

Отметим, что при использованном нами сочетании оборудования и реагентов в 36 случаях (60 %) результат измерения оказался ниже установленного предела обнаружения. Однако параметры распределения для женщин без особенностей в течение беременности оказались близки к параметрам контрольных групп, полученным в других исследованиях [3, 9].

В противовес характеру динамики цистатина С в плазме или сыворотке крови, где рост содержания этого белка повышается во 2 и 3 триместрах, более высокие значения показателя были получены для мочи беременных 1 триместра. Несколько повышенные (выше 0,25 мг/мл) уровни белка были обнаружены только в 2 случаях: 1 — у беременной с диагнозом «пиелонефрит» и 1 — у беременной 3 триместра без особенностей в диагнозе. В целом же, уровень белка у женщин с преэклампсией и гломерулярным пиелонефритом находился в пределах, характерных для женщин с нормальным течением беременности (рис. 2). Это наблюдение полностью согласуется с данными литературы [3], где преэклампсия даже в тяжелых случаях (интерквартильный размах альбумина составлял 151—1164 мкг/мг креатинина) сопровождалась лишь незначительным статистически не достоверным повышением цистатина С в моче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы было установлено, что для беременных характерно увеличение содержания цистатина С в моче в 1 триместре. Получен референтный интервал цистатина С в моче для беременных, равный 0,17—0,25 мг/л. Следует отметить, что выдвинутая гипотеза о повышении уровня цистатина С в моче беременных с преэклампсией не оправдалась.

Нами не были найдены диагностически значимые различия по содержанию цистатина С мочи в группах беременных, следовательно, он не может быть использован в качестве маркера для ранней диагностики тубулопатий при преэклампсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. // Лабораторная диагностика. — 2010. — № 4. — С. 54.
2. Каюков И. Г., Смирнов А. В. и др. // Нефрология. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 22—39.
3. Burwick R. M., Easter S. R., Dawood H. Y., et al. // Hypertension. — 2014. — Vol. 64. — P. 833—838.
4. Duhig K. E., Shennan A. H. // F1000Prime Reports. — 2015. — Vol. 10. — P.7—24.
5. Inker L. A., Schmid C. H., Tighiouart H., et al. // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367(1). — P.20—29.
6. Farag M. K., Ragab H. M., Khaled R., et al. // Journal of Genetic Engineering and Biotechnology. — 2011. — Vol. 9. — P.133—136.
7. Sang S. K., Sang H. S., In J. K., et al. // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36. — P. 656—661.
8. Kristensen K., Strevens H., Lindstrom V., et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2008. — Vol. 68(7). — P.649—653.
9. Park M. Y., Choi S. J., Kim J. K., et al. // Nephrology. — 2013. — Vol. 18(4). — P.256—262.
10. Ristiniemi N., Savage C., Bruun L., et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. — Vol.27. — P. 682—687.

Контактная информация

Трифорова Александра Николаевна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: Aleksandra-ok@rambler.ru

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОАГУЛОМЕТРА «ACL 9000»

*О. В. Петрова, З. А. Уртаева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов,
О. И. Мuryгина, М. Ю. Мартирисов*

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, г. Астрахань

Нами установлены референтные интервалы у взрослого населения Астраханской области на автоматическом коагулометре «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США). Референтный интервал протромбинового времени составил 9,83—12,07 секунд, активированного частичного тромбoplastинового времени — 26,8—32,6 секунд, фибриногена — 2,17—4,79 г/л. Установленные интервалы могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань, а также в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США)).

Ключевые слова: референтный интервал, протромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время, фибриноген, автоматический коагулометр, взрослое население Астраханской области.

REFERENCE INTERVALS OF HEMOSTASIS INDICATORS IN ADULT POPULATION OF THE ASTRAKHAN REGION WHEN AN ACL 9000 AUTOMATIC KOAGULOMETER WAS USED

O. V. Petrova, Z. A. Urtaeva, S. A. Shashin, D. G. Tarasov, O. I. Murygina, M. U. Martirisov

Federal State Budget Establishment, Federal Centre of Cardiovascular Surgery (Astrakhan) Russia

We established reference intervals in adult population of the Astrakhan region using an ACL 9000 automatic coagulometer (Instrumentation Laboratory, USA). Reference interval of protrombin time was 9,83—12,07 seconds, activated partial thromboplastin time — 26,8—32,6 seconds, fibrinogen — 2,17—4,79 g/l. The established intervals can be used as reference in the clinical diagnostics laboratory of the Federal Centre of Cardiovascular Surgery (Astrakhan) as well as in laboratories of the Astrakhan region using similar analytical systems (ACL 9000 automatic coagulometers (Instrumentation Laboratory, USA)).

Key words: reference interval, protrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, automatic coagulometer, adult population of the Astrakhan region.

Показатели системы гемостаза (протомбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время, фибриноген (Фг)) позволяют оценить активность факторов свертывания, степень нарушения печеночной функции (синтеза факторов коагуляции), используются при оценке системы гемостаза в целом, эффективности терапии прямыми (гепарин) и непрямими (варфарин) антикоагулянтами, диагностики ДВС-синдрома [1, 3, 4].

Интерпретация результата лабораторного исследования проводится с помощью сравнения его с референтным интервалом (РИ). РИ — это ориентир, справочная информация, необходимая врачу для правильной и грамотной трактовки (интерпретации) результата лабораторного исследования. РИ имеет верхнюю и нижнюю границы, которые служат линиями раздела между здоровьем и болезнью в лабораторном смысле [2, 5, 6].

На сегодняшний день клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к реактивам, полученные при обследовании населения стран — производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями). Использование РИ, установленных на другой популяции, может привести к ошибкам при интерпретации результатов исследования [7, 8].

Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, США) и Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендуют клиническим лабораториям самостоятельно определить РИ для каждого теста, используемого для обследования населения, которое они обслуживают [10].

В литературе описаны следующие способы установления РИ [10]:

1 — локальное установление: а) классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход — использование для расчета РИ по результатам ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени;

2 — установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий);

3 — перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования.

Разработка РИ для каждого вида исследования является трудоемким и дорогостоящим процессом. Тем не менее, каждая лаборатория обязана проверить эти данные и убедиться в том, что характеристики референсной популяции и уровень выполненных аналитических процедур в лаборатории и в используемых источниках сопоставимы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить РИ показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской области на автоматическом коагулометре «ACL 9000».

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (г. Астрахань). Все участники исследования дали свое информированное согласие.

Для определения РИ использовался классический подход с применением строгих критериев включения и исключения. Критерий включения в данное исследование — практически здоровые мужчины и женщины.

Критерий исключения — наличие соматической патологии: заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта.

Референтная группа была сформирована из 120 мужчин и 120 женщин здоровых жителей города Астрахани и Астраханской области в возрасте от 21 до 60 лет [средний возраст (37,59 ± 0,88) года].

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена инструкциями для медицинского персонала (инструкция по подготовке пациентов к лабораторным исследованиям, инструкция по правилам взятия крови для лабораторных исследований, хранения и транспортировки биологического материала).

Забор крови осуществляли в утренние часы (с 07.30 до 08.30) натощак. Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 минуты) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови — одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2%-м цитратом натрия (фирмы Sarstedt, Германия).

Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15—20 минут после венепункции и анализировали в течение 30—35 минут с момента поступления.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию (до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования — гемолиза) и пробоподготовкой (для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали 15 минут при 3000 оборотов в минуту).

При проведении исследования в каждом случае использовали первичную пробирку и систему автоматической подачи образцов.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического гематологического анализатора «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США);
- ежедневной проверкой стабильности аналитической системы с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества, согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества;
- наличием лабораторной информационной системы.

Исследование показателей системы гемостаза в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США), согласно инструкциям производителя: протромбиновое время (ПВ, сек), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ, сек), фибриногена (Фг, г/л) определяли с помощью клоттингового метода.

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (Stat.Soft.Inc., США). Вычисляли \bar{X} — среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали t -критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения РИ показателей системы гемостаза использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSIA28-3 [11].

Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе исследования определяли и исключали из дальнейшего исследования статистические выбросы по результатам определения ПВ, АЧТВ и Фг. Выбросы определяли с помощью метода Тьюки на основе интервала «нормальных» значений [11]: $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$, где $Q1, Q3$ — границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q3 - Q1$ — межквартильный размах. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 9 результатов определения Фг в плазме крови на ««ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США), что составило 6 %.

На втором этапе исследования для расчета РИ определили \bar{X} и SD для показателей системы гемостаза у мужчин и женщин, и тип распределения значений ПВ, АЧТВ и Фг с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Результаты определения \bar{X} и SD ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1

X и SD ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин

Показатель, единицы измерения	Мужчины (n = 116)		Женщины (n = 114)	
	X	SD	X	SD
ПВ, с	10,93	0,61	10,95	0,57
АЧТВ, с	29,4	1,25	29,7	1,48
Фг, г/л	3,34	0,52	3,48	0,67

Статистически достоверных различий в средних значениях изучаемых показателей у мужчин и женщин не выявлено.

Обсуждая полученные результаты исследования, хотелось бы отметить, что статистически значимых различий в средних значениях ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин не выявлено. Полученные нами данные совпали с данными, полученными нами ранее, при установлении РИ антитромбина III у взрослых и показателей системы гемостаза у детей Астраханской области [5, 6, 7, 8].

Таким образом, пол не влияет на значения ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин, а следовательно, можно производить расчет единых РИ, объединив мужчин и женщин в одну референтную группу.

Расчет РИ зависит от численности референтной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном» распределении лабораторных показателей используется расчет РИ в виде $5-5\%$, согласно которому у 90 % здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10 % здоровых лиц «ненормальные». При численности группы больше 120 человек и «нормальном» распределении лабораторных показателей используют расчет РИ в виде $X_{cp} \pm 1,96SD$, согласно которому у 95 % здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и 5 % здоровых лиц «ненормальные» [9, 10, 11].

В нашем исследовании распределение изучаемых показателей было «нормальным» и численность референтной группы составила 230 человек (115 мужчин и 115 женщин), следовательно, РИ должен быть рассчитан по формуле $X_{cp} \pm 1,96SD$ [9, 10, 11].

В табл. 2 представлены X и SD ПВ; АЧТВ и Фг, РИ ПВ, АЧТВ и Фг, установленные нами у взрослого населения Астраханской области, и РИ фирмы-производителя.

Таблица 2

Референтные интервалы ПВ, АЧТВ и Фг

Показатель, единицы измерения	X	SD	РИ, установленный нами	РИ фирмы-производителя
ПВ, с	10,95	0,57	9,83—12,07 (n = 230)	9,1—12,1 (n = 130)
АЧТВ, с	29,7	1,48	26,8 — 32,6 (n = 230)	24,3 — 35,0 (n = 63)
Фг, г/л	3,48	0,67	2,17- 4,79 (n = 230)	2,2 — 4,96 (n = 35)

Сопоставить полученные нами РИ ПВ, АЧТВ и Фг с данными фирмы-производителя не представляется возможным (табл. 2), так как численность референтных групп была разная, а следовательно, и способы расчета РИ использовались разные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Пол не влияет на средние значения ПВ, АЧТВ и Фг.
2. Референтный интервал ПВ в плазме крови у взрослого населения Астраханской области составил — 9,83—12,07 с, АЧТВ — 26,8—32,6 с, Фг — 2,17—4,79 г/л.
3. Установленные нами средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань), так как они были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизацией всех этапов лабораторных исследований.
4. Приведенные нами средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре «ACL 9000» (фирмы «Instrumentation Laboratory», США)).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова, Т. В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т. В. Вавилова. — СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 2005. — 92 с.
2. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов / ред. Л. В. Коретникова. — М.: ФГУП «Стандартинформ», 2009. — 19 с.
3. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, В. П. Свирин. — Тверь: Триада, 2005. — 227 с.
4. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 779 с.
5. Референтные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. — 2013. — Т. 8, № 4. — С. 122—125.
6. Референтные значения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2014. — Т. 3, № 59. — С. 50—52.
7. Референтные интервалы антиромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» /

О. В. Петрова, З. А. Уртаева, С. А. Шашин и др. // Астраханский медицинский журнал. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 90—95.

8. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра STA COMPACT / О. В. Петрова, З. А. Уртаева, С. А. Шашин и др. // Клиническая медицина. — 2015. — Т. 93, № 10. — С. 43—46.

9. *Bertholf, R. L.* Statistical methods for establishing and validating reference intervals / R. L. Bertholf // *Lab. Medicine*. — 2006. — Vol. 37, № 5. — P. 306—310.

10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline — Third Edition CLSI document. — 2008. — P. 28—33.

11. *Horowitz, G. L.* Estimating reference intervals / G.L. Horowitz // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — Vol. 133, № 2. — P. 175—177.

Контактная информация

Петрова Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, зав. клинико-диагностической лаборатории ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, e-mail: students_asma@mail.ru