ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

№ 1-2
2014

ИНФОРМАЦИОННО-РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
М.В. Кувшинов, А.П. Обрядина **Актуальные проблемы сравнения результатов количественных иммуноферментных тестов**	**3**
РЕФЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ **Общий раздел** **(социальная информация, статистика, эпидемиология)**	**7**
Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний	**10**
– Вопросы диагностики гепатита С	**10**
– Инфекции TORCH-комплекса	**19**
Вопросы качества лабораторных исследований	**31**
– Критерии качества измерений	**31**
– Влияние факторов биологической вариации на результаты лабораторных анализов	**42**
Нормативные документы	**52**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Главный редактор: А.Н. Бурков
А.П. Обрядина, Е.Е. Шальнова, И.Ф. Голубева, Н.С. Фисенко
Художественный редактор/компьютерная верстка: Н.Б. Плаксина
Адрес редакции, издательства, типографии
РОССИЯ, 603093, Н. Новгород, ул. Яблоневая, 22, а/я 69
Тел./факс (831) 434-86-83, 467-82-18
E-mail: see@npods.ru; www.npods.ru
Регистрационное свидетельство ПИ №ФС 77-228449 от 30 декабря 2005 г.
Подписано в печать 18.04.2014
Тираж 3000 экземпляров.
Распространяется бесплатно. Коммерческое использование запрещено.

«Either I will find a way, or I will make one.»
Sidney

Уважаемые читатели!

После длительного перерыва информационно-реферативный журнал "Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний" возобновил свою деятельность, продолжая традиционно публиковать тематические подборки наиболее интересных рефератов и полных текстов научных статей отечественных и зарубежных ученых. Редакционная коллегия с удовольствием представляет очередной выпуск нашего корпоративного издания.

Отрывает номер постоянная рубрика журнала "Оригинальные статьи", в которой опубликована статья сотрудников ООО "НПО "Диагностические системы" о проблемах, возникающих при проведении сравнений результатов исследований количественных иммуноферментных тестов. Обращается внимание специалистов лабораторной службы на необходимость использования регламентированных методов для оценки и сравнения результатов, учета имеющихся ограничений в применении метода, знания особенностей аналита и используемых методов.

В общем разделе "Социально-эпидемиологическая и статистическая информация" приведены материалы Государственного статистического наблюдения о динамике показателей заболеваемости острым и хроническим гепатитом С в России на протяжении 2009-2011гг., а также статистические материалы Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора о состоянии инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь-декабрь 2013 г (в сравнении с показателями за аналогичный период 2012 г.).

В разделе, посвященном вопросам лабораторной диагностики гепатита С, освещены результаты научных разработок ряда зарубежных ученых, проводивших исследования с использованием комбинированных ИФА тест-систем для одновременного выявления антигена и антител к вирусу гепатита С. Были продемонстрированы преимущества использования данных тест-систем для диагностики острого гепатита С, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов, показана целесообразность их применения в качестве скрининговых тестов при исследовании образцов донорской крови или плазмы, полученных в период серонегативного окна.

В настоящем выпуске журнала мы продолжаем публикацию рефератов статей о значении диагностики инфекций TORCH-комплекса (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ, герпес) для эмбриональной медицины. Несомненный практический интерес, на наш взгляд, представляют клинические руководства общества акушеров-гинекологов Канады по ведению женщин, инфицированных ЦМВ и T.gondii во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Особое внимание уделено профилактике внутриутробных инфекций у новорожденных детей.

Один из новых разделов журнала посвящен вопросам качества лабораторных исследований. В данный раздел вошли публикации, касающиеся практических аспектов оценки сходимости результатов серийных измерений одной и той же величины, интерпретации результатов клинических лабораторных исследований с учетом референсных интервалов и внутрииндивидуальной биологической вариации, в частности при определении уровня онкомаркеров и гормонов щитовидной железы. Не менее интересны работы о проведении стандартизации при определении уровня ПСА и рекомендации по его диагностическому использованию (для скрининга, собственно диагностики, мониторинга и прогноза). Кроме того, в рубрике представлены переводы рефератов статей о влиянии некоторых преаналитических факторов (как биологических, так и устранимых) на результаты лабораторных анализов.

С этого номера мы открываем новый раздел "Нормативные документы в сфере здравоохранения РФ", в котором приводим выдержки из Постановления Правительства РФ от 31.12.2010 г. №1230, касающиеся лабораторного контроля образцов донорской крови на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций, и из " Рекомендаций по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С", разработанных в соответствии с распоряжением министра здравоохранения РФ от 06.08.2012 г. №68.

Надеемся, что опубликованная информация будет полезной медицинским специалистам разного профиля и позволит им быть в курсе современных тенденций, новых разработок и достижений в сфере лабораторной диагностики заболеваний человека и прикладной биотехнологии.

Актуальные проблемы сравнения результатов количественных иммуноферментных тестов.

ООО НПО "Диагностические системы", Нижний Новгород

М.В. Кувшинов, А.П. Обрядина

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ ситуации на отечественном рынке иммуноферментных диагностикумов с количественным учетом результатов. Рассмотрены проблемы совпадения и интерпретации их результатов, проанализированы причины их несовпадения. Объяснены понятия биологической неопределенности и метрологической прослеживаемости.

Ключевые слова: *иммуноферментные диагностикумы, совпадение результатов, неопределенность результатов, метрологическая прослеживаемость.*

The analysis was applied to the situation on national market of immune-enzyme diagnosticums with further quantitative reporting of results. The issues of coincidence and interpretation of results and causes of discrepancy are considered. The notions of biologic ambiguity and metrological traceability are explained.

Keywords: *immune-enzyme diagnosticums, coincidence of results, metrological traceability.*

Каждый специалист лабораторной службы рано или поздно сталкивается с необходимостью сравнения результатов двух различных тестов. Эта задача усложняется, если речь идет о тест-системах с количественным учетом результатов, какими являются, например, все наборы для определения гормонов и онкомаркеров. Полноценное сравнение адекватности двух методов (тест-систем) - достаточно сложный и объемный проект, требующий коллекции образцов, репрезентативной по всему диапазону измерения, специального дизайна эксперимента и применения определенных статистических методов. Как правило, все эти исследования проводятся производителями диагностических тестов на этапе их разработки и на рынок допускаются тесты, адекватность которых показана в сравнении с одной или несколькими существующими методиками.

Вместе с тем в рутинной практике клинической лаборатории, как правило, в качестве референсных используются тест-системы, на которых лаборатория работала ранее. В ходе сравнения формируется выборка из образцов сывороток от пациентов с различным гормональным статусом, после чего каждый образец параллельно тестируется обоими методами (наборами), и в итоге делается вывод о совпадении или несовпадении результатов (сходимости). Когда речь идет о тест-системах с количественным учетом результатов, можно говорить о количественном и качественном совпадении результатов.

Качественное совпадение - это попадание или непопадание результатов обоих тестов в один диапазон, обусловленный клиническим статусом пациента. Для определения количественного совпадения или оценки зависимости для рядов данных используется коэффициент линейной корреляции Пирсона, характер зависимости выражается чаще всего через формулу линейной регрессии, а близость точных значений результатов тестирования каждого индивидуального образца оценивается с учетом неопределенности измерений. Все эти методы оценки доступны средней лаборатории, однако камнем преткновения являются, как правило, гораздо более простые ошибки, такие как сравнение величин, выраженных в разных единицах, использование референсных интервалов только одного производителя, невозможность оценить неопределенность измерения.

Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) могут быть выражены как в традиционных единицах (моль или МЕ), так и в единицах СИ (нг, пг и т.п.), соотнесенных к единицам объема (л, мл). В табл. 1 представлены коэффициенты для пересчета результатов, полученных в традиционных единицах, в единицы СИ.

Статья опубликована в журнале "Клиническая лабораторная диагностика" № 4- 2012, С. 32–35

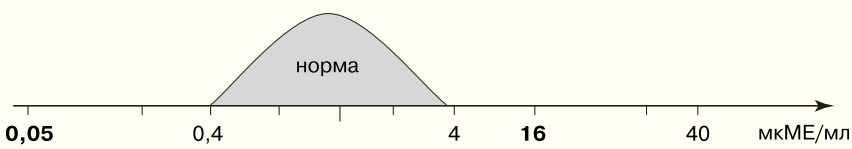
Таблица 1

Правила пересчета результатов в различные единицы измерений

Параметр	*K* для пересчета в традиционные единицы	*K* для пересчета в единицы СИ
ТТГ, ФСГ, ЛГ, β-ХГЧ	(мМЕ/мл) х 1 = МЕ/л	(МЕ/л) х 1 = мМЕ/мл
Т3 общий	(нмоль/л) х 0,651 = нг/мл	(нг/мл) х 1,536 = нмоль/л
Т3 свободный	(пмоль/л) х 0,651 = пг/мл	(пг/мл) х1,536 = пмоль/л
Т4 общий	(нмоль/л) х 0,777 = нг/мл	(нг/мл) х 1,287 = пмоль/л
Т4 свободный	(пмоль/л) х 0,777 = пг/мл	(пг/мл) х 1,287 = пмоль/л
Пролактин	(мМЕ/мл) х 0,048 = нг/мл	(нг/мл) х 21 = мМЕ/мл
Эстрадиол	(пмоль/л) х 0,272 = пг/мл	(пг/мл) х 3,67 = пмоль/л
Тестостерон	(нмоль/л) х 0,288 = нг/мл	(нг/мл) х 3,47 = нмоль/л
Прогестерон	(нмоль/л) х 0,314 = нг/мл	(нг/мл) х 3,18 = нмоль/л
Кортизол	(нмоль/л) х ,0362 = нг/мл	(нг/мл) х 2,76 = нмоль/л
ДГЭА-сульфат	(мкмоль/л) х 0,369 = мкг/мл	(мкг/мл) х 2,71 = мкмоль/л
17-ОН прогестерон	(нмоль/л) х 0,33 = нг/мл	(нг/мл) х 3,03 = нмоль/л
АФП	(МЕ/мл) х 1,205 = нг/мл	(нг/мл) х 0,83 = МЕ/мл
Свободный эстриол	(нмоль/л) х 0,289 = нг/мл	(нг/мл) х 3,45 = нмоль/л

Проблема интерпретации результатов традиционно является актуальной. Большинство лабораторий пользуются диапазонами, приведенными в инструкциях к наборам, зачастую считая их абсолютной истиной. Это не является правильным, поскольку содержание многих маркеров может варьировать в различных популяциях в зависимости от географических, этнических, расовых и других особенностей. В связи с этим каждый производитель в инструкциях к наборам оговаривает, что приведенные данные являются ориентировочными и каждая лаборатория должна уточнить собственные нормальные значения, характерные для конкретной территории. Гораздо более грубой ошибкой, однако, является использование референсных интервалов одного из сравниваемых тестов для интерпретации результатов другого, часто не обращая внимания даже на то, что величины выражены в разных единицах! В идеале каждая лаборатория должна не только определять референсные интервалы для каждого аналита, но и периодически их пересматривать в соответствии с п. 5.5.5 ГОСТ Р ИСО 15189 - 2006 [1]: "Биологические референсные интервалы следует периодически пересматривать. Если лаборатория имеет основания полагать, что данный референсный интервал больше не соответствует референсной популяции, должны быть предприняты исследования с дальнейшими, при необходимости, коррективами. Пересмотр биологических референсных интервалов также должен иметь место, когда лаборатория изменяет аналитические и преаналитические процедуры".

Сравнение результатов тестирования индивидуальных образцов неправомерно без учета неопределенности измерения, особенно, если речь идет о значениях концентраций аналитов, близких к пограничным (рис.1). Из приведенных на рис. 1 примеров истинным расхождением можно считать лишь пример №3, когда один результат находится в нормальном диапазоне, а другой - повышен. Примеры №1, 4 и 5 демонстрируют качественное совпадение результатов. Необходимо учитывать, что при измерении и сравнении содержания аналита в концентрациях, находящихся выше верхнего калибратора (в данном примере 16 мкМЕ/мл), образец требует предварительного разведения и учета в дальнейшем фактора разведения. Это может служить дополнительным источником погрешности (пример №4).



№	Примеры:	Интерпретация
1	2,9 и 3,5	Значения в пределах нормы.
2	3,7 и 4,2	Значения в пределах нормы?
3	3,1 и 7,5	Качественное расхождение.
4	53 и 38	Значения значительно выше нормы и верхнего калибратора. Расхождения количественные.
5	0,15 и 0,22	Значения ниже нормы.

Рис.1. Возможные результаты сравнения двух тестов (на примере ТТГ)

По оси абсцисс - концентрация ТТГ, мкМЕ/мл.

Отдельной проблемой являются ситуации, когда результаты попадают в район пограничных значений, но в разные диапазоны (пример №2). В этом случае часто делается вывод о качественном несовпадении результатов, что является неверным, поскольку практически всегда разброс значений лежит в пределах неопределенности измерения лаборатории.

Любой результат лаборатории отражает содержимое аналита в пробе пациента с некоторой степенью неопределенности. Суммарная лабораторная ошибка (TE) складывается из лабораторной составляющей систематической погрешности в условиях повторяемости (смещение; B) и случайной составляющей погрешности (SD). Z. Brooks [5] предлагает использовать следующую формулу:

$$TE = |B| + 2SD \quad (1)$$

или

$$\%TE = |\%B| + 2CV\% \quad (2),$$

где CV – коэффициент вариации

Коэффициент вариации для планшетного анализа регламентируется ГОСТ Р 51352-99 [2] и не должен превышать 8%. Таким образом, учитывая только случайную составляющую ошибки измерения, мы имеем для двух сравниваемых величин (пример №2): 3,7±0,59 (3,11-4,29) мкМЕ/мл 4,2±0,67 (3,53-4,87) мкМЕ/мл.

В п. 5.6.2 ГОСТ Р ИСО 15189-2006 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности" [1] содержится следующая информация: "Лаборатория должна установить фактическую и возможную неопределенность результатов. Должны быть приняты во внимание важные компоненты неопределенности. Источниками неопределенности могут быть взятие проб, подготовка проб, отбор порций проб, калибраторы, стандартные образцы, используемое оборудование, условия окружающей среды, условия взятия пробы, смена оператора".

Основным фактором неопределенности лабораторных измерений, не являющихся аналитической вариацией, является биологическая вариабельность [6-8,12,14].

Биологической вариабельностью называются естественные колебания содержания элементов биологических жидкостей организма около определенной гомеостатической точки (величины). Она бывает двух видов и выражается через коэффициент вариации [14]:

- полученная при анализе образцов от одного пациента (within-subject variation, CVw);
- полученная при анализе образцов от разных пациентов (between-subject variation, CVg).

Требования к аналитическим характеристикам метода, позволяющим различить патологическую и аналитическую вариации, основываются на понятии биологической вариабельности и описаны в ГОСТ Р 53022.2-2008 [3].

Лаборатория должна оценивать неопределенность измерений и информировать врача - клинициста о достоверности выдаваемого результата.

Проблема сопоставления результатов количественных тест-систем заключается в том, что наборы разных производителей (как отечественных, так и зарубежных) зачастую дают заведомо различающиеся результаты (табл.2), даже с учетом неопределенности измерений.

Таблица 2

Контрольные результаты определения ТТГ в контрольном препарате ГормоКон для иммуноанализа (ЗАО "Хема-Медика", сер.605)

Производитель	Тест-система	Единицы	Контроль	
			Среднее	Диапазон
Хема-Медика	ИФА	мМЕ/л	2,39	2,15 - 2,63
Алкор-Био	ИФА	мкМЕ/мл	2,49	2,24 - 2,74
Вектор-Бест	ИФА	мМЕ/л	2,40	2,16 - 2,64
Иммунотех	ИФА	мкМЕ/мл	3,98	3,58 - 4,38
Abbott	Axsym	мкМЕ/мл	3,61	3,25 - 3,97
Bayer	Advia Centaur	мкМЕ/мл	1,10	0,99 - 1,21
Roche	Elecsys	мкМЕ/мл	2,88	2,59 - 3,17

Причиной несовпадения уровня определяемого аналита двумя разными методами (тест-системами) при исследовании одного индивидуального образца может быть как метод - зависимое смещение, характеризующееся селективностью (специфичностью антител), пределом обнаружения, конструктивными особенностями теста, так и использование аттестованных относительно разных эталонов калибраторов. Единых требований к выбору стандартов нет, более того, для целого ряда аналитов стандартов нет вообще.

Производитель, однако, должен указывать в инструкции к набору и паспорте к серии стандарт (эталон) более высокого уровня, по которому аттестуются калибровочные пробы, и обеспечивать метрологическую прослеживаемость и межсерийную воспроизводимость. Другими словами, калибраторы каждой серии препарата должны быть аттестованы относительного одного стандарта и этот стандарт должен быть указан.

Результаты постоянного мониторинга тест-систем, представленных на рынке, показали, что не всегда производителям удается постоянно, от серии к серии, обеспечивать номинацию калибраторов в соответствии с заявленным стандартом (рис.2). Подобные факты, к сожалению, не только делают невозможным сравнение результатов двух или более тестов, но и подвергают сомнению ценность подобной лабораторной информации для клиницистов.

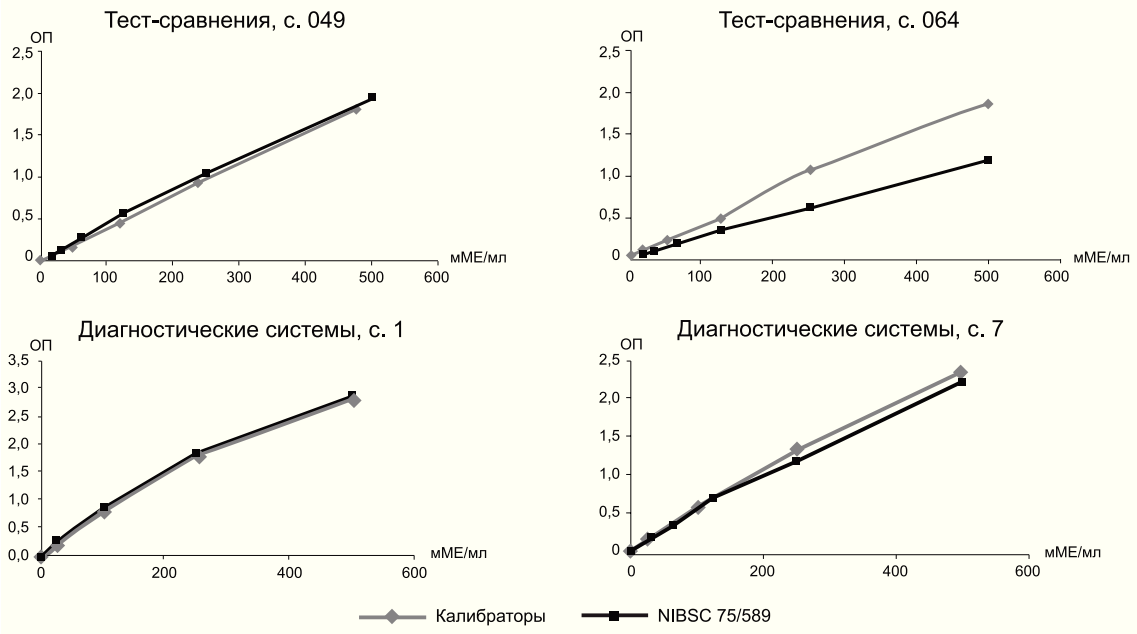


Рис.2. Кривые титрования 4 международного стандарта ВОЗ (NIBSC 75/589) и калибровочные кривые коммерческих тестов для определения ХГч (результаты эксперимента ООО НПО "Диагностические системы")

Исследование, проведенное C. Stephan и соавт. [15], выявило значительные различия результатов исследования ПСА (общий и свободный), полученных с использованием пяти наиболее известных зарубежных наборов для автоматических анализаторов. Одним из объяснений такой ситуации, по мнению авторов, является то, что наборы лишь трех производителей калиброваны по международному стандарту. Ряд работ, проведенных за последние годы, подтверждают значимость указанной проблемы [4, 9-11,13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные рыночные условия предоставляют широкий выбор диагностикумов как отечественных, так и зарубежных производителей с открытым и с закрытым форматом анализа. Клинико-диагностические лаборатории должны использовать регламентированные методы для оценки и сравнения, учитывая ограничения в применении метода, особенности аналита и используемых методик.

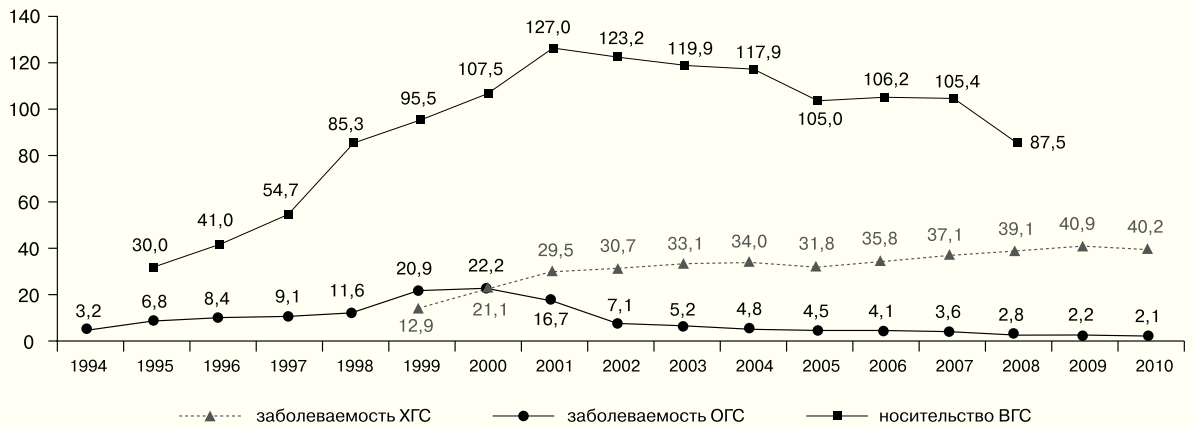
ЛИТЕРАТУРА

1. *ГОСТ Р ИСО 15189-2006 "Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности".- М., 2007.*
2. *ГОСТ Р 51352-99 Наборы реагентов для клинической лабораторной диагностики. Методы испытаний. - М., 1999.*
3. *ГОСТ Р 53022.2-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Ч. 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность).–М., 2009.*
4. *Blijenberg B.G., Yurdakul G., Van Zelst B.D., et al.//Br. J.Urol Int.–2001.–Vol. 88.– P. 545–550*
5. *Brooks Z.* Performance-Driven Quality control.*//–2001*
6. *Browning M.C., Bennet W.M., Kirkaldy A.J., Jung R.T.//Clin. Chem.–1988.–Vol. 34–№4.–P. 696–699*
7. *Erden G, Barazi AO, Tezcan G, Yildirimkaya M.M.//Scand. J. Clin. Lab. Invest.–2008.–Vol. 68–№3. –P. 212–218*
8. *Jensen E., Petersen P.H., Blaabjerg O., Hegedus L//Clin Chem Lab Med.–2007.–Vol.45–№ 8.–P.1058–1064*
9. *Kort S.A., Martens F., Vanpoucke H. et al. //Clin. Chem.–2006.–Vol. 52.–P. 1568–1574*
10. *Link R.E., Shariat S.F., Nguyen C.V. et al. //J Urol–2004.–Vol. 171.–P. 2234–2238*
11. *Patel D., White P.A., Milford W.A.//Br.J.Urol. Int.–2000.–Vol. 85.–P. 686–689*
12. *Ricos C., Alvarez V., Cava F.,et. al. // http:/www.westgard.com/guest17.htm*
13. *Roddam A.W., Rimmer J., Nickerson C., Ward A.M. // Ann Clin Biochem.–2006.–Vol. 43.–P. 35–48*
14. *Soletormos G., Semjonow A., Sibley P.E. et al. // Clin. Chem.–2005.–Vol. 51.–P.1342–1351*
15. *Stephan C., Kramer J., Meyer H.A., Kristiansen G.// Br.J.Urol. Int.–2007.–Vol. 99.–P. 1427–1431*

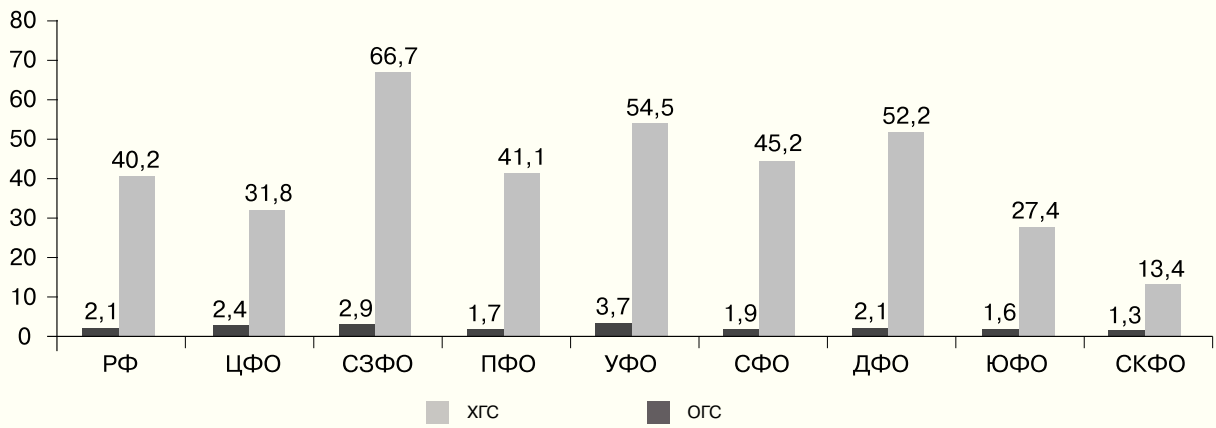
Общий раздел (социальная информация, статистика, эпидемиология)

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В РФ (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ) *

ДИНАМИКА РЕГИСТРАЦИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЕПАТИТА С И "НОСИТЕЛЬСТВА ВГС" В РОССИИ В 1994–2010 гг.**



ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ГЕПАТИТА С В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РОССИИ 2010 г.**



** Использованы материалы Государственного доклада «О состоянии сан.–эпид. благополучия населения РФ в 2011 г.», С. 74*
*** Ж. «Эпидемиология и инфекционные болезни» –2012, №3–С. 5*

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральный центр гигиены и эпидемиологии

Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях* (за январь—декабрь 2013 г., Российская Федерация)

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2013						январь—декабрь 2012				рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте				
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Брюшной тиф	69	0,05	4	0,02	3	0,01	30	0,02	2	0,01	2	0,01	2.3 раз	2 сл.	1 сл.
Другие сальмонеллезные инфекции	48101	33,65	22788	86,37	21766	98,99	52277	36,59	24272	92,61	23074	106,5	-8.1%	-6.7%	-7.0%
Бактериальная дизентерия (шигеллез)	11897	8,32	6920	26,23	6540	29,74	14491	10,14	8293	31,64	7709	35,58	-18.0%	-17.1%	-16.4%
Другие острые кишечные инфекции, вызванные установленными бактериальными, вирусными возбудителями, а также пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	219722	153,7	179340	679,7	176126	801,0	221384	155,0	177145	675,9	173787	802,0	-0.8%	0.6%	-0.1%
Острые кишечные инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями, пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	510626	357,2	319752	1211,9	305733	1390,4	520403	364,3	311402	1188,2	296435	1368,1	-2.0%	2.0%	1.6%
Острый паралитический полиомиелит	6	0,00	6	0,02	6	0,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6 сл.	6 сл.	6 сл.
Острые вялые параличи	330	0,23	329	1,25	327	1,49	345	0,24	345	1,32	345	1,59	-4.4%	-5.3%	-6.6%
Энтеровирусные инфекции	16101	11,26	14561	55,19	13829	62,89	4848	3,39	4180	15,95	3962	18,28	3.3 раз	3.5 раз	3.4 раз
из них энтеровирусный менингит	7176	5,02	6279	23,80	5825	26,49	2066	1,45	1759	6,71	1619	7,47	3.5 раз	3.5 раз	3.5 раз
Острые вирусные гепатиты всего	12745	8,92	3502	13,27	2915	13,26	12594	8,82	3864	14,74	3223	14,87	1.1%	-10.0%	-10.9%
из них: острый гепатит А	8261	5,78	3341	12,66	2794	12,71	7814	5,47	3663	13,98	3075	14,19	5.6%	-9.4%	-10.5%
острый гепатит В	1904	1,33	22	0,08	18	0,08	2022	1,42	35	0,13	26	0,12	-5.9%	-37.6%	-8 сл.
острый гепатит С	2097	1,47	83	0,31	59	0,27	2174	1,52	90	0,34	60	0,28	-3.6%	-7 сл.	-1 сл.
острый гепатит Е	92	0,06	4	0,02	4	0,02									
Хронические вирусные гепатиты (впервые установленные) всего	73570	51,46	761	2,88	477	2,17	74692	52,28	885	3,38	546	2,52	-1.6%	-14.6 %	-13.9 %
из них: хронический вирусный гепатит В	16738	11,71	192	0,73	85	0,39	18058	12,64	245	0,93	121	0,56	-7.4%	-22.2%	-30.8%
хронический вирусный гепатит С	56123	39,26	555	2,10	384	1,75	55915	39,14	624	2,38	411	1,90	0.3 %	-11.7 %	-7.9 %
Носительство возбудителя вирусного гепатита В	25880	18,10	310	1,17	173	0,79	30246	21,17	427	1,63	252	1,16	-14.5%	-27.9%	-32.3%
Дифтерия	2	0,00	1	0,00	0	0,00	7	0,00	3	0,01	3	0,01	-5 сл.	-2 сл.	-3 сл.
Коклюш	4521	3,16	4365	16,54	4231	19,24	7221	5,05	6934	26,46	6685	30,85	-37.4%	-37.5%	-37.6%
Корь	2323	1,62	1032	3,91	938	4,27	2106	1,47	1204	4,59	1136	5,24	10.2%	-14.9%	-18.6%
Краснуха	172	0,12	21	0,08	13	0,06	958	0,67	141	0,54	85	0,39	-5.6 раз	-6.8 раз	-6.6 раз
Паротит эпидемический	283	0,20	139	0,53	114	0,52	396	0,28	187	0,71	169	0,78	-28.6%	-26.2%	-33.5%
Менингококковая инфекция	1284	0,90	856	3,24	817	3,72	1414	0,99	1008	3,85	960	4,43	-9.3%	-15.6%	-16.1%
из нее генерализованные формы	1130	0,79	795	3,01	760	3,46	1256	0,88	923	3,52	883	4,08	-10.1%	-14.4%	-15.2%
Ветряная оспа	798752	558,7	750968	2846,2	726275	3303,0									
Туляремия	1063	0,74	171	0,65	150	0,68	128	0,09	24	0,09	19	0,09	8.3 раз	7.1 раз	7.8 раз
Сибирская язва	2	0,00	0	0,00	0	0,00	11	0,01	0	0,00	0	0,00	-9 сл.	–	–
Бруцеллез, впервые выявленный	341	0,24	20	0,08	12	0,05	465	0,33	45	0,17	30	0,14	-26.7%	-2.3 раз	-2.5 раз

Наименование заболеваний	январь—декабрь 2013						январь—декабрь 2012				рост, снижение		
	Всего		в том числе у детей в возрасте				Всего		в том числе у детей в возрасте					
			до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.				до 17 лет вкл.		до 14 лет вкл.		Всего	в том числе у детей до 17 лет вкл.	в том числе у детей до 14 лет вкл.
	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.	абс. число	на 100 тыс. нас.			
Вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими и вирусные геморрагические лихорадки	4781	3,34	135	0,51	67	0,30	7364	5,15	324	1,24	192	0,89	-35.1%	-2.4 раз	-2.9 раз
из них: лихорадка Западного Нила	209	0,15	16	0,06	14	0,06	454	0,32	55	0,21	49	0,23	-2.2 раз	-3.5 раз	-3.6 раз
Крымская геморрагическая лихорадка	80	0,06	2	0,01	2	0,01	74	0,05	2	0,01	1	0,00	6 сл.	–	1 сл.
геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	4320	3,02	110	0,42	47	0,21	6794	4,76	265	1,01	140	0,65	-36.5%	-2.4 раз	-3.0 раз
Клещевой вирусный энцефалит	2255	1,58	266	1,01	222	1,01	2732	1,91	354	1,35	299	1,38	-17.5%	-25.4%	-26.8%
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	5715	4,00	602	2,28	546	2,48	8286	5,80	675	2,58	607	2,80	-31.1%	-11.4%	-11.4%
Псевдотуберкулез	1132	0,79	758	2,87	705	3,21	1702	1,19	1293	4,93	1225	5,65	-33.5%	-41.8%	-43.3%
Лептоспироз	255	0,18	13	0,05	5	0,02	251	0,18	5	0,02	3	0,01	4 сл.	8 сл.	2 сл.
Бешенство	6	0,00	0	0,00	0	0,00	4	0,00	1	0,00	1	0,00	2 сл.	-1 сл.	-1 сл.
Укусы, ослюнения, оцарапывания животными	379885	265,7	110400	418,4	97583	443,8									
Укусы клещами	395359	276,6	100356	380,4	89598	407,5									
Риккетсиозы	2338	1,64	557	2,11	518	2,36	2260	1,58	543	2,07	508	2,34	3.4%	1.9%	0.5%
из них: эпидемический сыпной тиф	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	–	–	–
болезнь Брилля	2	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2 сл.	–	–
лихорадка Ку	171	0,12	35	0,13	30	0,14	190	0,13	22	0,08	19	0,09	-10.1%	1.6 раз	1.6 раз
сибирский клещевой тиф	1567	1,10	408	1,55	379	1,72	1759	1,23	458	1,75	428	1,98	-11.0%	-11.5%	-12.7%
астраханская пятнистая лихорадка	397	0,28	86	0,33	82	0,37									
гранулоцитарный анаплазмоз человека	169	0,12	22	0,08	21	0,10									
моноцитарный эрлихиоз человека	22	0,02	4	0,02	4	0,02									
Педикулез	257707	180,3	52911	200,5	49583	225,5	265579	185,9	55797	212,9	52015	240,1	-3.0%	-5.8%	-6.1%
Туберкулез (впервые выявленный) активные формы	83545	58,44	4509	17,09	3251	14,79	89677	62,77	4981	19,01	3623	16,72	-6.9%	-10.1%	-11.6%
из него туберкулез органов дыхания	80632	56,40	4161	15,77	2958	13,45	86443	60,51	4626	17,65	3310	15,28	-6.8%	-10.7%	-11.9%
из него бациллярные формы	33866	23,69	386	1,46	137	0,62	35909	25,14	378	1,44	123	0,57	-5.8%	8 сл.	9.8%
Сифилис (впервые выявленный) все формы	40532	28,35	1046	3,96	316	1,44	46245	32,37	1258	4,80	428	1,98	-12.4%	-17.4%	-27.2%
Гонококковая инфекция	42282	29,58	1169	4,43	151	0,69	51378	35,96	1275	4,86	181	0,84	-17.8%	-8.9%	-17.8%
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ	67366	47,12	961	3,64	743	3,38	58267	40,79	878	3,35	672	3,10	15.5%	8.7%	9.0%
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	30416912	21276,4	21792739	82596,5	20108654	91452,1	28423135	19896,3	20615471	78658,9	18936273	87391,6	6.9%	5.0%	4.6%
Грипп	100642	70,40	38416	145,6	34099	155,1	24638	17,25	12970	49,49	11712	54,05	4.1 раз	2.9 раз	2.9 раз
Пневмония (внебольничная)	557379	389,9	190711	722,8	176093	800,9	492683	344,9	168391	642,5	154160	711,5	13.0%	12.5%	12.6%
Малярия впервые выявленная	95	0,07	3	0,01	2	0,01	87	0,06	2	0,01	2	0,01	8 сл.	1 сл.	–
Трихинеллез	32	0,02	5	0,02	3	0,01	119	0,08	21	0,08	13	0,06	-3.7 раз	-4.2 раз	-4.4 раз
Поствакцинальные осложнения	332	0,23	279	1,06	276	1,26	493	0,35	445	1,70	444	2,05	-32.7%	-37.7%	-38.7%

** Использованы материалы ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора/ http:/www.fcgsen.ru*

Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний

Вопросы диагностики гепатита С

1/527 Тест для одновременного обнаружения core-антигена и антител к вирусу гепатита С - альтернатива NAT тестам?

Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing?

Laperche S., Elghouzzi M.H., Morel P., Asso-Bonnet M., Le Marrec N., Girault A., Servant-Delmas A., Bouchardeau F., Deschaseaux M., Piquet Y.

Transfusion. 2005 Dec;45(12):1965-1972

PMID: 16371051

В настоящем исследовании оценивали возможность использования нового иммуноферментного теста "Монолиза - ВГС-АГ-АТ-Ультра" (Bio-Rad, США) для одновременного обнаружения нуклеокапсидного (core-) белка вируса гепатита С (ВГС) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) для диагностики ВГС-инфекции у доноров крови в период серологического "окна" в качестве альтернативы методам амплификации нуклеиновых кислот (NAT).

Дизайн исследования и методы. В ходе исследования проанализировали 107 последовательно отобранных ВГС-позитивных образцов сывороток (плазмы) крови из 10 коммерческих сероконверсионных панелей; из которых 81 образец был получен в пресероконверсионной фазе диагностического "окна", и 26 образцов - после начала сероконверсии. Все образцы были протестированы на наличие core-антигена и антител к ВГС при помощи ИФА тест-системы АГ-АТ-ВГС, а также методом минипул-NAT-скрининга (MP-NAT), который используется во Франции для рутинного скринингового исследования крови (транскрипционно-опосредованная амплификация в пулах из 8 донаций и тест COBAS AmpliScreen HCV (Roche Diagnostic) в пулах из 24 донаций).

Результаты. Из общего количества образцов, полученных в период серонегативного "окна", 44 образца были MP-NAT-позитивными. Из них 31 образец (70,5%), показал также положительный результат при одновременном определении антигена и антител в тесте "Монолиза - ВГС-АГ-АТ". При сравнении результатов этих двух методов было установлено, что среднее время задержки обнаружения ВГС-инфекции составило 5,1 дня (диапазон, 0-24 дня). Использование тест-системы "Монолиза - ВГС-АГ-АТ" для одновременного выявления core-антигена и антител привело к сокращению периода серонегативного окна на 26,8 дней (диапазон, 0-72 дня). Все образцы, полученные после сероконверсии, показали положительный результат на ВГС в комбинированном антиген-антительном тесте. Специфичность тест-системы, определенная при тестировании образцов сывороток (плазмы) крови от 2503 донаций, отобранных методом случайной выборки, составила 99,88 %.

Заключение. Использование нового теста позволит улучшить лабораторную диагностику ВГС–инфекции, особенно на ранней стадии, когда антитела не детектируются. Несмотря на то, что этот тест менее чувствительный, чем NAT, его использование может быть приемлемым для скрининга донорской крови в развивающихся странах, где NAT-диагностика или тесты для определения core-антигена ВГС экономически недоступны, или их внедрение технически сложно и практически невыполнимо.

2/528 Одновременное обнаружение core-антигена вируса гепатита С (ВГС) и антител к ВГС повышает эффективность диагностики ВГС-инфекции на ранней стадии.

Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection.

Laperche S., Le Marrec N., Girault A., Bouchardeau F., Servant-Delmas A., Maniez-Montreuil M., Gallian P., Levayer T., Morel P., Simon N.

J Clin Microbiol. 2005 Aug; 43(8):3877-3883

PMID: 16081925

PMCID: PMC1234013

Оценивали диагностическую эффективность новой ИФА тест-системы для одновременного обнаружения core-антигена вируса гепатита С (core-АТ-ВГС) и антител (анти-ВГС) "Монолиза ВГС АГ-АТ Ультра", Bio-Rad; (АГ/АТ ВГС), предназначенной для ранней диагностики гепатита С. Сравнивали чувствительность данной тест системы с чувствительностью наборов для определения анти-ВГС, core-АГ-ВГС и РНК ВГС. Исследовали 12 образцов сывороток донорской крови, положительных на РНК ВГС и core-АГ-ВГС, но отрицательных на анти-ВГС и образцы сывороток крови 23 пациентов отделения гемодиализа, у которых наблюдалась сероконверсия анти-ВГС. У этих 23 человек были отобраны 83 образца сывороток крови до начала сероконверсии и 108 образцов - после сероконверсии. Шесть из 12 образцов сывороток донорской крови были положительны в тесте АГ/АТ ВГС. В группе пациентов, находящихся на гемодиализе, 24 РНК ВГС - отрицательных образца были отрицательными и в тесте АГ/АТ ВГС, а из 59 РНК ВГС - положительных образцов 23 образца (39%) были положительными и в тесте АГ/АТ ВГС. Тест-система АГ/АТ ВГС диагностировала ВГС - инфекцию в среднем на 21,6 дня раньше, чем самый чувствительный антительный тест. Положительные результаты, полученные при исследовании на РНК ВГС, не детектировались как положительные в исследовании на АГ/АТ ВГС (среднее время задержки 30,3 дней) или при тестировании на АГ ВГС (при использовании набора реагентов для количественного определения АГ ВГС и при использовании набора реагентов для скрининга АГ ВГС среднее время задержки составило 27,9, и 16,3 дней, соответственно). Новая тест-система позволяет обнаружить ВГС-инфекцию в более

ранние сроки (в период "серонегативного окна"), чем тест-системы для детекции антител к ВГС. Она может стать полезной альтернативой тест-системам на основе ПЦР для выявления РНК вируса или на основе ИФА для детекции core-АГ-ВГС, используемым для постановки диагноза или при скрининге донорской крови в тех случаях, когда анализы на РНК ВГС и core-АГ-ВГС не проводятся.

3/529 Уровни циркулирующих антигенов core и E1 как дополнительные маркеры при хроническом гепатите С.

Circulating viral core and E1 antigen levels as supplemental markers for HCV chronic hepatitis.
El-Awady M.K., El Abd Y.S., Shoeb H.A.
Virol J. 2006 Sep 1; 3(1):67
PMID: 16948845
PMCID: PMC1586018

В настоящем исследовании оценивали эффективность выявления вирусных антигенов core и E1 с применением поликлональной моноспецифичной кроличьей анти-сыворотки к синтетическим пептидам, созданным на основании консервативных последовательностей ВГС генотипа 4, в циркулирующих иммунных комплексах, выделенных из 65 образцов сывороток крови пациентов с ВГС-инфекцией, позитивных по РНК ВГС. Для выявления core и E1 антигенов ВГС в образцах сывороток крови был разработан новый ИФА-диагностикум с подтверждением их наличия в иммуноблоте. Значения средней величины оптической плотности (ОП) для антигенов core и E1 были значительно выше ($p<0,05$) в образцах от пациентов с виремией по сравнению с группой сравнения. Также отмечали достоверную положительную корреляцию ($p<0,05$, $r = 0,98$) между значениями для core и E1. В иммуноблоте с помощью моноспецифичных антител к core и E1 определяли белки 38-kDa и 88-kDa, соответственно, в образцах сывороток крови всех инфицированных пациентов. Специфические реакции в сыворотках крови неинфицированных пациентов не выявляли. Уровни антигенов core и E1 не коррелировали с уровнями виремии ВГС по данным анализа, проведенного методом разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA), однако отмечена позитивная корреляция между концентрацией core-антигена и уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($r= 0,44$ и $0,47$, соответственно). Такая же тенденция была отмечена для антигена E1 ($r= 0,022$ и $0,002$, соответственно).

Заключение. Представлен новый серологический диагностикум для выявления антигенов core и E1 ВГС в образцах сывороток крови, коррелирующих с уровнями трансаминаз. Данный тест может использоваться для лабораторной диагностики ВГС-инфекции.

4/530 Использование комбинированной тест-системы для детекции антител к вирусу гепатита С и его core - антигена для сокращения периода "серонегативного окна".

Use of combined detection of hepatitis C virus core antigen and antibodies to reduce the serological window-phase.
Hmaied F., Ben Mamou M., Arrouji Z., Slim A., Ben Redjeb S.
Pathol Biol (Paris). 2007 Mar; 55(2):121-126
PMID:16631320

Цель. Провести испытания иммуноферментного (ИФА) теста для одновременного обнаружения core-антигена вируса гепатита С (core-АГ-ВГС) и антител к ВГС (АТ ВГС) в сопоставлении со стандартными ИФА-тестами третьего поколения.

Материалы и методы. В ходе исследования проанализировали 241 образец сывороток крови в тесте Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA, BioRad (АГ-АТ) и сравнивали с результатами, полученными в тесте Monolisa Anti-HCV Plus (АТ). Также тестировали ВГС-сероконверсионную панель при помощи следующих диагностикумов: Monolisa Anti-HCV Plus, BioRad; Innotest HCV Ab IV, Innogenetics и Murex anti-HCV, Abbott. Ложноположительные образцы тестировали при помощи иммуноблота INNO-LIA HCV Ab III, Innogenetics. Образцы сывороток крови двух пациентов отделения гемодиализа, у которых отмечен повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и отрицательные результатами тестирования на АТ ВГС, были исследованы на выявление РНК ВГС (Amplicor v2.0, Roche).

Результаты. Результаты, полученные при исследовании образцов сывороток ВГС-сероконверсионной панели в тесте АГ-АТ, совпадали с результатами, полученными в ИФА-тесте третьего поколения. Из 4 анти-ВГС-негативных образцов сывороток крови, 2 были слабопозитивными в тесте АГ-АТ ВГС. Образцы сывороток крови 2 пациентов гемодиализа негативные по анти-ВГС/позитивные по РНК ВГС, были также отрицательны в тесте АГ-АТ ВГС; 13 анти-ВГС-слабонегативных образцов сывороток в АТ тесте Monolisa Anti-HCV Plus, были негативными в тесте для одновременного определения АГ-АТ.

Заключение. Тест-система АГ-АТ ВГС продемонстрировала высокую специфичность и чувствительность по результатам сравнения со стандартным ИФА-тестом; однако полученные результаты не указывают на сокращение периода "серологического окна" при обнаружении антител к ВГС.

5/531 Фаза "окна" при инфекции, вызванной вирусом гепатита С: закрытие "окна" в диагностике гепатита С.

Hepatitis C virus window-phase infections: closing the window on hepatitis C virus.
Tuke P.W., Grant P.R., Waite J., Kitchen A.D., Eglin R.P., Tedder R.S.
Transfusion. 2008 Apr; 48(4):594-600.
PMID: 18194388

Совершенствование диагностики вирусного гепатита С имеет большое значение для предотвращения гемотрансфузионной передачи инфекции. Скрининг донорской крови при помощи технологии амплификации нуклеиновых кислот (NAT) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в некоторых случаях может быть недоступным или экономически невыгодным. В настоящее время применяются комбинированные тест-системы для одновременного определения антигена и антител, и в данной работе авторы оценивали производительность двух таких тест-систем при исследовании образцов сывороток донорской крови, полученных в период «серонегативного окна».

Дизайн и методы исследования. Были охарактеризованы три панели образцов плазмы, полученных от ВГС NAT- позитивных доноров, находящихся в фазе "серонега-

тивного окна". Исследование проводили при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), коммерческой ИФА тест-системы третьего поколения, определяющей антитела к ВГС (Ortho, США), а также ИФА тест-систем для одновременного определения антигена и антител к ВГС ("Monolisa", Bio–Rad и "Murex", Abbott,США).

Результаты. В тест-системе третьего поколения Ortho все 142 образца плазмы были определены как ВГС-отрицательные. РНК вируса гепатита С была обнаружена в 112 образцах (79%) сывороток, из которых 32 образца (29%) показали положительный результат в тест-системе 4 поколения "Monolisa", 56 образцов (50%) показали положительный результат в аналогичной тест-системе "Murex". Из 45 образцов с вирусной нагрузкой более 106 МЕ/мл, 32 образца (71%) были положительными в комбинированной тест-системе "Monolisa" и 44 (98%) были положительными при анализе в аналогичной тест-системе "Murex". Интересно, что ни один образец с генотипом 3а не был обнаружен в комбинированной тест-системе "Monolisa" , включая образцы сывороток от восьми донаций с вирусной нагрузкой более 106 МЕ/мл.

Вывод. Комбинированные тесты для одновременного определения антигена и антител могут быть более полезными для совершенствования диагностики вирусного гепатита С, по сравнению с базовым ИФА, основанном на обнаружении антител. Однако эти тест-системы остаются менее чувствительными к определенным генотипам ВГС, чем NAT-тесты, при помощи которых можно определить вирусную РНК.

6/532 Оценка возможности рутинного использования в лабораторной практике комбинированной тест-системы для одновременного определения антигена и антител к вирусу гепатита С.

Evaluation of the use of a combined HCV antigen/antibody assay in routine laboratory practice.
Vermeersch P., Van Ranst M., Lagrou K.
Acta Clin Belg. 2010 Jul-Aug; 65(4):245-247
PMID: 20954463

Применение комбинированных тест-систем для определения антигена и антител к вирусу гепатита С (ВГС) позволяет значительно сократить серонегативный период по сравнению с традиционно используемыми антительными тестами, что является их очевидным преимуществом. Эти тест-системы были всесторонне изучены для использования при скрининговых исследованиях, особенно при скрининге донорской крови, однако целесообразность их применения в рутинной лабораторной диагностике ранее не оценивали.

Методы. Оценивали диагностическую эффективность комбинированного теста для детекции антигена и антител к ВГС - HCV Ag/Ab Monolisa Ultra ("Монолиза - ВГС АГ-АТ-Ультра") в сравнении с тестом Monolisa anti-HCV Plus ("Монолиза-анти-ВГС-Плюс"), предназначенным для детекции только антител к ВГС. Исследовали образцы сывороток крови 61 пациента, содержащие РНК ВГС (генотипы 1 - 5), и 276 ВГС-положительных образцов сывороток, произвольно отобранных при тестировании на закрытом анализаторе AxSYM. Образцы с дискордантными результатами были в дальнейшем протестированы с использованием иммуноблота и метода ПЦР.

Результаты. Все образцы сывороток крови (n=61), положительные в ПЦР, были положительны как при тестировании в хемилюминесцентном анализаторе AxSYM, так и в тест-системах "Монолиза - Ультра", и "Монолиза - Плюс". Из 276 произвольно отобранных, AxSYM ВГС-позитивных образцов сывороток, 177 образцов были подтверждены как ВГС-положительные, 78 образцов оказались ВГС-отрицательными, а 21 образец показал неопределенный результат. При исследовании в тест-системе "Монолиза - Ультра" получены 4 ложноположительных результата, а в тест-системе "Монолиза - Плюс" - 1 ложнопозитивный результат. Коэффициент позитивности образцов сывороток отрицательных в иммуноблоте был значительно выше в тест-системе "Монолиза - Ультра" по сравнению с "Монолиза - Плюс". Чувствительность и специфичность сывороток, позитивных при исследовании в хемилюминесцентном тесте AxSYM составили 99,4% и 94,9% для "Монолиза - Ультра" и 99,4% и 98,7% для "Монолиза - Плюс", соответственно.

Заключение. Комбинированная тест-система "Монолиза - ВГС АГ-АТ-Ультра" (при использовании в качестве вторичного теста) по результатам тестирования образцов сывороток, позитивных в хемилюминесцентном тесте AxSYM, продемонстрировала высокую чувствительность, но более низкую специфичность, чем тест-система "Монолиза - Плюс".

7/533 Ранняя диагностика инфекции, вызываемой вирусом гепатита С, при помощи тест-системы для одновременного выявления антигена и антител: потенциальное использование в популяции с высоким риском инфицирования.

Early detection of hepatitis C virus infection by use of a new combined antigen-antibody detection assay: potential use for high-risk individuals.
Schnuriger A., Dominguez S., Valantin M.A., Tubiana R., Duvivier C., Ghosn J., Simon A., Katlama C., Thibault V.
J Clin Microbiol. 2006 Apr; 44(4):1561-1563
PMID: 16597894

В данном исследовании оценивали характеристики новой комбинированной тест-системы для одновременного выявления антигена и антител к вирусу гепатита С (Monolisa HCV Ag-Ab Ultra; Bio-Rad Laboratories) при сочетанной инфекции (коинфекции) вирусом гепатита С (ВГС) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В 65% случаев первые положительные результаты исследования с использованием комбинированной ИФА тест-системы были получены одновременно с первым положительным результатом ПЦР - анализа и раньше, чем при исследовании с использованием ИФА-тестов третьего поколения. Сокращение периода серонегативного окна должно улучшить качество диагностики инфекции, вызываемой вирусом гепатита С, особенно в популяциях с высоким риском инфицирования

Ранняя диагностика инфекции, вызываемой вирусом гепатита С (ВГС), чрезвычайно важна для предотвращения дальнейшей передачи вируса в группах лиц с высоким риском инфицирования, а также для принятия клиницистами решения о начале противовирусной терапии, эффективность раннего начала которой в острой фазе инфекции была доказана (Gerlach J. T. et al.,2003). Из-за существования продолжительного периода "серонегативного окна", имму-

нологические тесты (Tobler L.H. et al., 2003) недостаточно эффективны для выявления ВГС-инфекции на ранней стадии. Стратегия, которая позволила бы решить проблему ранней диагностики гепатита С от момента инфицирования до периода сероконверсии, требует использования дополнительных тест-систем для прямого обнаружения вирусной РНК (методом ПЦР) или core-антигена (core-АГ) ВГС. Однако молекулярные тесты имеют определенные ограничения, связанные с необходимостью использования специального оборудования, риском контаминации, высокой стоимостью, длительностью анализа и не могут применяться для рутинного скрининга. Кроме того, тест-система, основанная на определении core-АГ ВГС (Trak-C; Ortho Clinical Diagnostics) (Laperche, S.,2003) и предложенная как альтернатива ПЦР (Ansaldi F. Et al., 2006, Veillon P. Et al., 2003), не получила широкого распространения из-за недостаточной чувствительности и длительного времени анализа. Одновременное выявление антител и антигена в настоящее время широко используется для диагностики ВИЧ-инфекции; данный метод позволил значительно сократить период "серонегативного окна", и благодаря ему появилась возможность ранней диагностики этой инфекции. Аналогичный принцип был использован и при разработке тест-системы для диагностики ВГС-инфекции - была создана тест-система для одновременного выявления core -АГ ВГС и специфических антител к ВГС (Monolisa HCV Ag-Ab Ultra; Bio-Rad, Франция). Рабочие характеристики этого теста ранее оценивали по сероконверсионным панелям при исследовании РНК ВГС-положительных и анти-ВГС отрицательных образцов сывороток крови (Ansaldi F. et al., 2006; Laperche S., Elghouzzi M.-H. et al., 2005; Laperche S., Marrec N. Le et al.,2005).

При сочетанной инфекции ВИЧ и ВГС часто наблюдается увеличение периода сероконверсионного окна ВГС (Ridzon R., Gallagheret K. et al.,1997); по этой причине современные иммунологические тест-системы для выявления антител к ВГС (Lamoril J., Lunel F. et al.,1994; Pawlotsky J. M.,1996) не эффективны, и возникает необходимость детектировать РНК ВГС при помощи ПЦР тест-систем.

Цель настоящей работы - продолжить исследования, связанные с изучением возможностей практического применения тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab Ultra (Ansaldi F., Bruzzone B. et al. 2006; Laperche S., Elghouzzi M.-H. et al., 2005; Laperche S., Marrec N. Le et al., 2005). Для этого были оценены преимущества использования данной тест-системы для диагностики острого гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

У двадцати ВИЧ-инфицированных пациентов была выявлена острая ВГС-инфекция. Эти пациенты были из группы лиц с рискованным сексуальным поведением - ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) (Ghosn J., Pierre-Francois S., 2006). Они состояли на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции на протяжении 5 - 19 лет, все получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), и у большинства из них ВИЧ-инфекция была контролируемой. Образцы плазмы крови исследовали ежеквартально для контроля уровня виремии ВИЧ. Наличие ВГС-инфекции было заподозрено по повышенному уровню активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или на основании данных анамнеза пациента, а в дальнейшем инфекция была подтверждена двумя последовательными положительными результатами ПЦР-теста. Ретроспективно наличие ВГС-инфекции было подтверждено при исследовании сохраненных замороженных образцов сывороток и плазмы крови: в начале все образцы были анти-ВГС серонегативными и отрицательными в ПЦР (COBAS AMPLICOR HCV Monitor test, version 2.0; Roche Diagnostics, Meylan, France), позднее у всех пациентов, за исключением одного, была обнаружена РНК вируса, с последующей сероконверсией (Monolisa anti-HCV Plus V2 тест; Bio-Rad). Генотип ВГС определяли при помощи секвенирования участка генома NS5B (Sandres-Saune K., Deny P., 2003). Содержание core-АГ ВГС определяли при помощи теста Trak-C immunoassay (Ortho Clinical Diagnostics). Образцы сывороток и плазмы крови исследовали при помощи набора Monolisa HCV Ag-Ab Ultra (Bio-Rad), в соответствии с рекомендациями производителя. Результаты рассчитывали как отношение оптической плотности образца к критической оптической плотности; отношение выше 1 принимали за положительный результат. Авторы данного исследования в соответствии с более ранними рекомендациями также выделяли "серую зону" при отношении выше 0,5 (Ansaldi F., Bruzzone B., 2006; Laperche S., Marrec N. Le et al., 2005).

При обследовании группы 160 ВИЧ-инфицированных пациентов (80 пациентов без ВГС - инфекции и 80 пациентов с хронической коинфекцией ВИЧ и ВГС) авторы исследования впервые подтвердили высокую чувствительность и специфичность теста Monolisa HCV Ag-Ab Ultra (данные не представлены). Для данной группы пациентов, предложенное критическое значение коэффициента позитивности 0,5 (КП 0,5) было выше среднего значения (0,011), полученного при исследовании серонегативных образцов, плюс 10 стандартных отклонений.

Девяносто четыре образца сывороток (из панели авторов исследования) от 20 ВИЧ-инфицированных пациентов с острым гепатитом С были протестированы при помощи тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab параллельно с определением РНК и антител к ВГС (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели ВИЧ и ВГС коинфекции и характеристики АГ-АТ теста, демонстрирующие задержку детекции ВГС-инфекции в сравнении с референсным методом

Пациент	Возраст	Вирусная нагрузка ВИЧ (копий/мл)	CD4 (кл/мм³)	Первый положит. результат ПЦР на РНК ВГС (log_{10} МЕ/мл)	Генотип ВГС	Время (дни) первого положительного результата				
						ПЦР, АТ	ПЦР, АГ-АТ		АГ-АТ, АТ	
							КП 1	КП 0,5	КП 1	КП 0,5
1	46	< 200	668	6,75	4d	85	0	0	85	85
2	50	< 200	670	4,65	3a	32	26	26	6	6
3	39	< 200	681	6,08	1a	100	0	0	100	100
4	35	< 200	389	>6,89	3a	37	9	0	28	37
5	50	39000	410	5,97	4d	0	0	0	0	0
6	42	< 200	618	5,64	1	0	0	0	0	0
7	55	< 200	227	6,06	3a	5	0	0	5	5
8	47	< 200	394	5,94	3a	78	0	0	78	78
9	53	< 200	322	6,44	3a	0	0	0	0	0
10	51	< 200	514	>6,89	1a	131	131	0	0	131
11	38	< 200	657	6,67	4					
12	48	< 200	478	6,81	4d	62	0	0	62	62
13	53	< 200	801	4,48	3	94	94	18	0	76
14	51	< 200	214	>6,89	4d	106	0	0	106	106
15	31	< 200	187	6,09	4d	148	99	0	49	148
16	34	< 200	408	6,84	4	143	0	0	143	143
17	56	< 200	582	>6,89	4d	89	0	0	89	89
18	61	1960	355	< 2,78	1a	126	126	126	0	0
19	46	75900	439	6,71	1	56	0	0	56	56
20	31	2570	660	6,49	4	93	0	0	93	93
Всего	47	200	478	6,58		77	27	9	50	68

У 13 пациентов (65%) при проведении исследований с использованием тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab ВГС-инфекцию детектировали раньше, чем в антительном тесте. Период задержки детекции ВГС-инфекции в новом тесте составил 27 дней от момента первого обнаружения РНК ВГС (и 9 дней при использовании КП 0,5), в то время как для антительного теста продолжительность задержки составила 77 дней. По данным тестирования специфической выборки образцов период запаздывания при применении антительного теста составил в среднем 50 дней по сравнению с тестом для выявления АГ/АТ (и 68 дней при использовании КП 0,5). В 65% случаев комбинированный тест показал положительный результат в одно время с выявлением РНК вируса. При использовании КП 0,5 реактивность теста в одно время с детекцией РНК вируса зарегистрирована в 85% случаев. Интересно, что для большинства пациентов (9 из 12), у которых определяли уровень АЛТ в динамике, первое выявление маркеров ВГС-инфекции в комбинированном тесте происходило до пика подъема уровня АЛТ (данные не представлены).

У пациента №11, в связи с продолжительным серонегативным периодом, более 18 месяцев, наблюдалось отсутствие реактивности в комбинированном АГ/АТ - тесте, несмотря на высокий уровень вирусной нагрузки (более 1 миллиона МЕ/мл) при исследовании нескольких последовательных образцов. Примечательно, что коэффициент позитивности в большинстве случаев составил от 0,5 до 1. Генетическую последовательность, кодирующую core-белок, определяли при исследовании двух образцов сыворотки крови этого пациента при помощи прямого секвенирования: последовательность core-белка на 98% совпадала с последовательностью GI:532369 GenBank; никаких существенных изменений в последовательности по сравнению с другими core-белками генотипа 4, отмечено не было (Bukh J., Purcell R.H. and Miller R.H.,1994). В нескольких образцах уровень core-белка определяли при помощи теста Ortho Trak-C, его значения варьировали от 39 до 406 пг/мл, что коррелировало с уровнем вирусной нагрузки (Bukh J., Purcell R.H. and Miller R.H., 1994). Наработка антител к каждому белку ВГС была проанализирована при помощи иммуноблота, результат которого через некоторое время стал положительным.

Диагностика острого гепатита С в значительной степени зависит от результатов исследования с использованием классических серологических методов (Alter M.J., Kuhnert W.L. and Finelli L., 2003). Однако ценность тест-систем для детекции антител к ВГС на ранних стадиях инфекции ограничена, во-первых, тем, что специфические антитела нарабатываются медленно и, во-вторых, тем, что у иммунокомпрометированных пациентов может не развиваться сильный и быстрый специфический иммунный ответ против ВГС. Создание новых комбинированных тест-систем для одновременного выявления АГ и АТ к ВГС, аналогичных тест-системам для диагностики ВИЧ-инфекции (Ly T. D., Laperche S. et al., 2004), позволит сократить продолжительность периода "серонегативного окна" при ВГС-инфекции или компенсировать отсутствие специфического антительного ответа. Особенно это актуально в случае коинфекции ВГС и ВИЧ, для которой описан длительный серонегативный период (Morand P., Dutertre N. et al., 2001; Ridzon, R., Gallagher K. et. al., 1997). Такие комбинированные тест-системы имеют потенциальное преимущество и могут улучшить качество серологической диагностики без использования дополнительных прямых методов определения вирусной РНК и АГ.

Оценка диагностической значимости тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab Ultra при проведении исследования клинических образцов от 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых развился острый гепатит С, показала, что новая комбинированная тест-система в большинстве случаев позволила выявить ВГС-инфекцию раньше, чем общепринятые серологические тесты. Очевидно, что на расчет периода задержки детекции ВГС-маркеров в тест-системе для серологической диагностики и комбинированной тест-системе будут оказывать влияние различные временные интервалы при отборе двух последователь-

ных образцов крови у пациентов с длительным периодом ВГС-серонегативного окна, наблюдаемом, как правило, у ВИЧ-инфицированных лиц. Однако такие длинные интервалы наблюдаются и в реальных клинических условиях при обследовании ВИЧ-инфицированных пациентов. Следует отметить, что данные расчета периода задержки детекции в настоящем исследовании согласуются с ранее рассчитанными при использовании коммерческих (30 дней) или так называемых "натуральных" (клинических) (28 дней) сероконверсионных панелей (Ansaldi F., Bruzzone B. et al. 2006; Laperche S., Elghouzzi M.-H. et al., 2005). Важно также отметить, что в большинстве случаев комбинированная тест-система показала положительный результат в одно время с ПЦР для детекции РНК ВГС. Исследование испытуемых клинических образцов при помощи комбинированной тест-системы всегда позволяло обнаружить сероконверсию одновременно с антительным тестом Monolisa anti-HCV Plus. Неожиданным оказался тот факт, при исследовании клинических образцов одного из пациентов с персистирующей репликацией ВГС и периодом сероконверсии более года, был получен слабопозитивный результат в комбинированном тесте. Секвенирование гена, кодирующего core-белок, и определение количества core-белка при помощи теста Trak-C не выявило никаких особенностей core-белка ВГС у данного пациента; также был получен положительный результат в иммуноблоте. Таким образом, слабая реактивность в этом случае отражает недостаточную чувствительность тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab Ultra для определения core-АГ и антител к ВГС. Следует рассматривать и другие гипотезы, такие как, как присутствие иммунных комплексов или взаимодействие вируса с липидными компонентами. Низкий уровень реактивности, наблюдаемый у этого пациента, также подтверждает целесообразность расчета "серой зоны" в диапазоне КП от 0,5 до 1, для улучшения идентификации маркеров в клинических образцах в период сероконверсионного окна в двух исследованиях, как было предложено ранее (Ansaldi F., Bruzzone B. et al. 2006; Laperche S., Marrec N. Le et al., 2005). Чувствительность комбинированного теста при выявлении антигена может быть ниже по сравнению с чувствительностью теста для определения core-АГ ВГС. Однако назначение комбинированного теста состоит в том, чтобы усовершенствовать диагностику ВГС-инфекции, в конечном итоге, заменить серологические тесты, используемые для рутинного скрининга, в то время как выявление core-АГ может стать альтернативой NAT- диагностике (т.е. методам тестирования на нуклеиновые кислоты, в том числе ПЦР) (Icardi G., Ansaldi F. et al., 2001; Krajden M., Shivji R. et al., 2004).

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на влияние ВИЧ-инфекции на результаты диагностики ВГС-инфекции при помощи тест-системы Monolisa HCV Ag-Ab Ultra, и необходимость их дальнейшего подтверждения при исследовании большего количества клинических образцов (включая образцы от иммунокомпрометированных пациентов), результаты первого исследования являются обнадеживающими. Подобно тому, что было продемонстрировано при использовании тестов формата АГ/АТ для диагностики ВИЧ-инфекции, использование комбинированных тестов для выявления ВГС-инфекции приносит реальную пользу по сравнению с рутинными серологическими тестами, так как сокращает период серонегативного окна. Такое усовершенствование может быть особенно полезным для диагностики гепатита С в группах высокого риска инфицирования, так как выявление инфекции на ранней стадии позволит снизить количество реинфекций и своевременно назначить необходимую терапию. Авторы исследования считают, что относительно низкая стоимость нового диагностикума, простота выполнения анализа и существенное сокращение периода "серологического окна", позволят улучшить качество диагностики гепатита С в целом, а при относительной дешевизне по сравнению с другими серологическими тестами, он может применяется в качестве скринингового теста.

Авторы исследования подчеркивают, что данная тест-система не заменяет ПЦР-тесты для выявления РНК ВГС; и в случае острых клинических гепатитов настоятельно рекомендуют использование более чувствительного теста для детекции РНК ВГС, так как чувствительность теста для определения core-АГ ВГС значительно ниже, чем у любого ПЦР-теста.

8/534 Ранняя диагностика инфекции, вызванной вирусом гепатита С, при помощи тест-системы для определения core-антигена вируса гепатита С у доноров плазмы в Китае.

Detection of hepatitis C virus core antigen for early diagnosis of hepatitis C virus infection in plasma donor in China.

Zhang H.Q., Li S.B., Wang G.H., Chen K., Song X.G., Feng X.Y.

World J Gastroenterol. 2007 May 21; 13(19): 2738-2742.
PMID: 17569145

Цель. Оценить эффективность новой тест-системы для детекции core-антигена (core-АГ) вируса гепатита С (ВГС), разработанной в Китае.

Методы. После определения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекции), были отобраны 49 последовательно взятых образцов плазмы от 11 кадровых доноров плазмы из пяти станций переливания крови. Для сравнения результатов двух различных диагностических тестов - ИФА-теста для определения core-АГ ВГС и ПЦР-теста для качественного определения РНК ВГС - отобранные образцы генотипировали и каждый образец анализировали при помощи этих тест-систем.

Результат. Тринадцать из 49 образцов плазмы крови оказались негативными по РНК ВГС, а 36 образцов - РНК ВГС - позитивными. Из общего количества образцов, показавших положительный результат в ИФА тест-системе для определения core-АГ ВГС, 27 (93,1%) были положительными и в ПЦР-тесте. Временной интервал между первым положительным результатом в ПЦР и в ИФА-тесте для определения core-АГ ВГС, а также временной интервал между первым положительным результатом в ИФА-тесте для определения core-АГ ВГС и в ИФА-тесте для определения антител к ВГС (АТ к ВГС) составили 36 и 32,8 дней, соответственно.

Заключение: Разработанная в Китае тест-система продемонстрировала способность детектировать core-АГ ВГС в большинстве анти-ВГС негативных/ РНК ВГС - позитивных образцов плазмы в период серологического окна.

ВВЕДЕНИЕ

До внедрения методов детекции антител к рекомбинантным и/или синтетическим антигенам ВГС в практику центров крови, станций переливания крови и больниц посттрансфузионный гепатит ни-А ни-В, позже названный гепатитом С, представлял серьезную проблему для практического здравоохранения в связи с инфицированием при переливании зараженной крови или ее продуктов [Choo Q.L., 1989; Courouce A.M., 1998; van der Poel C.L.,1999].

Резкое снижение частоты случаев посттрансфузионного гепатита С наблюдается с тех пор как был введен скрининг донорской крови на наличие маркеров ВГС при помощи специальных тестов [Donahue J.G., 1992; Wang Y.J.,1994]. Однако пациенты могут заразиться при передаче ВГС-инфекции парентеральным путем из-за наличия периода серологического окна, во время которого не удается обнаружить антитела к ВГС и выявить инфицированных доноров. В этот момент, несмотря на присутствия большого количества вирусных частиц ВГС, специфических антител в плазме донора еще нет. Эта фаза может продолжаться до 2 месяцев у иммунокомпетентных лиц и до 2-12 месяцев у пациентов с иммунодефицитами [van der Poel C.L.,1994]. Риск переливания реципиенту крови, собранной в период серологического окна при ВГС, был оценен как 1/103 000 с 95% доверительным интервалом от 1/28 000 до 1/280 000 в США в 1991-1993гг., 1/222 000 во Франции в 1993-1995гг., и 1/375 000 в 1996-1998гг. [Schreiber G.B., 1996; Courouce A.M., 2000].

Для уменьшения риска трансфузионно-трансмиссивной передачи ВГС от доноров крови или плазмы в период серологического окна применяются тесты на основе технологии амплификации нуклеиновых кислот (NAT) для детекции РНК вируса. Поскольку тест-системы для NAT-диагностики являются высокочувствительными и специфичными, позволяющими идентифицировать ВГС в образцах донорской плазмы на ранней стадии инфекции, когда антитела еще не выявляются, их использование может сократить период серонегативного окна на 15-20 дней [Muller-Breitkreutz K, 1999; Seme K., 1996]. Однако работа с тестами для NAT-диагностики требует высокой квалификации персонала, специально оборудованного рабочего места в лаборатории, применения дорогостоящих реагентов, длительного времени проведения анализа. Учитывая соотношение стоимость/эффективность, необходимо отметить, что использование NAT-тестов в большинстве развивающихся стран неприемлемо из-за их высокой стоимости.

Недавно, в Китае был разработан и поступил в продажу новый ИФА-тест для определения core-АГ ВГС в серонегативных по анти-ВГС образцах сывороток или плазмы крови. Данный тест может быть использован, в качестве скринингового теста (как альтернатива тестам для NAT -диагностики) при исследовании образцов донорской крови или плазмы, полученных в период серонегативного окна. Цель данного исследования заключалась в том, чтобы по результатам исследования коллекции последовательного собранных образцов донорской плазмы в провинции Хунан Южного Китая сравнить диагностическую эффективность ИФА-теста для определения core-АГ ВГС и ПЦР-теста для качественного определения РНК ВГС и оценить возможность более раннего выявления инфекции за счет сокращения периода серологического окна.

Исследование донорских образцов плазмы крови и определение генотипа ВГС

Исследовали 49 последовательно собранных анти-ВГС-позитивных образцов плазмы крови от 11 доноров (S1-S11); образцы подвергали замораживанию/оттаиванию только однократно. Первый образец плазмы, полученный от одного из 11 доноров, был отрицателен как по РНК ВГС, так и по core-АГ ВГС, и день донации плазмы был обозначен как 0. Из остальных 48 образцов плазмы, 29 образцов были позитивны по РНК ВГС и 36 образцов - по core-АГ ВГС, соответственно. В 27 из 36 (75%) РНК ВГС-позитивных образцов обнаружен core-АГ ВГС. В 27 (93,1%) из 29 core-АГ ВГС-позитивных образцов выявлена РНК ВГС. Время детекции РНК ВГС составило в среднем 20,4 дня (интервал 14-29 дней), для core-АГ ВГС время детекции составило 23,7 дня (интервал 14-40 дней) и для анти-ВГС антител - 56,5 дней (интервал 33-74 дня). Результаты генотипирования показали, что в исследуемых образцах плазмы крови идентифицированы 1b (9/11) или 1a (2/11) генотипы ВГС - самые распространенные генотипы в Китае (Таблица 1).

Таблица 1

Дни первого обнаружения РНК ВГС, core-АГ ВГС и антител к ВГС и интервал между ними

Пациент	Генотип	РНК ВГС	core-АГ ВГС	Антитела к ВГС	Интервал между временем выявления core-АГ ВГС и антител к ВГС	Интервал между временем выявления РНК ВГС и антител к ВГС	Интервал между временем выявления РНК ВГС и core-АГ ВГС
S1	1b	29	29	74	45	45	0
S2	2a	20	20	39	19	19	0
S3	1b	18	18	50	32	32	0
S4	1b	29	33	66	33	37	4
S5	1b	18	35	69	34	51	17
S6	1b	14	14	55	41	41	0
S7	1b	16	16	59	43	43	0
S8	1b	25	40	54	14	29	15
S9	1b	15	15	33	18	18	0
S10	1b/2a	25	25	55	30	30	0
S11	1b	16	16	67	51	51	0
Среднее значение (дни)		20,4	23,7	56,5	32,7	36	3,3

Качественный анализ на РНК ВГС и core-АГ ВГС

В ходе данного исследования у 11 доноров оценивали среднее значение (в днях) от момента первого обнаружения РНК ВГС и core-АГ ВГС до выявления антител к ВГС (Таблица 1) и ранжировали от 19 до 51 дня (в среднем 36 дней) и от 14 до 51 дня (в среднем 32,7 дней), соответственно. Время от момента первого обнаружения РНК ВГС до первого выявления core-АГ ВГС составило 4, 17, и 15 дней у доноров S4, S5, и S8, соответственно. Одновременно РНК ВГС и core-АГ ВГС были определены у других 8 доноров, средний временной интервал составил 3,3 дня. В таблице 2 представлены сравнительные результаты обнаружения РНК ВГС и core-АГ ВГС. Настоящее исследование не выявило статистически значимых различий (p = 0,07) между временем обнаружения РНК ВГС и core-АГ ВГС, отмечена высокая степень соответствия результатов анализа (k = 0,51) при помощи данных тестов. Динамика выявления трех маркеров ВГС - РНК ВГС, core-АГ ВГС и антител к ВГС у 11 доноров плазмы представлена на рисунке 1.

Таблица 2

Сравнительные результаты выявления РНК ВГС и core-АГ ВГС в 49 последовательно отобранных образцах плазмы, полученных от 11 доноров

	РНК ВГС		
core-АГ ВГС	**Отрицательно**	**Положительно**	**Всего**
Отрицательно	11	9	20
Положительно	2	27	29
Всего	13	36	49

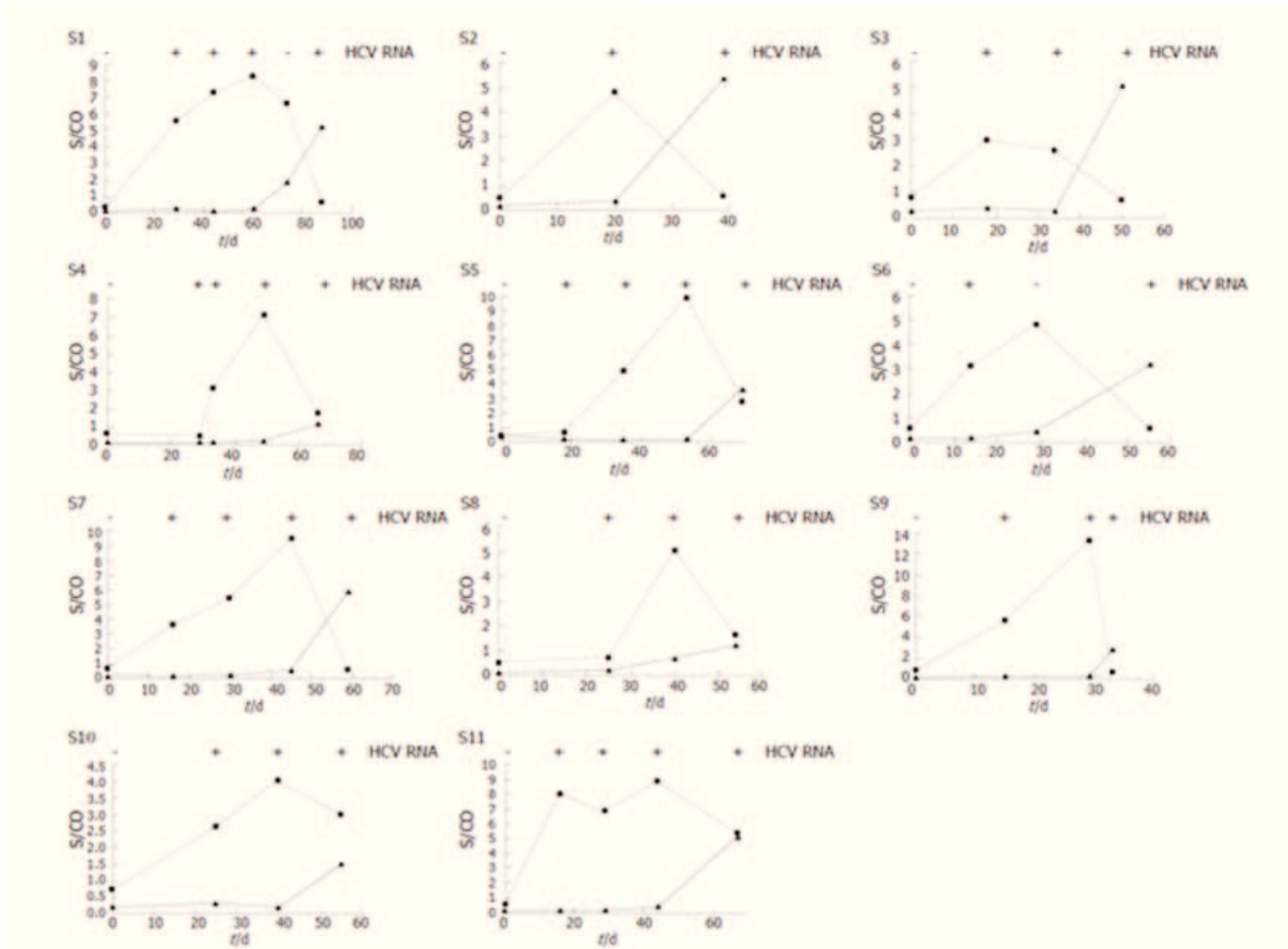


Рис.1. Динамика выявления core-антигена ВГС (■) и антител к ВГС (▲) у 11 доноров (S1-S11) в период сероконверсионного окна.

Значения коэффициента позитивности (S/CO) тестов для определения core-антигена ВГС и антител к ВГС представлены по оси Y, время отбора образца - по оси X. (Первый образец - день 0).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вирус гепатита С (ВГС) принадлежит к семейству Flaviviridae, и его геном упакован в капсид правильной икосаэдрической формы (или сердцевину вируса–core) [Reed K.E., 2000]. Капсид состоит из core-белка ВГС–структурного вирусного протеина, кодируемого 5'участком открытой рамки считывания генома ВГС. Core-белок ВГС является одним из наиболее консервативных и иммуногенных белков вируса. Таким образом, core-белок ВГС может вызывать сильный гуморальный и клеточный иммунные ответы и, возможно, играет важную роль в патогенезе ВГС-инфекции [Lai M.M., 2000; Nelson D.R., 1997].

В данном исследовании оценивали эффективность нового коммерческого ИФА-теста для определения "свободного" core-АГ ВГС, разработанного Kinda Gene Company (Changsha, Hunan Province, Китай). Хорошая корреляция (75%) отмечена между результатами тестов для определения core-АГ ВГС и РНК ВГС в 71% случаев в ранней фазе инфекции [Agha S., Tanaka Y. et al, 2004], но коэффициент позитивности core-АГ ВГС в ИФА-тест-системе был ниже, чем в ранее проведенных исследованиях (по опубликованным данным - 87%, 88%, или 94% в период сероконверсионного окна [Lee S.R., Peterson J., et al. 2001; Peterson J., Green G., 2000]). Это несоответствие, скорее всего, связано с временем забора образцов плазмы в период "серологического окна", с низкой концентрацией ВГС или с использованием высокочувствительного качественного метода RT-ПЦР [Courouce A.M.,2000; Lee S.R., 2001; Peterson J., 2000].

В банках крови и станциях переливания крови Китая с целью снижения риска заражения ВГС при гемотрансфузиях проводят рутинное исследование на наличие антител к ВГС. Для снижения риска трансмиссии ВГС в период сероконверсионного окна Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMEA) с 1999 г. одобрило использование тестов на основе NAT для обнаружения РНК ВГС в пулах образцов плазмы крови доноров [Agha S., Tanaka Y. et al.,2004]. NAT-тесты, обладающие высокой чувствительностью, могут использоваться и для исследования пулов образцов сывороток донорской крови. Наряду с преимуществами (таким, например, как высокая чувствительность) эти тесты обладают целым рядом недостатков, среди которых - отсутствие автоматизации, высокая стоимость и риск получения ложноположительных результатов. Это не позволяет широко использовать данные тесты в таких регионах как Азия, Африка и Латинская Америка. С другой стороны, определение core-АГ ВГС при помощи серологических тестов может быть альтернативой методу NAT-диагностики. Использование нового разработанного и произведенного в Китае серологического теста для детекции core-АГ ВГС в образцах анти-ВГС-негативных сывороток или плазмы позволит значительно снизить стоимость скрининговых исследований (стоимость анализа при помощи ИФА-теста для детекции core-АГ ВГС составляет около 0,1% стоимости анализа при помощи NAT-тестов). Таким образом, ИФА диагностикум для детекции core-АГ ВГС, являясь надежным, недорогим и простым в использовании, может найти широкое применение в лабораторной практике. Результаты настоящего исследования показали, что период окна, оцениваемый в 56,5 дней, может быть сокращен до 23,7 дней при проведении исследований с использованием тест-системы для выявления core-АГ ВГС.

Следовательно, при помощи ИФА тест-системы можно детектировать core-АГ ВГС в большинстве анти-ВГС-отрицательных, РНК ВГС-положительных образцов сыворотка/плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что ИФА-тест-система для определения core-АГ ВГС достаточно дешева, проста в применении и совместима с лабораторным оборудованием, используемым в настоящее время в банках крови; ее внедрение в практику позволит повысить уровень вирусной безопасности гемотрансфузий, достичь значительной экономии времени и средств по сравнению с тестами на основе NAT-технологии. Кроме того, разработка новой, более чувствительной количественной тест-системы второго поколения для определения core-АГ ВГС позволит усовершенствовать диагностику ВГС-инфекции, и будет хорошей альтернативой NAT-тестам в большинстве стран, включая Китай.

Инфекции TORCH - комплекса

9/535 Распространенность антител к Toxoplasma gondii, вирусу краснухи и цитомегаловирусу среди беременных женщин западного региона Турции.

Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey.

Tamer G.S., Dundar D., Caliskan E.
Clin Invest Med. 2009 Feb 1; 32(1): E 43-47
PMID: 19178878

Определение антител к возбудителю токсоплазмоза (*T.gondii*), вирусу краснухи и цитомегаловирусу (ЦМВ) при проведении пренатального скрининга является важным инструментом для выявления внутриутробных инфекций плода.

Целью данного исследования было определить распространенность этих инфекций при проведении антенатального скрининга в регионе Коджаэли (Турция).

Материалы и методы. 1972 образцов сывороток крови были исследованы на наличие антител к возбудителям инфекций TORCH-комплекса, вызывающих серьезные врожденные инфекции. Специфические антитела класса M и G (IgM и IgG) к *T.gondii*, вирусу краснухи и к ЦМВ выявляли при помощи метода ИФА с использованием наборов Abbott (Axsym, Abbott, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты. Из 1972 беременных женщин, у 952 (48,3%) человек были обнаружены IgG к *T.gondii*, у 8 (0,4%) обследованных обнаружены только анти-Toxo-IgM, а в 31 (1,6%) случае были обнаружены как анти-Toxo-IgG, так и анти-Toxo-IgM. Антитела к вирусу краснухи - IgG, IgM и IgG + IgM - были выявлены у 1896 (96,1%), 4 (0,2%) и 35 (1,8%) беременных женщин, соответственно. Антитела к ЦМВ - только IgG, только IgM, а также IgG + IgM вместе - были обнаружены у 1900 (96,4%), 13 (0,7%) и 37 (1,9%) беременных женщин, соответственно.

Заключение. Широкое распространение программы пренатального скрининга беременных может способствовать предотвращению врожденных инфекций плода, вызываемых TORCH-агентами. Рекомендовано принять комплекс превентивных мер из-за высокой распространенности уровня антител к *T.gondii*, вирусу краснухи и ЦМВ у беременных женщин.

10/536 Рутинный скрининг на TORCH-инфекции не является оправданным у новорожденных с субэпендимальными кистами.

Routine TORCH screening is not warranted in neonates with subependymal cysts.

van der Weiden S. , Steggerda S.J., Te Pas A.B., Vossen A.C., Walther F.J., Lopriore E.
Early Hum Dev., S., 2010 Apr; 86(4):203-207.
PMID: 20227842

Врожденные инфекции связаны с широким спектром клинических симптомов, в том числе с субэпендимальными кистами (СЭК) головного мозга.

Цель. Определить частоту одновременной встречаемости СЭК и врожденных инфекций TORCH-комплекса при проведении серологического исследования на TORCH-инфекции и/ или определения цитомегаловируса (ЦМВ) в моче при помощи культурального метода.

Методы. Было проведено ретроспективное исследование всех новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии новорожденных в период с 1998 по 2009 гг., у которых были обнаружены СЭК при ультразвуковом исследовании головного мозга, и проведено исследование образцов сывороток крови на инфекции TORCH-комплекса и/ или исследование мочи на ЦМВ с использованием быстрого культурального метода.

Результаты. Пятьдесят девять новорожденных соответствовали критериям включения в исследование. Серологическое исследование на TORCH-инфекции проведено в 69% (41/59) случаев. Культуральное исследование мочи на ЦМВ было выполнено в 68% (40/59) случаев. Ни у одного из новорожденных не выявлено положительных результатов тестирования на *Toxoplasma gondii*, вирус краснухи и вирус простого герпеса. Положительные результаты серологического исследования на IgM ЦМВ и/или культурального исследования мочи на ЦМВ обнаружены у 2% (1/59) новорожденных.

Заключение. Одновременная встречаемость врожденных TORCH-инфекций у новорожденных с СЭК наблюдается редко. Рутинный скрининг на TORCH-инфекции у новорожденных с СЭК нельзя считать оправданным.

11/537 Цитомегаловирусная инфекция во время беременности.

Cytomegalovirus infection in pregnancy.

Yinon Y., Farine D., Yudin M.H., Gagnon R., Hudon L., Basso M., Delisle M.F., Menticoglou S., Mundle W., Ouellet A., Pressey T., Roggensack A., Boucher M., Castillo E., Gruslin A., Money D.M., Murphy K., Ogilvie G., Paquet C., Van Eyk N., van Schalkwyk J.
J Obstet Gynaecol Can. 2010 Apr; 32(4):355-362.
PMID: 20500944

Цель исследования. Рассмотреть принципы пренатальной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и описать ее влияние на течение и исход беременности.

Материалы и методы. В базе данных Medline был проведен поиск статей, опубликованных на английском языке в период с 1966 до 2009 гг., формулируя поисковый запрос с использованием определенных словосочетаний (например, врожденная ЦМВИ) и ключевых слов (задержка внутриутробного развития плода, микроцефалия). В обзор включали данные систематических обзоров, рандомизированных/контролируемых клинических исследований и нерандомизированных исследований. База данных регулярно обновлялась, и разрабатывалось практическое руководство. Поиск "серой" литературы (неопубликованной, но распространяемой в электронном виде документации) проводили на доступных веб-сайтах с информацией по технологиям здравоохранения и веб-сайтах организаций, ответственных за оценку медицинских технологий. Кроме того использовали данные клинических рекомендаций и практических руководств национальных и международных медицинских обществ, регистров клинических испытаний.

Ожидаемые результаты. Эффективность терапии

внутриутробной инфекции плода при первичном инфицировании беременной женщины ЦМВ и реинфекции во время беременности. При подозрении на ЦМВИ такие клинические проявления неонатальной инфекции как: задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода, микроцефалия, гепатоспленомегалия, петехии, желтуха, хориоретинит, тромбоцитопения и анемия, а также поздние осложнения в виде нейросенсорной тугоухости, задержки умственного развития, задержки психомоторного развития и снижения зрения должны использоваться в качестве основы для диагностики и проведения терапии.

Рекомендации

Качество отобранных исследований оценивали в соответствии с критериями, разработанными Целевой группой по профилактическому здравоохранению Канады (Таблица).

1. Диагноз первичной ЦМВИ во время беременности должен основываться на выявлении вирус-специфических IgG в сыворотке крови беременной женщины, которая ранее была серонегативной, а также на обнаружении специфических IgM и низкоавидных IgG (уровень доказательности II-2A).

2. В случае первичной инфекции у матери необходимо информировать обоих родителей о высоком (от 30 до 40%) риске внутриутробной передачи инфекции и инфицировании плода; а в случае инфицирования плода о высоком риске (20-25%) развития постнатальных (после рождения) осложнений (уровень доказательности II-2A).

3. Пренатальная диагностика ЦМВИ у плода должна основываться на результатах амниоцентеза, который необходимо провести не ранее 7 недель после предполагаемого инфицирования плода, на сроке беременности после 21 недели. Этот интервал важен, потому что должно пройти 5 - 7 недель после инфицирования плода и последующей репликации вируса в клетках почек до уровня, обеспечивающего его секрецию в амниотическую жидкость (уровень доказательности II-2A).

4. Диагноз вторичной инфекции должен быть основан на существенном повышении титра IgG и/или без IgM и высокой авидности IgG. В случаях доказанной вторичной инфекции у беременной женщины целесообразно провести амниоцентез, но необходимо учитывать соотношение польза/риск и доказать возможность снижения трансмиссии инфекции (уровень доказательности III-C).

5. После диагностики ЦМВИ у плода показано проведение ультразвуковых исследований (УЗИ) каждые 2 - 4 недели для своевременного обнаружения признаков, которые могут помочь в определении прогноза для плода, хотя важно знать, что отсутствие изменений при УЗИ не гарантирует рождение здорового ребенка (уровень доказательности II-2B).

6. Количественное определение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости может помочь в прогнозировании исходов для плода (уровень доказательности II-3B)

7. В настоящее время проведение рутинного скрининга беременных женщин на ЦМВ при помощи серологических тестов не рекомендуется (уровень доказатель-ности III-B).

8. Серологическое тестирование на ЦМВ целесообразно проводить у женщин с гриппоподобными заболеваниями во время беременности или после обнаружения ультразвуковых признаков, указывающих на возможную ЦМВИ (уровень доказательности III-B).

9. Серологический мониторинг ЦМВИ во время беременности следует проводить серонегативным женщинам из групп риска инфицирования (медицинские работники, персонал детских дошкольных учреждений и школ). Кроме того, его следует предлагать серонегативным беременным женщинам, имеющим маленьких детей, посещающих детский сад (уровень доказательности III-B).

Таблица

Уровни доказательности и градация рекомендаций

Качество оценки доказательств*	Классификация рекомендаций**
I. Доказательства получены как минимум из одного рандомизированного контролируемого исследования	A. Доказательств достаточно для того, чтобы рекомендовать использовать полученные результаты на практике
II-1. Доказательства получены из хорошо спланированных контролируемых нерандомизированных исследований	B. Доказательства слабые, что не позволяет применять результаты на практике
II-2. Доказательства получены из хорошо спланированных когортных (проспективных или ретроспективных) исследований или исследований методом случай-контроль, выполненных более чем одним центром или исследовательской группой	C. Полученные доказательства спорные и не позволяют разработать рекомендации по применению (или неприменению) полученных результатов в клинической практике; однако другие факторы могут влиять на принятие решений
II-3. Доказательства, полученные путем сравнения времени или места с вмешательством или без него. Результаты неконтролируемых экспериментов (например, результаты лечения пенициллином в 40-е годы прошлого века)	D. Доказательства слабые, что не дает возможности рекомендовать использовать полученные результаты
III. Мнения уважаемых ученых, основанные на клиническом опыте, результаты описательных исследований или отчеты экспертных комиссий	E. Доказательства достаточно сильные для того, чтобы рекомендовать не применять полученные результаты
	L. Доказательства недостаточны (по качеству или количеству), что не позволяет давать какие-либо рекомендации; однако, другие факторы могут влиять на принятие решений

** Качество оценки доказательств, описанных в данном руководстве, было адаптировано к критериям оценки Целевой группы по профилактическому здравоохранению Канады.*

*** Рекомендации, описанные в данном руководстве, были адаптированы к критериям классификации рекомендаций, разработанным Целевой группой по профилактическому здравоохранению Канады*

12/538 Целесообразность скрининга на TORCH-инфекции у женщин с отягощенным акушерским анамнезом: данные исследования в восточном Непале.

Is screening of TORCH worthwhile in women with bad obstetric history: an observation from eastern Nepal.
Kumari N., Morris N., Dutta R.
J Health Popul Nutr. 2011 Feb; 29 (1):77-80
PMID: 21528793
PMCID: PMC3075056

Описанное пилотное исследование, проводившееся в течение четырех месяцев методом случай-контроль в третичной больнице (больнице, оказывающей высокоспециализированную медицинскую помощь) было направлено на оценку практической значимости скрининга на TORCH - инфекции (вызываемые *Toxoplasma gondii*, вирусом краснухи, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса) у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. В исследование были включены 12 женщин с отягощенным аку-

шерским анамнезом и такое же количество пациенток контрольной группы с нормальной беременностью в анамнезе. Серологические исследования на TORCH-инфекции проводили методом ИФА с использованием тест-систем для определения IgG и IgM к возбудителям этих инфекций. В данном исследовании методом "случай - контроль" статистический анализ сравнения результатов в двух группах не проводили из-за небольшого числа участников. У десяти (83,3%) из 12 женщин с отягощенным акушерским анамнезом и у двух (16,7%) из 12 здоровых женщин с нормальной беременностью обнаружены антитела, по крайней мере, к одному из возбудителей инфекций TORCH-комплекса. Установлен довольно высокий уровень серопозитивности среди женщин с отягощенным акушерским анамнезом по сравнению со здоровыми. Результаты исследования показали, что при ведении беременности с отягощенным акушерским анамнезом необходимо учитывать факт внутриутробной гибели плода в предыдущих беременностях и проводить серологическую диагностику TORCH-инфекций во время текущей беременности.

13/539 Распространенность антител к возбудителям инфекций TORCH-комплекса у женщин репродуктивного возраста в Хорватии.

Seroprevalence of TORCH infections in women of childbearing age in Croatia.
Vilibic-Cavlek T., Ljubin-Sternak S., Ban M., Kolaric B., Sviben M., Mlinaric-Galinovic G.
J. Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Feb; 24(2):280-283
PMID: 2047687

В 2005-2009 гг. в Хорватии, было проведено сероэпидемиологическое исследование для определения восприимчивости беременных и небеременных женщин репродуктивного возраста к возбудителям инфекций TORCH-комплекса. Распространенность IgG к *T. gondii* составила 29,1%, к вирусу краснухи–94,6%, к цитомегаловирусу (ЦМВ)–75,3% , к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ-1)–78,7% и к ВПГ-2–26,8%. Острый токсоплазмоз и ЦМВ-инфекция (обнаружение IgM и низкоавидные IgG) были зарегистрированы у 0,25% и 0,09% женщин, соответственно. Распространенность IgM составила 1,2% как для ВПГ-1, так и для ВПГ-2. Ни у одной из участниц исследования не была выявлена острая краснушная инфекция. Показатели серопозитивности *T. gondii* и ВПГ-2 существенно отличаются между собой в разных возрастных группах ($p = 0,001$ и $p = 0,036$, соответственно). У женщин, проживающих в сельских районах, отмечен значительно более высокий уровень распространенности антител к *T. gondii*, ЦМВ и ВПГ-1, чем у городских жительниц (*T. gondii* 44,0% против 25,4%, $p<0,001$; ЦМВ: 85,0% против 73,1%, $p = 0,018$; ВПГ-1: 86,0% против 76,4%, $p=0,041$).

14/540 Являются ли рутинный скрининг на TORCH-инфекции и исследование мочи на ЦМВ культуральным методом оправданными для новорожденных с параметрами, малыми для гестационного возраста?

Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates?
van der Weiden S., de Jong E.P., Te Pas A.B., Middeldorp J.M., Vossen A.C., M. Rijken ,Walther F.J. Lopriore E. Early Hum Dev., 2011 Feb; 87(2):103-107.
PMID: 21145674

Врожденные инфекции связаны с широким спектром клинических симптомов у новорожденных, в том числе с малыми параметрами для своего гестационного возраста (МГВ, задержкой внутриутробного развития).

Цель. Определить частоту одновременной встречаемости МГВ и врожденных TORCH-инфекций, при проведении серологического тестирования на TORCH-инфекции и/или выявлении цитомегаловируса (ЦМВ) в моче при помощи культурального метода.

Дизайн исследования. Было проведено ретроспективное обследование всех новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии в период с января 2004 по февраль 2010 гг., которым был поставлен диагноз МГВ. Исследовали образцы сывороток крови на инфекции TORCH-комплекса и/или образцы мочи на ЦМВ с использованием быстрого культурального метода.

Результаты. Серологическое исследование на TORCH-инфекции (анализ сывороток крови новорожденных или матери) и/или определение ЦМВ в моче культуральным методом проводили у 112 новорожденных с МГВ. Ни у одного из новорожденных не выявлено положительных результатов тестирования на *Toxoplasma gondii*, вирус краснухи и вирус простого герпеса. Положительные результаты исследования мочи на ЦМВ культуральным методом были получены у 2% (2/112) новорожденных, однако IgM к ЦМВ не обнаружены.

Выводы. Одновременная встречаемость врожденных инфекций TORCH-комплекса у новорожденных с МГВ регистрируется редко. Рутинный скрининг на TORCH-инфекции у новорожденных с изолированным МГВ нельзя считать оправданным, анализ должен быть ограничен исследованием мочи на ЦМВ культуральным методом.

15/541 Взаимосвязь между носительством цитомегаловируса и нейросенсорной потерей слуха у детей дошкольного возраста.

Association between the cytomegalovirus seroprevalence and hearing loss in early childhood.
Devdariani T., Gogberashvili K., Manjavidze N., Kamkamidze G.
Georgian Med News. 2011 Jun; №6 (195):61-65
PMID: 21778544

Целью исследования явилось определение ассоциации между серопревалентностью (носительством цитомегаловируса) и развитием нейросенсорной потери слуха среди детей дошкольного возраста.

Исследование было проведено в Дигомском детском доме инклюзивного обучения детей с потерей слуха (г. Тбилиси, Грузия). Основную группу составили 15 детей в возрасте от 3 до 6 лет. В контрольную группу были включены 30 здоровых детей того же возраста без каких-либо нарушений со стороны слуха, у которых проводился скрининг на TORCH-инфекции. У всех детей были проведены исследования крови на содержание специфических иммуноглобулинов G и M к цитомегаловирусу (ЦМВ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку данных проводили с использованием точного критерия Фишера.

В результате проведенных исследований установлено, что носительство ЦМВ было вдвое больше среди детей с

нейросенсорной потерей слуха. Специфические IgG к ЦМВ были выявлены у 14 из 15 (93,3%) детей основной группы. В контрольной группе антицитомегаловирусные антитела обнаружены у 46,7% детей. Различия были статистически достоверны (p = 0,003). Раннее выявление вирусоносительства и мониторинг слуха может улучшить течение и исход заболевания.

16/542 Цитомегаловирусная инфекция и беременность.

Мельникова С.Е., Троик Е.Б.

Детская медицина Северо-Запада, 2012, Т.3, №9, С.–63–67

Статья посвящена проблеме, актуальной во многих областях медицины (акушерстве, педиатрии, неврологии и др.) - диагностике, профилактике и лечению инфекции, вызванной цитомегаловирусом. В ней представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе цитомегаловирусной инфекции. Освещены вопросы классификации, клинической картины, лабораторной диагностики и современные стандарты ведения больных с цитомегаловирусной инфекцией. Приведены схемы противо-вирусной химиотерапии и иммунотропных препаратов. Рассмотрены основные аспекты влияния цитомегаловирусной инфекции на беременность, плод и новорожденного. В статье изложены рекомендации по ведению женщин, инфицированных цитомегаловирусной инфекцией, во время беременности по триместрам, в родах и послеродовом периоде. Особое внимание уделено профилактике неонатальной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция; диагностика; лечение; профилактика; беременность; плод; новорожденный.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)—заболевание, вызванное ДНК-содержащим вирусом из семейства герпесвирусов, относится к инфекциям, клиническое проявление которых становится возможным в условиях первичного или вторичного иммунодефицита. У иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев протекает без клинических симптомов. Среди всех факторов так называемой физиологической иммунодепрессии, способствующих распространению и реактивации ЦМВИ, первое место принадлежит беременности. Именно это обстоятельство и предопределяет особый интерес к проблеме ЦМВИ во время беременности [Климов В.А.,2009; Сидорова И.С. и соавт.,2008; Лобзин Ю. В. и соавт., 2000].

Этиология

Цитомегаловирус (ЦМВ)—один из наиболее часто встречающихся вирусов, имеет способность к быстрому росту, размножению и длительной персистенции в организме человека, сохраняется в лимфоцитах. ЦМВ относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae* 5-го типа, роду *Cytomegalovirus*. В настоящее время зарегистрированы следующие штаммы ЦМВ: АД169, Davis, Kerr, Towne.

Эпидемиология

Согласно эпидемиологическим данным, большинство людей (65-70%) в течение своей жизни инфицируются ЦМВ. Среди беременных женщин специфические антитела к ЦМВ определяются в 40% в развитых странах и в 100% случаев в развивающихся странах [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010]. Источниками инфекции являются больные ЦМВИ или носители ЦМВ. Из организма вирус выделяется с мочой, фекалиями, слюной, кровью, мокротой, спермой, грудным молоком и пр. Пути передачи ЦМВ: фекально-оральный, аспирационный (воздушно-капельный), контактный и вертикальный, который реализуется во время беременности при переходе возбудителя от матери к плоду. Искусственная передача ЦМВ может произойти при парентеральных манипуляциях, трансплантации органов и тканей, гемотрансфузиях. Группу риска по инфицированию ЦМВ составляют беременные, недоношенные дети, новорожденные и дети раннего возраста, реципиенты крови и органов, онкологические больные, гематологические больные, больные СПИД и ВИЧ-инфицированные, пациенты с иммунодефицитами различной этиологии, гомосексексуалисты, медицинские работники, работники детских учреждений.

Патогенез

Входными воротами для первичной ЦМВИ являются слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Репродукция вируса происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Клетки, инфицированные ЦМВ, видоизменяются, появляется характерный патоморфологический признак–гигантские клетки, выявляемые в различных тканях, слюне, осадке мочи, мокроте и т. д. При персистенции ЦМВ можно выделить две стадии–латентную и стадию продуктивной репликации. Латентная (непродуктивная) инфекция–состояние скрытого вирусоносительства, предполагает длительное сохранение вируса в клетке и его передачу дочерним клеткам. В продуктивном периоде инфекция проходит ряд стадий, которые завершаются образованием полноценных вирусных частиц. Выход вируса из латентной стадии можно обозначить как реактивацию, которая представляет опасность во время беременности в связи с возможной трансплацентарной передачей инфекции плоду [Климов В.А.,2009].

Клиническая картина

У иммунокомпетентных лиц первичное инфицирование ЦМВ не сопровождается клиническими симптомами. Формируется бессимптомное вирусоносительство или субклиническая, инаппарантная хроническая инфекция. Лишь у 5 % взрослых при первичном инфицировании ЦМВ возникает острая форма приобретенной цитомегалии, по клиническим проявлениям процесс напоминает инфекционный мононуклеоз. Длительность инкубационного периода от 20 до 60 дней. Заболевание длится от 2 до 6 недель. Болезнь протекает с лихорадкой, увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов, отеком и болезненностью околоушных слюнных желез (сиалоаденит), признаками общей интоксикации, ознобами, слабо-

стью, болями в мышцах. Редко, но могут развиваться такие серьезные осложнения, как интерстициальная или сегментарная пневмония, плеврит, миокардит, артрит, энцефалит, синдром Гийена-Барре, цитомегаловирусный гепатит.

У иммунонекомпетентных лиц инфекция может принимать генерализованную форму. При этом вирус поражает легкие (интерстициальная пневмония), почки, желудочно-кишечный тракт (эзофагит, энтероколит, в том числе язвенно-некротический), печень (цитомегаловирусный гепатит с холестатическим компонентом). Также может быть поражена центральная нервная система, глаза, селезенка, поджелудочная железа, лимфатические узлы и другие органы [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010].

Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции и особенности диагностики у женщин во время беременности

Лабораторные исследования при цитомегаловирусной инфекции для постановки правильного диагноза часто имеют решающее значение. При подозрении на цитомегаловирусную инфекцию исследуют материал от больного (слюна, моча, кровь, грудное молоко, сперма, секрет цервикального канала, содержимое влагалища и т. п.). Применяют следующие методы [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010]:

1. Культуральный метод - выделение цитомегаловируса и его типирование.

2. Метод флюоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментный анализ (ИФА) позволяют выявить антиген ЦМВ.

3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)–дает возможность качественного и количественного анализа ДНК вируса в образцах материала от больного.

4. Серологическая диагностика–метод основан на обнаружении в венозной крови антител иммуноглобулинов класса M и G (IgM и IgG) и определении их титров.

5. Цитологический метод–обнаружение в материале от больного типичных цитомегалических клеток.

В настоящее время для верификации ЦМВИ общепризнанным является использование не менее двух методов диагностики [Климов В.А.,2009; Сидорова И.С. и соавт.,2008; Лобзин Ю. В. и соавт., 2000].

Согласно результатам систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в Medline на английском языке с 1966 по 2009 гг. [Yinon Y, Farine D, Yudin MH. et al., 2010], диагноз первичной ЦМВИ во время беременности должен быть основан на выявлении вирус-специфических IgG в сыворотке крови беременной женщины, которая была ранее серонегативна. А также при обнаружении специфических антител IgM и низкой авидности IgG (уровень доказательности II-2 A).

В международной практике рутинный скрининг беременных женщин на ЦМВ путем серологического тестирования в настоящее время не рекомендуется (уровень доказательности III-B). Целесообразно проведение серологических тестов на ЦМВ у женщин с гриппоподобными заболеваниями во время беременности или после обнаружения ультразвуковых признаков, указывающих на возможную инфекцию ЦМВ (III-B). Кроме того, следует предлагать серологический мониторинг серонегативным беременным женщинам, имеющим маленьких детей в детском саду (III-B).

Лечение цитомегаловирусной инфекции

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по профилактике и лечению ЦМВИ. Противогерпетические препараты (аналоги нуклеозидов) при лечении ЦМВИ малоэффективны. Имеются данные, что препарат ганцикловир (цимевен) оказывает некоторый эффект при ЦМВИ. При латентной форме активная противовирусная терапия не проводится. Показаниями для назначения виростатических препаратов являются среднетяжелые, тяжелые формы острой ЦМВИ, генерализация инфекции, профилактика после трансплантации органов [Лобзин Ю. В. и соавт.,2000].

Схемы назначения виростатиков: ацикловир–в/в, капельно в разовой дозе по 5-10 мг/кг каждые 8 часов, курс 10 дней; фоскарнет—в/в, капельно в разовой дозе по 60 мг/кг каждые 8 часов, курс 10-14 дней; ганцикловир (цимевен)—в/в 10 мг/кг/сутки в 2 приема с интервалом 12 часов (вводить медленно в течение 2 часов), курс 14-21 день; внутрь (после трансплантации органов) по 1,0 г 3 раза в сутки во время еды в течение 3 месяцев.

Иммунотерапия ЦМВИ включает в себя назначение специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина—"Цитотект".

В литературе имеются данные об определенной эффективности в отношении ЦМВИ иммуномодуляторов, интерферонов или индукторов интерферонов. Следует помнить, что использование препаратов данных групп с целью активации иммунной защиты не подтверждены исследованиями в рамках доказательной медицины.

Цитомегаловирусная инфекция и беременность

В период беременности возможно первичное инфицирование и реактивация латентной ЦМВИ. Первичная ЦМВИ, когда серонегативная беременная впервые инфицируется ЦМВ, является наиболее неблагоприятной в отношении внутриутробной передачи инфекции плоду. В случае первичного инфицирования матери, родители должны быть информированы о высоком (от 30 до 40%) риске внутриутробной передачи и инфицирования плода. В случае инфицирования плода также высок риск развития осложнений после рождения (от 20 до 25%), если плод инфицирован (уровень доказательности II-2A) [Revello M. G., Gerna G., 2002]. У инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально. Около 13-14 % серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции. При вторичной инфекции риск инфицирования плода и развития тяжелых форм врожденной ЦМВИ значительно ниже [Сидорова И. С. и соавт., 2008]. Клиническая симптоматика ЦМВИ во время беременности более чем в 90 % случаев отсутствует, однако у некоторых женщин возможно появление симптомов, характерных для инфекционного мононуклеоза (субфебрильная температура, слабость, головная боль, миалгия, кашель, боли в горле, тошнота, диарея, лимфаденопатия, редко гепатоспленомегалия и сыпь). Длительность проявлений колеблется от 1-2 недель при легком течении заболевания и достигает 6 недель при тяжелом течении. Иногда на фоне имеющейся выраженной иммуносупрессии могут возникать тяжелые осложнения, к ко-

торым относят интерстициальную пневмонию, гепатит, менингоэнцефалит, миокардит, гемолитическую анемию.

У беременных с острой ЦМВИ и реактивацией латентной инфекции велика вероятность развития следующих осложнений беременности: невынашивания беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, преждевременные роды), многоводия, пороков развития плода, инфекционных фетопатий, задержки внутриутробного развития и даже антенатальной гибели плода [Климов В.А.,2009; Сидорова И.С. и соавт.,2008].

Пути передачи инфекции

Пути инфицирования плода и новорожденного при ЦМВИ [Revello M. G., Gerna G., 2002; Лобзин Ю. В. и соавт., 2000]:

I. Антенатальный или внутриутробный встречается примерно в 0,2-2,2% случаев:

- трансплацентарный, когда ЦМВ, находящийся в крови матери, проникает через плаценту;
- восходящий (редко), когда ЦМВ из влагалища и шейки матки проникает через плодные оболочки в околоплодные воды.

II. Интранатальный, когда плод проходит по инфицированному родовому каналу.

III. Постнатальный (через грудное молоко).

Цитомегаловирусная инфекция у плода и новорожденного

У большинства новорожденных (90-95 %) внутриутробная ЦМВИ протекает бессимптомно. Клинические проявления при рождении имеются только у 5-10 % внутриутробно инфицированных детей. Клиническая картина врожденной ЦМВИ: тромбоцитопеническая пурпура–76%; желтуха - 67%; гепатоспленомегалия - 60%; микроцефалия–50-70%; гипотрофия–50%; перивентрикулярная кальцификация головного мозга–45%; недоношенность–34%; гепатит–20%; энцефалит–17%; 15%–хориоретинит [Лобзин Ю. В. и соавт., 2000, Евтюков Г. М. и соавт., 2011]. Возможны такие тяжелые последствия, как потеря слуха, нарушение зрения, задержка умственного развития и церебральный паралич у 70-90% детей, учитывая высокий тропизм ЦМВ к центральной нервной системе [Климов В.А.,2009; Лобзин Ю. В. и соавт., 2000]. Значительно возрастает вероятность развития тяжелых форм заболевания при первичной ЦМВИ у матери, особенно если вирус попадает к плоду в первой половине беременности. Смертность детей при тяжелых формах заболевания составляет 30%. Большинство детей, инфицированных ЦМВ внутриутробно и не имеющих клинической симптоматики заболевания, развиваются абсолютно нормально. Однако впоследствии у 5-10% детей будут выявлены задержка развития речи и трудности в обучении, связанные с нейросенсорными нарушениями слуха вплоть до глухоты. К другим отдаленным последствиям ЦМВ следует отнести церебральный паралич, эпилепсию, задержку психомоторного развития, хориоретинит [Климов В.А.,2009; Сидорова И.С. и соавт.,2008;].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции у плода и новорожденного

Предположить наличие внутриутробной ЦМВИ во время беременности позволяет пренатальное скрининговое ультразвуковое исследование плода. При этом наиболее частыми признаками внутриутробного инфицирования будут: многоводие или маловодие,внутриутробная задержка роста плода, микроцефалия, гидроцефалия, гепатоспленомегалия, псевдомекониальная непроходимость кишечника, асцит, гидроторакс, гидроперикард, в более тяжелых случаях–водянка плода. Следует помнить, что эти ультразвуковые признаки неспецифичны и могут встречаться не только при ЦМВИ, но и при других инфекциях, а также при некоторых генетических заболеваниях и нарушениях обмена веществ, что требует дополнительного обследования.

Диагностические исследования в полном объеме должны быть проведены при подозрении на наличие ЦМВИ у беременной. Решающим для сохранения или прерывания беременности являются необычные данные УЗИ при позитивных тестах на вирус в фетальной крови, околоплодных водах и позитивный тест на IgM к ЦМВ в фетальной крови. В качестве теста инвазивной пренатальной диагностики при первичном инфицировании беременной в международной практике рекомендуют исследование околоплодных вод, которое должно быть выполнено не ранее 7 недель после предполагаемого инфицирования и при сроке беременности после 21 недели. Этот интервал важен, поскольку должно пройти 5-7 недель после инфицирования плода и последующей репликации вируса в почках до уровня, обеспечивающего его секрецию в амниотическую жидкость (II-2A). При доказанном обострении вторичной инфекции у матери также целе-сообразно выполнить амниоцентез (III-C) [Евтюков Г.М. и соавт., 2011].

После диагностики ЦМВ-инфекции у плода показано проведение ультразвукового исследования каждые 2-4 недели для своевременного обнаружения признаков, которые могут помочь в определении прогноза плода, хотя важно помнить, что отсутствие изменений по данным ультразвукового исследования не гарантирует рождения здорового ребенка (уровень доказательности II-2 B). Имеются данные, что количественное определение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости может помочь в прогнозировании исходов для плода (II-3B).

Внутриутробную ЦМВИ следует отличать от перинатальной цитомегаловирусной инфекции, которую классифицируют как приобретенную. "Золотым стандартом" в диагностике внутриутробной ЦМВИ у новорожденных является вирусологическое исследование мочи в течение первых трех недель жизни. Обнаружение по данным молекулярно-генетического исследования (ПЦР) ДНК ЦМВ в крови, моче, цереброспинальной жидкости новорожденных позволяет диагностировать внутриутробную инфекцию. Вирусологические и серологические методы исследования, проводимые позднее 3 недель жизни, не позволяют различить внутриутробную и постнатальную ЦМВИ [Сидорова И.С. и соавт., 2008].

Ведение беременных с цитомегаловирусной инфекцией

В настоящее время не разработаны стандарты лечения первичной или рецидивирующей ЦМВИ во время беременности. Вопрос о возможности применения ацикловира окончательно не решен. В развитых странах ацикловир не применяют во время беременности. В России ацикловир

применяют при диссеминированных формах инфекции [Сидорова И.С. и соавт., 2008]. Следует помнить, что результатов контролируемых исследований о применении антивирусной терапии при ЦМВИ нет. В России применяют следующие схемы лечения ЦМВИ.

Лечение в I триместре. Противовирусную терапию назначают только при диссеминированной ЦМВИ–ацикловир по 5-10 мг в/в капельно 3 раза в день 10 дней. Иммунокоррекция–цитотект, нормальный человеческий иммуноглобулин по 25-50 мл или октагам по 2,5 мг в/в капельно 3 раза через день. Контроль через 4 недели–цервикальный соскоб на ЦМВ (ПЦР).

Лечение во II триместре. Противовирусная терапия (при диссеминированной ЦМВИ)–ацикловир по 5-10 мг в/в капельно 3 раза в день 10 дней, при рецидиве–ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки 2-3 недели per os. Иммунокоррекция–цитотект, нормальный человеческий иммуноглобулин по 25-50 мл или октагам по 2,5 мг в/в капельно 3 раза через день, свечи "Виферон-1" 2 раза в сутки ректально 10 дней. Контроль через 4 недели–цервикальный соскоб на ЦМВ (ПЦР).

Лечение в III триместре. Противовирусная терапия–ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки 2-3 недели внутрь, при диссеминированной ВПГ-инфекции–ацикловир по 5-10 мг в/в капельно 3 раза в день 10 дней. Иммунокоррекция–цитотект, нормальный человеческий иммуноглобулин по 25-50 мл или октагам по 2,5 мг в/в капельно 3 раза через день, свечи "Виферон-2" 2 раза в сутки ректально 10 дней. Контроль через 4 недели–цервикальный соскоб на ЦМВ (ПЦР).

По желанию женщины при выявлении пороков развития плода при подтвержденной ЦМВИ ей должно быть предложено прерывание беременности до 22 недель.

Роды у женщин с ЦМВИ не предусматривают специального ведения [Климов В.А.,2009; Лобзин Ю.В. и соавт.,2000]. Родоразрешение через естественные родовые пути не противопоказано (процент инфицирования новорожденных при сравнении с оперативными родами достоверно не различается).

Вопрос о грудном вскармливании новорожденного решают индивидуально в зависимости от клинической формы и тяжести ЦМВИ, состояния родильницы и ребенка. Если ребенок получает грудное молоко, его мать должна быть информирована о возможных путях и механизмах передачи ЦМВ и строго соблюдать правила личной гигиены [Лобзин Ю.В. и соавт.,2000].

Ведение неонатального периода

Лечение новорожденных и детей первого года жизни, инфицированных внутриутробно, является сложной и во многом нерешенной задачей. Как было уже сообщено выше, в настоящее время не существует эффективного и безопасного метода лечения ЦМВИ. Среди химиопрепаратов наиболее эффективным для лечения ЦМВИ является ганцикловир. В США осуществляется многоцентровое исследование ганцикловира в терапии ЦМВИ у новорожденных [Revello M. G., Gerna G., 2002]. Согласно предварительным данным, лечение ганцикловиром позволяет улучшить ближайший прогноз, но пока не известно, снижает ли антивирусная терапия риск отдаленных расстройств слуха и психомоторных нарушений. Однако препарат до настоящего времени не зарегистрирован в Российской Федерации. В настоящее время проводится пассивная иммунизация плода и новорожденного с помощью специфического ЦМВ-гипериммуноглобулина (цитотект). При манифестных формах ЦМВИ цитотект вводят в следующей дозировке: по 2,0 мл на кг веса женщины в сутки через день–на курс 3-5 введений (эта дозировка расценивается как минимальная); по 4,0 мл на кг веса женщины через каждые 3 дня–на 1-й, 5-й, и 9-й дни лечения.

В России применяют комбинированную терапию, когда вместе с иммуноглобулином назначают виферон (рекомбинантный альфа 2-интерферон в свечах). Виферон-1 назначают ректально в дозе 150000 МЕ в свече 2 раза в сутки через 12 часов в течение 5 дней. В последующие 3 недели виферон-1 применяют по 1 свече 2 раза в сутки 3 раза в неделю через день.

Профилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции

Профилактика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции практически невозможна из-за многообразия путей инфицирования и скудной симптоматики [Сидорова И.С. и соавт., 2008; Revello M.G., Gerna G., 2002]. Определенное значение во время беременности имеют гигиенические меры предосторожности, позволяющие снизить риск инфицирования ЦМВ. К ним относят тщательное мытье рук, соблюдение норм личной гигиены, термическую обработку и мытье продуктов.

Серонегативных женщин, планирующих беременность, необходимо информировать о главных источниках инфекции (половое сношение, физический контакт при ежедневном уходе за детьми дома или профессиональном контакте с детьми, выделяющими вирус).

Оптимальный способ предотвращения первичной ЦМВИ во время беременности и ее последствий для ребенка - активная вакцинация. Для этого созданы различные виды вакцин - аттенуированная (ослабленная) живая и вакцина субъединичного гликопротеина В. В настоящее время они проходят клинические испытания.

Внутрибольничное инфицирование новорожденных ЦМВ чаще всего возможно при гемотрансфузии или использовании инфицированного грудного молока. Медицинский персонал, во избежание заражения и передачи инфекции, должен соблюдать все санитарно-гигиенические нормы.

В заключение следует признать, что проблема цитомегаловирусной инфекции у беременных, плода и новорожденных еще далека до своего разрешения. Расширение арсенала используемых и разработка новых средств и методов профилактики и лечения ЦМВИ создадут благоприятные условия для рождения здорового потомства.

17/543 Значение пренатального скрининга на токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию и инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса в случаях задержки внутриутробного развития плода.

Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction.

Yamamoto R., Ishii K., Shimada M., Hayashi S., Hidaka N.J Obstet Gynaecol Res. 2013 Mar; 39(3):653-657
PMID: 23107457

Цель. Целью данного исследования было оценить значимость пренатального скрининга на токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную и герпесвирусную инфекции (инфекции TORCH - комплекса) в случаях синдрома задержки развития плода (СЗРП).

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования были проанализированы данные медицинской документации беременных женщин за 10-летний период. В исследование были включены пациентки с развитием синдрома задержки внутриутробного развития плода (СЗРП), которым во время беременности были проведены скрининговые исследования на TORCH-инфекции. Результаты серологических исследований на TORCH-инфекции сопоставляли с результатами ультразвуковых исследований для оценки врожденных аномалий у плода. При подозрении на внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) исследовали амниотическую жидкость, биоптаты плаценты или мочу плода методом полимеразной цепной реакции для обнаружения ДНК ЦМВ.

У 319 пациенток не было выявлено ни одного случая материнской или внутриутробной инфекции, вызванной возбудителем токсоплазмоза, вирусом краснухи, или вирусом простого герпеса. Однако были диагностированы шесть случаев (1,8%) внутриутробной ЦМВ-инфекции, из которых в двух случаях не было выявлено никаких структурных аномалий развития, кроме СЗРП.

Выводы. Исследование показало, что полный скрининг на все инфекции TORCH-комплекса в период беременности в случаях развития СЗРП представляется нецелесообразным. Несмотря на то, что исследование на ЦМВИ у беременных можно считать оправданным, частота внутриутробной ЦМВ-инфекции, как было установлено, была низкой в случаях развития СЗРП.

18/544 Токсоплазмоз во время беременности: профилактика, диагностика и лечение. Клиническое практическое руководство общества акушеров-гинекологов Канады, 2013

Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment.

Paquet C., Yudin M.H.

J Obstet Gynaecol Can. 2013 Jan; 35(1):78-79.

PMID: 23343802

Данное клиническое практическое руководство, разработанное в 2013 г. комитетом инфекционных заболеваний и утвержденное исполнительным советом общества акушеров-гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC), отражает новые клинические и научные достижения на момент его выхода. Представленные в нем рекомендации не должны рассматриваться как единственно верные, которые следует выполнять в обязательном порядке. Учреждения здравоохранения на местах могут вносить свои коррективы в руководство, при этом такие изменения должны иметь хорошую документированную основу. Представленные рекомендации разработаны на основании указаний целевой группы по профилактическому здравоохранению Канады (Canadian Task Force on Preventive Health Care, CTFPHC). Уровни доказательности и градация рекомендаций приведены в таблице.

Таблица

Уровни доказательности и градация рекомендаций

Качество оценки доказательств*	Классификация рекомендаций**
I. Доказательства получены как минимум из одного рандомизированного клинического исследования (РКИ)	A. Доказательств достаточно для того, чтобы рекомендовать использовать полученные результаты на практике
II-1. Доказательства получены из хорошо спланированных контролируемых нерандомизированных исследований	B. Доказательства слабые, что не позволяет применять результаты на практике
II-2. Доказательства получены из хорошо спланированных когортных (проспективных или ретроспективных) исследований или исследований типа случай-контроль, выполненных более чем одним центром либо исследовательской группой	C. Полученные доказательства спорные и не позволяют разработать рекомендации по применению (или неприменению) полученных результатов в клинической практике
II-3. Доказательства получены путем сравнения времени или места с вмешательством либо без него. Результаты неконтролируемых экспериментов (например, результаты лечения пенициллином в 40-е годы прошлого века)	D. Доказательства слабые, что не дает возможности рекомендовать использовать полученные результаты
III. Мнение уважаемых ученых, основанное на клиническом опыте, результаты описательных исследований или сообщения экспертных комиссий	E. Доказательства достаточно сильные для того чтобы рекомендовать не применять полученные результаты
	L. Доказательства недостаточны (по качеству или количеству), что не позволяет давать какие-либо рекомендации

** Качество оценки доказательств, описанных в данном руководстве, было адаптировано к критериям оценки Целевой группы по профилактическому здравоохранению Канады.*

*** Рекомендации, описанные в данном руководстве, были адаптированы к критериям классификации рекомендаций, разработанным Целевой группой по профилактическому здравоохранению Канады.*

Toxoplasma gondii: основные микробиологические характеристики

Toxoplasma gondii (T. gondii) является облигатным внутриклеточным протозойным паразитом. Она имеет сложный жизненный цикл: бесполое размножение в различных тканях млекопитающих и птиц (вторичные хозяева) и половое размножение в желудочно-кишечном эпителии кошек (первичный хозяин). Кошки в основном заражаются при поедании мяса животных (мышей, птиц), которые содержат цисты *T. gondii*, и редко путем заглатывания ооцист непосредственно из фекалий других кошек [Skariah S.,2010; Elmore S.A., 2010; . Dubey J.P., 2009]. Заболевание у инфицированных кошек, как правило, протекает бессимптомно. Кошки выделяют 1-6 млн. неинфекционных ооцист с фекалиями в течение от 1 до 2 нед. после заражения. Большинство кошек выделяют ооцисты только один раз в своей жизни. В течение от нескольких дней до нескольких недель ооцисты спорулируют и становятся заразными [Elmore S.A., 2010; . Dubey J.P., 2009; Cook A.J., 2000]. Ооцисты сохраняют жизнеспособность в теплых и влажных условиях (сад, песочница, помет) и могут оставаться заразными в течение многих месяцев [Dubey J.P., 2009; Jones J.L., 2001; Jones J.L., 2010]. Ооцисты также выдерживают замораживание на срок до 18 мес., особенно если они не подвергаются действию прямых солнечных лучей [Dubey J.P., 2009].

После заглатывания вторичным хозяином (человек, птица, грызуны, домашние животные) ооцисты освобож-

дают спорозоиты, которые преобразуются в тахизоиты. Тахизоиты выявляются во время острой инфекции и способны проникать в клетки и размножаться. Они широко распространяются и циркулируют от 3 до 10 дней в организме хозяина, а затем превращаются в брадизоиты и формируют кисты в тканях. Эти кисты присутствуют при скрытой инфекции [Skariah S.,2010; Dubey J.P., 2009].

Считается, что, однажды инфицировавшись, человек остается инфицированным на всю жизнь. Если у инфицированного не снижен иммунитет, то инфекция протекает бессимптомно [Dubey J.P., 2008].

Эпидемиология и факторы риска

Токсоплазмоз является третьей ведущей причиной смертности от пищевых инфекций после сальмонеллеза и листериоза [Jones J.L., 2001; Dubey J.P., 2008]. Частота инфицированности значительно варьирует и особо высока (> 50%) в странах, где обычно в пищу употребляют сырое мясо (Франция,54%), в тропических регионах Латинской Америки и в Африке южнее Сахары, где климат благоприятен для выживания ооцист [Cook A.J., 2000; Jones J.L., 2001; Di Carlo P., 2008]. В США 15% женщин детородного возраста (от 15 до 44 лет) инфицированы *T. gondii*, а частота врожденного токсоплазмоза составляет 400-4000 случаев в год [Jones J.L., 2001]. В Канаде было проведено всего лишь несколько серологических исследований у женщин детородного возраста, результаты которых были экстраполированы на популяцию в целом. В итоге выявлено, что от 20 до 40% канадских женщин детородного возраста инфицированы *T. gondii* [Carter A.O.,1986].

Высокая распространенность токсоплазмоза (59,8%) установлена в популяции эскимосов и других северных общинах, которые пьют загрязненную воду и употребляют в пищу сырое или плохо термически обработанное мясо тюленя и диких птиц [Messier V., 2009].

Существуют три основных пути передачи возбудителя [Skariah S., 2010; Elmore S.A., 2010; Jones J.L., 2001]: употребление в пищу сырого или плохо термически обработанного мяса; воздействие ооцист, содержащихся в инфицированных фекалиях кошки; вертикальная передача T. gondii.

Во время беременности наиболее распространенный механизм инфицирования - употребление в пищу сырого или термически плохо обработанного мяса, загрязненной воды, через почву (занятие садоводством без перчаток) или через контакт с кошкой. Переливание крови или трансплантация органов от инфицированного человека также может быть способом передачи токсоплазмоза [Skariah S., 2010; Elmore S.A., 2010; Jones J.L., 2001; Dubey J.P., Jones J.L.,2008].

Данные европейского многоцентрового исследования типа случай-контроль показали, что на употребление в пищу сырого или плохо обработанного мяса приходится от 30 до 63% всех случаев инфицирования *T. gondii* во время беременности. Аналогичные результаты (60%) наблюдаются и в США [Cook A.J.,2000; Jones J., 2003]. Некоторые исследования показали, что хозяева кошек не представляют большой угрозы для инфицирования других людей [Elmore S.A., 2010; Cook A.J.,2000; Dubey J.P., Jones J.L.,2008]. Исследование 24 106 кошек в европейских странах выявило ооцисты *T. gondii* у 0,11% из них [Dubey J.P., Jones J.L.,2008].

Риск заражения от кошек связан с воздействием их фекалий, которые содержат ооцисты. Домашние кошки, которые не охотятся и которых не кормят сырым мясом, вряд ли инфицированы токсоплазмозом [Elmore S.A., 2010; Dubey J.P., 2009; Cook A.J.,2000; Jones J.L., 2010]. Распространенность токсоплазмоза варьирует в зависимости от географического местонахождения беременной; поездки женщин во время беременности в страны/регионы с более высокими показателями распространенности токсоплазмоза повышают риск инфицирования [Cook A.J.,2000; Jones J.L., 2001].

Клинические проявления

У большинства беременных (> 90%) после инфицирования *T. gondii* не отмечается явных признаков и симптомов заболевания и они, как правило, спонтанно выздоравливают. Лишь у небольшой части из них развиваются клинические признаки заболевания [Di Carlo P., 2008; Boyer K.M., 2005; Kravetz J.D.,2005]. Клинические симптомы токсоплазмоза у беременных не являются такими же серьезными, как и у небеременных, и чаще всего напоминают таковые при гриппоподобных заболеваниях (субфебрильная температура тела, общая слабость, увеличение лимфатических узлов). Инкубационный период составляет от 5 до 18 дней после контакта [Jones J., 2003; Boyer K.M., 2005; Kravetz J.D., 2005; Stray-Pedersen B.,1993]. У беременных редко выявляются изменения, связанные с токсоплазмозным хориоретинитом. У беременных с ослабленным иммунитетом острая инфекция или реактивация латентной инфекции, обусловленной *T. gondii*, может привести к развитию тяжелых осложнений: энцефалита, миокардита, пневмонии, гепатита [Skariah S., 2010; Garweg J.G., 2005; Montoya J.G., 2008; Chen K.T., 2005].

Диагностика

Токсоплазмоз может быть диагностирован с помощью серологического тестирования или амниоцентеза либо заподозрен при выявлении аномалий развития в ходе УЗИ (см. ниже раздел "Токсоплазмоз во время беременности").

Серологическое тестирование

Серологическое тестирование часто является первым шагом в диагностике токсоплазмоза. Диагностическая задача - выявить различия между первичной и хронической инфекцией путем обнаружения IgM и IgG. Поскольку результаты тестирования часто сложно интерпретировать, важно проконсультироваться с экспертом в этой области при установлении диагноза токсоплазмоза.

Наличие IgM не может считаться надежным признаком для постановки диагноза острой инфекции токсоплазмоза. Титры IgM растут от 5 дней до нескольких недель после острой инфекции, достигая максимума через 1-2 мес., и снижаются более быстрыми темпами, чем титры IgG. Хотя уровень IgM может снизиться до низких или неопределяе-мых уровней, во многих случаях они способны сохраняться в течение года после острой инфекции. IgG появляются позже, чем IgM, и, как правило, обнаруживаются в первые 1-2 нед. после инфицирования, достигая пика на протяжении 12 нед. - 6 мес. после острой инфек-

ции. Они обнаруживаются в течение года после инфицирования и, как правило, присутствуют на протяжении всей жизни [Stray-Pedersen B., 1993; Liesenfeld O., 1997].

Если тест на IgG и IgM отрицательный, это означает отсутствие инфекции или наличие острого токсоплазмоза в результате совсем недавнего инфицирования [Flori P., 2009]. Если тестирование выявляет IgG при отсутствии IgM, то это указывает на давнюю инфекцию (инфицирование произошло более 1 года назад). Если выявляются как IgG, так и IgM, это указывает либо на недавнюю инфекцию, либо является ложноположительным результатом [Liesenfeld O., 1997].

При подозрении на острую инфекцию рекомендуется выполнить повторное тестирование в период от 2 до 3 нед. [Jones J., 2003; Stray-Pedersen B.,1993]. Повышение уровня титров IgG между тестами в 4 раза указывает на недавнее инфицирование [Montoya J.G., 2002].

Следует отметить, что коммерческие серологические диагностические тесты могут быть ненадежными, т. е. давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Поэтому очень важно, чтобы положительные результаты на наличие антител были подтверждены лабораториями, специализирующимися на диагностике токсоплазмоза [Liesenfeld O., 1997; Flori P., 2009; Montoya J.G.,2002].

Знание того, когда во время беременности произошло заражение, играет важную роль в оценке риска передачи инфекции плоду, определении начала антибактериальной терапии, а также обеспечении соответствующего пренатального консультирования.

Следует использовать дополнительные лабораторные тесты, в том числе определение авидности IgG (степени сродства антител к антигену), с целью определения времени инфицирования [Di Carlo P., 2008; Flori P., 2009]. В большинстве случаев авидность возрастает с низкой до высокой примерно через 5 мес. после инфицирования. Высокая авидность свидетельствует о том, что заражение произошло, по меньшей мере, за 5 мес. до тестирования [Montoya J.G.,2002].

Амниоцентез

При необходимости пациентке следует предложить проведение амниоцентеза (после согласования целесообразности данной процедуры с акушерами и неонатологами) для выявления *T. gondii* в амниотической жидкости методом ПЦР. Чувствительность данного метода составляет 81-90%, специфичность—96-100%. Данная процедура необходима в случае выявления у беременной первичной инфекции и невозможности путем серологического тестирования подтвердить или исключить острое инфицирование, а также если в ходе УЗИ обнаружены признаки, указывающие на наличие токсоплазмоза.

Амниоцентез для выявления *T. gondii* не следует выполнять в сроке менее 18 нед. из-за высокой частоты ложноположительных результатов. Данную процедуру назначают не менее чем через 4 нед. со времени предполагаемого наступления инфицирования беременной [Romand S., 2001].

Забор крови плода (кордоцентез), который ранее был золотым стандартом диагностики внутриутробной инфекции, сегодня более не рассматривается как единственный метод выявления инфекции по причине высокой чувствительности и специфичности ПЦР амниотической жидкости, а также из-за определенного риска для плода [Mon-toya J.G.,2002; Romand S., 2001; Lappalainen M., 2004; Foulon W., 1999].

Токсоплазмоз во время беременности

Передача токсоплазмоза плоду происходит преимущественно у женщин, которые во время беременности инфицируются первично. В некоторых редких случаях имеет место врожденная передача токсоплазмоза при хронической инфекции беременных, когда заболевание активируется по причине ослабленного иммунитета [Garweg J.G., 2005; Montoya J.G., 2008; Liesenfeld O., 1997]. Передача от матери к плоду происходит в период от 1 до 4 мес. После колонизации плаценты тахизоитами. Плацента остается инфицированной в течение всего срока беременности и, следовательно, может выступать резервуаром, из которого жизнеспособные токсоплазмы поступают к плоду на протяжении всей беременности [Dubey J.P., 2009; Stray-Pedersen B.,1993].

Как показывают ранние исследования (проведенные, когда еще лекарства от токсоплазмоза во время беременности не применялись), риск вертикальной передачи инфекции увеличивается со сроком гестациии–наивысший (60-81%) в третьем триместре беременности по сравнению с 6% в первом триместре. Тем не менее, тяжесть заболевания снижается с увеличением гестационного возраста: в первом триместре беременности в результате инфицирования плода может произойти спонтанный аборт или возникают аномалии развития [Chen K.T., 2005; Foulon W., 1999; Dunn D., 1999]. Общий риск врожденной инфекции в результате острого токсоплазмоза беременной при отсутствии лечения колеблется от 20 до 50% [Jones J., 2003; Stray-Pedersen B.,1993; Dunn D., 1999]. Классический врожденный токсоплазмоз характеризуется тетрадой Сэбина, описанной в 1942 г.: хориоретинит, гидроцефалия, внутричерепная кальцификация и судороги [Stray-Pedersen B.,1993]. Такие симптомы, как внутричерепная кальцификация, микроцефалия, гидроцефалия и тяжелая внутриутробная задержка роста, свидетельствуют о внутриутробной инфекции и наличии инфекции у матери [Jones J.L., 2008; Jones J., 2003]. Результатов УЗИ недостаточно для постановки окончательного диагноза токсоплазмоза. Прерывание беременности следует проводить в случае серьезных морфологических поражений плода. В более 90% случаев у новорожденных с врожденным токсоплазмозом не обнаруживаются клинические проявления инфекции [Dunn D., 1999; Brown E.D., 2009]. У новорожденных, не получавших лечение, отмечается значительный риск развития отсроченных последствий, в том числе хориоретинальных заболеваний (до 85% инфицированных детей), неврологических нарушений, а также задержки психомоторного и психического развития. Острая инфекция у матери также может быть причиной внутриутробной смерти [Jones J.L., 2008; Di Carlo P., 2008; Jones J., 2003; Boyer K.M., 2005; Chen K.T., 2005; Brown E.D., 2009]. Многочисленные исследования показали, что раннее лечение оказывает благоприятное действие на новорожденных (даже если указанные осложнения уже возникли, но клинически не очевидны) и влияет на долгосрочные исходы [Di Carlo P., 2008; Boyer K.M., 2005; Brown E.D., 2009].

Лечение

Кокрановский обзор 3332 исследований, опубликованных за последние 30 лет, показал, что пренатальное лечение при наличии сероконверсии (повышенном уровне антител к антигенам *T. gondii*) во время беременности не снижает риск инфицирования, но уменьшает тяжесть врожденного токсоплазмоза. В настоящее время не достаточно данных для подтверждения факта, что лечение матерей, которые сероконвертны во время беременности, предотвращает инфицирование плода [Wallon M., 1999; Peyron F., 1999].

Лекарственная терапия токсоплазмоза преследует 2 цели в зависимости от наличия или отсутствия инфицирования плода. Если инфицирована только беременная, а плод не заражен, для профилактики токсоплазмоза у плода используется спирамицин (для предотвращения распространения микроорганизмов через плаценту от матери к плоду). Спирамицин является макролидным антибиотиком, который концентрируется в плаценте и не быстро в нее проникает, поэтому он не надежен для лечения инфекции у плода [Montoya J.G., 2008]. Его использование направлено на предотвращение вертикальной передачи возбудителя к плоду и показано только до инфицирования плода. Применение спирамицина во время беременности рекомендуется многими исследователями Европы и Северной Америки. Он назначается в дозе 1 г (3 000 000 МЕ) каждые 8 ч [Montoya J.G., 2008]. Спирамицин применяют в течение всего срока беременности, если ПЦР амниотической жидкости показывает отрицательный результат на *T. gondii.*

Если подтверждена инфекция плода или имеются сильные подозрения на ее наличие, для лечения используют пириметамин и сульфадиазин. Пириметамин является антагонистом фолиевой кислоты и действует синергически с сульфаниламидами. Этот препарат не следует применять в первом триместре беременности, поскольку он потенциально тератогенный. Пириметамин вызывает обратимое дозозависимое подавление деления клеток костного мозга и, следовательно, его следует сочетать с фолиевой кислотой [Montoya J.G., 2008]. Сочетанное применение пириметамина и сульфадиазина существенно снижает тяжесть заболевания [McLeod R., 2009].

Профилактика

Скрининг

Рутинное обследование женщин с низким риском токсоплазмоза не рекомендовано. Говоря о целесообразности скрининга, важно принять во внимание его стоимость, факторы риска, возможность проведения соответствующих тестов, относительно низкую заболеваемость острой инфекцией, низкую чувствительность скрининга (ложноположительные результаты серодиагностики) и эффективность лечения во время беременности.

Всеобщий скрининг осуществляется во многих европейских странах, хотя его польза и связанные с ним затраты не оценены должным образом. В большинстве стран (в том числе США и Великобритании) с низкой заболеваемостью токсоплазмозом общий скрининг не рекомендован [Montoya J.G., 2008; Dunn D., 1999; Peyron F., 1999]. Скрининг следует выполнять женщинам с высоким риском заболевания (например, ВИЧ-положительным или с ослабленным иммунитетом) или в случае обнаружения методом УЗИ признаков токсоплазмоза плода (таких как гидроцефалия, внутричерепные кальцификаты, микроцефалия, задержка роста плода, асцит или гепатоспленомегалия) [Montoya J.G., 2008].

В Дании и некоторых штатах США из-за отсутствия должных данных в отношении эффективности лечения токсоплазмоза во время беременности недавно был рекомендован не пренатальный скрининг, а скрининг, основанный на регистрации новорожденных, инфицированных при рождении [Montoya J.G., 2008; Peyron F., 1999]. Эта стратегия позволяет выявить бессимптомных инфицированных детей, но она не направлена на профилактику врожденного токсоплазмоза. В Канаде программы скрининга по выявлению антител к *T. gondii* во время беременности действуют только в некоторых регионах по причине высокой частоты выявления сероположительных женщин в этих регионах [Messier V., 2009].

Рекомендации для беременных по профилактике первичного токсоплазмоза

Несмотря на данные наблюдательных исследований, свидетельствующие о том, что информирование женщин о возможном риске инфицирования в пренатальный период является эффективным в снижении частоты врожденного токсоплазмоза, это не подтверждено рандомизированными контролируемыми испытаниями. Ознакомление с просветительскими материалами, содержащими информацию о профилактике инфицирования *T. gondii* во время беременности, может снизить уровень сероконверсии. Однако эффективность этих мероприятий требует дальнейших исследований с использованием более тщательного дизайна [Stray-Pedersen B., 1993; Gollub E.L.,2008; Carter A.O., 1989; Di Mario S., 2009]. Более эффективно личное общение и предоставление письменных рекомендаций для женщин, которые вряд ли намерены менять свой стиль жизни [Gollub E.L., 2008]. В идеале женщины должны быть осведомлены обо всех мерах профилактики токсоплазмоза до наступления первой беременности (до зачатия):

- Надевать перчатки и тщательно мыть руки и ногти при работе с материалом, потенциально загрязненным фекалиями кошки (песок, земля, садоводство).
- Снижать риск инфицирования от домашних кошек: не держать кошек в помещении; кормить домашних кошек только термически обработанной едой, консервированным или сухим кормом.
- Удалять мусор и фекалии кошки в перчатках каждые 24 ч.
- Кошачий лоток после его очистки и перед его наполнением обрабатывать кипятком в течение 5 мин.
- Употреблять в пищу только хорошо термически обработанное мясо (> 67 ˚С).
- Замораживать мясо до температуры -20˚С (данная температура убивает цисты *T. gondii*).
- Очищать поверхность и посуду, которые контактировали с сырым мясом.
- Не употреблять сырые яйца или сырое молоко.
- Мыть фрукты и овощи перед употреблением.
- Предотвращать перекрестное заражение: тщательно мыть руки и посуду после контакта с сырым мясом или овощами.
- Не пить воду, которая может быть загрязнена ооцистами.

Помнить, что:

- во время копчения или сушки мяса цисты *T. gondii* могут сохраняться;

- в холодильных условиях хранения паразит не гибнет (*T. gondii* сохраняет жизнеспособность после 68 дней при температуре +4 °С);

- приготовление пищи в микроволновой печи не уничтожает паразитов.

Ключевые рекомендации руководства

1. Рутинный всеобщий скрининг не следует выполнять беременным с низким риском токсоплазмоза. Серологический скрининг проводят только беременным группы риска первичной инфекции *T. gondii* (уровень доказательности II-3E).

2. Подозрение на недавнее инфицирование беременной должно быть подтверждено путем лабораторной диагностики токсоплазмоза с помощью серологических тестов, которые следует как можно более точно и правильно интерпретировать (уровень доказательности II-2B).

3. При подозрении на острую инфекцию необходимо повторить серологическое тестирование в пределах 2-3 нед. и, не дожидаясь результатов повторных тестов, незамедлительно назначить лечение спирамицином (уровень доказательности II-2B).

4. Амниоцентез в качестве диагностики *T. gondi*i в амниотической жидкости с помощью ПЦР следует назначить, если: у беременной выявлена первичная инфекция; серологическое тестирование не может подтвердить или исключить острую инфекцию; при наличии аномальных результатов УЗИ (внутричерепная кальцификация, микроцефалия, гидроцефалия, асцит, гепатоспленомегалия или тяжелая внутриутробная задержка роста) (уровень доказательности II-2B).

5. Амниоцентез не с целью идентификации *T. gondii* не назначают в сроке менее 18 нед. Данная диагностика должна быть выполнена не менее чем через 4 нед. после подозрения на острую инфекцию у матери, чтобы снизить вероятность получения ложноотрицательных результатов (уровень доказательности II-2D).

6. Следует заподозрить токсоплазмоз и выполнить скрининг беременных, если данные УЗИ свидетельствуют о возможном наличии TORCH-инфекций (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирус, герпес и пр.), т. е. если диагностированы внутричерепная кальцификация, микроцефалия, гидроцефалия, асцит, гепатоспленомегалия, тяжелая форма задержки внутриутробного развития (уровень доказательности II-2B).

7. Каждый случай подозрения на острое инфицирование токсоплазмозом во время беременности следует обсудить с экспертом в области токсоплазмоза (врачом-инфекционистом) (уровень доказательности III-B).

8. Если инфекция у беременной подтверждена, но неизвестно, инфицирован ли плод, следует назначить спирамицин для профилактики передачи токсоплазмоза через плаценту от матери к плоду (уровень доказательности I-B).

9. Сочетанную терапию пириметамином, сульфадиазином и фолиевой кислотой следует назначать женщинам, у которых подтверждена инфекция плода или риск ее наличия очень высок (как правило, положительный результат ПЦР амниотической жидкости) (уровень доказательности I-B).

10. Лечение токсоплазмоза у иммунокомпетентных беременных с инфекцией *T. gondii* в анамнезе не рекомендовано (уровень доказательности I-E).

11. Беременным с ослабленным иммунитетом или ВИЧ-положительным следует предложить скрининг на токсоплазмоз из-за риска реактивации инфекции и развития токсоплазмозного энцефалита (уровень доказательности I-A).

12. Небеременные женщины, у которых была диагностирована острая инфекция, вызванная *T. gondii*, должны быть проинформированы о необходимости отложить планирование беременности на 6 месяцев. Каждый случай следует рассматривать индивидуально совместно с соответствующим специалистом (уровень доказательности III-B).

13. Информация о профилактике токсоплазмоза должна быть доступной для всех беременных (или планирующих беременность) женщин (уровень доказательности III-C).

ВНИМАНИЕ: НОВИНКИ!

Новый формат тест-систем для диагностики инфекций TORCH-группы

Уникальное сочетание высокого качества и удобства постановки

Суммарное время инкубации:
в тест-системах для выявления IgG - 35 минут
в тест-системах для выявления IgM - 70 минут

Инкубация при комнатной температуре
Унифицированные, готовые к использованию реагенты

НАИМЕНОВАНИЕ	КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР
ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1-G-ЭКСПРЕСС	Н - 1452
ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1,2-G-ЭКСПРЕСС	Н - 1492
ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-1-М-ЭКСПРЕСС	Н - 1472
ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2-G-ЭКСПРЕСС	Н - 1462
ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ-2-М-ЭКСПРЕСС	Н - 1482
ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G-ЭКСПРЕСС	СМ - 1522
ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М-ЭКСПРЕСС	СМ - 1512
ДС-ИФА-АНТИ-ТОКСО-G-ЭКСПРЕСС	СМ - 1532
ДС-ИФА-АНТИ-ТОКСО-М-ЭКСПРЕСС	СМ - 1552
ДС-ИФА-АНТИ-RUBELLA-G-ЭКСПРЕСС	RU - 1582
ДС-ИФА-АНТИ-RUBELLA-М-ЭКСПРЕСС	RU - 1542

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

НАЧАТ ВЫПУСК

Вопросы качества лабораторных исследований

Критерии качества измерений

19/545 Дискордантные результаты измерений уровня свободного и общего простат-специфического антигена для раннего выявления рака предстательной железы.

Discordant performance of assays for free and total prostate-specific antigen in relation to the early detection of prostate cancer.

Blijenberg B.G., Yurdakul G., Van Zelst B.D., Bangma C.H., Wildhagen M.F., Schroder F.H.

BJU Int. 2001 Oct; 88(6):545-550.

PMID: 11678748

Цель. Оценить возможность использования оптимальной пороговой величины для интерпретации результатов определения уровня простат-специфического антигена (ПСА) по результатам сравнительного исследования с использованием пяти современных методов измерения концентраций общего и свободного ПСА.

Материалы и методы. Исследование проводили в двух группах пациентов - с раком предстательной железы (РПЖ) и без клинических симптомов патологии предстательной железы (ПЖ). Сравнивали результаты, полученные в ходе скринингового исследования на рак предстательной железы (уровень ПСА общего (ПСАобщ.) измеряли при помощи иммуноферментного метода Tandem-E, общее число участников–17 334 человека; критерий для показания к биопсии ПЖ–уровень порогового значения ПСА в 3,0 мкг/л, выявленный у 4 464 мужчин) и результаты исследования сывороток от мужчин с уровнем ПСАобщ. 1,0-6,0 мкг/л, у которых были измерены концентрации ПСАобщ. и свободного (ПСАсвоб.) при помощи автоматических анализаторов Immulite, Elecsys и наборов диагностических реагентов Prostatus.

Результаты. В целом, были исследованы 360 образцов сывороток крови от мужчин с раком и от 96 мужчин без симптомов заболевания. Среднее значение уровня ПСАобщ. (но не ПСАсвоб.) в обеих группах пациентов было идентичным. Все методы, применявшиеся при исследовании сывороток в обеих группах, имели статистически значимые отклонения от результатов ИФА-метода Tandem-E для определения уровня ПСАобщ., за исключением результатов, полученных при использовании анализатора Access. Установлена тесная корреляционная связь между всеми методами (коэффициенты корреляции 0,89-0,97). Получены дискордантные результаты исследований при использовании комбинации методов Tandem-E и Prostatus (несовпадение 8%), при обследовании репрезентативной выборки из 315 участников пороговое значение составило 3,0 мкг/л. Еще большая разница в результатах наблюдалась при определении уровня ПСАсвоб. (или ПСАсвоб. и ПСА общ.) - отмечена достоверная разница в показателях на 32% и 36% в обеих группах пациентов (Elecsys против Access).

Заключение. В связи с тем, что повышение уровня ПСА выше пороговых величин рассматривается в качестве показания к биопсии ПЖ, при оценке показателей уровня ПСАобщ. отдельно или в сочетании с уровнем ПСАсвоб. необходимо проявлять осторожность при интерпретации результатов лабораторных исследований из-за дискордантности между результатами анализов на ПСА.

20/546 Варьирование уровня простат-специфического антигена по результатам исследований при помощи 2 различных тестов на платформах: результаты клинического обследования 2304 пациентов, прошедших скрининг по поводу рака простаты.

Variation in prostate specific antigen results from 2 different assay platforms: clinical impact on 2304 patients undergoing prostate cancer screening.

Link R.E., Shariat S.F., Nguyen C.V., Farr A., Weinberg A.D., Morton R.A., Richardson B., Bernard D., Slawin K.M.

J Urol. 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2234-2238

PMID: 15126793

Цель исследования. При решении вопроса о необходимости проведения биопсии предстательной железы урологам приходится сталкиваться с проблемой различий в результатах анализа на простат-специфический антиген (ПСА), получаемых на разных диагностических тест-системах. Значение межплатформенных вариаций для понимания сущности подобных различий недостаточно изучено. Для ответа на этот вопрос авторы данной работы провели кросс-секционное исследование, в котором сравнивали результаты двух наиболее распространенных тестов для определения уровня ПСА, используемых для скрининга с целью выявления рака предстательной железы (РПЖ.

Материалы и методы. Программы скрининга РПЖ получили широкое распространение во многих странах. Так, социальной программой скрининга РПЖ Бэйлорского медицинского колледжа (г. Хьюстон, штат Техас, США) предусмотрено бесплатное обследование жителей Хьюстона на РПЖ. В период с 18 по 23 сентября 2000 года 2 304 пациентам было проведено пальцевое ректальное исследование и параллельно определение уровня ПСА в двух тестах на платформах Hybritech Access (Beckman Coulter, Inc., Chaska, штат Миннесота) и Centaur (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Нью-Йорк). Для сравнения результатов был использован Т-критерий Вилкоксона (парный, для сравнения зависимых выборок).

Результаты. Медианное значение уровня ПСА было низким в тестах обоих производителей (Centaur 0,99 нг/мл и Access 1,09 нг/мл), а результаты исследования одних и тех же образцов, полученные при использовании анализатора Acces, были значительно выше (в 1,23 раза), чем при помощи Centaur ($p < 0,001$). Замороженные образцы сывороток крови от 50 пациентов с концентрацией ПСА более 2,5 нг/мл были повторно проанализированы при помощи

третьего теста (третье поколение Immulite, Diagnostic Products Corp., Лос-Анжелес, Калифорния). Данные, полученные при использовании этого теста, согласовывались с результатами определения в наборе для Centaur и были значительно ниже, чем результаты, полученные в тесте Access ($p < 0,001$). Принимая во внимание, что уровень ПСА 4,0 нг/мл и выше считается пороговым, выявленный уровень ПСА более 2,5 нг/мл у 55 пациентов (19%) из 288, согласно результатам исследования на наборе для Access (но не на наборе для Centaur), должен был рассматриваться в качестве основания для проведения биопсии предстательной железы.

Выводы. При массовом скрининге населения, значения уровня ПСА были существенно выше при определении в диагностической тест-системе для Access, чем при определении в системе для Centaur. Полученные данные являются основой для интерпретации результатов определения уровня ПСА, полученных при помощи двух наиболее часто используемых диагностических тестов.

21/547 Биологическая вариация уровня общего простат-специфического антигена: анализ результатов опубликованных исследований и их значение для клинической практики.

Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice.

Soletormos G., Semjonow A., Sibley P.E., Lamerz R., Petersen P.H., Albrecht W., Bialk P., Gion M., Junker F., Schmid H.P., Van Poppel H.

Clin Chem. 2005 Aug; 51(8):1342-1351

PMID 15961552

Цель данного исследования состояла в том, чтобы определить может ли результат однократного измерения уровня общего простат-специфического антигена (ПСАобщ.) являться достаточным основанием для принятия врачом решения о проведении биопсии предстательной железы и, какое количество серийных измерений общего ПСА является статистически значимым. Результаты определения ПСАобщ. подвержены влиянию компонентов биологической и аналитической вариации. Европейская группа по опухолевым маркерам (European Group on Tumor Markers, EGTM) провела анализ публикаций о влияния биологической вариации на результаты однократного измерения, на среднее значение повторных и серийных измерений уровня ПСАобщ..

Методы. Были проанализированы данные 27 исследований по данной теме, 12 из которых были посвящены оценке влияния биологической вариации на уровень ПСАобщ.

Результаты. У мужчин старше 50 лет при диапазоне уровня ПСА от 0,1 до 20 мкг/л средняя величина биологической вариации ПСА составила 20%. Биологическая вариация означает, что верхний предел референсного диапазона (односторонний 95% доверительный интервал - ДИ) для дисперсии результатов однократных измерений уровня ПСАобщ. составляет около 33%. Верхний предел (95% ДИ) диапазона трех повторных измерений средней концентрации ПСАобщ. в пробе укладывался в 20%, что облегчило принятие решений о проведении биопсии предстательной железы. Для серийных измерений при мониторинге больных раком простаты изменения уровня ПСА должны составлять примерно 50%, чтобы быть значимыми при $p<0,05$.

Заключение. Биологическая вариация уровня ПСАобщ. имеет значение для ранней диагностики опухолевого процесса и мониторинга течения заболевания. Однократные измерения уровня ПСА не могут быть достаточно точными для скрининговых исследований и постановки диагноза. Повторные измерения и вычисление средней концентрации ПСА могут повысить точность определения за счет уменьшения дисперсии. Мониторинг уровня ПСАобщ. необходимо проводить для оценки динамики изменений для данного уровня статистической значимости, либо для альтернативного уровня значимости.

22/548 Многоцентровое клиническое исследование по использованию (-5,-7) про простат-специфического антигена.

A multicenter clinical trial on the use of (-5, -7) pro prostate specific antigen.

Lein M., Semjonow A., Graefen M., Kwiatkowski M., Abramjuk C., Stephan C., Haese A., Chun F., Schnorr D., Loening S.A., Jung K.

J Urol. 2005 Dec; 174(6):2150-2153

PMID: 16280753

Цель. Определение про-форм простат-специфического антигена (проПСА) было предложено, как перспективное направление в диагностике рака предстательной железы (РПЖ). В данном многоцентровом исследовании авторы оценивали диагностическую ценность определения (-5, -7) проПСА.

Материалы и методы. В ретроспективном анализе приняли участие 2055 мужчин белой расы, в том числе 1046 больных РПЖ и 1009 пациентов без каких-либо клинических проявлений заболевания, уровень общего ПСА (ПСАобщ.) которых определялся в диапазоне от 0,28 до 81 нг/мл. Из общего количества участников исследования у 2026 человек определили уровень ПСАобщ. ниже 20 нг/мл, а у 1727 человек - ниже 10 нг/мл, соответственно. Никто из участников исследования не получал лечения по поводу заболеваний предстательной железы (ПЖ), всем пациентам проводили мультифокальную пункционную биопсию ПЖ. 2055 образцов сывороток крови исследовали при помощи анализатора Elecsys 2010 - определяли уровень ПСАобщ., свободного ПСА (ПСАсвоб.) и (-5, -7) проПСА. Для того, чтобы установить зависимость количества верно классифицированных положительных результатов биопсии от количества неверно классифицированных отрицательных результатов анализа на ПСАобщ. во всем диапазоне измерений и в выборке диапазона его измерений, использовали ROC-анализ.

Результаты. В выборке при значениях уровня ПСАобщ. в диапазоне от 2 до 4 нг/мл площади под ROC-кривой для проПСА (0,53) и для соотношения проПСА/ПСАсвоб. (0,59) были не намного больше, чем для ПСАобщ. (0,60) или соотношения ПСАсвоб./ПСАобщ. (0,64). При значениях уровня ПСАобщ. в диапазоне от 4 до 10 нг/мл площадь под ROC-кривой для соотношения проПСА/ПСАсвоб. (0,67) была больше, чем для ПСАобщ. (0,53), но не больше, чем для соотношения ПСАсвоб./ПСАобщ. (0,69). Определение соотношения ПСАсвоб./ПСАобщ. продемонстрировало хорошую дифференцирующую способность в диапазоне измерений уровня ПСАобщ. от 4 до 10 нг/мл.

Выводы. По результатам данного многоцентрового исследования был сделан вывод о том, что определение уровней (-5, -7) проПСА (и соответствующих соотноше-

ний) не может повысить точность диагностики. Необходимо проведение дальнейших исследований с использованием других форм пробелка ПСА (проПСА) или опухоль-ассоциированных белков.

23/549 Разные тест-системы для определения уровня простат-специфического антигена дают разные результаты при исследовании одного и того же образца сыворотки крови: препятствие для установления оптимальных пороговых значений аналита для проведения биопсии предстательной железы.

Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies.

Stephan C., Kramer J., Meyer H.A., Kristiansen G., Ziemer S., Deger S., Lein M., Loening S.A., Jung K.
BJU Int. 2007 Jun; 9 9(6):1427-1431.
PMID: 17355366

Цель. Изучить влияние разных результатов определения уровня общего простат-специфического антигена (ПСАобщ.) и соотношения уровня свободного ПСА (ПСАсвоб.) к уровню ПСАобщ., выраженного в процентах (% ПСАсвоб.), полученных с использованием различных диагностикумов, на точность дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований предстательной железы (ПЖ).

Методы. Анализировали результаты определения уровней общего и свободного ПСА у 596 пациентов (314 человек с раком предстательной железы и 282 человек без клинических симптомов рака), у которых уровень ПСА регистрировался в диапазоне значений 0,5-10 нг/мл. Исследования проводили при помощи наборов реагентов и анализаторов разных производителей: "AxSYM" (Abbott Laboratories, США), "Access" (Beckman Coulter, США) , "Immulite 2000" (Diagnostic Product Corporation (DPC),США) и "Elecsys" 2010 (Roche Diagnostics, Германия); определяли также концентрации ПСАобщ. и связанного (ПСАсвяз.) при помощи анализатора "ADVIA Centaur" (Bayer Corporation, США). На основании полученных результатов исследований проводили ROC-анализ, рассчитывали специфичность анализ-зависимых и фиксированных уровней аналитов и процент скорректированных классифицированных уровней аналитов у пациентов.

Результаты. В то время как площади под ROC-кривыми не отличались во всех исследованиях уровня ПСАобщ., диапазон анализ-специфических уровней при 90% чувствительности составил 2,5-3,1 нг/мл. При использовании фиксированных значений уровня ПСАобщ., равных 2,5 или 4 нг/мл, определяемый уровень имел широкий диапазон чувствительности, со значимыми различиями результатов почти во всех исследованиях, что привело к различному значению классифицированных уровней (концентраций ПСАобщ.) у пациентов. Эти различия были еще более значимыми при использовании фиксированных пороговых значений % свободного ПСА.

Выводы. Современная ситуация с разным уровнем ПСА в одном и том же образце сыворотки крови, в зависимости от используемого теста и его производителя, не позволяет установить оптимальные пороговые значения ПСА и рекомендовать их в качестве основания для проведения биопсии. Для этой цели необходимо проводить гармонизацию значений уровня ПСА, полученных при использовании различных тест-систем.

24/550 Изучение систематической ошибки стандартизации: разные результаты определения уровней общего и свободного простат-специфического антигена, полученные в разных тест-системах, оказывают влияние на показатели выявляемости рака предстательной железы и клинические исходы.

Assay standardization bias: different prostate cancer detection rates and clinical outcomes resulting from different assays for free and total prostate-specific antigen.

Sotelo R.J., Mora K.E., Perez L.H., Novoa J., Carmona O., De Andrade R., Borges R.E.,
Parada D., Loeb S., Catalona W.J.
Urology. 2007 Jun; 69(6):1143-1146
PMID: 17572203

Цель. Существует много различных коммерческих тест-систем для измерения уровня общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА) в образцах сывороток крови. Эти тест-системы могут использоваться в качестве референсных для различных стандартов лаборатории, однако возможна межсерийная вариация результатов исследований. При оценке результатов анализов у пациентов важно учитывать такой показатель как вариабельность результатов исследований при использовании разных внутренних стандартов (рабочих калибраторов) в тест-системах для определения ПСА.

Методы. В проспективном исследовании приняли участие 103 мужчины, обследованные в рамках программы скрининга рака предстательной железы (РПЖ), г. Каракас (Венесуэла). Авторы исследования сравнивали результаты определения уровней общего ПСА (ПСАобщ.) и свободного ПСА (ПСАсвоб.), полученные при помощи двух коммерчески доступных тест-систем. Проведение биопсии предстательной железы (ПЖ) рекомендовали при уровне ПСАобщ. от 3 до 10 нг/мл и/или значении соотношения ПСАсвоб./ПСАобщ., равном 20% и менее. Сравнили чувствительность и специфичность двух различных диагностических тест-систем, рассчитывали индекс конкордантности (коэффициент прогностической достоверности) для оценки влияния межсерийной вариации на своевременность диагностики рака (выявление на ранних стадиях) и клинические исходы.

Результаты. Несмотря на то, что при исследовании уровня ПСАобщ. были получены аналогичные результаты, в одном исследовании выявлен высокий уровень ПСАсвоб. Таким образом, при расчете процентного соотношения уровня ПСАсвоб. к уровню ПСАобщ. (ПСАсвоб./ПСАобщ. ^{x} 100%) обнаружено несовпадение (несходимость) результатов по данным исследований в двух тест-системах, что имело значение при определении показаний к проведению биопсии и влияло на показатели выявляемости рака.

Заключение. Значение соотношения ПСАсвоб./ ПСАобщ., равное или меньше 20% может использоваться в качестве порогового для назначения биопсии, а различия в чувствительности и специфичности тест-систем на ПСА могут быть значимыми для выявления РПЖ на ранних стадиях. Коммерчески доступные тест-системы для определения ПСА и его производных не являются взаимозаменя-

емыми, в связи с чем разные результаты лабораторных исследований могут влиять на клинические исходы. При измерении уровней ПСАсвоб. и ПСАобщ. и врачи, и пациенты, должны быть осведомлены о возможных колебаниях этих показателей (систематических ошибках отклонения результата связанных с использованием стандартов), особенно если полученный результат предполагает принятие важных решений и выбор тактики ведения пациента.

25/551 Внутрииндивидуальная биологическая вариация при патологии: анализ собранных данных и клинически значимые последствия.

Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences.

Ricos C., Iglesias N., Garcia-Lario J.V., Simon M., Cava F., Hernandez A., Perich C., Minchinela J., Alvarez V., Domenech M.V., Jimenez C.V., Biosca C., Tena R.

Ann Clin Biochem. 2007 Jul; 44(Pt 4):343-352.

PMID: 17594781

Количественные характеристики компонентов биологической вариации (BV, БВ) используются для нескольких целей, включая установление референсного значения различий (RCV, РЗР), необходимого для оценки результатов последовательных измерений аналита у одного и того же индивида. Патология может изменить заданное значение у пациентов и, что более важно, вариации от заданного значения. Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы проанализировать опубликованные научные данные о показателях биологической вариации отличающихся от показателей, характерных для здоровых людей. Авторы исследования рассчитали коэффициент внутрииндивидуальной биологической вариации (CVi) для 66 значений при 34 заболеваниях. Сравнивали результаты с коэффициентом CVi, установленным для здоровых людей, и изучали, могут ли данные, полученные при конкретных заболеваниях, быть полезны для применения в клинической практике. Для большинства полученных результатов, значения коэффициента CVi были примерно одного порядка, как в норме, так и при патологии. Таким образом, значения RCV, вычисленные для здоровых испытуемых, могли бы быть рекомендованы при проведении лабораторного мониторинга у больных. Однако для небольшого числа исследований, коэффициент CVi содержания маркеров заболевания отличался от такового у здоровых лиц. Это означает, что использование RCV, вычисленного для CVi здоровых лиц, неприемлемо для мониторинга у пациентов при некоторых заболеваниях. Таким образом, определение RCVs может найти применение в клинической практике для отдельных конкретных заболеваний.

26/552 Стандартизация определения уровня ПСА: пересмотр и опыт калибровки общего и свободного ПСА при помощи теста Access Hybritech компании Beckman Coulter.

Standardization of PSA measures: a reappraisal and an experience with WHO calibration of Beckman Coulter Access Hybritech total and free PSA.

Vignati G., Giovanelli L.

Int J Biol Markers. 2007 Oct-Dec; 22(4):295-301.

PMID: 18161661

Простат-специфический антиген (ПСА)–наиболее часто используемый маркер для выявления заболеваний предстательной железы. Поскольку существуют значительные вариации при использовании тест-систем, не обеспечивающих эквимолярное определение ПСА, был предложен так называемый "стэнфордский" стандарт - соотношение 90:10 (соотношение концентраций связанного ПСА и свободного ПСА); это стало основой для большинства стандартов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) - стандарта ВОЗ 96/670 для общего ПСА и ВОЗ 96/668 для свободного ПСА. Тем не менее, в последних публикациях подчеркивается недостаточная взаимозаменяемость между различными коммерческими тест-системами, заявляемыми как обеспечивающие эквимолярное определение ПСА, и откалиброванными по стандарту ВОЗ. Важно отметить, что результаты исследования уровня ПСА, полученные при калибровке по стандарту ВОЗ, были на 16-20% ниже, чем при калибровке по стандарту Hybritech. Производители, выбравшие для калибровки своих тест-систем стандарт ВОЗ 96/760, ввели отрицательное смещение значений для уровня ПСА по сравнению с тест-системами, откалиброванными по стандарту Hybritech. Это смещение учитывается при клинической оценке результатов, если пороговое значение уровня ПСА составляет 4 нг/мл; тест-системы клинически валидные (достоверные) по стандарту Hybritech, также оцениваются по стандарту ВОЗ. Компания Beckman Coulter недавно предоставила возможность калибровки тестов Access Hybritech для определения общего и свободного ПСА по стандарту ВОЗ, вводя различные уровни пороговых значений. Авторы данного исследования протестировали 200 пациентов на ПСАобщ. и ПСАсвоб. при помощи двух разных серий тест-систем, откалиброванных по обоим стандартам. Было рассчитано соотношение концентраций ПСАсвоб./ПСАобщ. для каждого метода калибровки. Кроме того, оценивали аналитическую чувствительность, а также данные о внутрисерийной и межсерийной вариации. Согласно заявленным требованиям компании-производителя, серии, откалиброванные по стандарту ВОЗ, показали негативное смещение около 25% и, как и ожидалось, не было обнаружено разницы для величины процентного соотношения ПСАсвоб. к ПСАобщ.. Такое же смещение было обнаружено при повторном тестировании образцов по схеме внешней оценки качества института клинической физиологии Национального совета по научным исследованиям в Пизе (Италия). Основываясь на данном опыте, авторы исследования решили придерживаться калибровки по Hybritech, чтобы избежать изменений порогового значения в течение всего периода наблюдения пациента. Более того, авторы работы начали предоставлять информацию клиницистам для приведения полученных результатов в соответствие со стандартами ВОЗ.

27/553 Скрининг на рак предстательной железы: обновление.

Screening for prostate cancer: an update.

Shariat S.F., Scardino P.T., Lilja H.

Can J Urol. 2008 Dec; 15(6):4363-4374.

PMID: 19046489

PMCID: PMC 2742707

Введение тестирования на уровень общего простат-специфического антигена (ПСАобщ.) в образцах сыворотки крови в корне изменило подход к диагностике и мониторингу рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин. В настоящем обзоре внимание акцентировано на некоторых инновационных разработках в области скрининга РПЖ в целом, а также на результатах исследований, проведенных в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна Кеттеринга (Нью-Йорк, США) с использованием авторской программы SPORE. Во-первых, важно понимать, что значительная индивидуальная вариабельность уровня общего ПСА (ПСАобщ.) в сыворотке крови пациентов оказывает влияние на интерпретацию любых единичных результатов. Общая вариация концентрации ПСАобщ. включает и аналитическую вариацию (то есть, преаналитическую обработку исследуемого образца, процесс проведения лабораторного исследования, метрологию и стандартизацию) и биологическую вариацию (то есть, метаболизм, элиминацию почками, лекарственную терапию, физическую и сексуальную деятельность, размер и отсутствие поражений предстательной железы (ПЖ)). Во-вторых, результаты недавних исследований демонстрируют, что никакое однократно выявленное снижение уровня ПСАобщ. не позволяет идентифицировать пациентов-мужчин с высоким риском развития РПЖ от мужчин с низким риском рака или пациентов с клинически "значимым" раком (высокое значение уровня ПСА, большой объем простаты) от пациентов с "незначимым", латентным раком. Наряду с оценкой таких факторов как: возраст, семейный анамнез, этническая принадлежность и результаты пальцевого ректального исследования, определение уровня ПСАобщ. может быть важным дополнением для оценки риска развития рака, что позволит принять правильное решение о необходимости проведения биопсии ПЖ. В-третьих, у тех мужчин, у которых, в конечном итоге, будет обнаружен РПЖ, повышенные уровни ПСАобщ. могут регистрироваться на протяжении нескольких лет или десятилетий до того, как рак будет диагностирован. Такие уровни ПСАобщ. могут свидетельствовать о длительном периоде канцерогенеза РПЖ, в этой связи может возникнуть вопрос о причинной роли РПЖ в повышении концентрации ПСАобщ. и прогрессировании процесса. Анализ крови на ПСАобщ. в возрасте до 50 лет может помочь выявить мужчин с высоким риском РПЖ и рекомендовать проведение активного скрининга РПЖ. В-четвертых, определение уровня ПСАобщ. повышает точность диагностики, особое внимание обращается на специфичность, так как более высокая специфичность приводит к снижению количества биопсий у мужчин без признаков РПЖ. Несмотря на то, что определение скорости нарастания концентрации ПСАобщ. в сыворотке крови, как было показано, улучшает специфичность исследования, его чувствительность остается слишком низкой, чтобы избежать ненужной биопсии простаты у пациента с высоким уровнем ПСАобщ. Кроме того, проспективные скрининговые исследования показали, что скорость прироста ПСАобщ. не представляет большой диагностической ценности отдельно от показателя уровня ПСАобщ. В то же время, определение скорости нарастания ПСАобщ. представляется наиболее ценным после установления диагноза и проведения лечения, но его значение для скрининга и прогноза заболевания еще не доказано. В заключение необходимо отметить, что, несмотря на успехи в определении свободного ПСА, некоторых молекулярных изоформ и человеческой каллекреин-подобной пептидазы 2 (hK2), открывающие перспективу для диагностики, определения стадии, прогноза и мониторинга РПЖ, результаты больших проспективных клинических исследований будут опубликованы позднее, по мере накопления данных.

28/554 Концентрация общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА) после калибровки тестов на ПСА по референсным материалам ВОЗ на 20-25% ниже– анализ результатов обследования 1098 пациентов в четырех центрах.

20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials-analysis of 1098 patients in four centers.

Stephan C., Bangma C., Vignati G., Bartsch G., Lein M. Jung K., Philippe M., Semjonow A., Catalona W.J.
Int J Biol Markers. 2009 Apr-Jun; 24(2):65-69.
PMID: 19634108

Цель. Изучение потенциальных последствий клинической интерпретации результатов анализов при изменении калибровки тестов для определения общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА) по стандартным материалам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Материалы и методы. Сравнивали результаты четырех независимых исследований у 1098 пациентов (с подтвержденным раком предстательной железы (РПЖ) и с подозрением на РПЖ), проведенных с использованием коммерческих тестов, откалиброванных по традиционным стандартам Hybritech для общего и свободного ПСА с результатами этих же тестов, откалиброванных по стандартам ВОЗ для общего ПСА 96/670 (ПСА-ВОЗ) и свободного ПСА 96/668 (своб.ПСА-ВОЗ). Все исследования были проведены с использованием тест-системы Access Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc).

Результаты. Результаты всех исследований показали снижение уровня общего и свободного ПСА на 20-25% в тесте, стандартизированном по ВОЗ. Никаких существенных изменений показателя процентного соотношения свободного ПСА к общему ПСА (ПСАсв./ПСАобщ. $\times$ 100) не было обнаружено. Дальнейшее традиционное использование диагностически значимого порогового уровня ПСА, полученного при калибровке теста по внутреннему стандарту (рабочему калибратору) Hybritech, после перехода на ВОЗ - стандарт ПСА, может привести к увеличению количества пропущенных случаев рака простаты до одной трети.

Выводы. Производители обязаны предоставлять лабораториям достоверную и полную информацию об изменении калибровки и последствиях клинической интерпретации результатов. В лабораторных отчетах о результатах измерений уровня ПСА должны содержаться сведения о производителе тест-системы и используемом калибровочном стандарте, чтобы избежать диагностических ошибок при оценке риска РПЖ.

29/555 Расхождение результатов тестов при определении общего и свободного простат-специфического антигена: решает ли проблему калибровка с использованием референсных материалов ВОЗ?

Discordant total and free prostate-specific antigen (PSA) assays: does calibration with WHO reference materials diminish the problem?

Stephan C., Kopke T., Semjonow A., Lein M., Deger S., Schrader M., Miller K., Jung K.

Chem Lab Med. 2009; 47(11):1325-1331

PMID: 19778292

Тест-зависимая вариация уровня простат-специфического антигена (ПСА) может привести к неправильному трактованию показателей уровня ПСА. В связи с этим возникают сложности с клинической интерпретацией результатов исследования уровня ПСА или процента свободного ПСА (% ПСАсвоб.). В данном обзоре обобщена информация о различиях результатов анализов на общий ПСА и свободный ПСА, полученных на разных тест-системах, а также собраны и проанализированы результаты исследований с использованием нового калибровочного стандарта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Сопоставление результатов анализов при помощи тестов, традиционно калиброванных по стандарту Hybritech для общего и свободного ПСА, и тестов, "стандартизированных" по калибровочному материалу ВОЗ, показало, что уровни ПСА и свободного ПСА в тестах с использованием стандартов ВОЗ примерно на 25% ниже. Для достижения оптимальных показателей чувствительности и специфичности, вместо порогового значения ПСА, равного 4 мкг/л (для традиционно калиброванных тестов), необходимо использовать пороговое значение ПСА, равное 3 или 3,1 мкг/л для тестов, откалиброванных по стандарту ВОЗ. Пороговое значение процента свободного ПСА можно было бы сохранить.

30/556 Простатический специфический антиген (ПСА) в диагностике рака предстательной железы

Зайцев В.Г., Скворцов В.В.

Поликлиника, спецвыпуск "Лаборатория"–2012, С.–55-58

Простатический специфический антиген (ПСА) представляет собой особый протеолитический фермент, синтезирующийся в ткани предстательной железы. Открытие ПСА оказалось растянутым во времени практически на целое десятилетие: он выделялся различными исследователями, как из ткани простаты, так и из семенной жидкости в качестве различных (и с различными названиями) белковых антигенов. В 1979 году ПСА был очищен из ткани простаты и первично охарактеризован, а годом позже он был обнаружен и количественно определен в крови. ПСА синтезируется в клетках предстательной железы и представляет собой особый вид сериновой протеиназы с химотрипсин-подобной активностью. Его систематическое название–калликреин-подобная пептидаза 3. В ткани железы ПСА находится преимущественно в свободном состоянии и секретируется в семенную жидкость. Концентрация ПСА в семенной жидкости чрезвычайно высока и обычно колеблется от 0,3 до 5 г/л. Этот факт используется судебной медициной: тест на наличие ПСА служит для обнаружения семенной жидкости.

Основная биологическая функция ПСА - обеспечение разжижения спермы после эякуляции для высвобождения сперматозоидов. В кровь ПСА попадает лишь в очень небольших количествах: его содержание в сыворотке крови в сотни тысяч раз меньше, чем в сперме. Основная часть ПСА в крови связывается с различными белками, подавляющими его протеолитическую активность. От 55 до 95% ПСА, обнаруживаемого в сыворотке крови иммунохимически, находится в комплексе с α1-антихимотрипсином. Часть ПСА сохраняет свободное состояние. Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом.

Наиболее часто к повышению уровня ПСА приводят воспалительные процессы (простатит, абсцесс), доброкачественная гиперплазия и злокачественные новообразования предстательной железы. Нельзя забывать, что урологические манипуляции, травмирующие предстательную железу, тоже сопровождаются увеличением ПСА. Уровень ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом. Поэтому понятие "допустимой верхней границы нормы" для разных возрастных групп различно. Обладая органоспецифичностью, ПСА не является специфическим опухолевым маркером, чем и объясняется значительное количество ложноположительных заключений при использовании ПСА в качестве теста для скрининга с целью выявления рака. Строго говоря, органоспецифичность ПСА также не абсолютна - исследования последних лет показали, что ПСА может быть обнаружен в эндометрии, ткани молочной железы, женском молоке, в опухолях надпочечника и в ткани опухоли при почечно-клеточном раке. Однако клинического значения экстрапростатическая продукция ПСА не имеет, так как концентрация антигена при этом чрезвычайно мала.

Роль в патологии и диагностическое значение

С момента обнаружения того факта, что ПСА присутствует в плазме (сыворотке) крови этот белок стал исследоваться в качестве возможного диагностического маркера заболеваний простаты, в первую очередь, рака предстательной железы (РПЖ). Соответствующие исследования на протяжении многих лет нередко давали противоречивые результаты. Соответственно, рекомендации по диагностическому использованию ПСА также не являются однозначными. Тем не менее, ПСА может использоваться в качестве онкомаркера при решении любой из четырех основных задач клинической лабораторной диагностики (скрининга, собственно диагностики, мониторинга и прогноза), но его значение в каждом из этих случаев будет существенно отличаться.

ПСА в скрининге РПЖ

Существуют большие разногласия между отдельными врачами и исследователями, медицинскими ассоциациями и обществами, национальными и наднациональными организациями по вопросу: нужно ли проводить обследование широкого круга (или даже всех мужчин) для скрининга РПЖ. Основными являются три точки зрения.

1. Проведение скрининга РПЖ не нужно, так как не способно улучшить показатели излечиваемости и выжива-

емости, и даже вредно, поскольку приводит к большой гипердиагностике (наличие РПЖ предполагается у лиц, не страдающих этим заболеванием). Такой точки зрения, в частности придерживаются эксперты Американского колледжа профилактической медицины.

2. Следует использовать скрининг РПЖ не среди всех мужчин, а только в определенных группах риска (например, у лиц, ближайшие родственники которых болеют РПЖ, или лиц африканского происхождения). В настоящее время эта точка зрения используется как более или менее важная составная часть рекомендаций большинства экспертов и организаций. Например, американская Food and Drug Administration (FDA) рекомендует проводить скрининг РПЖ у мужчин в возрасте 50 лет и старше, а в указанных выше группах высокого риска - начинать скрининг в возрасте 40 - 45 лет.

3. Скрининг РПЖ следует проводить всем мужчинам, начиная с определенного возраста. Подобная точка зрения поддерживается многими, главным образом варьирует возраст, в котором рекомендуется проводить скрининг, и его периодичность. Уже упомянутая FDA для всех мужчин рекомендует для проведения скрининга ежегодное обследование с 50 лет. U.S. Preventive Services Task Force считает скрининг РПЖ рациональным в возрасте от 50 до 75 лет включительно. Американский National Comprehensive Cancer Center рекомендует начинать скрининг РПЖ в 40 лет, а периодичность дальнейших обследований определяется результатами первичных анализов. Проведение скрининга РПЖ у лиц среднего и старшего возраста также рекомендовано и Европейским обществом медицинской онкологии.

В России определение уровня ПСА для ранней диагностики РПЖ было включено в 2008 году в программу дополнительной диспансеризации работающих граждан.

Важно отметить, что практически все рекомендации по проведению скрининга РПЖ указывают, что определение уровня ПСА в сыворотке крови должно сочетаться с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ), поскольку такая комбинация имеет более высокую чувствительность: 93% у этих методов в комбинации против 51% у ПРИ и 78% у теста на ПСА. Большинство экспертов рекомендует использовать в качестве диагностически значимого уровня содержание ПСА 4 нг/мл. Однако даже у лиц с содержанием ПСА от 4 до 10 нг/мл лишь у 3 из 10 человек обнаруживается РПЖ. С другой стороны, среди лиц с содержанием ПСА ниже 4 нг/мл ранние стадии РПЖ обнаруживаются примерно у 13% обследованных, а еще у 2% лиц - РПЖ на поздних стадиях. Поэтому ВОЗ рекомендует уровень 2,5 нг/мл, более того, сейчас идет активная дискуссия о необходимости снижения диагностически значимого уровня даже до 1 нг/мл. Так, в европейском исследовании ERSPC было продемонстрировано, что регулярный скрининг РПЖ с использованием ПСА-теста (граничный уровень 4 нг/ мл) и ПРИ улучшает выживаемость примерно на 20% в сравнении с отсутствием скрининга. В Гетеборгском исследовании, включившем более молодых лиц, чем ERSPC, уровень диагностической значимости был снижен до 2,5-3 нг/мл. Результаты этого исследования показали 40%-ное снижение смертности от РПЖ при регулярном скрининговом обследовании. Тем не менее, следует помнить, что снижение критически значимого уровня содержания ПСА приводит к повышению чувствительности, но к снижению специфичности теста. Это, в свою очередь, повышает риск гипердиагностики. Справедливости ради следует отметить, что в четырех более ранних исследованиях снижение смертности благодаря скринингу РПЖ обнаружено не было. Тем не менее, мета-анализ клинических испытаний показал, что скрининг с использованием ПСА-теста и ПРИ позволяет выявить большее число случаев РПЖ на ранних стадиях (T0-T1).

ПСА в диагностике РПЖ

Использование ограничено из-за низкой специфичности теста. Результаты определения ПСА используются в комплексе с ПРИ и результатами ТРУЗИ для решения вопроса о назначении пациенту диагностической биопсии простаты.

Соответствие стадии заболевания или динамике патологического процесса: строгого соответствия не установлено, уровень ПСА в сыворотке определяет лишь степень вероятности наличия РПЖ. Связь между уровнем ПСА и вероятностью наличия метастазов более выраженная, чем между уровнем ПСА и стадийностью заболевания.

ПСА в мониторинге РПЖ

ПСА-тест может быть использован в мониторинге РПЖ для решения двух различных задач:

1. Наблюдение за развитием заболевания у лиц с медленно растущим РПЖ при очень низком или низком риске рецидивирования заболевания. При содержании ПСА менее 10 нг/мл пациенты находятся на активном наблюдении (контроль ПСА каждые 6 мес., ПРИ - ежегодно). Превышение этого уровня является критерием прогрессирования заболевания и требует принятия решения о назначении лечения.

2. Мониторинг за эффективностью лечения РПЖ (подробно рассмотрен ниже). Кратко говоря, повышение уровня ПСА в ходе или после лечения свидетельствует о неэффективности лечения или рецидиве заболевания (биохимический рецидив РПЖ)

ПСА в мониторинге лечения РПЖ зависит от типа применяемого лечения:

1. После радикальной простатэктомии содержание ПСА в сыворотке крови должно упасть до неопределяемых коммерческими наборами величин. Если ПСА по-прежнему детектируется, это говорит о неудаче оперативного лечения. Если ПСА не определяется, контроль его уровня у пациентов, имевших РПЖ без метастазов, проводится раз в 6 мес. в течение 5 лет, далее - ежегодно. При метастазирующем РПЖ анализ ПСА проводится раз в 3-6 мес. пожизненно. Если в ходе мониторинга ПСА вновь обнаруживается в двух последовательных анализах, это говорит о рецидиве заболевания.

2. В ходе радиотерапии минимально достигнутый уровень ПСА используется в качестве контрольного для последующего мониторинга. Регулярность мониторинга такая же, как указано выше. Если в одной из проб содержание ПСА превышает минимально достигнутый при терапии уровень на 2 нг/мл или более, это указывает на рецидив.

3. При вторичной антиандрогенной терапии (после радиотерапии или после неуспеха хирургического лечения) содержание ПСА используется в мониторинге, но значимость его изолированного применения является темой дискуссии.

ПСА в прогнозе при РПЖ

Было показано, что у лиц с содержанием ПСА не выше 1 нг/мл в возрасте 60 лет вероятность развития к 85 годам метастазирующего РПЖ составляет 0,5%, а фатального РПЖ - 0,2%.

Методы исследования: иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA). Типы методов: в настоящее время доступно более чем 30 вариантов коммерческих наборов реактивов от различных производителей. Все они основаны на иммунохимическом определении ПСА.

Критерии выбора: при выборе метода и конкретного набора реактивов для определения ПСА следует обращать внимание на ряд критериев. Если метод и набор реактивов удовлетворяют указанным критериям, диагностическая значимость результатов теста окажется существенно выше. Можно выделить две группы критериев - абсолютные (обязательные) и относительные (качественные и количественные). При выборе теста для определения ПСА абсолютный критерий один - стандартизация. Метод и набор реактивов должны быть стандартизированы по первичному стандарту, разработанному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Маркировка этого стандарта WHO 96/670 PSA. В документации к набору реактивов обязательно должно быть упоминание о такой стандартизации. Если набор реактивов не был стандартизирован производителем по первичному стандарту WHO 96/670 PSA, использование его не рекомендуется. Результаты такого нестандартизированного теста будут неопределенного качества с более высоким уровнем ложных заключений.

Качественный относительный критерий: наличие необходимой аппаратной платформы в лаборатории. Если не обратить на это внимание, то либо приобретенный набор невозможно будет использовать, либо придется вначале проводить дорогостоящую модернизацию оборудования в лаборатории.

И, наконец, *количественные относительные критерии:* аналитическая чувствительность, воспроизводимость, кросс-платформенное соответствие (для сравнимости результатов с другими лабораториями и с клиническими рекомендациями) и стоимость.

Наиболее распространенными на сегодняшний день в мировой практике являются тесты для использования на платформах Hybritech Access и Siemens ADVIA Centaur.

Популяционное исследование, проведенное в Евросоюзе, показало, что медиана содержания ПСА в сыворотке крови одной и той же группы лиц составляет 0,99 нг/мл при определении набором реактивов для Centaur и 1,09 нг/мл при определении набором реактивов для Access. В одних и тех же образцах набор для Access дает результаты определения в среднем в 1,23 раза выше, чем набор для Centaur. Эти различия следует учитывать при сравнении результатов анализа в различных лабораториях, а также с опубликованными данными.

Комплексное применение методов. Изолированно результаты ПСА-теста могут использоваться только для выявления группы лиц с низкой вероятностью РПЖ и группы лиц с низким риском развития метастазирующего или летального РПЖ.

Важно отметить, что практически все рекомендации по проведению скрининга РПЖ указывают, что определение уровня ПСА в сыворотке крови должно сочетаться с пальцевым ректальным исследованием (ПРИ), поскольку такая комбинация имеет более высокую чувствительность: 93% у этих методов в комбинации против 51% у ПРИ и 78% у теста на ПСА.

Вид результата. Количественный (концентрация ПСА в сыворотке крови). Единица измерения мкг/л или нг/мл.

Факторы, влияющие на результат. Непатологическими причинами повышенного содержания ПСА в сыворотке крови, помимо РПЖ, могут быть: индивидуально больший объем простаты у пациента, эякуляция (повышение сохраняется до 48 часов), пальцевое ректальное исследование или массаж простаты у врача (повышение сохраняется до 7 суток), поездка на велосипеде, мотоцикле или скутере (повышение сохраняется до 7 суток). Патологические причины повышения уровня ПСА (кроме рака простаты): простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Ожирение может вызывать снижение содержания ПСА в сыворотке крови.

Биоматериал для исследования и особенности преаналитического этапа. В качестве биоматериала для исследования может использоваться сыворотка (но не плазма!) крови. Необходимый объем образца зависит от выбора метода оценки ПСА и от того, какой коммерческого набора реактивов используется.

Преаналитические условия и биоматериал для исследования. При проведении определения ПСА:

1. Рекомендуется исключить в течение 48 часов до сдачи анализа употребление алкоголя и кофе. Другие ограничения в режиме питания не требуются. Брать кровь натощак не обязательно.

2. Пациенту в течение не менее чем 2-х суток до сдачи крови следует избегать половых контактов и интенсивных физических нагрузок. Также следует воздерживаться от поездок на велосипеде, мотоцикле или скутере (в течение недели до сдачи анализа) и занятия такими видами спорта, как гребля. После пальцевого ректального исследования также должно пройти не менее 7 дней до сдачи крови на анализ.

3. Биологический образец - сыворотка крови. Кровь рекомендуется брать из вены.

4. Сыворотка должна быть отделена от клеточных фракций крови не более чем через 2 часа после сбора крови. Если проведение анализа планируется в течение не более чем 48 часов после сбора крови, сыворотка должна храниться в холодильнике (+ 4 ˚С). Для более длительного хранения образец сыворотки должен быть заморожен и храниться при температуре не выше, чем - 18 ˚С. Повторное замораживание-оттаивание не допускается. Допустимо хранение, как в пластиковой, так и в стеклянной посуде. Если образец сыворотки мутный, опалесцирующий или содержит видимые глазом частицы осадка, его следует отцентрифугировать перед анализом.

Первичное тестирование на ПСА при скрининге рака простаты проводится в 40 лет. Если уровень ПСА не превышает 1 нг/мл, следующее обследование проводится в 45 лет.

Показания к назначению и использование в диагностических схемах. Определение ПСА рекомендовано в качестве маркера РПЖ у мужчин:

1. Для скрининга РПЖ: первое определение рекомендуется в возрасте 40 лет всем мужчинам. В зависимости от полученного результата дальнейшие действия предпринимаются в соответствии со схемой, описанной далее. Первичное тестирование на ПСА при скрининге рака

простаты проводится в 40 лет. Если уровень ПСА не превышает 1 нг/мл, следующее обследование проводится в 45 лет. Если содержание ПСА выше 1 нг/мл - следующее обследование проводится через год. Если содержание ПСА выше 2,5 нг/мл - принимается решение о необходимости диагностической биопсии.

Скрининг может быть начат в любом возрасте от 40 до 75 лет включительно. У лиц старше 75 лет скрининг не рекомендован, так как не приводит к улучшению клинического исхода и увеличению срока жизни пациента.

2. Для оценки необходимости проведения диагностической биопсии при подозрении на наличие РПЖ: при положительном или сомнительном результате пальцевого ректального исследования.

3. Для дифференцировки вероятности рецидивирования заболевания у пациентов с РПЖ: всем лицам с установленным диагнозом РПЖ.

4. Для мониторинга течения РПЖ и выявления прогрессирования заболевания: всем лицам с установленным диагнозом РПЖ, находящимся на активном наблюдении (заболевание с низким и очень низким риском рецидивирования).

5. Для контроля эффективности лечения и выявления возникновения рецидива РПЖ: всем лицам с установленным раком в ходе и после окончания лечения.

6. Для оценки риска развития фатального или метастазирующего РПЖ в будущем у здоровых лиц: мужчинам в возрасте 60 лет, не имеющим РПЖ на текущий момент или в анамнезе.

Представление и интерпретация результатов. Результаты теста выражаются в абсолютном содержании ПСА в сыворотке крови. Рекомендуемая для использования единица измерения - нг/мл или мкг/л. Рекомендации различных экспертов и организаций по диагностически значимому уровню существенно отличаются (от 1 до 4 нг/мл) и могут зависеть от поставленной диагностической задачи. ВОЗ рекомендует в качестве критически значимой величины использовать 2,5 нг/мл.

Существует несколько уровней содержания ПСА, имеющих диагностическое значение:

1. Для скрининга РПЖ: содержание ПСА выше 10 нг/мл - высокий риск наличия заболевания; 4-10 нг/мл - средний риск;. 2,5-4 нг/мл - низкий риск; не более 2,5 нг/мл - незначительный риск наличия заболевания.

2. Для оценки необходимости проведения диагностической биопсии при подозрении на наличие РПЖ: содержание ПСА выше 10 нг/мл–биопсия обязательна; 4-10 нг/мл–назначение биопсии является предпочтительным выбором, однако для окончательного решения о её назначении может дополнительно проводиться определение свободного ПСА;. 2,5-4 нг/мл–решение о биопсии принимается с учетом дополнительных факторов; не более 2,5 нг/мл–биопсия не показана.

3. Для дифференцировки вероятности рецидивирования заболевания у пациентов с РПЖ: содержание ПСА менее 10 нг/мл–очень низкий или низкий риск; 10-20 нг/мл - промежуточный риск; выше 20 нг/ мл–высокий риск.

4. Для мониторинга течения РПЖ и выявления прогрессирования заболевания при активном наблюдении: содержание ПСА выше 10 нг/мл, удвоение содержания ПСА в течение менее чем 3 лет или нарастание содержания на 0,35 нг/мл в год говорят о прогрессировании заболевания, требующего перехода к лечению.

5. Для контроля эффективности лечения и выявления возникновения рецидива РПЖ: после радикальной простатэктомии - отсутствие падения содержания ПСА до недетектируемого уровня говорит о неполном удалении опухоли, а обнаружение ПСА в двух последовательных образцах - о рецидиве рака; в ходе и после радиотерапии - повышение содержания ПСА на 2 нг/мл или более от минимально достигнутого при терапии уровня говорит о рецидиве рака.

6. Для оценки риска развития фатального или метастазирующего РПЖ в будущем у здоровых лиц: содержание ПСА не выше 1 нг/мл в возрасте 60 лет - чрезвычайно низкий риск развития метастазирующего или фатального РПЖ к возрасту 85 лет.

Литература

1. Andriole G.L., Crawford ED, Grubb R.L., et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009; 360: 1310-1319.

2. Djulbegovic M., Beyth R.J., Neuberger M.M., Stoffs T.L., Vieweg J., Djulbegovic B., Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010; 341: c4543.

3. Hugosson J., Carlsoon S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pihl C.-G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncology 2010; 11(8): 725-732.

4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer v.3.2010.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection v.2.2010.

6. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009: 360: 1320-1328.

7. Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: The Washington University experience. Cancer 1997; 80 (9): 1853-1856.

8. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. New Engl J Med 2004; 350 (22): 2239-2246.

9. Vickers A.J., Cronin A.M., Bjork T., Manjer J., Nilsson P.M., Dahlin A., Bjartell A., Scardino P.T., Ulmert D., Lilja H. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. BMJ 2010; 341: c4521.

31/557 Биологическая вариация и референтное различие значений при определении содержания онкологических маркеров CA 19-9, РЭА и АФП в сыворотке крови здоровых людей.
Biological variation and reference change values of CA 19-9, CEA, AFP in serum of healthy individuals.
Erden G., Barazi A.O., Tezcan G., Yildirimkaya M.M.
Scand J Clin Lab Invest. 2008; 68(3): 212-218
PMID: 17926198

Цель. Определение опухолевых маркеров (онкомаркеров) широко используется для клинической диагностики и мониторинга лечения онкологических заболеваний. При оценке результатов лабораторных исследований на онкомаркеры необходимо учитывать основные источники их вариации - преаналитические, общие (систематические) и случайные аналитические погрешности (коэффициент аналитической межсерийной вариации, CVa), а также внутрииндивидуальную биологическую вариацию. На сегодняшний день существует не так много исследований, касающихся оценки биологических вариаций и референтных различий значения (reference change values-RCV) содержания этих аналитов. Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить: (I) коэффициенты внутри-и межиндивидуальной биологической вариации (CV(i) и CV(g)) для уровня онкомаркера CA 19-9, раково-эмбрионального антигена (РЭА), и альфа-фетопротеина (АФП) в группе здоровых лиц; (II) значения изменений результатов последовательных измерений для каждого маркера, и (III) индексы индивидуальности аналитов.

Материалы и методы. Группа обследуемых была сформирована из 49 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет (25 мужчин и 24 женщины). От каждого обследуемого с 14-дневным интервалом получали по четыре образца сывороток крови, по одному на каждый аналит. Каждый образец сыворотки от одного человека исследовали в дубликатах. Уровни CA 19-9, РЭА, АФП определяли на хемилюминисцентном анализаторе (Architect i2000; Abbott, США). Коэффициенты внутрииндивидуальной (CV(i)) и межиндивидуальной (CV(g)) биологических вариаций рассчитывали на основании результатов исследования образцов. Также рассчитывали коэффициент критической разницы (или референтное различие значений, RCV).

Результаты. Коэффициенты внутрииндивидуальной/межиндивидуальной биологических вариаций (CV) для CA 19-9, РЭА и АФП составили 27,2/64,24; 30,87/37,14 и 26,67/43,65%, соответственно. Референтное различие значений (RCV) составило для CA 19-9, РЭА, АФП–64,71, 72,57 и 62,62%, соответственно (Z = 1,65 для однонаправленных изменений, $p<0,05$).

Выводы. Параметр внутрииндивидуальной биологической вариации имеет практическое значение для оценки различий между значениями двух последовательных измерений аналитов, поэтому должен быть включен в критерии оценки диагностической значимости определения уровня онкомаркеров в сыворотке крови.

32/558 Внутрииндивидуальная вариация уровня тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона у пролеченных пациентов с гипотиреозом: мониторинг заместительной терапии.
Intra-individual variation of thyroxin, triiodothyronine, and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy.
Browning M.C., Bennet W.M., Kirkaldy A.J., Jung R.T.
Clin Chem. 1988 Apr; 34(4):696-699.
PMID: 3359603

В исследовании определяли уровень общего тироксина (Т4общ.), свободного тироксина (Т4своб.), общего трийодтиронина (Т3общ.), свободного трийодтиронина (Т3своб.) и тиреотропного гормона (ТТГ) в образцах сывороток крови 12 пациентов с подтвержденным диагнозом первичного гипотиреоза до начала лечения и через 1, 2, 4, 6 и 8 ч после приема предписанной дозы препарата тироксина. Через 2,4 и 6 ч после приема препарата средние значения уровней Т4общ. и Т4своб., а также значения уровня Т4своб. через 8 ч. достоверно ($p<0,05$) превышали первоначальный (исходный) уровень, установленный до приема препарата. Никаких значимых изменений не было обнаружено при определении уровней Т3общ., Т3своб. и ТТГ. Средние значения внутрииндивидуальных коэффициентов вариации (CVs) за весь период исследования составили: для Т4общ.- 4,9%, Т4своб. -5,7%, Т3общ.- 8,7%, Т3своб.- 8,7% и ТТГ - 20,2%. У отдельных пациентов обнаружено небольшое, но предсказуемое изменение уровней Т4общ. и Т4своб. Изменения уровней Т3общ. и Т3своб. были значительными, но случайными. Колебания уровней ТТГ были значительными, но у всех пациентов коэффициенты вариации для определяемых концентраций были приблизительно одинаковы. По результатам исследования было сделано заключение, что строгое соблюдение сроков забора и исследования образцов сывороток крови после приема лекарственного препарата, скорее всего, не обязательно.

33/559 Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита.
Цвиренко С.В., Кияев А.В., Боярский С.Н., Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю.,Королева Н.П.
Проблемы эндокринологии 2008.-N 4.-С.-14-17.

Целью настоящего исследования явились определение референтных значений тиреотропного гормона (ТТГ) в репрезентативной выборке здоровых подростков, а также установление распространенности субклинических нарушений функции щитовидной железы (ЩЗ) в регионе йодного дефицита (медиана йодурии - 53 мкг/л). Проведено комплексное обследование, включающее УЗИ ЩЗ, определение уровня ТТГ и аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), 1179 детей (637 девочек и 542 мальчиков) в возрасте 13-16 лет в 23 населенных пунктах Свердловской области. С учетом критериев, рекомендованных для определения референтных интервалов тиреоидных гормонов, была сформирована выборка из 561 подростка (271 мальчик и 290 девочек). Верхний предел ТТГ для мальчиков составил 5,2 мМЕ/л, для девочек - 4,7 мМЕ/л. Таким образом, установленные референтные значения ТТГ свидетельствуют о нецелесообразности снижения его верхнего предела в существующих условиях недостаточного потребления йода, распространенность субклинического гипотиреоза у подростков превалирует над частотой субклинического тиреотоксикоза.

34/560 Возрастная динамика и референсные интервалы тиреоидных гормонов и кортизола у здоровых школьников.

Маянский Н.А., Родионова Т.В., Ботвиньева В.В., Балабанов А.С., Намазова-Баранова Л.С.,Карапетян Э.Э.

Вопросы диагностики в педиатрии -2009.- N 4.- С.24-27.

Лабораторные исследования уровня тиреоидных гормонов и кортизола широко применяются в педиатрической практике для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и надпочечников. Для правильной интерпретации результатов лабораторных анализов необходимо использовать точные референсные интервалы ("нормы"), которые могут варьировать в зависимости от пола и возраста ребенка. В работе представлены результаты исследования уровня тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина и кортизола в 465 образцах сыворотки крови здоровых школьников в возрасте 6-17 лет, выполненного на автоматическом анализаторе Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, США). Установлено, что возраст значимо влиял на все исследованные показатели. Уровень тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и свободного тироксина с возрастом понижается, а кортизола - возрастает. Половые различия характеризовались тем, что у мальчиков старше 11 лет средняя концентрация тиреотропного гормона и свободного трийодтиронина была выше, чем у девочек, а свободного тироксина - выше у девочек 11-14 лет по сравнению со сверстниками-мальчиками. Половых различий в уровне кортизола в обследованных возрастных группах детей не отмечено. Выявленные половозрастные особенности содержания гормонов у детей следует учитывать при определении их референсных значений и трактовке результатов лабораторных анализов. Разработанные нами референсные интервалы будут полезны для пользователей аналогичной аналитической платформы, а также послужат ориентиром для других лабораторий при разработке собственных педиатрических референсных интервалов.

35/561 Референтный интервал уровня тиреотропного гормона у китайского населения Гонконга.

The reference interval of thyroid-stimulating hormone in Hong Kong Chinese.

Chan A.O., Iu Y.P., Shek C.C.

J Clin Pathol. 2011 May; 64(5):433-436

PMID: 21422036

Определение верхней границы референтного интервала тиреотропного гормона (ТТГ) имеет значение для выявления у пациентов субклинического гипотиреоза, повышенного риска прогрессирования гипотиреоза от субклинического до явного и неблагоприятных последствий сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, отсутствует единая точка зрения на величину абсолютного значения этого показателя, и недостаточно данных об этом показателе у взрослых китайцев (в том числе у небеременных женщин).

Методы. В исследовании приняли участие здоровые взрослые китайцы (проживающие на территории Гонконга), не принимавшие лекарственные препараты, ответившие на вопросы анкеты о состоянии здоровья. Образцы сывороток крови участников исследования были протестированы на уровень ТТГ, свободного тироксина (Т4св.), антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО). После исключения из исследования пациентов, у которых обнаружены тиреоидные аутоантитела, результаты измерений уровня ТТГ были логарифмированы, и референтные пределы были определены как среднее ± 1,96SD. Также были рассчитаны 2,5 и 97,5 перцентили для уровня Т4св.

Результаты. В данном исследовании были проанализированы образцы сывороток крови от 212 пациентов. В 51 случае определены анти-ТГ, в 31 случае - анти -ТПО, и в 27 случаях - антитела к обоим маркерам. Ниже, после исключения серопозитивных результатов на антитиреоидные антитела, приведены следующие интервалы: для ТТГ- 0,68-3,70 мМЕ /л; для Т4 - 13,5-21,3 пмоль/л (для мужчин) и 12,6-19,7 пмоль/л (для женщин). Включение в расчет результатов лабораторных исследований от пациентов с наличием тиреоидных аутоантител лишь минимально изменило референтные интервалы для уровня этих гормонов.

Заключение. Авторы данной работы рассчитали референтный интервал уровня ТТГ для местной популяции китайцев; результаты проведенного исследования показали также, что исключению из референтной популяции пациентов с наличием тиреоидных аутоантител не следует придавать большое значение. Кроме того, международные организации должны рекомендовать рассмотреть возможность использования перцентиль-эквивалентных пределов вместо абсолютных пороговых значений (cut-off) ТТГ при классификации различных типов дисфункции щитовидной железы.

36/562 Возрастные референсные интервалы тиреоидных гормонов и ТТГ у детей и подростков.

Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population.

Chaler E.A., Fiorenzano R., Chilelli C., Llinares V., Areny G., Herzovich V., Maceiras M., Lazzati J.M., Mendioroz M., Rivarola M.A., Belgorosky A.

Clin Chem Lab Med. 2012 Apr 19; 50(5):885-890

PMID: 22628332

Введение. Для подтверждения достоверности результатов анализа и стандартизации диагностических методов и выборок населения (количества участников исследования) очень важно использовать точные референсные интервалы. Кроме того, определение показателей "неопределенность измерений" (U) и "референсное различие значений" (RCV) находит широкое практическое применение в клинической химии.

Методы. Используя доступную информацию из базы данных лаборатории (на 29901 человек), авторы исследования проводили первоначальный отбор необходимого материала путем исключения из исследования пациентов с наличием патологии (на основании результатов анализов или клинических признаков). В исследовании использовали данные оставшихся 7581 человека в возрасте от 0 до 20 лет (53,87% из них - девочки). Обследуемые были разделены на 9 возрастных групп; для оценки распределения использовали перцентили (2,5-й, 50-й и 97,5-й) содержания в сыворотке тиреотропина (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и свободного тироксина (Т4св.), а также по-

казатели неопределенности измерения и значения референсного изменения для всех тестов.

Результаты. У младенцев содержание Т4 и Т4св. было выше, чем у лиц старших возрастных групп. Анализ данных показал, что 95-й перцентиль уровня Т4 в сыворотке крови, используемый в диагностике гипертиреоза, составил 142,9 нмоль/л у 20-летних юношей и 230,4 нмоль/л в младшей возрастной группе; 95-й перцентиль содержания Т3 в сыворотке крови в этих группах составил 2,6 и 3,5 нмоль/л, соответственно, тогда как референсные значения Т4св., соответствующие 2,5-й перцентилю, используемые для диагностики гипотиреоза, составили 9,6 и 13,0 пмоль/л, соответственно. По результатам исследования 97,5-й перцентиль для уровня ТТГ показал меньшую зависимость от возраста, и составил 4,38 - 4,88 мМЕ/л. Показатель неопределенности измерений в четырех тестах составил примерно 20%, что отражает простую и комплексную погрешность, правильность, аналитическую и функциональную чувствительность. Референсное различие значений для уровня ТТГ (58,6%) было выше, чем для тиреоидных гормонов (28,3-34,7), что вероятно, связано с высокой биологической вариацией данного гормона.

Заключение. В исследовании были определены референсные интервалы для ТТГ и тиреоидных гормонов, а также оценены неопределенность результата измерения (для оценки достоверности измерения) и референсное различие значений, чтобы информировать пользователей о возможных клинически значимых изменениях лабораторных показателей.

Влияние факторов биологической вариации на результаты лабораторных анализов

37/563 Влияние ожирения на уровень ПСА при проведении скрининга на рак предстательной железы.

Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening.
Larre S., Azzouzi A.R., Cancel-Tassin G., Cormier L., Villette J.M., Hoffmann P., Drelon I., Baschet F., Mangin P., Cussenot O.
Prog Urol. 2007 Jun; 17(4):815-818
PMID: 17633992

Цель. Известно, что ожирение ассоциируется с изменением уровня андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови, которое может привести к нарушению метаболизма предстательной железы. Целью настоящего исследования было изучение возможной взаимосвязи между уровнем простат-специфического антигена (ПСА) и степенью ожирения у мужчин, проходивших скрининговое обследование на рак предстательной железы (РПЖ), для того чтобы определить, нужно ли проводить коррекцию концентрации ПСА перед проведением биопсии.

Материалы. В настоящем исследовании были проанализированы доступные данные скринингового обследования 541 мужчины одного из регионов Франции об уровне ПСА и показателях индекса массы тела (ИМТ). Всех пациентов разделили на 4 группы в зависимости от ИМТ: нормальная (ИМТ<25), с превышением веса (ИМТ 25-30), I степень ожирения (ИМТ 30-35), II + III степень ожирения (ИМТ $\geq$ 35). Сравнивали уровень ПСА в этих различных группах, исследовали взаимосвязь между ИМТ и концентрацией ПСА в сыворотках крови.

Результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что средняя концентрация ПСА в каждой из 4 групп снижалась обратно пропорционально величине ИМТ и составила 3,7; 3,0; 2,6 и 1,5 соответственно. Между всеми группами определялась достоверная разница (p=0,03). Корреляция между ИМТ и значением ПСА также была достоверна (r=0,1; p=0,01).

Выводы. На основании полученных данных авторы предлагают ввести коррекцию концентрации ПСА у мужчин с ожирением перед проведением диагностической биопсии предстательной железы.

38/564 Показатель индекса массы тела влияет на уровень простат-специфического антигена у мужчин моложе 60 лет.

Body mass index influences prostate-specific antigen in men younger than 60 years of age.
Kim Y.J., Han B.K., Hong S.K., Byun S.S., Kim W.J., Lee S.E.
Int J Urol. 2007 Nov; 14(11):1009-1012
PMID: 17956528

Цель. Известно несколько факторов оказывающих влияние на уровень простат-специфического антигена (ПСА). Корейскими учеными было высказано предположение о наличии взаимосвязи между концентрацией ПСА и индексом массы тела (ИМТ), однако этот вопрос до сих пор остается дискуссионным. Целью данного исследования было оценить уровень ПСА в сыворотке крови мужчин в зависимости от ИМТ и возраста.

Методы. Авторы исследования проанализировали взаимосвязь между ИМТ и уровнем ПСА в группе 8640 корейских мужчин (в возрасте 40-79 лет), не имеющих рака предстательной железы (РПЖ), которые проходили комплексное обследование для оценки общего состояния здоровья. Все мужчины, включенные в исследование, были разбиты на группы с учетом возраста с интервалом в 10 лет. Вес пациентов оценивали в соответствии с новыми критериями, определенными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для Азиатско-Тихоокеанского региона по ИМТ, согласно которым вес определяли как "нормальный" при ИМТ < 22,9, избыточный вес (ИМТ 23,0-24,9), ожирение (ИМТ 25,0-29,9), и чрезмерное ожирение (ИМТ $\geq$ 30). Проводили оценку показателей уровня ПСА в зависимости от возраста и ИМТ пациентов.

Результаты. Отмечено снижение концентрации ПСА в сыворотках крови с увеличением ИМТ (p<0,001). Однако было обнаружено, что обратно пропорциональная зависимость между уровнем ПСА и ИМТ была статистически значима только среди мужчин в возрастной группе 40-59 лет (p<0,05, соответственно). У мужчин возрастной группы 60-79 лет значимой корреляционной взаимосвязи ИМТ с уровнем ПСА не выявлено (p>0,05, соответственно).

Выводы. Настоящее исследование показало, что уровень ПСА снижается с увеличением ИМТ только у мужчин моложе 60 лет. Для определения целесообразности проведения биопсии предстательной железы (как части методики выявления рака на ранних стадиях), ожирение следует рассматривать как фактор, связанный со снижением уровня ПСА у мужчин моложе 60 лет при пограничных значениях уровня ПСА.

39/565 Демографические, поведенческие, психологические и диетические факторы коррелируют с результатами скрининга рака у афроамериканцев.

Demographic, behavioral, psychosocial, and dietary correlates of cancer screening in African Americans.
Satia J.A., Galanko J.A.
J Health Care Poor Underserved. 2007 Nov; 18(4):146-164
PMID: 18065857

Авторы исследования изучали влияние демографических, поведенческих, психологических и диетических факторов на риск развития рака предстательной железы (РПЖ), молочной железы (РМЖ) и колоректального рака (КРР) в выборке афроамериканской популяции (n= 405), проживающей в Северной Каролине, США.

Методы. Кросс-секционное исследование с использованием модели линейной регрессии.

Результаты. В течение двух лет, предшествовавших данному исследованию, 78% мужчин прошли скрининговое обследование на наличие патологии предстательной железы (ПСА-тест) и 81% женщин прошли скрининг на РМЖ (маммография). Показатели охвата скринингом на КРР были значительно ниже (48% женщин, 31% мужчин за предыдущие десять лет). Выявлена взаимосвязь таких факторов как пожилой возраст, наличие высшего образования, брачное состояние, религиозные убеждения и вероисповедание, особенности образа жизни и питания с риском развития РПЖ и РМЖ по результатам исследования уровня ПСА и данным маммографии. Была установлена корреляция между курением, ожирением и чрезмерным употреблением в пищу рафинированных продуктов и уровнем ПСА в сыворотке крови, а также между наличием или указанием на рак в семейном или личном анамнезе и результатами скрининга на КРР. Также было установлено, что пищевые факторы связаны с возникновением всех форм рака; в качестве профилактики рекомендовано снижение потребления животных жиров и увеличение потребления овощей и фруктов ($p<0,05$).

Выводы. Скрининговая программа по изучению влияния различных факторов на риск развития рака являлась комплексной, многокомпонентной, но оказалась слишком затратной для включения в национальный проект. Знание взаимосвязей, установленных в ходе исследования, может быть использовано для выбора наиболее эффективных методов скрининга рака у лиц афроамериканской расы.

40/566 Масса тела и уровень простат-специфического антигена: обзор результатов исследования здоровья мужчин г. Флинт (шт. Мичиган, США).

Body composition and serum prostate-specific antigen: review and findings from Flint Men's Health Study.
Beebe-Dimmer J.L., Faerber G.J., Morgenstern H., Werny D., Wojno K., Halstead-Nussloch B., Cooney K.A.
Urology. 2008 Apr; 71(4):554-560
PMID: 18308373
PMCID: PMC2329814

Недавние исследования показали, что низкий уровень простат–специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови связан с ожирением, что возможно, влияет на решение о проведении биопсии предстательной железы (ПЖ) и отчасти объясняет потенциальное ухудшение прогноза среди тучных мужчин. У мужчин афроамериканской популяции регистрируются наибольшие показатели заболеваемости раком ПЖ и смертности от этой болезни, что делает выявление рака на ранней стадии приоритетным в данной группе. Авторы исследования представляют результаты обследования мужчин - афроамериканцев, проводившегося в рамках национальной программы по изучению состояния мужского здоровья г. Флинт (шт. Мичиган, США). Полученные данные коррелируют с результатами большинства исследований, в которых высказано предположение, что избыточный вес влияет на уровень ПСА; у этих мужчин зарегистрировано снижение уровня ПСА от 0,15 до 0,30 нг/мл и менее, по сравнению с мужчинами, имеющими нормальный вес. Результаты настоящего исследования подтверждают результаты исследований, опубликованные в систематическом обзоре по данной проблеме.

41/567 Индекс массы тела и частота рака: систематический обзор и мета-анализ проспективных обсервационных исследований.

Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.
Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M.
Lancet. 2008 Feb 16; 371(9612):569-578
PMID: 18280327
Ожирение и метаболизм, 2009, №2-С.53-54

Избыточная масса тела, объективно отражающаяся в повышении индекса массы тела (ИМТ), ассоциирована с повышенным риском развития определенных форм рака у взрослых. Настоящие методический обзор и мета-анализ были проведены с целью оценки степени взаимосвязи между ИМТ и раком различных локализаций, а также изучения различий этих взаимосвязей в зависимости от пола и этнической группы. Проанализирована 221 база данных (141 статья), включающая 282 137 случаев рака. У мужчин увеличение ИМТ на 5 кг/м^2 было тесно ассоциировано с развитием рака пищевода (RR 1,52, $p<0,0001$), щитовидной железы (RR 1,33, $p=0,02$), прямой кишки (RR 1,24, $p<0,0001$) и почки (RR 1,24, $p<0,0001$). У женщин была выявлена тесная ассоциация увеличения ИМТ на 5 кг/м^2 с развитием рака эндометрия (RR 1,59, $p<0,0001$), мочевого пузыря (RR 1,52, $p=0,04$), пищевода (RR 1,51, $p<0,0001$) и почки (RR 1,34, $p<0,0001$). Слабая ассоциация (RR < 1,20) была выявлена между повышением ИМТ и раком прямой

кишки и меланомой у мужчин; раком молочной железы в постменопаузе, раком поджелудочной, щитовидной желез и толстой кишки у женщин; а также лейкемией, множественной миеломой и неходжкинской лимфомой у лиц обоих полов. В отношении рака толстой кишки у мужчин отмечалась более сильная ассоциация, по сравнению с женщинами (p<0,0001). В целом ассоциации, выявленные в исследованиях в Северной Америке, Европе, Австралии и Азиатско-Тихоокеанском регионе не отличались друг от друга, однако в отношении населения Азиатско-Тихоокеанского региона были обнаружены более сильные ассоциации между повышением ИМТ и пре- (p=0,009) и постменопаузальным (p=0,06) раком молочной железы.

Таким образом, результаты проведенного мета-анализа показали, что увеличение ИМТ ассоциировано с повышением риска развития нескольких видов рака у взрослых. Механизмы, лежащие в основе данной ассоциации, в настоящее время изучены в недостаточной степени, однако, наиболее вероятно, связаны с тремя гормональными системами - инсулином и инсулиноподобным фактором роста (ИФР), половыми стероидами и адипокинами. Все три указанные системы взаимосвязаны посредством инсулина, однако, их роль может варьировать в зависимости от конкретного вида рака. Гипотеза "инсулин-рак" предполагает, что хроническая гиперинсулинемия ведет к снижению концентраций ИФР-связывающих протеинов 1 и 2 типа в крови, что, в свою очередь, способствует повышению содержания свободного (биологически активного) ИФР-1 и соответствующим этому клеточным изменениям (митозу и антиапоптозу), обусловливающим повышенный риск опухолевой прогрессии.

В отношении женщин постменопаузального периода повышенный риск раковых заболеваний можно объяснить увеличением ароматизации андрогенов в эстрадиол жировой ткани. В развитии рака эндометрия могут принимать участие несколько эндокринных осей: повышение уровня эстрадиола не только стимулирует клеточную пролиферацию и тормозит апоптоз, но также может повышать локальный синтез ИФР-1 в эндометрии. Более того, хроническая гиперинсулинемия может провоцировать развитие опухолей в эстроген-зависимых тканях, поскольку снижает содержание секс-связывающего глобулина в крови, что, в свою очередь, ведет к повышению концентраций биоактивного эстрогена.

Адипонектин является адипокином, концентрация которого снижается по мере нарастания ИМТ. В отношении опухолевой прогрессии, адипонектин проявляет антиангиогенные и противовоспалительные свойства, а также тормозит рост опухолевой ткани у экспериментальных животных. В ряде исследований была показана отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и риском развития рака у человека.

Наряду с вышеописанными механизмами, существуют и другие предположительные факторы, обусловливающие взаимосвязь повышения ИМТ с развитием раковых заболеваний, в том числе, провоспалительные цитокины, ассоциированные с ожирением, нарушение иммунного ответа, оксидативный стресс и система ядерного фактора B, артериальная гипертензия и перекисное окисление липидов для рака почки, а также гастро-эзофагеальный рефлюкс для рака пищевода. В отношении более редких видов рака связующие механизмы остаются пока неизвестными.

Среди взрослого населения США 71% мужчин и 62% женщин имеют избыточную массу тела или ожирение (ИМТ >25); в Великобритании эти показатели составляют, соответственно, 65 и 56%. Более того, ожидается дальнейшее увеличение показателей распространенности избыточной массы тела и ожирения, в Великобритании, например, до 75% у мужчин и 58% у женщин к 2010 году. Избыточная масса тела может, в свою очередь, способствовать значительному увеличению распространенности злокачественных новообразований в подобных популяциях. Важно отметить, что большинство взаимосвязей между ИМТ и повышенным риском рака были выявлены в отношении злокачественных новообразований, не связанных с курением. Учитывая снижение распространенности курения (являющегося в настоящий момент основной причиной развития рака в развитых странах), избыточная масса тела может стать доминирующим модифицируемым фактором риска развития злокачественных новообразований в этих странах.

В настоящее время остается целый ряд нерешенных вопросов, касающихся взаимосвязи избыточной массы тела с риском развития злокачественных новообразований, в том числе, до сих пор неизвестно, способствует ли эффективное снижение ИМТ уменьшению риска развития рака у взрослых. Дальнейшие исследования, результаты которых помогут ответить на эти вопросы, предоставят возможность разработки программ общественного здравоохранения, направленных на снижение распространенности раковых заболеваний, ассоциированных с ожирением.

42/568 Влияние приема нестероидных противовоспалительных препаратов и ацетаминофена (парацетамола) на уровень простат-специфического антигена: результаты Национальной программы надзора за состоянием здоровья и питания за 2001-2002 гг.

Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey.

Singer E.A., Palapattu G.S., van Wijngaarden E.

Cancer. 2008 Oct 15; 113(8):2053-2057

PMID: 18780337

Воспалительные процессы могут играть роль в канцерогенезе предстательной железы (ПЖ), поэтому применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) имеет потенциальное значение для снижения риска возникновения рака предстательной железы (РПЖ). Насколько известно авторам данного исследования, до настоящего времени не установлена точная зависимость между пероральным приемом НПВП, уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и риском развития РПЖ. Для более подробного изучения вопроса, авторы данной работы провели большое кросс-секционное исследование по изучению влияния приема НПВП и ацетаминофена (парацетамола) на уровень ПСА в крови мужчин США.

Методы. В рамках Национального исследования состояния здоровья и питания 2001-2002гг. определяли уровень ПСА у 1319 мужчин в возрасте старше 40 лет. Для выявления зависимостей между приемом НПВП и ацетаминофена и уровнем ПСА проводили корреляцион-

ный анализ с учетом данных комплексного опроса (возраст, раса, уровень образования, статус курения, масса тела, наличие воспалительных процессов и болезней сердца).

Результаты. Выявлена отрицательная корреляция между приемом НПВП и ацетаминофена и уровнем ПСА (риском РПЖ), а именно: у респондентов, которые сообщили о приеме НПВП (19,8%) или ацетаминофена (1,3%), постоянно отмечался более низкий уровень ПСА, чем у респондентов, не принимавших эти препараты, хотя влияние ацетаминофена не было статистически значимым. Относительный риск РПЖ (по уровню ПСА) у потребителей НПВП составил 0,9 по сравнению с лицами, не принимавшими лекарственные препараты (p=0,038), тогда как относительный риск ПРЖ среди потребителей ацетаминофена составил 0,76 по сравнению с лицами, не принимавшими препараты (p=0,14). Лица, которые заявили, что они принимали как НПВП так и ацетаминофен (0,99%) на регулярной основе, отмечали более высокий уровень ПСА (в 1,8 раза больше), хотя это не было статистически значимо (p=0,24), по сравнению с респондентами, которые заявили, что они не принимали эти препараты регулярно.

Выводы. Результаты данного исследования показали, что регулярный прием НПВП может снижать уровень ПСА в сыворотке крови. Является ли это возможным защитным эффектом от риска РПЖ или своеобразной "маской" травм ПЖ, приводящими к снижению частоты выявления РПЖ, остается неясным. Учитывая широкое популяционное применение НПВП и регулярное исследование уровня ПСА при оценке риска РПЖ, клиническое значение полученных результатов требует дальнейшего изучения.

43/569 Факторы, побудившие к определению уровня ПСА у мужчин с отсутствием симптомов патологии предстательной железы в стране, где не разработаны руководящие принципы (национальные рекомендации): национальное обследование с участием врачей общей практики.

Factors prompting PSA-testing of asymptomatic men in a country with no guidelines: a national survey of general practitioners.

Drummond F.J.,Carsin A.E., Sharp L., Comber H.

BMC Fam Pract. 2009 Jan 12; 10:3

PMID: 19138385

PMCID: PMC2646704

Увеличение использования в клинической практике анализа на простат-специфический антиген (ПСА) связано с повышенным уровнем заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). По оценкам специалистов, Ирландия является одной из европейских стран с самыми высокими показателями заболеваемости РПЖ, не имеющей никаких национальных руководящих принципов по организации и проведению скрининга для выявления РПЖ. Врачам общей практики отводится важная роль при выявлении риска развития и частоты выявления РПЖ на ранних стадиях с использованием ПСА-тестирования, поэтому целью настоящего исследования было проанализировать результаты опроса по поводу исследования на ПСА, представленные врачами общей практики и выявить факторы, влияющие на эти результаты.

Методы. Опросники, включавшие среди прочих вопросы, касающиеся социально-демографических характеристик, клинического опыта и уровня профессиональной подготовки, были распространены среди всех врачей, включенных в исследование (n= 3683). Основные результаты опроса были следующими: I) тестирование на ПСА пациентов - мужчин, не имеющих симптомов РПЖ ("бессимптомных") и II) "нецелесообразное" исследование на ПСА, определяемое как тестирование "бессимптомных" мужчин в возрасте моложе 50 или старше 75 лет. При помощи логистического регрессионного анализа были определены факторы, повлиявшие на полученные результаты.

Результаты. В опросе приняли участие 1625 врачей; в исследование вошли 53% обработанных анкет как соответствующих критериям включения в исследование. Большинство респондентов (79%) ответили, что стали бы обследовать пациентов с отсутствием симптомов РПЖ при помощи ПСА-теста. Из них, 34% и 51% обследовали бы "бессимптомных" пациентов - мужчин моложе 50 и старше 75 лет, соответственно. Многофакторный анализ ответов врачей общей практики показал, что, они, вероятнее всего, обследовали бы при помощи ПСА-теста "бессимптомных" мужчин старше 50 лет (на практике плюс 10 лет и более), женщин или были недостаточно осведомлены об эффективности тестирования на ПСА. Врачи-мужчины, выразившие готовность пройти тестирование на ПСА, в 8 раз чаще назначали ПСА-тест "бессимптомным" пациентам, чем врачи, которые сами не хотели бы проходить исследование. Врачи, в практике которых встречались случаи обнаружения "бессимптомного" РПЖ после тестирования на ПСА, продемонстрировали в 3 раза большую готовность обследовать "бессимптомных" мужчин. К факторам профессиональной деятельности, положительно связанным с тестированием были отнесены: звание "лучший специалист" своей клиники, проведение медицинских осмотров (обследований) и регулярное использование других методов исследования наряду с ПСА-тестированием.

К факторам, связанным с "нецелесообразностью" тестирования были отнесены: готовность (желание) врачей-мужчин пройти обследование на уровень ПСА, наличие опыта работы (клиническая практика)/обучения в Великобритании и поддержка политики ежегодного скрининга с использованием ПСА (как это принято в Великобритании). 91% респондентов поддержали разработку руководящих национальных принципов исследований на ПСА.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали, что широкое распространение тестирования на ПСА мужчин, не имеющих симптомов РПЖ, на этапе первичного звена здравоохранения было обусловлено сочетанием таких факторов как: отсутствие надлежащего клинического опыта, плохое знание и низкий уровень профессиональной подготовки врачей по вопросам определения уровня ПСА, о чем может свидетельствовать готовность врачей-мужчин пройти тестирование на ПСА. Подчеркивается настоятельная потребность в повышении квалификации и переподготовки врачей общей практики по вопросам, касающимся скрининга РПЖ; начать решать проблему необходимо с разработки и внедрения в клиническую практику национальных руководящих принципов (стандартов обследования).

44/570 Влияние содержания свинца в крови и употребления алкоголя на уровень простспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови мужчин.

Prostate-specific antigen (PSA) in serum in relation to blood lead concentration and alcohol consumption in men.

Pizent A., Colak B., Kljakovic Z., Telisman S.
Arh Hig Rada Toksikol. 2009 Mar; 60(1):69-78
PMID: 19329378

Совокупное влияние нескольких факторов, таких как возраст, курение, употребление алкоголя, повышенные концентрации свинца, кадмия, меди, цинка, селена в крови, на уровень простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови исследовали в группе 57 мужчин в возрасте от 21 года до 40 лет. Участники исследования не имели профессионального контакта с тяжелыми металлами, также у них не отмечено никаких других известных причин, оказывающих негативное влияние на функцию или метаболизм предстательной железы. Не выявлено достоверной корреляции между уровнем ПСА и какой-либо из анализируемых переменных величин (факторов). Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что все вышеупомянутые переменные являются потенциально независимыми, результаты ступенчатой множественной регрессии показали значительное увеличение уровня ПСА при увеличении концентрации свинца в крови, а также снижение уровня ПСА при чрезмерном потреблении алкоголя. Среднее значение и диапазон измеряемых концентраций свинца в крови у 57 человек составили 26,0 мкг/л (-1) и (от 10,1 до 108,0) мкг/л (-1), соответственно. Результаты данного исследования показывают, что даже незначительное содержание свинца в окружающей среде, оказывает негативное влияние на здоровье населения в целом, в том числе увеличивает риск развития рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин. Влияние свинца, а также кадмия, цинка и селена на содержание ПСА и риск развития РПЖ у мужчин молодого и среднего возраста требует дальнейшего изучения с целью разработки подходов к профилактике заболеваний.

45/571 Факторы, оказывающие влияние на результаты определения уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови, проведенного в большой многонациональной когорте пациентов.

Correlates of prostate-specific antigen testing in a large multiethnic cohort.

Haque R., Van Den Eeden S.K., Jacobsen S.J., Caan B., Avila C.C., Slezak J., Sternfeld B., Loo R.K., Quinn V.P.
Am J Manag Care. 2009 Nov; 15(11):793-799
PMID: 19895183

Цель. Изучение влияния некоторых факторов на уровень простат-специфического антигена (ПСА) при проведении многонационального исследования здоровья мужчин Калифорнии (США).

Дизайн исследования. Кросс-секционное исследование с участием 55 278 мужчин.

Методы. Авторы исследования анализировали данные лабораторных показателей уровня ПСА за период с 1998 по 2002 гг. Изучали их взаимосвязь с некоторыми демографическими и медицинскими факторами, оценивали долю мужчин, проходивших тестирование на ПСА, по крайней мере, один раз в 5 лет. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для того, чтобы установить наличие связи между рассматриваемыми факторами и результатами скрининга на ПСА.

Результаты. Распространенность скрининга, основанного на определении уровня ПСА, среди афроамериканцев была существенно выше, чем в популяции мужчин белой расы (82,6% против 73,7%). Низкий охват населения скринингом на ПСА, был связан с латиноамериканским происхождением/этнической принадлежностью, с низким уровнем образования, с проживанием в США не более 25 лет, статусом курильщика и отсутствием обсуждения процедуры тестирования на ПСА с медицинскими работниками. Самыми сильными положительными предикторами, влияющими на уровень ПСА, были принадлежность к афроамериканской этнической группе (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,50-1,83) и серьезная обеспокоенность по поводу рака предстательной железы (РПЖ) (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,38-1,69). В противоположность этому, в тех случаях, когда мужчины не обсуждали потенциальные преимущества и недостатки скрининга РПЖ (тестирования на ПСА) со своими врачами, у них на 80% было меньше шансов выявить РПЖ на ранних стадиях.

Выводы. В настоящем исследовании, проводившемся с использованием персонифицированной базы данных застрахованного населения и при минимальных финансовых затратах, было показано, что результаты скрининга на ПСА могут варьировать в зависимости от расы/этнической принадлежности и некоторых других факторов пациентов и клинических факторов, что, возможно, отражает противоречия в рекомендациях по скринингу на РПЖ. Несмотря на эти различия, медицинские работники должны играть ключевую роль в организации проведения скрининга на ПСА среди пациентов.

46/572 Влияние гемодилюции на уровень простат-специфического антигена в сыворотке крови тучных мужчин, выявленное в ходе скринингового исследования рака предстательной железы, рака легких, яичников и колоректального рака.

Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial.

Grubb R.L.3rd, Black A., Izmirlian G., Hickey T.P., Pinsky P.F., Mabie J.E., Riley T.L., Ragard L.R., Prorok P.C., Berg C.D., Crawford E.D., Church T.R., Andriole G.L.
Jr Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Mar; 18(3):748-751
PMID: 19258472

Предыдущие исследования показали обратную зависимость между концентрацией простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ). Недавно было высказано предположение, что эту зависимость можно объяснить большим объемом плазмы у мужчин с ожирением (эффект гемодилюции). Авторы изучили эту гипотезу при анализе данных когорты мужчин, полученных в ходе скринингового исследования рака предстательной железы (РПЖ), рака легких, колоректального рака (рака толстой и прямой кишки) и рака яичников (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian - PLCO).

Методы. Из 38 349 мужчин в возрасте от 55 до 74 лет, принявших участие в проекте PLCO, рандомизированных в группу прохождения ежегодного ПСА-скрининга и пальцевого ректального исследования (ПРИ), у 28380 человек, у которых на протяжении 6 лет проекта определяли уровень ПСА и анализировали данные анамнеза, не было выявлено ни одного случая РПЖ. Для расчета ИМТ и объема циркулирующей плазмы использовали данные, основанные на самооценке роста и веса. Массу ПСА оценивали по концентрации ПСА в объеме плазмы крови. Для изучения взаимосвязи между концентрацией ПСА, объемом циркулирующей плазмы, массой ПСА и ИМТ была использована многофакторная линейная регрессионная модель.

Результаты. Концентрации ПСА значительно уменьшается с увеличением показателей ИМТ ($p<0,001$); у мужчин с нормальным весом (ИМТ=18,5-25), избыточной массой тела (ИМТ=25-30), с ожирением (ИМТ=30-35) и чрезмерным ожирением (ИМТ>35) средний уровень ПСА составил 1,27, 1,25, 1,18, и 1,07 нг/мл, соответственно. Тем не менее, объем плазмы также увеличивается с увеличением ИМТ; не выявлено ассоциации между массой ПСА и ИМТ, причем средние значения этого показателя составили 3,78, 3,95, 3,97, и 3,82 мкг для четырех категорий ИМТ ($p=0,10$).

Выводы. Результаты настоящего исследования подтверждают более ранние выводы о том, что обратная связь между концентрацией ПСА и ИМТ может быть объяснена эффектом гемодилюции. Эти факторы необходимо учитывать при рассмотрении результатов скрининга РПЖ у тучных мужчин.

47/573 Взаимосвязь между концентрацией простат-специфического антигена и уровнем гематокрита: может ли гемодилюция привести к снижению концентрации ПСА у мужчин с высоким индексом массы тела?

Relationship between prostate-specific antigen and hematocrit: does hemodilution lead to lower PSA concentrations in men with a higher body mass index?
Ohwaki K., Endo F., Muraishi O., Hiramatsu S., Yano E.
Urology. 2010 Mar; 75(3):648-652
PMID: 19854477

Цель исследования. Изучить вопрос о взаимосвязи пониженного уровня гематокрита (соотношения объема эритроцитов к объему плазмы крови) и пониженного уровня простат-специфического антигена (ПСА) у здоровых мужчин, стратифицированных по показателю индекса массы тела (ИМТ). Определение уровня ПСА в сыворотке крови широко используется в скрининге рака предстательной железы (РПЖ). Многочисленные исследования показали, что уровень ПСА обратно коррелирует с ИМТ. Остается неясным, влияет ли гемодилюция на эту обратную зависимость.

Методы. Авторы данной работы обследовали 19 367 мужчин, которые поступили в госпиталь с целью рутинной проверки состояния здоровья в 2007 году. В исследовании использованы данные о возрасте, величине индекса массы тела (ИМТ), уровне ПСА и уровне гематокрита, о статусе табакокурения. Были выделены следующие диапазоны ИМТ: менее 18,5; 18,5-22,0; 22,0-25,0; 25,0-30,0 и 30,0 и более кг/м^2.

Результаты. У всех пациентов пожилой возраст и низкий ИМТ слабо коррелировали с высоким уровнем ПСА ($r= 0,20$, $p<0,001$ и $r = -0,05$, $p<0,001$, соответственно). Для прогнозирования изменения уровня ПСА в зависимости от возраста, статуса курения и уровня гематокрита для каждой категории ИМТ была построена множественная регрессионная модель. После поправки на возраст и статус курильщика, было установлено, что уровень ПСА значительно возрастал при повышении уровня гематокрита у пациентов с ИМТ 18,5-30 кг/м^2 (все $p <0,001$). Например, у мужчин с ИМТ 22-25 кг/м^2, отмечено некоторое повышение уровня ПСА (на 1,4%, 95%ДИ, 1,0% -1,9%) при увеличении показателя гематокрита в единице объема крови.

Выводы. У здоровых мужчин с ИМТ 18,5-30 кг/м^2, пониженный уровень гематокрита значимо ассоциируется с пониженным уровнем ПСА. Гемодилюцией можно объяснить низкий уровень ПСА, который наблюдается у мужчин с более высоким ИМТ; установлено наличие обратной корреляционной связи между ИМТ и уровнем ПСА.

48/574 Валидность лабораторных исследований по определению уровня андрогенов.

The validity of androgen assays.
Carruthers M., Trinick T.R., Wheeler M.J.
Source Aging Male. 2007 Sep; 10(3):165-172
PMID: 17701661
PMCID: PMC2409169

В настоящем обзоре были описаны основные факторы, оказывающие влияние на уровень андрогенов в крови и интерпретацию результатов анализа, которые были классифицированы следующим образом:

Преаналитические факторы. На уровень андрогенов влияют условия взятия пробы биологического материала, суточные колебания, сезонные изменения, прием пищи, употребление алкоголя, физическая нагрузка, положение тела.

Физиологические и медицинские факторы. Концентрация андрогенов может меняться в зависимости от общего состояния здоровья пациента, стрессовых нагрузок, сексуальной активности и от наличия пристрастия к курению.

Аналитические факторы. Очень часто неизвестны условия забора и хранения исследуемых образцов. У разных тест-систем, используемых в различных лабораториях, сильно варьирует точность результатов измерения концентрации андрогенов, особенно у женщин и детей, что может привести к получению недостоверных результатов рутинных прямых иммунологических тестов.

Интерпретация результатов. Референсные значения (уровни нормы) достаточно широко варьируют в разных лабораториях, и в значительной степени зависят от методологии; оценка результатов без учета логнормального распределения значений уровней андрогенов может приводить к ошибкам в клинической диагностике и терапии. Есть и другие факторы, оказывающие влияние на содержание андрогенов, такие как глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрогены, катехоламины, кортизол и анти-андрогены. Наряду с возрастом, полиморфизм андрогенных рецепторов также играет большую роль в регуляции уровня андрогенов и резистентности к их действию.

Выводы. Несмотря на то, что лабораторные тесты могут помочь в диагностике андрогенного дефицита у муж-

чин, для постановки диагноза или исключения данной патологии нельзя опираться только на данные лабораторных анализов. Диагностику необходимо проводить с учетом на данных анамнеза заболевания, симптоматики и клинических признаков, а в случае необходимости использовать пробный курс андроген-заместительной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогеный дефицит может стать серьезным фактором риска для развития ишемической болезни сердца [Jones RD et al., 2005], метаболического синдрома и диабета у мужчин [Laaksonen DE et al., 2004], сексуальных расстройств у женщин [Bachmann G et al., 2002], психического [Rosario ER et al., 2004] и физического [Muller M et al., 2003] старения у лиц обоих полов. Таким образом, достоверность результатов исследования и точность их интерпретации при оценке андрогенного статуса пациента приобретают все большее клиническое значение [Carruthers M., 2004]. В данном обзоре этот вопрос рассматривается более подробно от момента забора образцов аналита до интерпретации результатов.

Преаналитические факторы.

Суточные колебания

Примерно 50-60% общего тестостерона (ОТ) с высокой афинностью связано с ГСПГ, а 40-50% ОТ связано с альбумином (легко диссоциирующая связь). Только 1-3% тестостерона циркулирует в свободной форме (СТ) и вместе со связанным альбумином Т (Тсвяз.) образуют биологически доступный тестостерон (БТ). Таким образом, повышенный синтез тестостерона в ночное время в сочетании с уменьшением его связывания белками вследствие гемодилюции, связанной с лежачим положением пациента, вызывает более выраженные суточные колебания уровня БТ (57%) и СТ (68%), тогда как колебания ОТ составляют 45% [Diver M.J. et al., 2003]. С возрастом выраженный суточный ритм сглаживается, что также необходимо учитывать при выполнении протокола исследований.

Сезонные колебания

По данным Svartberg и соавт.[Svartberg J. et al.,2003] сезонные колебания концентрации ОТ достигают 19%, а СТ - 31%. Наиболее низкие концентрации регистрируются летом, а пиковые - осенью. Они также зависят от региона проживания. Приведенную разницу в уровнях необходимо учитывать при выполнении продолжительных исследований.

Диета

Содержание тестостерона во многом определяется временем приема пищи и ее составом. В большинстве проводимых исследований и опубликованных работах этот фактор не учитывается. Поэтому взятие крови натощак или после "легкого завтрака" может существенно влиять на результаты определения тестостерона [Sikaris K. et al., 2005]. Еще в 1973 году была опубликована работа, в которой зарегистрировано падение после уровня тестостерона в крови здоровых мужчин после перорального приема глюкозы более чем на 30%, в зависимости от возраста, времени определения и нагрузки глюкозой [Wall J.R. et al.,1973]. Позднее, при проведении глюкозотолерантного теста в стандартной дозе (75г), наблюдалось падение концентрации ОТ на 15% через 30 мин., которое сохранялось на протяжении последующих 3 часов [Jeibmann A. et al., 2005]. Причем зарегистрированное падение было связано не со снижением сигнала со стороны лютеинизирующего гормона (ЛГ), а обусловлено выбросом в кровь глюкагоноподобного петида-1 (ГПП-1), который уменьшает импульсную продукцию тестостерона.

Наиболее важный эффект диеты - изменение содержания ГСПГ, уровень которого снижается при большом потреблении белка и жирной пищи, и, наоборот, его концентрация повышается при употреблении вегетарианской пищи и соблюдении диеты богатой клетчаткой. Эти изменения могут быть связаны с изменением содержания инсулина в крови, уровень которого обратно пропорционален концентрации ГСПГ и, как правило, снижен у вегетарианцев. Кроме того, высокое содержание свободных жирных кислот в крови нарушает процесс связывания половых стероидов с ГПСГ, что сказывается на уровне СТ [Vermeulen A. et al., 2002].

Алкоголь.

В небольших дозах алкоголь повышает уровень тестостерона в среднем на 19% и у мужчин [Sarkola T. et al., 2003], и у женщин [Sarkola T. et al., 2001]. Напротив, острая алкогольная интоксикация, особенно в сочетании с физической нагрузкой, может сопровождаться снижением уровня тестостерона на 23% на протяжении 22 часов [Heikkonen E. et al.,1996]. Хроническое злоупотребление алгоколем приводит к необратимым деструктивным изменениям клеток Лейдига и клеток Сертоли семенников, в результате формируется необратимый дефицит андрогенов в комбинации с эректильной дисфункцией.

Физическая активность.

Изменения, связанные с уменьшением объема плазмы (сгущением крови), в зависимости от возраста, физического состояния и уровня тренированности организма человека, могут приводить к значительной индивидуальной вариабельности уровня андрогенов [Christiansen K., 2004]. Этим может объясняться снижение до субнормальных значений уровня ОТ и СТ у молодых спортсменов [Daly W. et al., 2005].

Физиологические и медицинские факторы

Болезни.

Есть сообщения о снижении уровня андрогенов при тяжелых заболеваниях (травмах, ишемической болезни сердца, патологии печени), хотя зачастую трудно установить, что является первопричиной.

Стресс.

Стресс, как физический, так и психоэмоциональный приводит к подавлению продукции тестостерона, через центральные механизмы - гипоталамус-аденогипофиз-гонадотропины. Кроме этого повышенный выброс кортизола ингибирует стероидогенез в клетках Лейдига [Christiansen K., 2004].

Сексуальная активность.

Отмечено повышение уровня как ТО, так и СТ в процессе интимных отношений у обоих партнеров; мастурбация также сопровождается увеличением концентрации циркулирующего тестостерона [Christiansen K., 2004].

Курение.

У курильщиков уровень ОТ и СТ возрастает на 5-15 %

[Vermeulen A. et al.,1996]. В работе Field A.E. и соавт. [1994] описано повышение уровня ОТ (на 9%) и ГСПГ (на 8%), при повышении уровня дигидротестостерона (ДТС, DHT) на 14%. Однако эффекты непосредственного влияния никотина на уровень тестостерона не изучены, поэтому остается неясным, каким может быть эффект при курении утром, перед проведением исследования.

Аналитические факторы

Получение образцов крови и их обработка.

Сравнительно недавно экспериментально была обоснована схема получения сыворотки для определения уровня тестостерона: отделение сыворотки от форменных элементов должно проходить в течение 6 часов при комнатной температуре или при температуре +4°С до 48 часов [Wheeler M.J., 2003], затем образцы центрифугируются. Образцы сыворотки крови можно хранить при температуре -20°С в течение 3 месяцев, а при -70°С больше 6 месяцев. Недопустимо также повторное замораживание и размораживание образцов сывороток, поскольку это может вызвать деструкцию ГСПГ и привести к недостоверным результатам при определении уровня БТ и СТ. Использование сыворотки или плазмы крови в случае экстракционного РИА-метода определения тестостерона не имеет значения. Однако в случае неизотопных прямых методов, включая автоматические анализаторы, необходимо использовать сыворотку, так как при измерении уровня тестостерона в плазме определяется заниженная концентрация гормона. Такие анализаторы как, например, Bayer Centaur и Immulite предназначены только для исследования образцов сывороток крови. По данным последних исследований, при тестировании образцов плазмы, обработанной гепарином, было установлено снижение концентрации общего тестостерона на 10% [DPC Technical Services Department, 2005], а концентрации ГСПГ - на 3-6% [Vermeulen A. et al.,2002] по сравнению с контрольными пробами. Использование ЭДТА и цитрата натрия для получения плазмы крови недопустимо для всех прямых методов - может произойти искажение результатов анализа. Забор крови в стеклянные или пластиковые пробирки для получения сыворотки не влияет на результаты определения тестостерона [Smets E.M., et al., 2004]. Однако при использовании пластиковых пробирок с разделительным гелем происходит завышение результатов (положительное смещение) определения уровня ОТ (+28%) [Medical Devices Agency, 2004]. Агентство по медицинскому оборудованию (MDA) национальной службы здравоохранения (NHS) Великобритании также сообщило о выявленных отклонениях в результатах лабораторных исследований для некоторых аналитов - отрицательном смещении при определении ФСГ (- 43%) и положительном смещении при определении общего Т3 (+ 58%) и общего Т4 (+34%). Позднее были проведены 15 иммунологических исследований [Morovat A. et al., 2006] с использованием анализатора Advia Centaur производства Bayer. Исследование образцов крови, собранных в четыре различных вида вакуумных пробирок BD Vacutainer (простые, старого образца и недавно выпущенные пробирки с разделительным гелем SSTII - для сыворотки и PSTII - для плазмы), показало, что применение простых вакутейнеров и вакутейнеров SSTII старого образца не вызывает смещения результатов определения тестостерона, СА15-3, ФСГ, но вызывает положительное смещение при определении уровня кортизола и отрицательное - для витамина В12. При сравнении использования простых вакутейнеров и пробирок для плазмы PSTII не было обнаружено существенных изменений результатов при определении тиреоидных гормонов, пролактина, гормона паращитовидной железы и маркера СА125, но выявлено отрицательное смещение результатов исследований на стероиды, и положительное - при определении концентрации гонадотропина. Результаты, полученные при использовании новых вакутейнеров SSTII, были в целом сопоставимы с таковыми при использовании простых пробирок; однако для уровня кортизола MDA сделало официальное заключение о смещении результатов. На основании полученных данных MDA сделало вывод о том, что вакутейнеры PSTII не должны использоваться при проведении измерений уровня стероидов на анализаторе Advia Centaur производства Bayer.

Методические аспекты.

Преимущества новых коммерческих автоматизированных систем—в быстроте получения результатов, высокой пропускной способности, простоте постановки исследования. Однако аналитическая точность исследований при измерении уровня тестостерона у женщин была подвергнута серьезной критике [Herold D.A., Fitzgerald RL, 2003]. Функциональная чувствительность диагностических тестов предыдущих поколений составила 0,1 нмоль/л (3 нг/дл), тогда как чувствительность нового прямого теста значительно ниже1,0 нмоль/л (30 нг/дл) [Wheeler M.J., 2003]. Кроме того, у некоторых коммерческих тест-систем отмечена низкая воспроизводимость результатов исследований уровня тестостерона у женщин - в пределах 8,9-21,3%, при анализе образцов сывороток крови мужчин была получена приемлемая воспроизводимость результатов, составившая 3,3-5,5% [Wheeler M.J. et al., 1998]. Проведенный в последнее время анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови при помощи автоматизированных систем в сравнении с референсным методом масс-спектрометрии (GCMS), показал наличие систематической ошибки анализаторов как в сторону завышения (в большинстве случаев), так и занижения содержания определяемого тестостерона. Аналогичные результаты также были опубликованы группой авторов из США (по данным которых отклонения составляли до 218%) [Wang C. et al., 2004], и группой ученых из Австралии (отклонения до 96%) [Sikaris K. et al., 2005]. Даже при проведении аналогичных исследований в разных лабораториях США, использующих одни и те же методы и серии регентов, отклонения достигали 23%. Коэффициент межлабораторной вариации, особенно при низких уровнях тестостерона и ГСПГ, может быть выше 16% [DPC Technical Services Department, 2005] и 10%, соответственно, с учетом погрешностей расчета БТ и СТ.

Другая недавняя публикация свидетельствует, что иммунологические методы неприемлемы для измерения концентрации тестостерона у женщин и детей; хорошей альтернативой в таких случаях является спектрофотометрический метод, рекомендуемый для использования в клинических лабораториях, несмотря его на высокую стоимость [Cawood M.L. et al., 2005].

В исследовании с использованием жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии с изотопным

разведением (ID/LCMS/MS) для измерения уровня тестостерона в образцах плазмы и сыворотки крови, значение внутри - и межсерийного коэффициента вариации не превышало 15% в диапазоне измерений 0,3-49 нмоль/л. Различные образцы сывороток крови пациентов с известным уровнем тестостерона 0,625-20 нмоль/л были объединены и проанализированы в дубликатах, процент восстановления тестостерона составил 96% (CV=12%; n = 26). Коэффициент корреляции с методом газовая хроматография - масс-спектрометрия с изотопным разведением (ID/GC-MS) при исследовании 20 пулов клинических образцов (диапазон 0,5-38,5 нмоль/л) составил 0,99. Исследование сыворотки очищенной от различных эндогенных стероидов инкубацией с активированным углем, не выявило интерференции при определении пикового уровня тестостерона. В ходе этих исследований продемонстрирована высокая производительность метода ID/LC-MS/MS по сравнению с иммунологическими методами; данный метод не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала, отличается простотой выполнения и надежностью, что делает этот метод приемлемым для рутинной диагностики в клинических биохимических лабораториях.

Аналогичным образом была описана процедура измерения уровня СТ при помощи референсного метода масс-спектрометрии с изотопным разведением (IDMS) после использования метода ультрафильтрации [Van Uytfanghe K. et al., 2004]. Для данного метода максимальные значения внутридневного, междневного и общего коэффициента вариации (CV) составили 3,0%; 3,1% и 4,3%, соответственно; также была установлена удовлетворительная корреляция с методами равновесного диализа и симметричного диализа. Несмотря на это, было показано, что "некоторое расхождение результатов измерения существует, и это может привести к тому, что решением авторитетной организации будет проведено измерение концентрации свободных гормонов в соответствии с рекомендуемой процедурой". Позже эта группа ученых опубликовала результаты сравнительного исследования с использованием четырех аналоговых рутинных тестов для определения уровня СТ и расчетного свободного тестостерона (РСТ) с результатами измерения при помощи описанного выше референсного метода [Van Uytfanghe K. et al., 2005]. Несмотря на то, что тесты для определения РСТ показали хорошее совпадение результатов с референсными значениями, при сравнении аналитических характеристик тестов для определения уровня СТ с референсными были обнаружены существенные различия. На основании полученных результатов было высказано предположение, что после расширения валидации метода для исследования большого количества образцов перекалибровка некоторых аналоговых тестов может потребовать дополнительных испытаний.

Недавнее исследование по определению точности результатов исследований с использованием 10 автоматизированных иммуноанализаторов в сравнении с результатами референсного метода (газовая хроматография/масс-спектрометрия; ID/GC-MS) показало завышение результатов иммунологических тестов у женщин в среднем на 46%, в то время как результаты аналогичных исследований у мужчин были занижены в среднем на 12% [Taieb J. et al., 2003]. Все авторы пришли к выводу о неприемлемости технологии прямых иммунологических методов, включая ИФА, для определения низких концентраций тестостерона, как у мужчин, так и особенно у женщин и детей.

Последние данные Национальной организации по контролю качества в лабораториях Великобритании (UK NEQAS) показали, что средний процент восстановления при исследовании образцов сывороток крови мужчин составил 99,6%, а при исследовании образцов сывороток крови женщин - 70,5%. Тестостерон обладает высоким сродством к ГСПГ, поэтому изменения в концентрации циркулирующего ГСПГ влияют на уровень тестостерона в крови и на согласованность результатов, полученных разными методами.

Для лучшего понимания перечисленных выше проблем и разработки подходов к их решению были изучены материалы опубликованных научных статей, результаты исследований специалистов Колледжа американских патологов и авторитетных авторов пяти клинических лабораторий; результаты проведенного анализа были обобщены и, в дальнейшем, основные положения были изложены в рекомендациях американского Общества эндокринологов. Особое внимание было обращено на то, что концентрация общего тестостерона в крови может варьировать в зависимости от возраста, пола и наличия патологии; другие стероиды подобной структуры также оказывают влияние на результаты анализа.

После детального рассмотрения методов для измерения концентрации общего и свободного тестостерона, обсуждения достоинств и недостатков каждого метода, их полезности для клинической практики при определении уровня данных аналитов у лиц разного возраста и пола, авторами были предложены референсные интервалы только для взрослых мужчин.

Интерпретация результатов

Референсные значения

На базе 25 лабораторий восточной части США (12 научных лабораторий, 12 медицинских лабораторий и одной национальной лаборатории США) было проведено масштабное исследование, показавшее, как определение диапазона референсных значений исследуемого аналита может полностью изменить критерии диагностики андрогенного дефицита. По результатам исследования было установлено, что нижний предел референсных значений уровня общего тестостерона находится в диапазоне 130-450 нг/л (4,5- 15,6 нмоль/л; разброс 350%), а верхний предел - в диапазоне 486-1 593 нг/л (16,9-55,3 нмоль/л; разброс 325%). Для свободного тестостерона нижний предел референсных значений находится в диапазоне 5,0-13,5 пг/мл (174-468 пмоль/л; разброс 270%), а и верхний предел - в диапазоне 19-54,7 пг/мл (660 -1 896 пмоль/л; разброс 290%). Поскольку сниженный уровень андрогенов регистрируется примерно у одной трети мужчин старше 50 лет, то использование референсных значений в таких широких диапазонах, полученных различными методами, не позволяет выявить это снижение у значительного количества мужчин, для которых была бы полезна терапия тестостероном. А использование очень низких значений верхнего предела референсных интервалов может создать у клиницистов мнение о том, что назначенные дозы препа-

рата тестостерона завышены в тех случаях, когда определяются уровни ОТ или СТ выше референсных.

Полученные результаты указывают на то, что существующие референсные интервалы уровня тестостерона несовершенны и могут ввести специалистов в заблуждение. Таким образом, существует потребность в стандартизации и установлении референсных диапазонов, отвечающих клиническим критериям, что может оказать существенную помощь врачам-клиницистам при постановке диагноза гипогонадизма и назначении адекватного лечения.

Возраст

Обследование 1 709 мужчин в возрасте 40-70 лет, подтвердило тенденцию к снижению уровня ОТ на 1,6%; БТ на 2,5% и СТ на 2,8% в год; больший процент снижения связан с повышением уровня ГСПГ. За 30-летний период наблюдений снижение составило 48% для уровня ОТ, 75% для уровня БТ, и 84% для уровня СТ. В этой связи возникает вопрос о том, должны ли более низкие уровни аналитов, обнаруженные у мужчин пожилого возраста, приниматься за "нормальные", и должна ли назначаться заместительная терапия при наличии только клинических признаков андрогенного дефицита.

Логнормальное распределение значений уровней андрогенов

При расчете диапазонов референсных интервалов большое значение имеет какой метод обработки данных используется - логарифмического нормального распределения или средней арифметической величины. Например, исследование распределения андрогенов у пациентов с признаками андрогенного дефицита [Carruthers M., 2004] показало, что средние значения уровней андрогенов при использовании логарифмических преобразований, были на 9% ниже, чем средние арифметические; нижние и верхние пределы логарифмического распределения также отличались от таковых при расчете средней арифметической.

Клиническая важность таких ключевых факторов как аналитическая вариабельность и логарифмическое преобразование данных, используемых при установлении рефференсных диапазонов, наглядно продемонстрирована в этой работе.

Этнические различия

В недавно проведенном исследовании было показано, что генетические различия могут влиять на уровень андрогенов и ГСПГ у представителей различных рас, при интерпретации получаемых значений необходимо учитывать принадлежность человека к той или иной этнической группе. Исследование, проведенное учеными из Манчестерского университета [Heald A.H. et al., 2003], показало, что средние значения уровня ОТ у пакистанских мужчин были на 28% ниже, чем у европейцев, и на 23% ниже, чем у мужчин афро-карибского происхождения. Средние значения уровня СТ - ниже на 24 и 25%, соответственно.

Оценка лабораторных показателей андрогенного дефицита

Как видно из вышеизложенного, ни один из лабораторных методов не гарантирует на 100% правильность результатов определения уровня андрогенов, несмотря на то, что некоторые из описанных методов представляются наиболее приемлемыми.

Общий тестостерон (ОТ)

Несмотря на то, что ОТ является наиболее часто определяемым маркером, он, к сожалению, является плохим индикатором клинической активности андрогенов, его уровень снижается с возрастом незначительно, и имеет слабую корреляцию с большинством клинических состояний и с ответом на терапию экзогенным тестостероном. Таким образом, из-за изменчивости концентрации тестостерона в течение суток, у лиц разного пола и возраста, нет единого мнения относительно пороговых значений ОТ, ниже которых имеет место гипогонадизм [Atkinson L.E., et al.,1998].

Биодоступный тестостерон (БТ)

Концентрацию БТ (состоящего из двух фракций - свободного тестостерона и тестостерона слабо связанного с альбумином) обычно измеряют с использованием способа осаждения сульфатом аммония, который, являясь простым, дешевым и прямым методом, может быть рекомендован в качестве скринингового для выявления андрогенного дефицита. Определение этого маркера популярно в Америке и Канаде, однако его редко определяют в Европе. Обсуждается также вопрос, является ли тестостерон слабо связанный с альбумином, фактически свободным и биологически активным в его коротком транзите с кровью через капилляры различных органов, например, мозга. Фракция тестостерона находящегося в связанном с альбумином состоянии - значительно больше, но менее вариабельна, чем свободная фракция, и ее изменения могут замаскировать меньшие, но потенциально более важные, изменения, составляющие около 5-10% для уровня БТ [Tremblay R.R., 2001].

Расчетный свободный тестостерон (РСТ)

В связи с тем, что показатель РСТ коррелирует с содержанием СТ, измеренным при помощи равновесного диализа, авторы пришли к выводу, что РСТ является надежным индексом СТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре были рассмотрены многие факторы, оказывающие влияние на результаты анализов. В итоге был сделан вывод о том, что для диагностики андрогенного дефицита у мужчин лабораторные исследования проводить необходимо, но они не всегда помогают уточнить или исключить этот диагноз. Для постановки окончательного диагноза необходима совокупность данных - симптоматика, данные анамнеза заболевания и физикального обследования. Использование технологий прямых методов неприемлемо при определении низких концентраций тестостерона у женщин и детей.

Нормативные документы

Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2010 г. N 1230

"Правила и методы исследований и правила отбора образцов донорской крови, необходимые для применения и исполнения технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии"

Приводим извлечения из данного документа, касающиеся вопросов лабораторного контроля образцов донорской крови, взятых во время каждой донации, на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (п.п.9-15).

9. Безопасность донорской крови и ее компонентов должна подтверждаться отрицательными результатами лабораторного контроля образцов донорской крови, взятых во время каждой донации, на наличие возбудителей гемотрансмиссивных инфекций.

10. В целях выявления маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C и возбудителя сифилиса необходимо использовать следующие иммунологические и молекулярно-биологические методы:

а) иммунологические методы:

- метод иммуноферментного анализа, основанный на выявлении комплекса антиген-антитело с помощью фермента по изменению окраски специфического субстрата, - используется для определения маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C и возбудителя сифилиса;

- метод иммунохемилюминесцентного анализа, основанный на выявлении комплекса антиген-антитело при взаимодействии антигенов со специфическими антителами, химически конъюгированными с люминофорами (веществами, способными светиться в ультрафиолетовом свете) с последующим измерением уровня свечения, - используется для определения маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C и возбудителя сифилиса;

- метод пассивной гемагглютинации, основанный на способности эритроцитов с адсорбированными растворимыми антигенами агглютинироваться в присутствии специфической иммунной сыворотки с образованием гемагглютинатов, - используется для определения маркеров возбудителя сифилиса;

- метод преципитации, основанный на взаимодействии эквивалентных количеств мелкодисперсных растворимых антигенов (преципитиногенов) с соответствующими антителами (преципитинами) с образованием комплекса антиген-антитело (преципитата) и последующим выпадением данного комплекса в осадок, - используется для выявления неспецифических антител к кардиолипиновому антигену при диагностике сифилиса;

б) молекулярно-биологические методы:

- метод тестирования нуклеиновых кислот, основанный на обнаружении специфичного участка генома возбудителя инфекции с помощью многократного увеличения числа копий фрагмента нуклеиновых кислот, - используется для определения нуклеиновых кислот вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C;

- метод мультиплексного анализа, основанный на одновременном обнаружении нуклеиновых кислот нескольких возбудителей инфекций, - используется для определения нуклеиновых кислот вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C.

11. При определении маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C и возбудителя сифилиса необходимо соблюдать следующие правила:

а) в отношении маркеров вирусов иммунодефицита человека и гепатитов B и C:

- образцы крови доноров исследуются на наличие антител к вирусу иммунодефицита человека и антигена p24 вируса иммунодефицита человека (одновременно), поверхностного антигена вируса гепатита B и антител к вирусу гепатита C, а также неспецифических антител к кардиолипиновому антигену и суммарных антител к возбудителю сифилиса;

- допускается проведение исследования с целью одновременного определения наличия антител к вирусу гепатита C и антигена вируса гепатита C;

- первое иммунологическое исследование на наличие маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов B и C проводится в единичной постановке;

- при получении положительного результата анализа исследование повторяют 2 раза с сохранением условий первой постановки, включая реагенты;

- в случае получения хотя бы одного положительного результата при повторном тестировании на маркеры вирусов иммунодефицита человека исследуемый образец донорской крови признается положительным и подлежит направлению для подтверждающего исследования в лабораторию специализированного учреждения для постановки лабораторного диагноза и получения следующих заключений: антитела к вирусу иммунодефицита человека и антиген p24 вируса иммунодефицита человека не определены, неспецифическая или сомнительная серологическая реакция, инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция);

- при получении хотя бы одного положительного результата при повторном тестировании на маркеры вирусов гепатита B и C исследуемый образец донорской крови признается положительным и подлежит исследованию в подтверждающем тесте для постановки лабораторного диагноза;

б) в отношении маркеров возбудителя сифилиса:

- при проведении первого тестирования на сифилис исследования осуществляются в единичной постановке;

- при получении положительного результата в любом из

тестов исследование повторяют 2 раза с сохранением условий первой постановки, включая реагенты;

- при получении положительного результата хотя бы в одной из двух повторных постановок любого лабораторного теста образец донорской крови признается положительным на сифилис.

12. Молекулярно-биологические исследования проводятся дополнительно (до, после, одновременно) к обязательным иммунологическим исследованиям на маркеры вирусов иммунодефицита человека и гепатитов В и С и наиболее эффективны для обеспечения безопасности компонентов крови с коротким сроком годности (менее 6 месяцев), а также для свежезамороженной плазмы, не прошедшей карантинизацию. Указанные исследования проводятся для идентификации конкретной нуклеиновой кислоты вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С, а также для установления общей составляющей указанных нуклеиновых кислот (мультиплексный анализ) без дополнительной идентификации нуклеиновой кислоты конкретного возбудителя инфекций с соблюдением следующих правил:

- первое молекулярно-биологическое исследование проводится в единичной постановке;

- при получении положительного результата исследование повторяют 2 раза с сохранением условий первой постановки, включая реагенты;

- в случае получения хотя бы одного положительного результата при повторном тестировании образец донорской крови признается положительным;

- подтверждение результатов молекулярно-биологических исследований осуществляется на основании углубленного клинико-лабораторного обследования доноров крови и ее компонентов.

13. Отбор образцов донорской крови для определения маркеров вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С и возбудителя сифилиса осуществляется во время донации непосредственно из системы для взятия крови (емкость однократного применения, используемая для сбора крови и ее компонентов) без нарушения целостности системы или из специального контейнера-спутника для проб, имеющегося в составе этой системы, в вакуумсодержащие (вакуумобразующие) одноразовые пробирки, соответствующие применяемым методикам исследований.

Не допускается открытие пробирок с образцами донорской крови до момента доставки их на исследование в клинико-диагностическую лабораторию.

Транспортировка в лабораторию пробирок с образцами осуществляется в специальных контейнерах при температуре от +17 ˚С до +24 ˚С при условии недопущения прямого воздействия света и встряхивания.

Пробирки с образцами крови после оседания эритроцитов или отделения сгустка крови (не ранее чем через 30 минут после взятия крови) подвергаются центрифугированию.

Для получения сыворотки или плазмы кровь подвергают центрифугированию в течение 10 - 15 минут при ускорении 9810 - 11772 м/с^2.

Повторное центрифугирование не рекомендуется.

Лабораторное исследование образцов донорской крови иммунологическими методами для определения маркеров гемотрансмиссивных инфекций проводится не ранее чем через 18 часов после взятия крови.

14. Клинико-диагностические лаборатории, осуществляющие исследование образцов донорской крови, применяют методики, являющиеся неотъемлемой частью реагентов, зарегистрированных в установленном порядке в соответствии с законодательством Российской Федерации. Методики исследований, интерпретация результатов должны соответствовать инструкциям производителей реагентов и оборудования.

15. Деятельность клинико-диагностических лабораторий, осуществляющих исследование образцов донорской крови в целях обеспечения ее безопасности, организуется в соответствии со следующими документами в области стандартизации:

ГОСТ Р ИСО 15189-2009 "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";

ГОСТ Р 53133.3-2008 "Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Описание материалов для контроля качества клинических лабораторных исследований";

ГОСТ Р 53133.4-2008 "Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций";

ГОСТ Р 53079.1-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила описания методов исследований";

ГОСТ Р 53079.2-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Руководство по управлению качеством в клинико-диагностической лаборатории. Типовая модель";

ГОСТ Р 53079.4-2008 "Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа";

ГОСТ Р 53022.1-2008 "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 1. Правила менеджмента качества клинических лабораторных исследований";

ГОСТ Р 53022.2-2008 "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность);

ГОСТ Р 53022.3-2008 "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов".

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С

Приводим выдержки из рекомендаций, касающиеся скрининга и лабораторной диагностики гепатита С с использованием различных методов.

Данные рекомендации разработаны экспертной группой по вопросам вирусных гепатитов в соответствии с поручением министра здравоохранения РФ от 06.08.2012г. №68.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой опыт ведения и лечения пациентов с гепатитом С, который положен в основу представленных рекомендаций.

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт более двадцати лет назад. В настоящее время абсолютно очевидны серьезные проблемы, которые связаны с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

В результате проведения комплекса многоплановых профилактических мероприятий, в том числе в рамках национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения, в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом С снижается, о чем свидетельствуют следующие данные: в 2011 году в России заболеваемость острым гепатитом С составила 1,8 на 100 тыс. населения, а в 2000 году - 22,2 на 100 тыс. населения. Всего в 2011 г. зарегистрировано 2613 больных острым гепатитом С (ОГС), протекавшим преимущественно в желтушной форме. Заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) напротив увеличивается, в 2011 году этот показатель составил 39,9 на 100 тыс. населения (в абсолютных числах - это 57 028 человек), а в 2005 г, этот показатель составлял 32,0 на 100 тыс. населения. В общей структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составила в 2012 году 74,4%. Кроме того, заслуживает внимания, что в 2011 году по данным официальной статистики в ряде регионов число лиц с наличием в крови антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) среди беременных женщин выросло в 3-5 раз по сравнению с 2000-2001 гг. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемого в последние годы в Российской Федерации ХГС половину составляли лица младше 40 лет [Пименов Н.Н.,2012; Шахгильдян И.В., 2011; Ющук Н.Д., 2009].

Известно, что вирус гепатита С имеет 6 генотипов и большое число подтипов. В Российской Федерации распространены по убывающей частоте генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречается 1в, чем 1а, что аналогично европейской популяции, а также - 3а. Генотипы 4-6 практически не встречаются в популяции Российской Федерации.

В структуре гепатита С отмечено увеличение числа больных с генотипом 3а. Выявлена значительная частота сочетания гепатита С с гепатитом В. Маркеры вируса гепатита В (ВГВ) обнаруживаются у пациентов с ХГС в 22% случаев, что делает обоснованной целесообразность вакцинации против ВГВ больных ХГС.

Установлена низкая частота перинатальной передачи ВГС от матерей с ХГС родившимся у них детям (3,5%), в то время как у женщин с сочетанием ХГС с ВИЧ-инфекцией перинатальная передача ВГС составила 14-16% [Дерябин П.Г., Шагильдян И.В., 2011; Ершова О.Н.,2006; Зуева Л.П., 2012; Рахманова А.Г., 2011; Слепцова С.С., 2012; Рахманова А.Г., 2006; Шагильдян И.В., 2012; Яковлев А.А., 2002]

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гепатитом С служат руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов на разных стадиях заболевания. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Рекомендации включают в себя следующие разделы: скрининг и диагностика гепатита С, хронический гепатит С - общие сведения, показания к противовирусной терапии, противовирусное лечение и правила наблюдения за пациентами в этот период, острый гепатит С, лечение отдельных групп пациентов.

Рекомендации сопровождаются пояснениями об уровне доказательности отдельных положений согласно правилам, которые были использованы в аналогичном документе Европейской ассоциации по изучению печени [EASL CPG: HCV, 2011] - таблица 1.

Таблица 1

Уровни доказательности приводимых научных утверждений
[EASL CPG: HCV, 2011]

Уровень доказательности	Пояснения	Обозначение
Высокий	Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят существующее положение	A
Средний	Дальнейшие исследования могут повлиять на убеждение в верности существующего положения	B
Низкий	Дальнейшие исследования могут изменить мнение о существующем положении	C
Рекомендации	**Пояснения**	
Высокой силы	Основаны на проведении высококачественных исследований	1
Слабой силы	Основаны на исследованиях, отражающих различные мнения. Соответственно, рекомендации выглядят как менее четкие и определенные	2

СКРИНИНГ НА ГЕПАТИТ С

[Пименов Н.Н.,2012; Ющук Н.Д., 2010; EASL CPG: HCV, 2011; Ghany M, 2011]

Кому рекомендуется скрининговое обследование на гепатит С (А-I)

1. Беременные женщины (в I и III триместрах беременности).

2. Реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей (при подозрении на инфицирование ВГС и в течение 6 месяцев после переливания компонентов крови).

3. Персонал медицинских организаций (при приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по показаниям).

4. Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии (при поступлении и при необходимости по клиническим и эпидемиологическим показаниям).

5. Пациенты перед поступлением на плановые хирургические вмешательства, перед проведением химиотерапии (не ранее 30 дней до поступления или начала терапии).

6. Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования, дополнительно - по показаниям).

7. Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая больных дерматомикозами и чесоткой (при постановке на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям).

8. Опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых (при поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям).

9. Контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С (не реже 1 раза в год; через 6 месяцев после разобщения или выздоровления (смерти) больного ХГС).

10. Лица, относящиеся к группам риска по заражению ВГС (при выявлении факторов риска):

- потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры;
- лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами;
- лица с большим количеством случайных половых партнеров.

11. Лица, находящиеся в местах лишения свободы (при поступлении в учреждение, дополнительно - по показаниям).

12. Доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы (при каждой донации или каждом взятии донорского материала).

13. Дети в возрасте до 12 месяцев, рожденные от инфицированных ВГС матерей (в возрасте 2, 6 (при отсутствии РНК ВГС в возрасте 2 месяца и 12 месяцев);

14. Больные с иммунодефицитом (больные онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.)

15. Больные, имеющие заболевание печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования).

ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

С целью диагностики гепатита С и мониторирования пациентов с гепатитом С используются следующие лабораторные методики (А-1):

1) серологические—определение специфических анти-ВГС класса IgG или суммарных IgG и IgM иммунохимическими методами: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесценция, иммуноблоттинг и т.д. Диагностика проводится с использованием скрининговых и подтверждающих наборов реагентов. В подтверждающем тесте, как правило, проводится определение антител к индивидуальным белкам ВГС - core, NS3, NS4, NS5 методом ИФА или иммуноблоттинга;

2) молекулярные–в диагностике гепатита С используются качественные тесты, позволяющие выявить РНК ВГС, количественные тесты, используемые для определения вирусной нагрузки, и генотипирующие тесты, позволяющие определить генотип (субтип) ВГС. Основным молекулярно-биологическим методом, используемым в современной диагностике, является полимеразная цепная реакция (ПЦР), в том числе ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени, которая используется для проведения качественных и количественных тестов;

3) генотипирование ВГС–должно выполняться всем пациентам до начала противовирусной терапии (ПВТ) в целях планирования ее продолжительности, эффективности, в отдельных случаях—расчета дозы противовирусных препаратов;

4) определение генотипа пациента по совокупности аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене интерлейкина 28В (ИЛ 28В), который по данным проведенных исследований для пациентов с генотипом 1 ВГС служит надежным предиктором достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне проведения двойной и тройной противовирусной терапии.

Исследование анти-ВГС в сыворотке крови должно выполняться лицам из выше перечисленных групп риска, а также пациентам с предполагаемым диагнозом острого или хронического гепатита С.

В тех случаях, когда у пациентов в сыворотке крови определяются анти-ВГС (В-1) и/или им планируется противовирусное лечение необходимо исследование РНК ВГС высокочувствительным методом–(рекомендованная диагностическая чувствительность качественного исследования - 50 МЕ/мл и выше) (А-1). Пациентам с заболеванием печени неуточненной этиологии даже при отрицательном результате исследования анти-ВГС рекомендуется определение РНК ВГС; также этот тест целесообразно выполнять пациентам с иммунодефицитом, либо получающим иммуносупрессивную терапию.

Определение полиморфизма гена интерлейкина - 28В

В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена ИЛ-28В как предиктора достижения УВО как при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном/рибавирином, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС. Ген ИЛ28В, кодирующий интер-

ферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860. Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди пациентов ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных пегилированным интерфероном/рибавирином и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ устойчивый вирусологический ответ достигается в 69%, 33% и 27%, соответственно. Предсказательное значение определения полиморфизма гена ИЛ-28В относительно достижения УВО на этапе планирования ПВТ выше предсказательной силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением ПВТ при генотипе 1 ВГС. Кроме того, результат анализа в гене ИЛ-28В полезен в отборе пациентов для назначения двойной схемы ПВТ с включением пегилированного интерферона/ рибавирина или тройной схемы с включением одного из ингибиторов протеазы.

В России в одном исследовании [Лапшин А.В. и соавт.,2012] получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС на результаты лечения стандартным интерфероном/рибавирином. Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным интерфероном/рибавирином пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ28В человека, низкой вирусной нагрузки, отсутствии сопутствующих заболеваний/состояний определяющих снижение эффективности противовирусной терапии (ожирение, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени 3 или 4 стадии) (С-2).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С (В 18.2)

Хронический гепатит С—хроническое заболевание печени, продолжающаяся более 6 месяцев, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Естественное течение ВГС-инфекции

Вирус гепатита С—одна из наиболее частых причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов ВГС-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Выделен ряд факторов, которые могут оказывать отрицательное влияние на естественное течение гепатита С: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром.

Через 20-30 лет после инфицирования ВГС вероятность развития ЦП колеблется от 4% до 45%. Прогрессирование фиброза печени имеет не линейный характер и длится, как правило, в течение 20-40 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс происходит чрезвычайно медленно.

Диагноз хронического гепатита С (А-1)

1. Определение анти-ВГС (скрининговый тест) в крови

2. РНК ВГС определяется в сыворотке крови и плазме качественным (определяется ее наличие) и количественным (измеряется уровень виремии) методами. Специфичность используемых тестов достигает 98-99%.

Большинство доступных сегодня диагностических тест-систем позволяют определять ВГС в количестве более 50 МЕ/мл. Во время противовирусной терапии желательно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

3. Определение генотипа ВГС–общепринятая практика, поскольку от результата этого исследования зависит выбор противовирусных препаратов и продолжительность терапии.

Если у пациента в сыворотке крови определяется РНК ВГС на протяжении более 6 месяцев, то можно говорить о хроническом гепатите С. В том случаев, если у пациента зарегистрирован положительный тест на анти-ВГС, но РНК ВГС обнаружить не удается, оснований для диагноза ХГС недостаточно. Кроме того, нужно помнить о необходимости дифференциального диагноза ХГС с ОГС, который в 80% случаев протекает в безжелтушной форме. РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 недели от момента заражения, еще до появления анти-ВГС; последние могут не выявляться в течение первых 8-12 недель. Дифференциальный диагноз ОГС и ХГС обязательно должен включать анализ клинических, биохимических и эпидемиологических данных, например, симптомы интоксикации и появление желтухи, высокий уровень АЛТ и АСТ, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования.

Следует помнить, что анти-ВГС и РНК ВГС могут выявляться в крови в различных сочетаниях, и это требует дополнительной оценки клинических данных (табл. 2).

Таблица 2

Сочетания маркеров вируса гепатита С в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Анти-ВГС	РНК ВГС
Острый гепатит С при указаниях на известный риск инфицирования в недавнем времени Хронический гепатит С (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 месяцев)	+	+
Острый гепатит С в период клиренса РНК ВГС Ложнопозитивные или ложнонегативные результаты исследования Разрешение острого гепатита С *Для подтверждения разрешения острого гепатита С показано повторное исследование РНК ВГС через 6 месяцев в течение 2 лет* Пациенты с ОГС либо ХГС в анамнезе, которым была проведена успешная противовирусная терапия	+	–
Ранняя стадия острого гепатита С (до синтеза анти-ВГС) Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией Ложноположительный результат на РНК ВГС (встречается редко) *Во всех случаях рекомендуется повторное исследование анти-ВГС и РНК ВГС через 4-6 месяцев!!!*	–	+
Отсутствие у пациента инфекции вирусом гепатита С	–	–

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ХГС, проводить повторное тестирование анти - ВГС и РНК ВГС.

Нередко ХГС протекает с нормальными значениями АЛТ и АСТ в сыворотке крови, риск прогрессирования заболевания печени у таких лиц представляется низким. Вместе с тем показано, что приблизительно у 25% пациентов ХГС и нормальным уровнем сывороточных аминотрансфераз при проведении биопсии печени определяются признаки фиброза. Если у больного ХГС регистрируется постоянно повышенный уровень АЛТ и АСТ, то риск прогрессирования заболевания и развития его осложнений (в первую очередь–цирроза печени) существенно выше [Яковлев А.А.,2002; EASL CPG: HCV, 2011; Ghany M. et al., 2011].

Исследования, которые необходимо выполнить пациентам до начала противовирусной терапии

Помимо вирусологических тестов (определение уровня РНК ВГС, генотипа ВГС), определения стадии заболевания печени (выполнение биопсии печени или применение методов неинвазивной диагностики фиброза) пациент - кандидат для проведения ПВТ должен быть обследован для исключения сопутствующих заболеваний с тем, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность проводимой терапии (табл. 7).

Таблица 7

План обследования пациента перед началом противовирусной терапии

История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ–тщательный анализ ответа на нее)
Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе)
Физикальное исследование
Молекулярные и иммунохимические тесты: анти-ВГС РНК ВГС (количественный тест) - исходный уровень Генотип ВГС HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) анти-ВГД (антитела к вирусу гепатита Д) - исследуется в тех случаях, когда определяется HBsAg) анти-ВИЧ (антитела к вирусу иммунодефицита человека) **Генетические исследования пациента при инфицировании генотипом 1 ВГС** анализ варианта полиморфизма гена ИЛ-28
Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (абсолютное количество нейтрофилов) **и тромбоцитов**
Биохимические показатели сыворотки крови Na+ K+ АЛТ АСТ ГГТП ЩФ Общий билирубин и его фракции Глюкоза Креатинин Альбумин (оценка функции печени) ПИ или ПВ или МНО - оценка функции печени Гамма-глобулины (скрининг аутоиммунного гепатита) IgG (иммуноглобулины класса G) - скрининг аутоиммунного гепатита Альфа-глобулины (скрининг альфа1-антитрипсина) Процент насыщения трансферрина железом и ферритин (скрининг синдрома перегрузки железом) Целулоплазмин (скрининг болезни Вильсона)
Общий анализ мочи
Кал на скрытую кровь
Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза) Пункционная биопсия печени или неинвазивная диагностика фиброза
Рентгенологическое исследование легких
ЭКГ
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию)
Осмотр офтальмологом (в том числе–исследование глазного дна) с учетом возможных побочных действий противовирусных препаратов
АФП (альфа-фетопротеин)
ТТГ (тиреотропный гормон)
ЭГДС (по показаниям, особое значение исследование имеет у пациентов с циррозом печени с целью выявления и/или определения состояния вен пищевода и /или желудка)
Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления депрессии)

ОСТРЫЙ ГЕПАТИТ С

[Ющук Н.Д., 2010; Яковлев А.А., 2002; Boursier J., 2012; EASL CPG: HCV, 2011; Ghany M, 2011]

Острый гепатит С (В17.1) - вирусный гепатит с парентеральным механизмом передачи возбудителя–вируса гепатита С, характеризующийся высокой частой формирования хронических форм болезни (50-80%) и возможностью последующего развития у части больных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Острый гепатит С диагностируют на основании:

- длительности инфекции (менее 6 мес.);
- данных эпидемиологического анамнеза о событиях, произошедших в сроки, соответствующие инкубационному периоду (наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное введение психоактивных препаратов), переливание крови или её компонентов; половые контакты (значительно реже, чем при гепатите В);
- клинической картины (длительность преджелтушного периода составляет 1-2 недели), однако в 80% случаев при ОГС желтуха не развивается; заболевание характеризуется постепенным началом болезни, может сопровождаться астеновегетативным синдромом, слабостью, быстрой утомляемостью, диспепсическими расстройствами в виде снижения аппетита, дискомфорта в правом подреберье, тошноты и рвоты; артралгия и экзантема, в отличие от острого гепатита В, встречается существенно реже, возможно кратковременное возникновение субфебрилитета; умеренное увеличение размеров печени, имеющей эластическую консистенцию, чувствительную при пальпации, реже - увеличение селезенки;
- лабораторных данных: повышения АЛТ и АСТ больше 10 норм, уровня общего билирубина при желтушном варианте течения болезни, обнаружения серологических маркеров острой ВГС-инфекции (наличия впервые выявленных маркеров гепатита С–анти-ВГС, РНК ВГС). Особенную диагностическую ценность для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4-6 недель) при отрицательном результате исследования этого маркёра в ранние сроки болезни, а также исключение гепатита иной природы. Наличие РНК ВГС в фазе "серологического окна" (в период отсутствия анти-ВГС) является важным критерием диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС. Интерпретация различных маркеров при инфекции вирусом гепатита С представлена в таблице 2.

Большинство пациентов с ОГС не демонстрируют каких-либо симптомов заболевания, у значительной части из них наступает спонтанная элиминация вируса, с которой ассоциируются следующие факторы: женский пол, молодой возраст, течение заболевания с клинической симптоматикой, клиренс РНК ВГС в течение 4-х недель от начала клинической манифестации заболевания, генотип CC rs12979860. Однако ни один из этих параметров не может лечь в основу предсказания характера течения заболевания у конкретного пациента.

Подозрение на острый вирусный гепатит требует дифференциального диагноза, основные лабораторные показатели, которые необходимо исследовать, указаны в таблице 12.

Таблица 12

Перечень основных лабораторных тестов для верификации диагноза при подозрении на острый вирусный гепатит

Лабораторный показатель	Кратность обследования в течение острого периода болезни	Комментарии
Билирубин общий связанный свободный АЛТ АСТ Общий анализ крови Общий анализ мочи ПИ\МНО ГГТП Щелочная фосфатаза	Один раз в 10 дней	При тяжелом течении заболевания - по мере необходимости
Общий белок и белковые фракции		В случае дифференциальной диагностики с аутоиммунным гепатитом
Глюкоза крови Амилаза крови	1	
HBsAg	1	
РНК ВГС	1	Критерий диагноза ОГС в фазе "серологического окна"
Анти-ВГД- IgM (класса иммуногло-булинов М) Анти-ВГД-суммарн.	1	При наличии у больного в крови HBsAg
Анти-ВГС	1	Критерий диагноза ОГС -обнаружение анти-ВГС в динамике болезни при отрицательном результате исследования этого маркёра в ранние сроки болезни
Анти-ВГА IgM	1	Критерий диагноза ОГА
Анти-ВГЕ IgM	1	В случае отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В, С у больного острым гепатитом
Анти-ВИЧ	1	

СПИСОК АББРЕВИАТУР

АГ	антиген
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ	антитело
АТ-ТПО	антитела к тиреоидной пероксидазе
АФП	альфа-фетопротеин
БТ	биологически доступный тестостерон
ВААРТ	высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ (HBV)	вирус гепатита В
ВГС (HCV)	вирус гепатита С
ВИЧ (HIV)	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПР	врожденные пороки развития
ГСПГ	глобулин связывающий половые гормоны
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ЗНО	злокачественные новообразования
ИФА	иммуноферментный анализ
ИМТ	индекс массы тела
КРР	колоректальный рак
КП	коэффициент позитивности
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МГВ	малые для гестационного возраста (параметры плода)
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОГС	острый гепатит С
ОП	оптическая плотность
ОР	относительный риск
ОТ	общий тестостерон
ОШ	отношение шансов
ПБП	пункционная биопсия печени
ПВТ	противовирусная терапия
ПЖ	предстательная железа
ПРИ	пальцевое ректальное исследование
ПСА	простат-специфический антиген
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РСТ	расчетный свободный тестостерон
РМЖ	рак молочной железы
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПЖ	рак предстательной железы
РШМ	рак шейки матки
РЭА	раково-эмбриональный антиген
СЗРП	синдром задержки развития плода
СТ	свободный тестостерон
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СЭК	субэпендимальные кисты
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
ТГ	тиреоглобулин
ТПО	тиреоидная пероксидаза
ТТГ	тиреотропный гормон
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГС	хронический гепатит С
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦМВИ	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ЩЖ	щитовидная железа
ASCO	American Society of Clinical Oncology–Американское общество клинической онкологии
CDC	Centers for Disease Control–Центр по контролю и профилактике заболеваний, США
NAT	Nucleic Acid Testing–метод амплификации нуклеиновых кислот
TORCH -инфекции	T-токсоплазмоз (toxoplasmosis), O-другие инфекции (others), R-краснуха (rubella), C-цитомегаловирусная инфекция (cytomegalovirus), H-герпес (herpes simplex virus)
UK NEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service–Национальная система внешней оценки качества Великобритании
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute–Институт клинических и лабораторных стандартов

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нижний Новгород

Главный офис:

ООО «НПО «Диагностические системы»
603093, г. Нижний Новгород
ул. Яблоневая, д. 22
тел. (831) 434-86-83

Департамент продаж:

603024, г. Нижний Новгород
ул. Горького, д. 195
тел. 8-800-555-03-00 (звонок по России бесплатный)
тел/факс (831) 467-82-15, 467-82-16, 467-82-17
E-mail: info@npods.nnov.ru, selling@npods.ru
официальный сайт: http://www.npods.ru

Служба поддержки клиентов:
тел.(831) 467-82-18 (доб.7647,7655)

Представительства

Москва	**Диагностические системы—Столица** 123317, г. Москва, Пресненская наб, д.12, Деловой комплекс "Федерация", Башня "Восток", 29-й этаж тел. (495) 653-81-31, 653-81-32 ds-stolica@bk.ru
Санкт-Петербург	**Диагностические системы—СПб** 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Энгельса, д. 33/1, офис 411 тел/факс (812) 331-72-82 systema@telros.net
Красноярск	**ООО "Диагностические системы—Сибирь"** 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 16 д тел./ факс (3912) 78-19-83, 54-16-55, 54-17-58 sbit@ds-s.ru
Екатеринбург	**Диагностические системы—Урал** 620100, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 12, стр. 22, вход 10 отдел продаж: (343) 272-33-08 ds-ural@npods.ru
Республика Украина	**Диагностические системы—Украина** 04074, Украина, г. Киев, ул. Новомостицкая, 25, лит."М", тел. +38044-361-55-76 факс +38044-548-46-68 ua@npods.ru
Республика Казахстан	**Диагностические системы—Казахстан** 000528, Республика Казахстан, г. Алматы, ул.Земнухова, 19А, тел. +7-777-265-60-00 , +7-727-321-09-39 тел.факс +7-727-321-09-31 kz@npods.ru