сосуд с образцом оказывается легче (динамическая плавучесть). Эффект не исчезает до тех пор, пока не установится температурное равновесие. Изменение в пленке влаги, которая покрывает каждый сосуд (образец), маскирует явление динамической плавучести. Пленка влаги также изменяется с температурой. Таким образом, холодный объект оказывается тяжелее, а теплый — легче. **Пример:** Вы можете проверить влияние динамической плавучести с помощью такого эксперимента: взвесьте коническую или сходную с ней колбу, запишите вес. Зажмите колбу в руке примерно на 1 минуту, повторите взвешивание — колба оказывается легче.

Поглощение или испарение влаги. Эффект: Вес объекта медленно снижается или повышается. **Причины:** Вы измеряете потерю веса летучих веществ или воды. Увеличение веса происходит тогда, когда взвешивают гигроскопичные образцы (аккумуляция влаги воздуха). Эффект легко воспроизвести с помощью спирта или силикагеля. **Корректирующие меры:** Используйте чистые и сухие контейнеры, следите за тем, чтобы на чашке весов не было загрязнений и капель жидкости. Используйте сосуды с узким горлом. Накрывайте сосуды крышками или используйте пробки. Не используйте корковых или картонных подставок, которые могут в значительной степени впитывать или терять воду.

Влияние электростатики. Эффект: Результаты взвешивания одного и того же сосуда не совпадают. Регистрируемый дисплей вес нестабилен. Плохая воспроизводимость результатов. **Причины:** Ваш сосуд оказался электростатически за-

ряженным. Непроводящие изоляционные материалы (стекло, пластик), из которых сделано большинство контейнеров и сосудов, могут электростатически заряжаться. Это происходит, в основном, благодаря трению во время приготовления и транспортировки материалов (особенно порошков и гранул). Образцы радиоактивных материалов заряжаются в процессе распада. Ошибки при взвешивании таких образцов происходят из-за электростатического взаимодействия образца и окружающей среды. **Корректирующие меры:** Увеличьте влажность в помещении с помощью увлажнителя. Идеальные условия: 45–60% относит. влажности. Экранируйте электростатические силы: поместите сосуд с образцом в металлический контейнер. Подберите другой сосуд/контейнер, наилучший — металлический.

Магнетизм. Эффект: Вес образца зависит от его положения на чашке весов. Плохая воспроизводимость результатов. **Причина:** Вы взвешиваете магнитный материал, он притягивает железо и дополнительно возникающие силы воспринимаются весами как нагрузка. **Корректирующие меры:** Если это возможно, размагнитьте ферромагнитный образец (железо, сталь, никель и т. д.). Так как действия магнитных сил уменьшается с увеличением расстояния, удаляйте образец от чашки весов, используя подставки из немагнитных материалов (например, стеклянный стакан, алюминиевый штатив). Можно использовать крючок-подвеску. Экранируйте магнитные силы с помощью сосуда из биметалла.

Генеральный директор ООО «ВЕСайленд» Ирина Павлюкова
по материалам компании Mettler Toledo и Sartorius

БОКСЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Основы эксплуатации и обслуживания

А. А. Ененко

ООО «Восток Пост», начальник аналитического центра валидации и измерений

Деятельность химических, радиологических, бактериологических и других лабораторий связана с использованием различного рода защитного лабораторного оборудования. Традиционным было использование активной вытяжной системы, которая до определенного времени была единственным средством удаления и контроля распространения аэрозолей агентов, образующихся в процессе работы. Однако на сегодняшний день только вытяжной вентиляции недостаточно для обеспечения безопасной работы персонала и защиты окружающей среды. Помимо этого остро стоит вопрос об организации области пространства с чистой воздушной средой, необходимой для предупреждения попадания на продукт аэрозольных загрязнений из окружающей среды.

Современный рынок защитного лабораторного оборудования представляет широкий спектр продуктов, относящихся к лабораторной безопасности, которые, однако, можно разделить на 3 основные группы: химические вытяжные шкафы; ламинарные укрытия (или ламинарные боксы) и боксы микробиологической безопасности.

Химические вытяжные шкафы (рис. 1, а) по сути представляют собой улучшенную версию вытяжных зонтов, подключаемых к активной вытяжной системе. Принцип работы шкафа заключается в удалении паров вредных веществ из рабочей камеры в жестко подключенную активную систему вытяжной вентиляции с помощью направленного внутрь шкафа через рабочий проем воздушного потока. Вытяжной шкаф обеспечивает только защиту оператора от паров и аэрозолей вредных веществ, с которыми производится работа.

Ламинарные укрытия (или ламинарные боксы) (рис. 1, б) предназначены для создания беспылевой абактериальной воздушной среды и применяются при оснащении отдельных рабочих мест медицинских, фармацевтических и других учреждений с высокими требованиями к чистоте воздуха в рабочей зоне. Бокс используется при работе с препаратами и бактериальными культурами, не представляющими угрозы здоровью оператора, когда необходима защита рабочего материала от загрязнения из окружающей среды, или работа с объектом требует стерильной рабочей зоны. Воздух из помещения проходит через HEPA фильтр и подается в рабочую камеру однонаправленным вертикальным ниспадающим потоком. Из рабочей зоны воздух попадает обратно в помещение. Следует отметить, что ламинарное укрытие не обеспечивает защиты ни оператора, ни окружающей среды.

Наиболее востребованным типом защитного лабораторного оборудования сегодня являются **боксы микробиологической безопасности**. Даже среди специалистов в области инженерного обеспечения микробиологической безопасности существует путаница в терминах, касающихся БМБ. Это связано с тем, что на сегодняшний день в РФ не существует единой согласованной системы нормативно-технической документации, определяющей минимум технических и эксплуатационных характеристик БМБ, а также регламентирующей порядок эксплуатации и проведения проверок.

С 1 декабря 2011 года в силу вступил новый российский стандарт ГОСТ Р ЕН 12469-2010 «Биотехнология. Технические требования к боксам микробиологической безопасности», который является прямым переводом европейской нормы EN 12469-2000. Данный документ определяет технические требования, конструкцию БМБ, а также состав, периодичность и методики проверок эксплуатационных характеристик БМБ. Согласно новому стандарту, отличительной особенностью всех боксов микробиологической безопасности является возможность работы с потенциально опасными и опасными микроорганизмами. Также стандарт разделяет все БМБ на три класса.

БМБ I класса (по ГОСТ Р ЕН 12469-2010) — это БМБ с рабочим проемом, через который оператор может проводить манипуляции внутри бокса. Бокс должен быть сконструирован таким образом, чтобы обеспечивать защиту оператора от выброса диспергированных контаминированных частиц, образовавшихся внутри бокса. Это достигается с помощью направленного внутрь бокса через рабочий проем воздушного потока, с последующей его фильтрацией и удалением из бокса.

Таким образом, БМБ I класса предназначен для обеспечения защиты оператора и окружающей среды при работе с вредными для здоровья человека агентами. Действие бок-

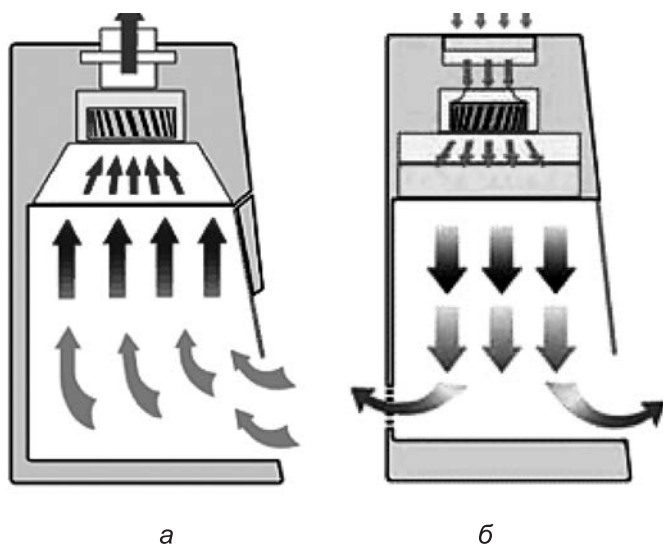


Рис. 1: а — химический вытяжной шкаф, б — ламинарное укрытие

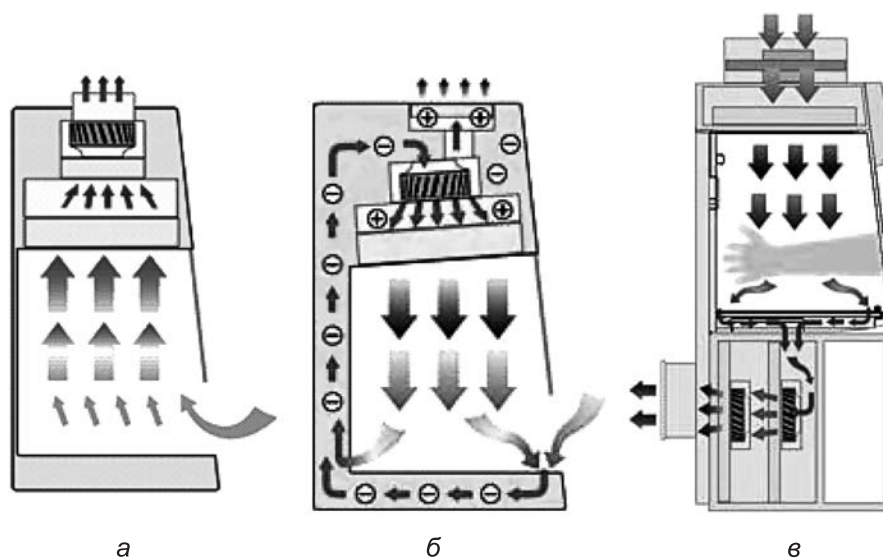


Рис. 2: а — БМБ I класса, б — БМБ II класса, в — БМБ III класса

са основано на принудительном удалении опасных веществ из рабочей зоны через HEPA фильтр и выбросе их обратно в помещение или во внешнюю вытяжную систему. При работе с двумя агентами исключается их перекрестная контаминация за счет создания восходящего потока воздуха. Схема потоков воздуха БМБ I класса приведена на рисунке 2, а.

БМБ II класса (по ГОСТ Р ЕН 12469-2010) — это БМБ с рабочим проемом, через который оператор может проводить манипуляции внутри бокса. Бокс должен быть сконструирован таким образом, чтобы оператор был защищен, риск загрязнения продукта и перекрестного загрязнения низок, а удаление возникающих загрязнений обеспечивалось с помощью профильтрованного воздушного потока, циркулирующего внутри бокса, а также с помощью фильтрации удаляемого из бокса воздуха.

Другими словами, БМБ II класса предназначен для защиты оператора и окружающей среды от контаминации диспергированными аэрозольными частицами, возникающими при выполнении работ с биологическими агентами и микроорганизмами внутри камеры бокса, а также для защиты рабочих агентов от внешней и перекрестной контаминации.

Принцип действия бокса основан на принудительной рециркуляции части воздуха в замкнутом объеме через HEPA фильтр. Воздух, проходя через приточный HEPA фильтр, очищается от аэрогенных загрязнений и подается в рабочую зону однонаправленным нисходящим потоком, тем самым создавая в камере бокса чистую воздушную среду и предотвращая перекрестную контаминацию. Часть нагнетаемого вентилятором в камеру повышенного давления воздуха (обычно около 30%) через выпускной HEPA фильтр выбрасывается в помещение. Из-за искусственно созданного разрежения происходит подсос воздуха в рабочую камеру через рабочий проем. Благодаря этому устанавливается воздушная завеса, обеспечивающая защиту оператора, см. рисунок 2, б.

Наконец, **БМБ III класса** (по ГОСТ Р ЕН 12469-2010) — БМБ, в котором рабочая зона полностью изолирована, а опе-

ратор отделен от рабочего места физическим барьером (т. е. перчатки механически соединены с боксом). Профильтрованный воздух постоянно поступает в бокс, а удаляемый из БМБ воздух фильтруется для предотвращения попадания микроорганизмов в окружающую среду.

Принцип действия бокса основан на принудительной подаче очищенного воздуха в рабочую камеру с последующим удалением контаминированного воздуха через двухступенчатую систему очистки. Воздух, проходя через HEPA фильтр, очищается от аэрогенных загрязнений и подается в рабочую зону однонаправленным нисходящим потоком. Воздух из рабочей камеры удаляется в помещение или систему вытяжной вентиляции, предварительно пройдя двухступенчатую очистку. Манипуляции с рабочим материалом осуществляются через перчатки.

Важным вопросом, касающимся БМБ, являются проверки эксплуатационных характеристик боксов. Основными документами, обязательными для исполнения и регламентирующими эксплуатацию и минимум проверок БМБ при работе с микроорганизмами различных групп патогенности, являются Санитарные Правила.

СП 1.3.1285-03 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)» и СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» требуют проводить проверку скорости входящего потока и контроля целостности фильтра боксов микробиологической безопасности II класса. Безусловно, скорость входящего потока является основным фактором, определяющим защиту оператора, однако при этом методика измерения скорости входящего потока СП 1.3.1285-03 и СП 1.3.2322-08 не регламентируется.

Существует распространенное заблуждение, что скорость входящего потока в боксах II класса равномерна вдоль всего рабочего проема. Это не так. Рассмотрим подробнее вопрос определения скорости входящего потока воздуха в БМБ.

В боксах I класса, как известно, рециркуляция воздуха отсутствует, т. е. весь воздух, проходящий через вентилятор, выбрасывается наружу, предварительно пройдя через HEPA фильтр. В таких боксах входящий поток образуется из-за создания вентилятором разрежения во всем объеме камеры бокса. Вследствие этого скорость входящего потока примерно одинакова во всем сечении рабочего проема и допускает непосредственные измерения с помощью термоанемометра в плоскости рабочего проема.

В боксах II класса, в отличие от боксов I класса, изоляция оператора от продукта, а также продукта от окружающей среды осуществляется с помощью так называемой воздушной завесы. Эта завеса возникает в результате слияния потоков входящего и нисходящего воздуха в области рабочего проема. Входящий поток возникает как компенсация той части воздуха, которая выбрасывается из бокса в атмосферу, предварительно пройдя через выпускной HEPA фильтр (см. рис. 2, б). Оставшаяся часть воздуха продолжает циркулировать в боксе. В результате наличия в рабочей камере бокса нисходящего потока, а также в результате конструктивных особенностей разрежение возникает только вдоль узких зон (перфорации), расположенных в плоскости столешниц. По этой причине распределение скорости потока по высоте рабочего проема имеет крайне неоднородный характер: наибольшая скорость потока наблюдается у нижней границы рабочего проема, наименьшая — у верхней. Прямое измерение скорости потока с помощью термоанемометра в данном случае может привести к неправильным результатам, т. к. результат измерения сильно зависит от места расположения чувствительного элемента анемометра при измерении. Для того, чтобы избежать подобной неопределенности, средняя скорость входящего потока в БМБ II класса определяется как отношение объемного расхода входящего воздуха к полной площади рабочего проема, а оценка средней скорости входящего потока сводится к оценке объемного расхода воздуха. Вследствие того, что входящий и выходящий потоки равны, оценка расхода входящего воздуха может определяться путем оценки расхода выходящего воздуха.

Помимо обеспечения защиты оператора и окружающей среды, БМБ II класса также обеспечивает защиту рабочего материала от внешней и перекрестной контаминации. Эта защита осуществляется с помощью создания однонаправленного нисходящего потока чистого воздуха, прошедшего через приточный HEPA фильтр. Требования к скорости нисходящего потока СП 1.3.1285-03 и СП 1.3.2322-08 не предъявляют, в то время как её величина является важным фактором, влияющим на эффективность работы бокса.

ГОСТ Р ЕН 12469-2010 в свою очередь строго регламентирует не только процедуру проверки скорости входящего потока в БМБ I и II классов, но также процедуру проверки скорости и однородности нисходящего потока воздуха в камере бокса, методику исследования целостности HEPA фильтра и процесс визуализации потоков, создаваемых при работе бокса. Эти проверки формируют необходимый минимум испытаний, пройдя который, бокс микробиологической безопасности может считаться безопасным для работы.

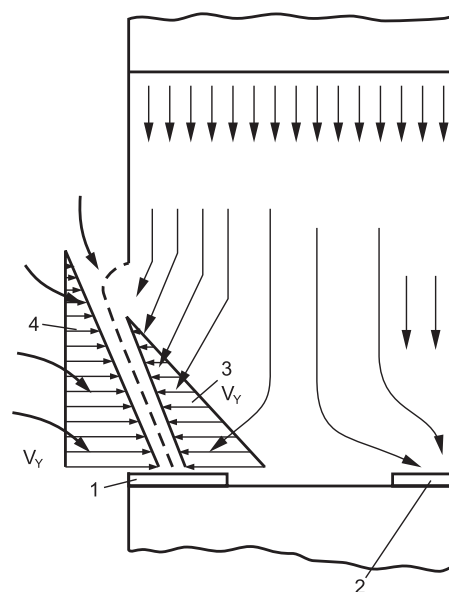


Рис. 3. Распределение потоков воздуха внутри БМБ II класса. 1, 2 — передняя и задняя перфорации соответственно; 3, 4 — эпюры скорости потоков воздуха с внутренней и наружной сторон рабочего проема (рисунок взят из книги «Чистые помещения. Проблемы, теория, практика» под ред. А. Е. Федотова)

Характерной особенностью рекомендаций СП 1.3.1285-03 и СП 1.3.2322-08, касающейся применения БМБ, является разделение всех БМБ II класса на типы А и В. Данная классификация боксов производится согласно американскому стандарту NSF/ANSI 49-2009 и появилась в российских документах из рекомендаций ВОЗ. Новый российский стандарт ГОСТ Р ЕН 12469-2010 не производит деления боксов микробиологической безопасности на типы.

В основе разделения боксов на типы А и В лежит их разделение по доле воздуха, рециркулируемого обратно в камеру бокса и помещение установки. В большинстве БМБ II класса только часть воздуха из камеры бокса удаляется через вытяжной HEPA фильтр. Некоторая часть воздуха, в зависимости от конструкции бокса, продолжает рециркулировать в боксе, проходя через приточный HEPA фильтр и подаваясь в камеру бокса. Так, например, в боксах II класса типа А2 процент рециркуляции составляет 70%, в то время как в боксах II класса типа В1 — 30%.

В БМБ II класса типа В2 рециркуляция воздуха в камеру или помещение отсутствует, т. е. 100% воздуха из рабочей камеры бокса, пройдя через HEPA фильтр, удаляется в атмосферу через вытяжной воздухопровод. Такая организация потоков более безопасна в плане работы с ПБА высокой группы патогенности, а также позволяет вести работу в боксе с небольшими дозами летучих газообразных веществ, которые не задерживаются HEPA фильтрами. К недостаткам использования БМБ II класса типа В2 можно отнести необходимость организации постоянного притока воздуха в помещение установки бокса для компенсации значительного количества удаляемого воздуха.

Отдельно следует остановиться на проверке целостности HEPA фильтров и герметичности их уплотнений. HEPA фильтры

играют ключевую роль во всех БМБ. От их качества, а также от качества их установки зависит не только чистота воздуха в камере бокса, т. е. защита продукта от внешней контаминации, но и защита окружающей среды от аэрозолей ПБА. Проверка целостности HEPA фильтров является важным и ответственным моментом при обеспечении биологической безопасности всего учреждения. Следует отметить, что согласно ГОСТ Р ЕН 12469-2010 все типы боксов микробиологической безопасности должны оснащаться HEPA фильтрами класса не ниже H14 по ГОСТ Р ЕН 1822-1. При этом в СП 1.3.1285-03 и СП 1.3.2322-08, регламентирующих использование БМБ в лабораториях, речь идет только о фильтрах тонкой очистки (ФТО), которые, согласно ГОСТ Р 51251-99 «Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка», имеют существенно меньшую эффективность фильтрации по сравнению с HEPA фильтрами, выделенными в отдельный класс.

Процедура исследования целостности с использованием микробиологических аэрозолей для таких фильтров нецелесообразна по причине того, что средний диаметр частиц микробиологического аэрозоля существенно превышает размер частиц, на которых HEPA и ULPA фильтры имеют наименьшую эффективность. Для оценки целостности HEPA фильтров и качества их уплотнений применяются методы с использованием синтетических полидисперсных аэрозолей, например диэтилгексил себацат (DEHS), диоктилфталат (DOP) или полиальфаолифин (PAO), и дискретных счетчиков частиц либо специальных фотометров аэрозолей. Методики таких проверок изложены во многих мировых стандартах, например в ГОСТ Р ИСО 14644-3-2007 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний», Приложение В.6. Недостатками этих методов являются относительная сложность предварительных расчетов и дороговизна оборудования, необходимого для проведения проверок.

Важную роль при проверке эксплуатационных характеристик играет т. н. визуализация потоков, или дымовой тест. Дымовые тесты позволяют визуально оценить характер движения потоков воздуха, сильно подверженных внешнему влиянию, в боксе и вблизи него. К примеру, использование нагревательного оборудования внутри бокса может привести к дестабилизации однородного нисходящего потока, тем самым увеличив вероятность перекрестной контаминации. Такие нарушения потока могут быть исследованы только с помощью дымовых тестов.

Основным инструментом, с помощью которого осуществляется проверка и настройка потоков воздуха в боксах микробиологической безопасности, является термоанемометр. Разрешающая способность такого анемометра составляет

0,01 м/с, чего вполне достаточно для проверок эксплуатационных характеристик боксов. Диапазон измерения термоанемометров — от 0 до 20 м/с, а относительная погрешность не превышает 5%. Использование крыльчатых анемометров, а также трубок Пито для измерения скоростей потоков воздуха в БМБ не допускается ввиду их недостаточной точности и разрешающей способности при работе с малыми скоростями потоков.

Использование того или иного типа оборудования предполагает применение своей уникальной методики, каждая из которых имеет свои плюсы и минусы.

Таким образом, БМБ являются первой ступенью в обеспечении инженерного контроля распространения микроорганизмов различных групп патогенности, и при правильной эксплуатации способны эффективно обеспечивать не только защиту окружающей среды, но и защиту оператора от продуктов, с которыми производится работа. Правильная эксплуатация, помимо всего прочего, подразумевает проведение периодических проверок эксплуатационных характеристик боксов. К сожалению, действующие нормативные документы, регламентирующие эксплуатацию боксов, устарели и не содержат достаточной информации об этих проверках. В связи с этим назрела необходимость разработать дополнительные документы, в которых будут четко сформулированы состав и методики проверок боксов микробиологической безопасности.

Литература

1. Национальный Стандарт Российской Федерации ГОСТ Р ЕН 12469-2010 «Биотехнология. Технические требования к боксам микробиологической безопасности». Стандартиформ. 2010: 48.
2. Санитарно-эпидемиологические правила. «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». СП 1.3.1285-03. М.: Госсанэпиднадзор России. 2003: 82.
3. Санитарно-эпидемиологические правила. «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней». СП 1.3.2322-08. М.: Роспотребнадзор. 2008: 76.
4. Laboratory Biosafety Manual. 3d edition. World Health Organization. Geneva. 2004: 186.
5. Тюрин Е. А., Иванов С. А., Маринин Л. И., Дятлов И. А., Ляпин М. Н. Боксирующие устройства, используемые при проведении работ с биологическими агентами I–II групп патогенности. Проблемы особо опасных инфекций. Выпуск 4 (106): 23.
6. Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification. NSF/ANSI 49-2009. NSF International Standard/American National Standard. 2009: 148 p.
7. Биологическая безопасность. Термины и определения / Под ред. Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырева. Саратов: Приволжское издательство. 2006: 112.



ООО «ВОСТОК ПОСТ»

Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.518957

- испытания боксов микробиологической безопасности (БМБ) на соответствие ГОСТ Р ЕН 12469-2010;
- валидация и периодическая проверка эксплуатационных характеристик БМБ на месте установки;
- проверка параметров чистых помещений и чистых зон в соответствии с ГОСТ ИСО 14644, ГОСТ 52249, ГОСТ 52539.

Тел. +7(3513)54-32-39, info@vostokpost.ru, www.vostokpost.ru

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ФИБРИНОГЕНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Г. Золовкина², А. Н. Мамаев^{1, 2}, А. П. Момот^{1, 2}

¹ Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России

² ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Барнаул

Референтный диапазон его концентрации составляет 2,0–4,0 г/л и практически не зависит от пола и возраста, а при тяжелых бактериальных инфекциях, травмах его концентрация может превышать 10 г/л.

Для количественного определения концентрации фибриногена в условиях клинико-диагностических лабораторий наиболее применим метод Клаусса, в основе которого лежит логарифмическая зависимость концентрации фибриногена в разведенной исследуемой плазме от lg времени образования сгустка после добавления к плазме тромбина высокой активности.

Перед регистрацией времени образования фибринового сгустка исследуемую плазму первоначально разводят буферным раствором в 10 раз, поскольку только в условиях высокой активности тромбина и низких концентраций фибриногена наблюдается линейная зависимость концентрации от времени образования фибрина. Такое разведение плазмы крови позволяет определять концентрацию фибриногена ориентировочно в диапазоне до 5,0 г/л. Этап разведения образца плазмы может отрицательно влиять на воспроизводимость метода.

Исключение этапа предварительного разведения пробы представляется целесообразным с позиции контроля качества исследований и реализовано в модифицированном методе Клаусса, используемом **новой тест-системой «МультиТех-Фибриноген» производства фирмы «Технология–Стандарт»**. Модифицированный метод Клаусса позволяет исследовать концентрацию фибриногена в более широком диапазоне и исключить влияние этапа разведения пробы на правильность и воспроизводимость.

Метод может быть применен для определения концентрации фибриногена на коагулометрах с оптическим,

оптико-механическим и механическим принципом регистрации образования сгустка.

Ниже приводятся результаты апробации и сравнения новой тест-системы с наборами реагентов для определения концентрации фибриногена других производителей.

Принцип метода заключается в определении времени свертывания цитратной плазмы избытком тромбина. Концентрация фибриногена определяется по калибровочной кривой, построенной в бигарифмической системе координат.

Подготовка реагентов к работе и проведение исследования приведены в инструкции к набору реагентов «МультиТех-Фибриноген».

Оценка результатов: время свертывания исследуемого образца плазмы составляет **5–100 с**, в зависимости от концентрации фибриногена и типа коагулометра. Диапазон определения концентрации фибриногена без дополнительного разведения составляет **0,9–10,0 г/л**. Если результаты определения близки к 0,9 г/л или меньше (отсутствие регистрации сгустка), концентрацию фибриногена следует определить классическим методом Клаусса набором реагентов «Тех-Фибриноген-тест» (кат. № 094 или кат. № 324) или аналогичным с разведением плазмы 1:5. Концентрация фибриногена у здоровых людей находится в диапазоне от 2,0 до 4,0 г/л.

Результаты сравнительного тестирования набора реагентов «МультиТех-Фибриноген» с близкими по назначению наборами и на различных коагулометрах

Калибровка тест-системы «МультиТех-Фибриноген» выполнена на коагулометрах с разным принципом регистрации времени образования сгустка с использованием набора «МультиТех-Калибратор», состоящего из 5 лиофилизированных об-

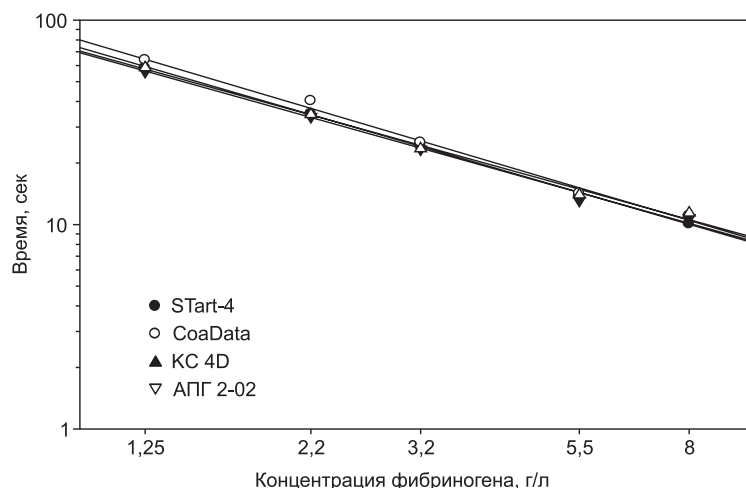


Рис. 1. Калибровочные кривые, полученные при использовании набора «МультиТех-Фибриноген» на разных коагулометрах

Таблица 1. Результаты определения КФ тест-системами разных производителей

г/л	Fibrinogen Assay	Fibrinogen Reagent	Опти-Фибриноген	Фибриноген-тест	Тех-Фибриноген-тест	Multifibren U	МультиТех-Фибриноген
	Разведение плазмы 1 : 10					Цельная плазма	
0,60	+	±	–	+	±	±	±
1,10	+	+	+	+	+	+	+
2,30	+	+	+	+	+	+	+
3,40	+	+	+	+	+	+	+
5,60	+	+	+	+	+	+	+
8,40	–	–	–	–	–	+	+

Таблица 2. Сравнительная характеристика тест-систем по способности определять КФ в широком диапазоне

Аттестованное значение	Концентрация фибриногена, г/л							
	Multifibren U				МультиТех-Фибриноген			
	Start 4	АПГ 2–02	CoaData	KC4D	Start 4	АПГ 2–02	CoaData	KC4D
0,6 (0,3–0,9)	0,87	–	–	–	0,44	–	0,48	0,62
1,1 (0,8–1,4)	1,16	0,86	0,91	0,94	0,90	1,26	1,01	1,27
2,3 (2,0–2,6)	2,63	2,23	2,21	1,98	2,42	2,11	2,63	2,24
3,4 (2,9–3,9)	3,08	3,37	4,01	3,66	3,88	3,17	3,90	3,17
5,6 (5,0–6,2)	6,07	5,96	6,03	5,59	5,82	5,30	5,90	5,66
8,4 (7,6–9,2)	8,90	7,87	9,05	8,46	8,80	8,30	7,74	8,79

разцов калибровочных плазм с концентрацией фибриногена 1,25, 2,2, 3,2, 5,5, 8,0 г/л. Калибровочные кривые, построенные для разных приборов, представлены на рисунке 1. Зависимость концентрации фибриногена от времени образования сгустка в билогарифмической системе координат приближается к прямой линии на всей области тестирования.

Сравнение разных тест-систем проведено с использованием контрольной плазмы с концентрациями фибриногена 0,6; 1,1; 2,3; 3,4; 5,6; 8,4 г/л. В таблице 1 приведены данные по стабильности определения КФ в плазме крови наборами реагентов разных фирм при проведении исследования по методу Клаусса с предварительным разведением плазмы 1 : 10 и использовании цельной плазмы при проведении исследования по модифицированному методу.

ВАЖНО! Применение модифицированного метода Клаусса позволяет расширить диапазон уверенного определения КФ для разных типов коагулометров, особенно в области высоких концентраций, требующих дополнительного разведения пробы при классическом варианте метода.

Условные обозначения: «±» — время образования фибринового сгустка зафиксировано не всеми приборами; «+» — определено время образования фибринового сгустка на разных приборах; «–» — время образования фибринового сгустка не зафиксировано всеми приборами.

Проведено сравнение существующих тест-систем для определения концентрации фибриногена без предваритель-

ной плазмодилуции «Multifibren U» и «МультиТех-Фибриногена» в диапазоне заявленной линейности метода. Для этого использовали контрольные аттестованные плазмы с концентрацией фибриногена от 0,6 до 8,4 г/л (табл. 2). Установлено, что определение КФ в образцах с концентрацией 0,6 г/л, не входящей в диапазон линейности методов, было доступно тест-системе «Multifibren U» только на коагулометре STart 4, в то время как использование набора «МультиТех-Фибриноген» позволило надежно определить концентрацию фибриногена в этом образце на трех приборах.

Полученные результаты входят в определенный производителем контрольных материалов диапазон аттестованных значений на всех используемых приборах. Значения концентрации фибриногена в плазмах, полученные на различных коагулометрах с использованием наборов реагентов «МультиТех-Фибриноген» и «Multifibren U» на всей области линейности теста были оценены с помощью корреляционного анализа. Коэффициент корреляции Пирсона составил для разных приборов от $r = 0,993$ до $r = 0,998$, то есть значимых различий между результатами полученными с использованием этих наборов реагентов, в зависимости от вида коагулометра, не выявлено.

Имеющиеся данные свидетельствуют о высокой информативности **НОВОГО** набора реагентов «МультиТех-Фибриноген» для определения концентрации фибриногена в плазме крови на разных типах полуавтоматических коагулометров.

Ответственность за достоверность приведенных в статье данных несет автор. Редакция будет признательна читателям за возможные комментарии, вопросы и предложения по статье.

ООО Фирма «Технология-Стандарт»

656037, Россия, Барнаул, пр. Калинина, 116/95

Телефоны: +7 (3852) 229-939, 229-938, 229-937; факс: 271-300

E-mail: mail@tehnologia-standart

Почтовый адрес: 656037, Россия, Барнаул, а/я 1351

ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ У ПОДРАСТАЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ

А. А. Потапчук, Т. С. Эмануэль

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова

Информация для корреспонденции:

Эмануэль Татьяна Сергеевна,

помощник проректора по учебно-воспитательной работе СПбГМУ имени академика И. П. Павлова,

телефон: 8-921-655-48-93, e-mail: emanuelt@mail.ru

Здоровье — главная ценность жизни, занимающая самую высокую ступень в иерархии потребностей человека. В то же время оно является одним из ведущих условий успешного социального и экономического развития общества. Формирование здорового образа жизни — государственно важная задача, вызванная снижением уровня здоровья и физического состояния детей и молодежи. Ситуацию усугубляют большие психоэмоциональные нагрузки во время обучения в школе и вузе, отсутствие навыков личной гигиены, режима дня, полноценного питания, наличие вредных привычек и, в большинстве случаев, знаний о важности и необходимости двигательной активности, а значит и умений в этой области.

Сегодня одним из основных понятий здоровья является понятие культуры здоровья. Под культурой здоровья понимается осознанное восприятие здоровья как ценности и самомотивация к здоровому образу жизни. Согласно данным ВОЗ, именно образ жизни в максимальной степени влияет на состояние здоровья человека. В развитии здорового образа жизни важно обеспечить преемственность здоровьесберегающей деятельности в школах и вузах.

В Санкт-Петербурге с 2010 г. реализуется программа «Здоровый школьник», как пример школьных мониторингов здоровья. Важной составляющей данной программы является проведение психофизиологического обследования (школьный мониторинг здоровья), по результатам которого при выявленных нарушениях формируются адресные рекомендации.

Неотъемлемой частью программы «Здоровый школьник» является деятельность по повышению культуры здоровья участников образовательного процесса и система повышения квалификации сотрудников образовательных учреждений.

Участниками мониторинга стали ученики 1–10 классов в возрасте от 7 до 17 лет. Мониторинг проходил посредством аппаратно-программного комплекса, состоящего из двух основных приборов: спиреоартерио-

кардиоритмографа и устройства для оценки психомоторной активности ребенка по двигательным тестам. Спироартериокардиоритмограф (САКР) позволяет одновременно оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и ее нейровегетативной регуляции в совокупности с состоянием системы дыхания. Компьютеризированное устройство для оценки психомоторной активности ребенка по двигательным тестам (УПМД) позволяет проанализировать точность, скорость, плавность движений человека, а также его скорость реакции на свет и звук.

Данные с приборов обрабатывались и представлялись в виде индивидуальных профилей учеников — санотипов. По результатам мониторинга выдавались рекомендации, направленные на улучшение состояния здоровья конкретного ребенка, а также составлялась диаграмма, показывающая, какого рода нарушения адаптации имеются у учеников данного класса. Методика данного мониторинга имеет междисциплинарный характер, результаты которого могут использовать педагоги, медицинские работники, психологи с целью улучшения состояния здоровья детей и подростков.

Внедрение программы «Здоровый школьник» наглядно выявило факторы, сдерживающие внедрение мероприятий по сохранению и укреплению здоровья школьников в образовательных учреждениях. Основными факторами являются трудности в должном взаимодействии образования и здравоохранения, т. к. зачастую медицинского работника в образовательном учреждении нет.

Концепция развития здравоохранения до 2020 года предусматривает создание условий, возможностей и мотивации населения РФ для ведения здорового образа жизни. Национальная образовательная инициатива «Наша новая школа» требует к каждому ученику — индивидуальный подход, минимизирующий риски для здоровья в процессе обучения. Школьные мониторинги здоровья могут быть одним из аспектов данной деятельности.

На современном этапе высокие требования к организации здоровьесберегающей деятельности предъявляются и к вузам.

Одна из основных функций воспитательно-образовательного процесса в вузе — сделать знания студентов по здоровому образу жизни не только доступными, но и жизненно необходимыми.

В медицинском вузе складываются условия не только для формирования устойчивых навыков здорового образа жизни и мотивации к постоянному самосовершенствованию, но и к подготовке специалистов в области профилактики и реабилитации заболеваний.

В 2010 г. принят новый Федеральный государственный образовательный стандарт (ФГОС-3), согласно которому при осуществлении образовательной деятельности у студентов медицинских вузов необходимо наряду с общекультурными (ОК) развивать и профессиональные компетенции (ПК), направленные, в том числе, на формирование культуры здоровья. Переход на новый образовательный стандарт предусматривает применение преимущественно активных форм взаимодействия преподавателя и студента, обучение навыкам эффективного общения, принятию самостоятельных решений, умению работать в команде, используя на занятиях дискуссии, деловые и ролевые игры, презентации и пр. Таким образом, прежде чем самим стать пропагандистами здорового образа жизни, студенты проходят интерактивное обучение, в процессе которого в интересной форме осваивают основы педагогического мастерства и формируют необходимые метакомпетенции.

В концепции здоровья и болезни выделяются патогенетический и салютогенетический подходы. У студентов-медиков важно сформировать салютогенетический подход, целью которого является развитие ресурсов здоровья и улучшение качества жизни, в отличие от па-

тогенетического подхода, цель которого — лечить болезнь, при этом пациент остается пассивным объектом лечения.

За годы обучения в медицинском вузе студенты должны быть обучены средствам первичной, вторичной и третичной профилактики. На циклах медико-биологических дисциплин (анатомия, физиология, биохимия, гистология и др.) с первых лет обучения студенты получают знания, умения и навыки, необходимые для понимания процессов, происходящих в организме человека. А такие предметы, как гигиена, физическое воспитание, лечебная физкультура, массаж, помогают студентам найти средства профилактики и лечения заболеваний немедикаментозными методами, порой даже более эффективными, чем традиционные способы терапии, преподаваемые на клинических кафедрах.

Для формирования здорового образа жизни на первом этапе важна мотивация, понимание необходимости ведения здорового образа жизни. На втором этапе основную роль играет самоорганизация и на третьем — ответственность за свое здоровье, устойчивая приверженность к здоровому образу жизни.

Таким образом, актуальность данной проблемы формирования здорового образа жизни очевидна. Студенты медицинского вуза в процессе обучения на циклах различных дисциплин должны быть мотивированы на салютогенетическое отношение к больному, при этом оставаться для пациентов примером, являясь активными пропагандистами культуры здоровья.

На наш взгляд, именно интеграция и преемственность здоровьесберегающей деятельности в школах и вузах позволяет обеспечить непрерывность работы по формированию у подрастающего поколения здорового образа жизни.

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова
Научно-образовательный Центр «Институт лабораторной медицины»
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8.
Тел./факс (812) 233 97 26, e-mail: 2339726@gmail.com

Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова приглашает на бюджетные циклы тематического усовершенствования врачей, биологов и средних медицинских работников на факультете последипломного обучения.

1. Профессиональная переподготовка по клинической лабораторной диагностике.

Проводится в соответствии с Типовой программой дополнительного профессионального образования врачей (Москва, 2006) в объеме 576 часов.

2. Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики.

Проводится в соответствии с Типовой программой дополнительного профессионального образования врачей (Москва, 2006) в объеме 144 часов.

3. Управление качеством лабораторных исследований.

Категория слушателей: управляющие по качеству, главные врачи, заведующие, врачи и биологи клинико-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: основы менеджмента качества в здравоохранении, общие вопросы управления качеством лабораторных исследований, руководство по качеству, качество преаналитического этапа, метрологические аспекты аналитического этапа, внутрилабораторный контроль качества, межлабораторные сравнения, системы внешней оценки качества, особенности контроля качества при различных лабораторных технологиях (ИФА, турбодиметрия и пр.), аспекты информативности в лабораторной медицине, лабораторные информационные системы.

Экономические аспекты обеспечения качества: технические задания на поставку оборудования, реагентов, калибраторов и расходных материалов, цена и себестоимость лабораторных исследований, аутсорсинг.

Обзор и разбор основных стандартов ИСО (ИСО 9001:2008, ИСО 13485:2003, ИСО 14971:2007), Директива 98/79/ЕС ин витро, СЕ маркировка изделий ин витро диагностики, законодательные требования ЕС, гармонизация требований с директивами ЕС.

4. Лабораторная диагностика в трансфузиологии

Категория слушателей: заведующие, врачи и биологи клинической лабораторной диагностики. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: основы организации лабораторной службы, гематологические и биохимические исследования, лабораторная диагностика инфекций, иммуногематологические исследования антигенов эритроцитов, лабораторная диагностика ауто- и аллосенсибилизации к антигенам эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, обеспечение безопасности трансфузионной терапии, лабораторная диагностика гемолитической болезни, программы лабораторной диагностики причин посттрансфузионных осложнений, методы автоматизации иммуногематологических исследований.

Реализация Постановления Правительства № 1230 от 31.12.2010 г. «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРАВИЛ ОТБОРА ОБРАЗЦОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ И ИСПОЛНЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТА О ТРЕБОВАНИЯХ БЕЗОПАСНОСТИ КРОВИ, ЕЕ ПРОДУКТОВ, КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ РАСТВОРОВ И ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ТРАНСФУЗИОННО-ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ».

5. Иммунодиагностика и мониторинг эффективности терапии в многопрофильной клинике. Проточная цитометрия в гематологии

Категория слушателей: заведующие, врачи и биологи клиничко-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: методы исследования в гематологии, организация гематологических и иммунологических исследований, гемобластозы — диагностика, контроль терапии. Построение диагностического алгоритма с учетом аналитических характеристик методов исследований.

6. Лабораторные технологии в работе врача общей практики

Категория слушателей: врачи общей практики (семейная медицина), врачи различных клинических специальностей. Продолжительность — 72 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: клиническая лабораторная диагностика: чувствительность, специфичность, эффективность, информативность; особенности оценки различных биологических жидкостей; клиничко-диагностическое значение исследования показателей системы гемостаза, лабораторный контроль антиагрегантной и антикоагулянтной терапии; алгоритм лабораторной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы; мониторинг течения сахарного диабета; возможности лабораторной диагностики нарушений иммунной системы; алгоритмы лабораторной диагностики онкологических заболеваний, заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта, легких, эндокринной системы, системы крови, системных заболеваний, лабораторное обеспечение диагностики и мониторинга терапии аллергических заболеваний. Построение диагностического алгоритма с учетом аналитических характеристик методов исследований. Формы организации лабораторной службы с учетом клиничко-диагностических задач и объемов исследований, обеспечение их качества и метрологической корректности; современное представление о системе гемостаза и методы оценки состояния системы, оценка функциональной активности тромбоцитов, наследственные тромбоцитопатии и коагулопатии, тромбофилии (особенности генетических нарушений и клиничко-лабораторных проявлений), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, лабораторный контроль антикоагулянтной и дезагрегантной терапии, инструментальные методы проведения исследований тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза.

7. Молекулярно-биологические методы исследования в клиничко-лабораторной диагностике

Категория слушателей: заведующие, врачи и биологи клиничко-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: основы организации лабораторной службы с учетом применяемых технологий, обеспечение качества исследований, разбор основных вопросов общей и клиничко-генетики, тканевого типирования, основы ПЦР и современных молекулярно-генетических методов исследования; методы оценки экспрессии генов (RealTime PCR), лабораторный скрининг наследственных болезней; вопросы молекулярно-биологических исследований в гематологии, кардиологии, урологии, акушерстве и гинекологии и др. Практические занятия знакомят слушателей с особенностями работы молекулярно-генетической лаборатории, нюансами забора и подготовки клиничко-материала для исследования, работой с готовыми наборами реактивов, а также основами приготовления ПЦР смесей. На основании полученных знаний слушатели приобретают навыки в клиничко-интерпретации полученных результатов, проводятся разборы типичных клиничко-случаев.

Выбор способов выявления инфекционных заболеваний: классические бактериологические методы, выявление специфических антител, обнаружение специфических микробных или вирусных антигенов, молекулярно-диагностические методы (чаще всего — ПЦР-диагностика) и интерпретация результатов. ДНК-диагностика вирусных инфекций на разных стадиях инфекции, иммунологические методы диагностики в различных клиничко-дисциплинах. Общеклиничко-проблема — молекулярная диагностика гепатитов и ВИЧ-инфекции. Для гинекологов будут интересны принципы диагностики скрытых инфекций мочеполовой сферы, ее эффективность

и ограничения. Рассматривается проблема папилломавирусной инфекции и ее диагностики в аспекте онкологического риска. Для врачей-дерматологов предназначены лекции о молекулярной диагностике грибковых инфекций кожи (трихофитии, микроспории и др.). Общий интерес вызывает генодиагностика зоонозов — актуальный раздел медицинских исследований. Выявление генов предрасположенности к различным хроническим заболеваниям (сердечно-сосудистым, легочным, онкологическим, а также к отдельным видам иммунопатологии), актуальность и целесообразность диагностики тех или иных «генов предрасположенности» и перспективы создания «генетического паспорта».

8. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний

Категория слушателей: врачи различных клинических специальностей, заведующие, врачи и биологи клинико-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: организация деятельности лабораторной службы с учетом используемых технологий, обеспечение качества лабораторных исследований; основы клинической иммунологии, патогенетические аспекты аутоиммунных заболеваний, диагностическое значение различных аутоантител, методы диагностики и мониторинга, методы оценки общей и местной аутореактивности организма, диагностические профили при различных аутоиммунных заболеваниях, связь аутоиммунных заболеваний и нефропатий.

9. Инновационные технологии в лабораторной медицине

Категория слушателей: врачи различных клинических специальностей, заведующие, врачи и биологи клинико-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: формирование устойчивых навыков по формированию алгоритмов лабораторной диагностики с учетом диагностической и аналитической информативности лабораторных технологий. Изучение современной номенклатуры лабораторных исследований, нормативных требований обеспечения преаналитического этапа лабораторной диагностики, международных принципов формирования продуктивного диалога клиники и лаборатории путем обеспечения менеджмента качества. Знакомство с аналитическими характеристиками лабораторных технологий для обеспечения их диагностической информативности при решении клинических задач. Изучение современных подходов к формированию референтных диапазонов для оценки результатов лабораторных исследований (группы «нормы», группы «сравнения») с учетом «метод-зависимых» технологий. Изучение принципов обеспечения метрологической корректности результатов лабораторных исследований. Освоение технологий лабораторных исследований «в месте лечения», выполняемых нелабораторным персоналом: персоналом клинических подразделений и самими пациентами. Изучение экономических основ лабораторной медицины.

10. Применение современных гематологических анализаторов в клинической лабораторной диагностике

Категория слушателей: врачи различных клинических специальностей, заведующие, врачи и биологи клинико-диагностических лабораторий. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Проводится в соответствии с Типовой программой дополнительного профессионального образования врачей (Москва, 2006) в объеме 144 часов.

11. Цикл тематического усовершенствования для среднего медперсонала: лабораторная диагностика в учреждениях здравоохранения

Категория слушателей: медицинские технологи, лабораторные техники (фельдшеры-лаборанты), лаборанты, медицинские сестры, старшие медицинские сестры. Продолжительность — 144 часа (очно-заочная форма).

Основные вопросы: основы организации лабораторной службы, взаимодействие клинического персонала и сотрудников лабораторий в обеспечении качества лабораторной диагностики, санитарно-эпидемиологический

Учебно-производственный план

Название циклов	Дата начала и окончания
Профессиональная переподготовка по КЛД	01.10.2012–30.12.2012
	01.02.2013–30.05.2013
ТУ: Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики	01.10.2012–31.11.2012
	27.03.2013–21.04.2013
ТУ: Управление качеством лабораторной диагностики	01.02.2013–01.03.2013
	01.02.2013–01.03.2013
ТУ: Лабораторная диагностика в трансфузиологии	01.10.2012–30.10.2012
	01.10.2012–30.10.2012
ТУ: Иммунодиагностика и мониторинг эффективности терапии в многопрофильной клинике. Проточная цитометрия в гематологии	01.03.2013–30.03.2013
	01.03.2013–30.03.2013
ТУ: Лабораторные технологии в работе врача общей практики	03.04.2013–29.04.2013
	03.05.2013–30.05.2013
ТУ: Молекулярно-биологические методы исследования в КЛД	01.11.2012–30.11.2012
	10.05.2013–07.06.2013
ТУ: Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний	30.11.2012–28.12.2012
	30.11.2012–28.12.2012
ТУ: Инновационные технологии в лабораторной медицине	14.03.2013–12.04.2013
	14.03.2013–12.04.2013
ТУ: Применение современных гематологических анализаторов в КЛД	20.03.2013–15.04.2013

режим, гематологические, биохимические, гемостазиологические, химико-микроскопические, иммунологические исследования; лабораторные исследования, выполняемые клиническим персоналом.

Отдел комплектации Факультета последипломного образования:

Телефоны для связи: +7 (812) 234-01-38, 499-71-09, 234-20-88.

Email: edudogovor@spb-gmu.ru

Заявку можно направить по электронной почте: 2339726@gmail.com

Зав. учебной частью кафедры по ФПО доцент Кадинская Маргарита Ивановна

Тел./факс: (812) 233-97-26

Правила для авторов, направляющих материалы в редакцию научно-практического журнала «Клинико-лабораторный консилиум»

Уважаемые авторы!

При направлении статьи в редакцию просим соблюдать следующие правила:

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научно-го руководителя, заверенную печатью учреждения.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Оформление рукописи:

1. Объем оригинальной статьи, включая таблицы, рисунки и список литературы, не должен превышать 13–15 страниц. Возможна публикация работы путем разбиения на части.

2. Параметры текстового редактора MSWord: шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12 пт, межстрочный интервал — двойной, обязательно соблюдение полей (слева — 3 см, справа — 1,5, сверху и снизу — 2 см). Все страницы должны быть пронумерованы.

3. В начале первой страницы указываются: название статьи, инициалы и фамилия(и) автора(ов), название учреждения, из которого вышла работа, город, резюме — краткое содержание статьи (200–250 слов), ключевые слова (не более 12) на русском и английском языках. В случае если авторы работают в разных учреждениях, это должно быть отмечено цифрами.

4. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение, материалы и методы, полученные результаты, список литературы. В статью также могут включаться материалы обсуждений, дискуссий по проблеме, а также благодарности.

5. В статье указываются данные автора (или одного из авторов): фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, адрес (организации), телефон/факс, электронный адрес. Данная информация размещается в статье после названия статьи, ФИО автора(ов), данных организации, резюме и ключевых слов на русском и английском языках в разделе «Данные для корреспонденции».

6. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.

7. Библиографические ссылки:

- Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]) и должны соответствовать списку литературы.
- Литературные источники приводятся в конце статьи.
- Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»).
- Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи.
- При ссылках на авторефераты диссертаций следует указывать их название.
- Ссылаться на неопубликованные работы нельзя.
- За точность библиографии несет ответственность автор.

8. Упомянутые в тексте статьи лекарственные вещества и методы их введения должны быть утверждены МЗ и СР РФ и разрешены для клинического применения.

9. Таблицы, схемы и рисунки (если они необходимы) оформляются в виде отдельного файла, обозначенного по фамилии автора и(или) названия статьи. В тексте статьи необходимо делать ссылку на каждую таблицу, схему, рисунок, на полях должны быть обозначены места их размещения по тексту (рис. 1, табл. 1 и т. д.). Таблицы, схемы, рисунки должны иметь названия. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

10. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Статьи, не соответствующие указанным правилам, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, не принимаются.

Все представленные работы рецензируются.

Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.

Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.

Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Материалы просим присылать по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, б/8, корпус 11, редакция журнала «Клинико-лабораторный консилиум» или доставить лично по данному адресу, предварительно позвонив в редакцию по телефону:

(812) 233-97-26; +7(905) 22-960-22 (Эмануэль Юлия Владимировна).

Предпочтительнее прислать статью по электронной почте по адресу: ejvcons@mail.ru (текст статьи оформляется в виде одного файла, названного по фамилии первого автора).

Сопроводительные документы в этом случае можно также переслать по электронной почте, предварительно отсканировав (с печатью и подписью руководителя) или отправить по факсу: (812) 233-97-26.

Чтобы убедиться, что Ваша статья получена в редакции, при отправке по электронной почте пользуйтесь параметром «уведомление» или позвоните в редакцию.

Протокол № 2 от «05» апреля 2011 г.