



№ 6 (31) декабрь 2009

Главный редактор:

Эмануэль В. Л., д. м. н., проф.

Заместители главного редактора:

Зыбина Н. Н., д. б. н., проф.

Сухоруков В. С., д. м. н., проф.

Директор редакции:

Чердниченко Д. В., к. м. н.

Зав. редакцией:

Эмануэль Ю. В., к. м. н.

Редактор перевода:

Филиппова Н. А., к. м. н.

Адрес редакции:

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

Телефон редакции:

(812) 233 97 26

Эл. почта:

ejvcons@mail.ru

Журнал зарегистрирован

в Северо-Западном
окружном межрегиональном
территориальном управлении
Министерства РФ по делам
печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Свидетельство о регистрации:

ПИ № 2-6476 от 21.03.2003

Учредитель:

**Отделение Ассоциации
медицинской лабораторной
диагностики,
СПб Государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
(197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8)**

Оригинал-макет и верстка:

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

Отпечатано в типографии

ООО «ИПК БИОНТ»
199026, Санкт-Петербург,
Средний пр., д. 86

Тираж 1500 экз.

Заказ №

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Дорогим читателям и
коллегам по "цеху"*

*Кр: Гемоглобина и глатоглобина,
Альбутина и церулоплазмينا,
В целом – здоровья,
Радостных улыбок – друзей,
Творческих успехов – познать непознанное,
Таланса – сил и проблем,
Погоды – в доме,
Трезвости – при оценке ситуации,
Оптимизма – в критических ситуациях,
Времени – для отдыха*

д.с.

М.Ф.: Гармония желаний и возможностей.

Д.С.: Крикнуть постоянно для восприятия успехов.

Редакция журнала



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович,
СПб., Россия

Гематология, трансфузиология, трансплантация

Вавилова Татьяна Владимировна,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Дюк Вячеслав Анатольевич,
СПб., Россия

Биомедицинская информатика

Зыбина Наталия Николаевна,
СПб., Россия

(заместитель главного редактора)

Клиническая лабораторная диагностика

Каллнер Андерс,
Швеция

Клиническая лабораторная диагностика

Карпищенко Анатолий Иванович,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Козлов Антон Владимирович,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Корячкин Виктор Анатольевич,
СПб., Россия

Анестезиология, реаниматология
и интенсивная терапия

Мазуров Вадим Иванович,
СПб., Россия
Ревматология

Меньшиков Вадим Владимирович,
Москва, Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Новик Виктор Иванович,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Петришев Николай Николаевич,
СПб., Россия

Патологическая физиология

Сапрыгин Дмитрий Борисович,
Москва, Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Сельков Сергей Алексеевич,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Смирнов Алексей Владимирович,
СПб., Россия

Нефрология

Соколовский Евгений Владиславович,
СПб., Россия

Дерматовенерология

Стивен Хау Ян Вонг (Steven How Yan Wong)
ААСС, США

Клиническая лабораторная диагностика

Сухоруков Владимир Сергеевич,
Москва, Россия

(заместитель главного редактора)

Клиническая лабораторная диагностика

Тец Виктор Вениаминович,
СПб., Россия

Микробиология

Тогузов Руслан Тимофеевич,
Москва, Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Thomas BRINKMANN, Ass. Prof. Dr., EurClinChem
Corporate Representative at Executive Board
of International Federation of Clinical Chemistry
(IFCC), Milan, Italy

Томас Бринкманн, доцент, доктор, EurClinChem
Корпоративный представитель исполнительного
комитета Международной федерации
клинической химии (IFCC),
Милан, Италия

Хоровская Лина Анатольевна,
СПб., Россия

Клиническая лабораторная диагностика

Шляхто Евгений Владимирович,
СПб., Россия

Кардиология

Эмануэль Владимир Леонидович,
СПб., Россия

(главный редактор)

Клиническая лабораторная диагностика

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО.....	1
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ	2
<i>Дэвид Т. Миллер, Ипинг Шен, Дэвид Дж. Харрис, Бай-Лин Ву, Магди М. Собейх</i> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОТСТАВАНИИ В РАЗВИТИИ: ПОИСК ОТВЕТОВ ПРОДОЛЖАЕТСЯ	4
<i>David T. Miller, Yiping Shen, David J. Harris, Bai-Lin Wu, Magdi M. Sobeih</i> GENETIC TESTING FOR DEVELOPMENTAL DELAY: KEEP SEARCHING FOR AN ANSWER	
КАЧЕСТВО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ	
<i>Ю.В. Эмануэль, А.Л. Хотин, А.В. Эмануэль</i> ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	8
<i>Д.С. Беневоленский</i> ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ	16
<i>В.А. Дюк</i> ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ	22
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В КАРДИОЛОГИИ	
<i>В.В. Вельков</i> С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2: НОВЫЕ ФАКТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ	28
<i>А.О. Нестерко, С.А. Рукавишникова, А.А. Яковлев</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (ВНР) У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	34
<i>А.Ж. Гильманов</i> D-ДИМЕР: ЧТО? КАК? У КОГО? С КАКОЙ ЦЕЛЮЮ?	38
ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ	
<i>С.В. Мельникова, Л.Б. Дрыгина</i> ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	47
ИНФОРМАЦИЯ	
ШКОЛА ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ. ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2	52

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОТСТАВАНИИ В РАЗВИТИИ: ПОИСК ОТВЕТОВ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

ДЭВИД Т. МИЛЛЕР^{1, 2, 4*}, ИПИНГ ШЕН^{1, 4}, ДЭВИД ДЖ. ХАРРИС^{2, 4}, БАЙ-ЛИН ВУ^{1, 4}, МАГДИ М. СОБЕЙХ^{3, 4}

¹ Отдел лабораторной медицины

² Отдел генетики

³ Клиника нейролингвистики/неврологии поведения отдела неврологии детской больницы Бостона, Бостон, МА

⁴ Гарвардская медицинская школа, Бостон, штат Массачусетс

GENETIC TESTING FOR DEVELOPMENTAL DELAY: KEEP SEARCHING FOR AN ANSWER

DAVID T. MILLER^{1, 2, 4**}, YIPING SHEN^{1, 4}, DAVID J. HARRIS^{2, 4}, BAI-LIN WU^{1, 4},
MAGDI M. SOBEIH^{3, 4}

¹ Department of Laboratory Medicine

² Division of Genetics

³ Neurolinguistics Clinic/Behavioral Neurology in Department of Neurology, Children's Hospital Boston, Boston, MA

⁴ Harvard Medical School, Boston, MA

Данная статья была переведена с разрешения ААСС. ААСС не отвечает за точность перевода. Точка зрения, высказанная авторами, не обязательно отражает точку зрения ААСС или журнала. Перепечатано из Clin.Chem. 2009; 55: 4: 827–832 с разрешения издательства. Оригинальная публикация — 2009. При цитировании статьи необходимо ссылаться на оригинальную публикацию в журнале «Клиническая химия» (“Clinical Chemistry”).

* Для корреспонденции этому автору по адресу:

Отдел лабораторной медицины, Детская больница Бостона,
300 Longwood просп., Бостон, МА 02115.

Факс: 617-730-0338, электронная почта: david.miller2@childrens.harvard.edu.

** Address correspondence to this author at: Department of Laboratory Medicine,
Children's Hospital Boston, 300 Longwood Ave., Boston, MA 02115.

Fax: 617-730-0338; e-mail: david.miller2@childrens.harvard.edu.

Клинический случай

Шестилетняя девочка, имеющая предков ирландского, английского и французского происхождения, была направлена к детскому неврологу для обследования в связи с отставанием в развитии. У неё выявлена выраженная задержка развития речи с нарушенной артикуляцией и не было фразовой речи до трёх лет. Формальное тестирование показало, что её речь соответствовала 3 годам и 4 месяцам (по шкале «Клиническая оценка основ речи — дошкольный уровень»), хотя возраст девочки был 5 лет и 6 месяцев и IQ был равен 64 (шкала интеллекта по Векслеру — дошкольный уровень и начальной школы). Отмечено также отставание в развитии моторных навыков, она начала ходить в возрасте 17–18 месяцев. У нее никогда не наблюдалось регресса в развитии. В семейном анамнезе упоминается о проблемах с обучаемостью у матери и дяди по материнской линии, а двоюродный племянник матери родился с миеломенингоцеле.

Больная родилась в срок от неосложненной беременности, которая наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. В возрасте 10 дней у неё был диагностирован порок развития атриовентрикулярного канала и коарктация аорты. Она подверглась операциям по хирургическому исправлению коарктации аорты в возрасте 10 дней и исправлению дефекта атриовентрикулярного канала в 4 месяца. У неё было обнаружено раздвоение небного язычка, которое часто находят при расщеплении костей неба под слизистой оболочкой. Модифицированное контрастное исследование с помощью бариевой взвеси показало недостаточную координацию глотательного рефлекса, что приводило к проблемам с кормлением и к аспирации. В младенчестве у неё был истинный паралич голосовых связок, который посчитали осложнением интубации. У пациентки был гастроэзофагеальный рефлюкс, который лечили ранитидином (Зантак), а также, после инфекции мочевых путей в 7 месяцев, был поставлен диагноз: пузырьно-мо-

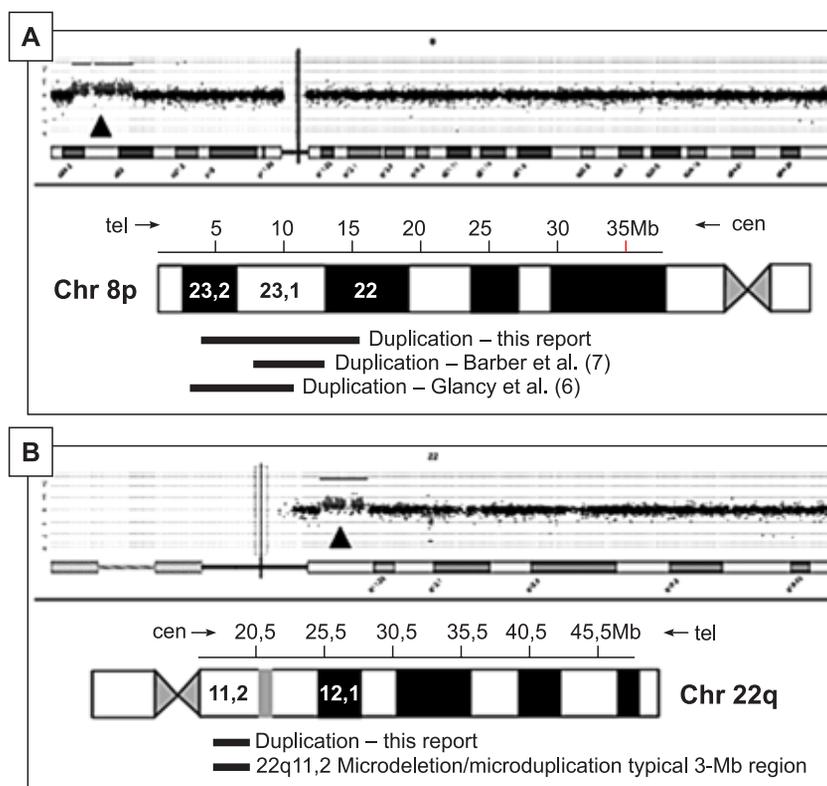


Рис. 1. Изменения числа копий, выявленных с помощью aCGH (Agilent 244k).

(А) Дупликация 8p22p23.2 (стрелка) по сравнению с дупликациями, описанными в других исследованиях.

(Б) Дупликация 22q11.2 (стрелка) по сравнению с типичной областью повторных 3-МБ делеций/дупликаций. Положение на хромосоме указано по отношению к центромеру (cen) и теломеру (tel) каждой хромосомы. Нумерация хромосомных бэндов возрастает при удалении от центромера. Шкала обозначена в Mb

четочниковый рефлюкс легкой степени. У нее не было никаких пароксизмальных эпизодов, судорожных припадков или каких-либо признаков аутизма, а только лишь задержка развития речи.

При обследовании выявлены характерные признаки, в том числе: широко расставленные глаза (гипертелоризм), выпуклый кончик носа, высокий свод неба и клинодактилия мизинца. Невролог назначил ей МРТ-обследование, которое выявило легкое истончение мозолистого тела с выступанием бокового и третьего желудочков (результаты неспецифичны). Многочисленные генетические тесты были назначены в младенческом возрасте, чтобы определить причину пороков сердца и задержки развития у больной. Порок развития атриовентрикулярного канала и коарктации аорты в анамнезе вызвали предположение о микроделеции хромосомы 22q11.2 (т.е. велокардиофациальном синдроме). Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) для сегмента хромосомы 22q11.2, а также анализ кариотипа с G-окраской, секвенирование гена RTPN11 для диагностики синдрома Нунана и данные тестирования ДНК на ломкость X-хромосомы не выявили отклонений от нормы.

В возрасте 3 лет для нее было заказано в другой лаборатории проведение серийной сравнительной геном-

ной гибридизации (aCGH). Применение полногеномного биочипа из 2600 искусственных хромосомных клонов (Spectral Genomics, Inc.) с интервалами в 1 Мб (1 млн пар оснований), клонированных в бактериях (BAC), выявило природу числа копий BAC-клонов, начиная с клона RP11-1K11 из сегмента 8p23.2 (хромос. 8: 4 596 114–4 755 793; геномная сборка (HG) 18) до клона RP11-23N1 в сегменте 8p22 (хромос. 8: 15 027 287–15 191 603; HG18), что предполагает дупликацию в хромосоме 8p22p23.2 длиной около 10.6 Мб. Ни один из родителей не являлся носителем такой дупликации 8p22p23.2 (на основании FISH-метода), что указывает на изменение числа копий у больной *de novo*.

Спустя два года, для получения дополнительных данных, невролог большой заказал полногеномное олигонуклеотидное биочипирование с высоким разрешением (244Кб, G4411B, фирма Agilent Technologies), учитывая возможность получения большего объема информации с помощью этой новой технологии. Это тестирование снова выявило дупликацию 8p22p23.2, и повреждение было определено более точно — как дупликация участка 11,5 Мб (chr. 8: 3 969 033–15 475 755; HG.18). Кроме того, была обнаружена дупликация 3,0 Мб в хромосоме 22q11.2 (chr. 22: 17 086 001–20 131 661; HG18) (рис. 1).

Обсуждение

Обследование детей с задержкой развития, дисморфическими признаками и даже с расстройствами аутистического характера значительно усовершенствовалось благодаря клиническим лабораторным проверкам. Многие дети с задержкой развития не имеют результатов физикального обследования или анамнестических данных, достаточных для постановки четкого клинического диагноза. Для таких пациентов лабораторные исследования могут быть чрезвычайно полезны и являются неотъемлемым компонентом диагностического обследования. Типичные рекомендации включают в себя анализ кариотипа с G-бэндингом, генетическое тестирование на ломкость X-хромосомы, методы сравнительной геномной гибридизации (aCGH) и нейровизуализации [1].

Технологии CGH, основанные на применении биочипов для обнаружения изменений числа геномных копий, в большей степени, чем какой-либо иной тест, резко увеличили частоту диагностики среди лиц с необъяснимой задержкой развития и умственной отсталостью. Кариотипирование с G-окрашиванием, как правило, определяет отклонения в 3–4% у лиц с идиопатической умственной отсталостью [2]. Метод субтеломерного FISH (ST-FISH) для выявления субмикроделеций и дупликации дополняет эти диагностические возможности. В самом крупном исследовании ST-FISH предполагаемые патогенные изменения были найдены в 2,6% из 11 688 неотобранных случаев, где ранее был выявлен нормальный кариотип [3].

Многочисленные исследования теперь подтверждают вывод о том, что CGH-метод с широким покрытием генома, так называемое хромосомное микрочипирование, дает более высокие диагностические результаты, нежели анализ кариотипа с G-окраской и ST-FISH-метод в оценке пациентов с задержкой развития и умственной отсталостью, выявляя нарушения у 8% пациентов с ранее нормальным кариотипом, при использовании биочипов, ориентированных на клинически значимые области генома [4, 5]. Эффективность этой диагностики будет возрастать по мере того, как большее число лабораторий будет применять биочипы с охватом всего генома. Никакой другой клинико-лабораторный тест не имеет сопоставимую клиническую чувствительность для пациентов с задержкой развития и умственной отсталостью. Мы могли бы рассчитывать, что кариотипирование с G-окрашиванием определит крупную 8p-дупликацию, но мы знаем о других случаях клинического использования aCGH, где подобная крупная патология не обнаруживается. Мы также полагали, что BAC (Bacterial Artificial Chromosome array) выявит 22q11.2 дупликацию. Лаборатория, которая опубликовала эти результаты, сообщала положительные результаты только в случае, если 2 и более соседних BAC клона показывали согласующиеся изменения числа копий, и возможно, там были некоторые технические ограничения с одним из зондов для этого участка или проблемы

с производительностью и интерпретацией данных с этим биочипом.

У данной пациентки были зафиксированы 2 относительно крупных хромосомных дупликации. На основании результатов первого CGH исследования логично было предположить, что крупная дупликация 8p22p23.2 могла быть связана с неспособностью к обучению у данной пациентки. Две повторяющиеся большие дупликации, включая перекрывание 8p23.1–8p23.2 с дистальной дупликацией у данной пациентки. Более дистальная перекрывающаяся дупликация ассоциирована с расстройствами речи, аутизмом и трудностями в обучении [6]. Описана более проксимальная небольшая перекрывающаяся дупликация у лиц с необучаемостью, выявляемая, однако, и у здоровых членов семей [7]. Пороки развития атриовентрикулярного канала также были описаны у некоторых пациентов с 8p22p23.2 дупликацией.

Хромосомные делеции 22q11.2 являются наиболее частой генетической причиной пороков развития атриовентрикулярного канала, подобных тем, которые наблюдались у данной пациентки. Обычно такие случаи исследуются с помощью метафазного FISH-метода. Однако дупликации обычно расположены в смежной с исходной позиции в хромосоме, и их бывает сложно различить без проведения интерфазного FISH-метода. Новейшие методы, основанные на гибридизации, такие как мультиплексное лигирование и амплификация зонда (MLPA) и aCGH могут уже обнаруживать такие дупликации. На самом деле, появление этих технологий привело к открытию множества дупликационных синдромов, которые раньше не распознавались, включая синдром дупликации 22q11.2 [8].

Синдром дупликации 22q11.2 проявляет различную пенетрантность и экспрессивность, с общими особенностями для синдрома DiGeorge и велокардиофациального синдрома. Описываются типичные признаки, в том числе гипертелоризм, широкая переносица, складка эпиканта, клинодактилия мизинца, пороки развития в урогенитальной сфере, гипотония, сколиоз, судороги, и/или нарушения на электроэнцефалограмме. К настоящему моменту сообщалось, по меньшей мере, о 65 пациентах [9]. Как только пациентка начала обучаться в школе, её трудности стали более очевидными. На почве значительной задержки речевых функций развилась неспособность к обучению. Трудности поведения возникли в связи с проблемами синдрома дефицита внимания, из-за сложности с усваиванием учебного материала. Кроме того, всплыли симптомы тревожности в предвидении новых видов деятельности. Дальнейшая характеристика такого поведения не предполагает его первичности, а является вторичной по отношению к патологии интеллекта, что побуждает к дальнейшему тестированию IQ в диапазоне от легкой и умеренной психической отсталости. Эти поведенческие симптомы могут быть вторичными по отношению к когнитивным нарушениям,

но поведенческие проблемы, такие как короткая концентрация внимания, гиперактивность, импульсивность и агрессия были описаны у больных с синдромом дупликации 22q11.2. Рассмотрение основных генетических нарушений является важным в клиническом аспекте, для принятия решения по поводу лечения психотропными препаратами.

Как делеция, так и дупликация 22q11.2 опосредованы рекомбинацией между соседними, посегментно дублированными последовательностями, по механизму, именуемому неаллельной гомологичной рекомбинацией (NAHR) [10]. Широкая фенотипическая изменчивость, наблюдаемая при этом состоянии, не была объяснена, но, возможно, она обусловлена несколькими факторами, в том числе — влиянием других генов на экспрессию генов в 22q11.2, эпигенетическими факторами, которые изменяют экспрессию генов, или даже экологическими факторами.

При уточнении диагностики было усовершенствовано и генетическое консультирование для определения риска повторного случая при следующих беременностях. Родителей также инструктировали о том, что риск повторного случая при дупликации 8p22p23.2 *de novo* может быть минимальным, примерно 2–3%, благодаря возможному наследственному мозаицизму клеток зародышевой линии. Впоследствии у них появились близнецы, с учетом низкого риска повторного заболевания. Дальнейшее обследование родителей показало ту же 22q11.2 дупликацию у матери пациентки, с 50% риском повторного случая. Этот случай подчеркивает роль улучшения диагностического генетического тестирования для консультирования пациентов и их семей.

Что вспомнить:

- Отсутствие корреляции клиники с результатами тестирования должно побудить к дальнейшей оценке. Кроме того, пациенты, обследованные в прошлом по поводу задержки развития, могут выиграть от более современных исследований, особенно если диагноз не был поставлен ранее.
 - Хромосомные микрочипы легче выявляют геномные дупликации, чем метафазная FISH. В данном случае с помощью FISH 22q11.2 было невозможно обнаружить дупликацию (интерфазный FISH-метод был бы необходим).
 - ВАС-биочип низкой плотности также пропустил дупликацию 22q11.2, что подчеркивает ценность высококорреляющих олигонуклеотидных биочипов с покрытием всего генома.
 - Было проведено много ненужных исследований, обременение пациентки и её семьи и затягивание в постановке диагноза.
 - В связи с вариабельной пенетрантностью при делеции и дупликации 22q11.2 родители могут не иметь явной симптоматики.
- Выявление множественных нарушений у отдельно взятого пациента дает уникальную возможность взглянуть на результаты генетических модифицирующих эффектов и может помочь в исследованиях корреляций между генотипом и фенотипом.

Благодарности

Вклад авторов: все авторы подтвердили, что они внесли свой вклад в интеллектуальное содержание этого документа и отвечают трём следующим требованиям: (а) значительный вклад в развитие концепции и дизайна, приобретение данных или их анализ и интерпретация данных; (б) составление или пересмотр статьи интеллектуального содержания и (в) окончательное утверждение для публикации статьи.

Авторское обнародование информации, потенциальный конфликт интересов: нет авторов, заявивших о любых потенциальных конфликтах интересов.

Роли спонсора: финансирование организации не играло никакой роли в исследовании, выборе пациентов, в обзоре и интерпретации данных, в подготовке или одобрении рукописи.

Литература

- Moeschler J.B. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability // *Curr. Opin. Neurol.*, 2008; 21: 117–22.
- Shevell M., Ashwal S., Donley D., Flint J., Gingold M., Hirtz D. et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // *Neurology*, 2003; 60: 367–380.
- Ravnan J.B., Tepperberg J.H., Papenhausen P., Lamb A.N., Hedrick J., Eash D. et al. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities // *J. Med. Genet.*, 2006; 43: 478–489.
- Shaffer L.G., Kashork C.D., Saleki R., Rorem E., Sundin K., Ballif B.C., Bejjani B.A. Targeted genomic microarray analysis for identification of chromosome abnormalities in 1500 consecutive clinical cases // *J. Pediatr.*, 2006; 149: 98–102.
- Lu X., Shaw C.A., Patel A., Li J., Cooper M.L., Wells W.R. et al. Clinical implementation of chromosomal microarray analysis: summary of 2513 postnatal cases. *PLoS ONE* 2007; 2: e327.
- Glancy M., Barnicoat A., Vijeratnam R., de Souza S., Gilmore J., Huang S. et al. Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties // *Eur. J. Hum. Genet.*, 2009; 17: 37–43.
- Barber J.C., Maloney V.K., Huang S., Bunyan D.J., Cresswell L., Kinning E. et al. 8p23.1 duplication syndrome: a novel genomic condition with unexpected complexity revealed by array CGH // *Eur. J. Hum. Genet.*, 2008; 16: 18–27.
- Slavotinek A.M. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays // *Hum. Genet.*, 2008; 124: 1–17.
- Courtens W., Schramme I., Laridon A. Microduplication 22q11.2: a benign polymorphism or a syndrome with a very large clinical variability and reduced penetrance? Report of two families // *Am. J. Med. Genet. A.*, 2008; 146A: 758–763.
- Lupski J.R. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits // *Trends Genet.*, 1998; 14: 417–422.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ю.В. ЭМАНУЭЛЬ, А.Л. ХОТИН, А.В. ЭМАНУЭЛЬ

Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины
ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава»,
Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики

Резюме. В настоящей статье продолжается обсуждение основных требований стандарта по системам менеджмента качества ИСО 9001:2008 (ГОСТ Р ИСО 9001-2008), а также особенности реализации этих требований в организациях здравоохранения — с целью улучшения менеджмента и повышения эффективности их деятельности. В частности, рассматриваются требования по планированию, управлению ресурсами и созданию продукции, а также учет этих требований при разработке системы менеджмента качества (СМК).

Ключевые слова: стандарты ИСО, системы менеджмента качества, СМК, менеджмент качества в здравоохранении, ГОСТ Р ИСО 9000-2005, ГОСТ Р ИСО 9001-2008, ИСО 9001:2008, планирование, управление ресурсами, рабочая среда, инфраструктура, персонал, создание продукта, процессы производства и оказания услуг.

MAIN DEMANDS OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM AND PECULIARITIES OF ITS REALIZATION IN HEALTH CARE INSTITUTIONS

JU.V. EMANUEL, A.L. KHOTIN, A.V. EMANUEL

Clinical laboratory diagnosis department with molecular medicine course;
State Educational Institution of Higher professional Education
“Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Federal Agency of Health Care
and Social Development”
Russian Association of Medical Laboratory diagnosis

Summary. Present article continues discussion of the main demands of the quality management system ISO 9001:2008 (ГОСТ Р ИСО 9001-2008), as well as peculiarities of realization of these demands in health care institution in order to improve the management and increase the efficacy. The demands concerning planning, resources management, product building management as well as building of quality management system basing on these demands are discussed.

Key words: ISO standards, quality management system, quality management in health care, ГОСТ Р ИСО 9000-2005, ГОСТ Р ИСО 9001-2008, ISO 9001:2008, planning, resources management, working medium, infrastructure, stuff, product building, processes of product building and services performing.

Введение

Стандарт ИСО 9001:2001* применим к любой организации любой сферы деятельности. Стандарт, предъявляющий конкретные требования к компетенции клинических лабораторий — ИСО 15189:2007 — основывается на требованиях стандарта ИСО 9001:2001. При разработке и внедрении систем управления в лабораториях полезно начинать с изучения требований стандарта ИСО 9001:2001.

Цель настоящей статьи — дать обзор основных положений стандарта ИСО 9001:2008 в части требований по планированию деятельности организации.

* На данный момент (октябрь 2009 г.) действует редакция ИСО 9001 от 2008 г.

Авторы статьи прекрасно понимают, что в условиях государственных медицинских учреждений нижеописанные требования по всеобъемлющему планированию, на первый взгляд, недостижимы. Действительно, как лечебное учреждение в целом, так и клиническая лаборатория, в частности, находятся под постоянным контролем. Это и Министерство здравоохранения и социального развития, и Комитет по здравоохранению и Росздравнадзор, и пожарники, и СЭС, и метрологи, и различные другие контролирурующие ведомства. Постоянное изменение законодательства, выпуск различных пояснений и требований к существующим и вновь принимаемым законам создают ситуацию постоянного цейтнота.

Но в этой ситуации неопределенности система менеджмента качества как раз и может быть тем островком

спокойствия, тем стержнем, на который организация может опереться и эффективно функционировать в сложных и постоянно меняющихся условиях внешнего окружения.

Грамотно разработанная и внедренная СМК, в том числе система планирования, позволяет организации избежать множества ошибок и выстроить наиболее оптимальные механизмы взаимодействия с окружающим пространством.

Как было показано в предыдущих работах [1], [2], создание системы менеджмента качества в организации начинается с определения политики и целей в области качества и разработки всех процессов производственной деятельности. Причем одними из основных процессов, которые должны быть установлены в любой организации (вне зависимости от вида её деятельности), являются процессы по управлению документацией и записями, которые обеспечивают создание и функционирование единой информационной базы, регламентирующей и регистрирующей выполнение всех элементов производственной деятельности.

Далее мы перейдем к рассмотрению процессов, связанных непосредственно с организацией производственной деятельности и выпуском продукции. К их числу можно отнести процессы по планированию и ресурсному обеспечению производства, а также конкретные производственные процессы, в результате которых создается продукция данной организации (товары, услуги и т. д.).

Вообще вопросам планирования стандарт ИСО 9001:2008 уделяет значительное внимание. Так, среди требований стандарта можно обнаружить следующие:

- по пункту 5.4.2 — «Планирование системы менеджмента качества»;
- по пункту 7.1 — «Планирование создания продукции»;
- по пункту 7.3.1 — «Планирование проектирования и разработки»;
- по пункту 8.1 («Общие положения») — «Организация должна планировать и внедрять процессы мониторинга, измерений, анализа и совершенствования...»;
- по пункту 8.2.2 («Внутренний аудит») — «Организация должна проводить внутренние аудиты с запланированной периодичностью...»;
- по пункту 8.2.4 («Мониторинг и измерения продукта») — «Организация должна контролировать и измерять характеристики продукта... в соответствии с запланированными мероприятиями (по п. 7.1)».

Таким образом, практически вся деятельность организации должна осуществляться на плановой основе, без чего невозможно обеспечить её функционирование в полностью управляемых условиях.

Важно не сделать одну из классических ошибок, которые наблюдаются во многих организациях, начинаю-

щих предпринимать попытки работать в соответствии с требованиями стандартов ИСО. Для них любой план — это неизменный документ, который зачастую мешает работать. Либо же это формальная бумага, информация, которая никем никогда не используется, а пишется лишь «для галочки». И в том, и в другом случае можно констатировать серьезную ошибку в понимании требования ИСО. Любой план нужен, чтобы придать направление деятельности, это инструмент структурирования действий, анализа успехов и неудач. План должен быть удобным и эффективным инструментом управления подразделением, помощником в оптимальном использовании наиважнейшего ресурса — времени. Любой план в рамках СМК может быть при необходимости пересмотрен и изменен. И в тех организациях, где к планированию подходят вдумчиво, а не формально, планы СМК становятся действительно полезным инструментом деятельности.

Одним из условий успешной реализации намеченных планов является обеспечение планов соответствующими ресурсами. Поэтому целый раздел стандарта (пункт 6) посвящен именно управлению ресурсами, включая различные виды ресурсов: персонал, инфраструктура, рабочая среда. Кроме того, отдельные требования, касающиеся привлечения различных конкретных видов ресурсов, можно найти также и в других разделах стандарта. Так, например, в пункте 4.1 («Общие требования») установлены требования для «аутсорсинговых процессов» (т. е. процессов по дополнительному привлечению ресурсов), а в пункте 7.4 («Закупки») установлены требования к реализации процессов закупки продукции, предназначенной для создания конечной продукции самой организации.

В разделе «Создание продукта» (пункт 7) установлены многочисленные требования ко всем процессам жизненного цикла продукции, начиная от её проектирования — и до изготовления, поставки и обслуживания после поставки*.

* *Примечание.* В предыдущих работах [1], [2] уже упоминалось, что требования стандарта ИСО 9001:2008 являются общими для всех организаций, независимо от типа организации и выпускаемой продукции. Однако стандарт допускает исключение отдельных требований, если они не могут быть применены исходя из природы организации и её продукции. Причем данные исключения могут касаться только пункта 7 (об этом упоминается в пункте 1.2 «Применение»). Далее будет рассмотрен смысл возможных указанных исключений. Но следует отметить, что все подобные исключения требуют, во-первых, тщательного обоснования (только в этом случае они признаются), а, во-вторых, они ни в коем случае не освобождают организацию от ответственности за выпуск продукции, соответствующей требованиям потребителя и законодательным требованиям, включая и требования стандарта ИСО 9001:2008.

1. Планирование деятельности

Как известно, в каждой организации существуют подразделения по планированию деятельности (или отдельные специалисты — для небольших организаций), которые в том или ином объеме составляют планы по определенным элементам производственной деятельности.

Основным назначением планирования является централизация и координация административно-исполнительских функций по управлению организацией. Кроме того, по всем элементам производственной деятельности планирование обеспечивает режим экономии и эффективности использования ресурсов. Естественно, что реализация таких важных функций не может осуществляться без наличия плановой документации различных уровней, имеющей как руководящие, так и контрольные функции.

Однако, как показывает опыт, в ряде случаев роль планирования явно недооценивается, что в целом сказывается на качестве разрабатываемых планов, которые характеризуются следующими негативными признаками:

1) Планы отражают реализацию только основных (значительных) элементов производственной деятельности, в то время как выполнение более мелких действий — не планируется.

2) Планы по различным элементам производственной деятельности часто не взаимосвязаны.

3) В планах не установлена ответственность по выполнению отдельных мероприятий (а только — за выполнение плана в целом).

4) В плане не содержатся указания по ресурсному обеспечению планируемых мероприятий.

5) Не разработаны четкие структуры показателей для отдельных видов планов.

6) Отсутствуют нормативы трудозатрат, на основе которых должны составляться планы.

Часто в организациях отсутствуют какие-либо документы, регламентирующие единый порядок планирования. Более того, иногда планирование рассматривают только как некую вспомогательную деятельность, касающуюся в основном подготовки некоторых статистических данных для бухгалтерии и руководства, а детальное планирование создания отдельных видов продукции (услуг) вообще не проводится.

В конечном счете всё это отрицательно сказывается на эффективности деятельности организации, а следовательно — на качестве продукции, предоставляемой потребителю*. Вот почему стандарт ИСО 9001:2008 (а также и другие стандарты ИСО, касающиеся деятельности различных организаций) требует планирования любой деятельности (и даже отдельных элементов такой

деятельности), связанной с созданием продукции для потребителей.

В настоящее время существует много различных систем и методов планирования, и каждая организация может выбрать для себя подходящий вариант. Хотя стандарт ИСО 9001:2008 не конкретизирует порядок планирования (в каждой организации такой порядок будет отличаться), однако можно дать некоторые рекомендации по планированию, которые будут направлены на удовлетворение требований стандарта:

1) В общем случае планирование деятельности, связанной с созданием продукции, может осуществляться по следующим направлениям:

- перспективное планирование хозяйственной деятельности организации в целом;
- реализация процессов согласно документированным процедурам СМК;
- планирование обеспечения качества продукции и процессов;
- планирование деятельности структурных подразделений организации;
- планирование выполнения работ каждого сотрудника организации.

2) Планирование обеспечения качества продукции может включать в себя:

- планирование качества создания и поставки продукции (оказания услуг, продажи изделий и т.д.) по каждому виду продукции;
- разработку специальных дополнительных программ обеспечения качества, исходя из особенностей конкретного вида продукции;
- планирование дальнейшего повышения качества продукции (оказания услуг).

3) Разрабатываемые планы должны включать в себя:

- подробное содержание всех работ, подлежащих планированию;
- сроки выполнения работ (в том числе — по этапам);
- определение ответственности по каждой работе;
- сведения о ресурсах и источниках их получения;
- реквизиты идентификации плана;
- отметки об утверждении плана (согласовании, корректировке — при необходимости);
- отметку о выполнении плана.

4) В документации СМК по планированию должны быть установлены:

- структура планируемых показателей (по каждому виду планов);
- порядок планирования, включая: разработку, утверждение и корректировку (при необходимости) всех видов планов;
- порядок и формы отчетности по выполнению планов.

* Для медицинской лаборатории клиентом в конечном счете является пациент, а непосредственным клиентом — врач-клиницист, заказавший исследование.

5) Должны осуществляться регистрация и контроль выполнения всех видов планов.

Выполнение всех приведенных рекомендаций направлено, прежде всего, на обеспечение ясности в текущей ситуации для самого руководства организации, что позволяет осуществлять деятельность в управляемых условиях. Однако важным является и следующее: одно из основных требований стандарта ИСО 9001:2008 — это проведение анализа всех данных для демонстрации пригодности и результативности СМК, а также для доказательства непрерывного совершенствования результативности СМК (п.п. 8.4, 8.5. стандарта). Естественно, что анализировать и строить доказательную базу можно только на основании сравнения фактических результатов с запланированными, и в этом случае наличие планов предоставит требуемую информацию. Подробно это будет рассмотрено в наших последующих статьях.

2. Управление ресурсами

Согласно известной истине, нельзя сделать хороший продукт в плохих условиях. Поэтому стандарт ИСО 9001:2008, отстаивая интересы потребителей, требует обеспечения в организации приемлемых условий для создания продукции. А для обеспечения надлежащих условий требуются определенные ресурсы, к числу которых относятся: персонал, влияющий на качество продукции, инфраструктура и производственная среда.

Персонал рассматривается как главный ресурс для достижения целей в области качества, поэтому основные требования стандарта направлены на обеспечение компетентности персонала. Здесь важными представляются следующие действия по управлению персоналом:

- определение требуемой компетентности персонала для выполнения каждой конкретной операции (с целью получения заданного качества продукции);
- проведение необходимой подготовки персонала (обучения, тренинга, инструктажа) для достижения требуемого уровня компетентности;
- проверка фактического уровня компетентности персонала;
- оценка предпринимаемых действий по подготовке персонала;
- осуществление регистрации всех действий по управлению персоналом.

Естественно, что в состав действий по управлению персоналом включается также и обычная кадровая работа, а также действия по стимулированию труда и мотивированию сотрудников.

Как показывает опыт, практически все категории сотрудников так или иначе связаны с созданием продукции и поэтому влияют на её качество. Например, это относится также и к персоналу, осуществляющему уборку помещений, поскольку качество уборки может влиять на качество лечения находящихся в помещении пациен-

тов или, например, на качество выполняемых анализов и исследований.

Всё сказанное относится как к штатным сотрудникам, так и к временно привлекаемым к работе.

Для выполнения требований стандарта необходимо разработать соответствующие нормативные документы СМК по управлению персоналом и производить записи по всем фактическим действиям и получаемым результатам.

Инфраструктура является довольно широким понятием и, в общем случае, может включать в себя: здания, производственные помещения, технологическое оборудование, средства связи и вычислительную технику (включая программное обеспечение), иные коммуникации и транспорт. Управление всеми указанными объектами должно обеспечить выполнение требований (технических, нормативных и иных), предъявляемых при создании продукции, а также упорядочить при этом взаимодействие всех процессов и персонала.

Довольно часто этот элемент производственной деятельности вообще практически не принимается в расчет — «важно бывает что-то сделать, но не важно, в каких условиях». Естественно, при этом снижается качество продукции и страдает потребитель. Иногда (в тех случаях, когда это может подвергнуться контролю) наводится некий «внешний лоск», однако сущность от этого не меняется. И примеры здесь очевидны: в каких условиях иногда обслуживаются пациенты, выполняются анализы и другие исследования!

Возросший уровень предъявляемых потребителями требований и конкуренция во всех сферах потребительского рынка уже не могут принимать никаких оправданий по поводу каких-либо причин отсутствия надлежащего управления инфраструктурой. Иногда, например, в качестве такого оправдания говорится: «Но зато у нас высокий уровень специалистов». Однако данный «уровень специалистов» работает не сам по себе, а в совокупности с профессиональным оборудованием, восприятием потребителя и другими факторами, определяемыми инфраструктурой.

Для надлежащего управления инфраструктурой необходимо:

- определить все объекты инфраструктуры, требуемые для создания продукции;
- установить требования к объектам инфраструктуры — в соответствии с требованиями, предъявляемыми к продукции;
- разработать порядок поддержания инфраструктуры (действия по эксплуатации, контролю состояния, восстановлению и модернизации).

Все правила по управлению объектами инфраструктуры должны быть установлены в нормативных документах СМК, а предпринимаемые действия и достигаемые результаты должны регистрироваться.

Рабочая среда касается условий, в которых выполняется работа (физические и химические факторы,

климатические условия). И в ряде случаев такие условия оказывают решающее воздействие на качество создаваемой продукции. Например:

- стерильные условия в операционном помещении;
- температура хранения химических ингредиентов, анализов и т. д.

Требования к рабочей среде определяются из требований, предъявляемых к продукции на всех стадиях её создания. Такие требования могут быть установлены в следующих нормативных документах: методиках и инструкциях по выполнению конкретных процессов, инструкциях по эксплуатации применяемого оборудования, технических условиях на применяемые материалы и комплектующие изделия и других.

Поэтому для управления рабочей средой необходимо ещё на этапе планирования создания продукции определить все требования к рабочей среде, разработать мероприятия по обеспечению выполнения этих требований и в дальнейшем осуществлять периодический контроль выполнения установленных требований. Все действия по управлению рабочей средой подлежат регистрации.

3. Создание продукции

Создание продукции является центральным разделом стандарта ИСО 9001-2008. И хотя требования данного раздела являются универсальными и применимыми для организаций любого вида деятельности, однако здесь могут быть определенные особенности в трактовке требований (хотя общий смысл требований остается неизменным).

Прежде всего, надо разъяснить одно из основных положений стандарта, касающееся понятия «проектирования и разработки» (п. 7.3).

При прочих равных условиях продукция, создаваемая какой-либо организацией, может быть двух видов:

1) *Воспроизводимая продукция*, которая была уже ранее спроектирована и разработана для возможности дальнейшего многократного тиражирования и поставки потребителю. Таким образом, в данном случае ничего нового не создается, а потребителям поставляется уже известная продукция;

2) *Вновь создаваемая продукция*, которая ранее не была известна или не была доработана до такого состояния, чтобы иметь возможность её многократно воспроизводить и поставлять потребителям.

По некоей аналогии с промышленным производством, можно сказать, что научные и проектные институты, как правило, создают новую продукцию (т.е. — сначала её проектируют и разрабатывают), а заводы уже потом осуществляют серийное изготовление и поставки ранее разработанной продукции. Поэтому сначала необходимо четко определить вид продукции, поскольку в зависимости от этого к ней могут предъявляться совершенно разные требования.

Когда создается новая продукция, то сначала имеются лишь предполагаемые её характеристики и желание реализовать их. Однако при этом существует определенная вероятность, что такая продукция, возможно, и не будет создана или будет иметь характеристики, несколько отличные от первоначально запланированных. Поэтому основные требования стандарта в данном случае направлены на то, чтобы обеспечить все условия именно для этапов «проектирования и разработки» продукции.

При воспроизводстве ранее разработанной продукции уже известно, что установленные свойства продукции принципиально достижимы. Поэтому основной фокус требований стандарта в данном случае направлен на соблюдение всех требований к процессам производства. Как известно, требования к процессам производства устанавливаются ещё на этапах проектирования и разработки, когда производится создание и отработка опытных и экспериментальных образцов продукции. И при этом все необходимые требования для её воспроизводства (серийного производства) уже установлены в документации и их нужно лишь выполнить.

Рассмотрим, какая по виду продукция создается в организациях здравоохранения:

1) В больницах, поликлиниках, диспансерах оказываются стандартные услуги по лечению, обследованию, диагностике, профилактике. Данные услуги не являются «проектом и разработкой», так как все действия выполняются строго по уже установленным и утвержденным регламентам (методикам, инструкциям). Это касается также и действий при различных критических случаях (тяжелых заболеваниях, резких изменениях состояния пациента и т. д.), которые, казалось бы, развиваются непредсказуемо. Однако любые предпринимаемые экстренные меры в данном случае всё равно уже являются известными и строго регламентированными, несмотря на возможное многообразие применяемых методов в каждом конкретном случае.

2) В аналитических лабораториях применяются стандартные методы проведения исследований и анализов, поэтому в данном случае также отсутствуют признаки «проектирования и разработки».

3) В научных медицинских заведениях отрабатываются новые методы исследований, лечения, диагностики, проведения анализов и т. д. Такая деятельность является продукцией данных организаций. Именно эту продукцию они создают и затем поставляют в другие организации для дальнейшего использования. Но для создания этой новой продукции как раз и требуется пройти все стадии «проектирования и разработки».

4) Фармацевтические фирмы могут одновременно разрабатывать новые виды лекарственных препаратов, а также серийно производить уже известные. В данном случае можно наблюдать присутствие двух различных видов продукции.

Важное значение в стандарте имеет понятие по п. 7.2 — «**процессы, связанные с потребителем**». Смысл его в следующем.

Абсолютно любая создаваемая продукция так или иначе ориентирована на конкретного потребителя, а значит, характеристики такой продукции должны соответствовать ожиданиям и требованиям потребителей — иначе продукция никому не будет нужна. И при этом совершенно не важно: создавалась ли такая продукция по предварительному контракту с потребителем или по инициативе самой организации. Иногда требования к продукции устанавливаются непосредственно в договоре на поставку продукции, например, в договоре на оказание медицинских услуг. Иногда роль договора может просто заменить прейскурант услуг (с содержанием их особенностей, порядка оказания и т. д.). И пациент, даже не подписывая отдельного договора, а просто производя оплату услуг, фактически соглашается и утверждает приемлемость для себя данной продукции, её характеристик.

Итак, перед созданием продукции должны быть установлены требования к ней, основными из которых являются требования потребителей. Однако потребитель не всегда знает (или может предположить) всю совокупность требований, поскольку некоторые требования могут отражать не потребительские свойства продукции, а требования законодательства. К таким требованиям, главным образом, относятся требования к соблюдению правил по технике безопасности. И основная роль организации — сформулировать такие требования к продукции. Причем устанавливаемые требования должны относиться ко всему жизненному циклу продукции.

Далее, необходимо провести анализ всех установленных требований к продукции. Анализ проводится, во-первых, с целью определения однозначности всех требований, однозначности понимания требований потребителем и поставщиком, а также для устранения возможной противоречивости требований. Во-вторых, анализ должен показать способность самой организации выполнить данные требования (по срокам, объемам, научным или техническим возможностям и т. д.). Причем такой анализ должен быть выполнен до начала создания продукции (или перед принятием обязательств перед потребителем).

Как показывает опыт, часто в организациях не производится тщательного анализа требований или условий контракта. Иногда организация любой ценой стремится «заполучить» потребителя, обещая ему выполнение любых его требований без учета своих реальных возможностей, либо слишком «расплывчато» формулируя требования к продукции, с одной стороны, обещая выполнение потребителю любых требований, а с другой, оставляя себе «лазейку» для невыполнения своих обещаний.

Естественно, что определение требований к продукции невозможно без **установления связи с потреби-**

лями. Такие связи могут включать в себя самые разнообразные формы: потребительские конференции, опросы, иные контакты с постоянными потребительскими группами, связь по телефону, почте, Интернету, иные каналы быстрого взаимодействия с потребителями. Здесь важно, чтобы потребитель мог обратиться в организацию для выражения просьбы, претензий, рекомендаций, получения консультаций и т. д. А организации такая связь необходима не только для определения потребительских требований к продукции, но и для получения информации о качестве продукции на протяжении её жизненного цикла.

Все необходимые каналы связи должны быть установлены, и данная информация о каналах должна быть задокументирована, а все факты по связям с потребителями должны регистрироваться.

При проведении проектирования и разработки (т. е. создании новой продукции) главными являются следующие действия (вне зависимости от вида создаваемой продукции), порядок выполнения которых должен быть установлен в документации СМК:

- 1) Определение основных процессов, необходимых для создания новой продукции.
- 2) Определение этапов работ.
- 3) Планирование деятельности.
- 4) Определение взаимодействия при проведении работ.
- 5) Определение входных данных для проектирования и разработки.
- 6) Определение выходных данных.
- 7) Анализ проекта и разработки (анализ проведения работ).
- 8) Проверка полученных результатов.
- 9) Управление изменениями проекта.

На что здесь следует обратить внимание? Очевидно, что существующая в системе здравоохранения достаточно конкретная и жесткая система создания и отработки новых медицинских методик и технологий, безусловно, не приведет к появлению новой «некачественной» продукции. Вопрос в другом — важно, чтобы новая продукция вообще появилась! А это в значительной степени связано с менеджментом, особенно в настоящих условиях, когда, с одной стороны, имеется неблагоприятная экономическая обстановка, а с другой, создание новых видов продукции требует вложения значительных средств, поскольку современные тенденции научного развития направлены в сторону поиска сложных эффективных решений, усложнения продукции. Именно эффективный менеджмент в этих условиях и может в определенной степени облегчить ситуацию. Основой такого менеджмента должно явиться тщательное планирование всех этапов проекта, всех требуемых ресурсов и проведения всех видов контроля и испытаний на ответственных этапах проекта, а также всех видов взаимодействий при проведении работ. Именно этим зада-

чам и отвечают указанные выше действия, которые составляют предмет менеджмента.

При осуществлении производства и услуг (т.е. производстве уже известной продукции) наиболее важным является обеспечение точно установленных условий, регламентирующих проведение производственных процессов: методик, технологий, режимов, правил и т.д. Как показывает опыт, в данном случае снижение качества продукции может происходить вследствие двух основных причин.

Во-первых, это применение некачественных технологических процессов (методов), которые не в полной мере соответствуют установленным требованиям для создания данной продукции. Это часто наблюдается при замене установленных процессов на другие, которые являются более дешевыми и простыми.

Во-вторых, это применение непроверенных методов, т.е. применение хотя и установленных процессов (методов), предназначенных для создания данной продукции, однако, не отработанных (не апробированных) в данной организации. Поэтому все установленные технологические процессы, методы и т.д. до их применения должны обязательно проверяться, отрабатываться и аттестовываться. А далее, уже в процессе создания продукции, данные процессы и методы должны проходить периодическую проверку.

4. Управление закупками

Закупаемая продукция предназначена прежде всего для применения в продукции, создаваемой самой организацией, а потому она может оказывать самое непосредственное влияние на её качество. В связи с этим стандартом ИСО 9001-2008 устанавливаются необходимые требования к реализации процесса закупок, основными из которых являются следующие:

- 1) Определение требований к покупаемой продукции и методам контроля её качества.
- 2) Определение процедуры выбора поставщиков покупной продукции, в том числе — определение критериев оценки и выбора поставщиков, методов взаимодействия с поставщиками.
- 3) Осуществление входного контроля качества покупной продукции.
- 4) Назначение ответственного персонала по всем этапам поставки покупной продукции.
- 5) Осуществление регистрации всей информации по закупкам.

На самом деле данный вопрос является непростым и часто может свести «на нет» все усилия организации при создании продукции, поскольку организация фактически находится в зависимости от внешних обстоятельств — от поставщиков и качества их продукции.

К сожалению, очень часто вопрос решается приобретением наиболее дешевой покупной продукции — без учета последствий её влияния на качество своей продукции. Другой типичной ошибкой является отсутствие проверки надежности поставщиков, что нередко приводит к неполучению требуемой покупной продукции вследствие, например, ухода поставщика с рынка из-за его несостоятельности. В ряде случаев поставщики отказываются нести какую-либо ответственность за низкое качество своей продукции.

Любая из приведенных негативных ситуаций не освобождает организацию от ответственности перед потребителем за качество своей продукции — без каких-либо ссылок на «плохих» поставщиков.

Примечание. Ещё раз отметим, что для создания своей продукции организация может осуществлять закупки не только товаров, но и услуг. Например, если медицинский центр оказывает пациентам услуги по диагностике и лечению, то он может, в свою очередь, для проведения комплексной диагностики, например, приобретать услуги аккредитованной медицинской лаборатории для выполнения анализов.

5. Идентификация и прослеживаемость

Под **идентификацией** продукции понимаются методы, способы и средства для регистрации информации о продукции и взаимосвязи продукции с условиями её создания.

Под **прослеживаемостью** понимается способность проследить предысторию продукции, её местонахождение (или её составных частей), а также производимые с ней действия.

Таким образом, основной целью идентификации и прослеживаемости является обеспечение эффективной системы обмена данными по создаваемой продукции. Наиболее важными в этом случае являются данные по:

- составным частям продукции;
- всем видам контроля и испытаний, проводившимся при создании продукции;
- покупной продукции, использовавшейся инфраструктуре и документации;
- взаимоотношениям с потребителями при создании и поставке продукции, а также в период после поставки.

Для осуществления идентификации и прослеживаемости необходимо определить:

- наиболее оптимальные места в производственных процессах для осуществления идентификации продукции на всех этапах её жизненного цикла;
- методы и способы идентификации;
- ответственность персонала при выполнении идентификации;
- оптимальные цепочки прослеживаемости продукции.

Существуют самые разнообразные методы идентификации: штрих-коды, маркировка, надписи, проставление штампов и записей в документации, регистрационные записи, определение мест хранения и другие. В зависимости от вида продукции организация сама выбирает наиболее подходящие методы идентификации. В организациях здравоохранения такими методами, например, могут быть следующие: штрих-коды и надписи на медикаментах или на пробирках с материалом для проведения анализов, регистрационные записи в больничных картах или паспортах здоровья, маркировка или специальные обозначения на рентгеновских снимках, томограммах и т.д. При этом все действия по идентификации и прослеживаемости должны быть отражены в соответствующих нормативных документах (например, в инструкции по нанесению маркировки) и в документации СМК.

6. Возможные исключения отдельных требований стандарта ИСО 9001:2008

Одно из основных исключений из требований стандарта может быть связано с отсутствием в организации процессов «проектирования и разработки». Для обоснования такого исключения организация должна:

- в документах СМК точно определить свою продукцию как известную, воспроизводимую продукцию;
- указать все нормативные документы (технические и документы СМК), регламентирующие выпуск такой продукции;
- осуществить практическое внедрение всех действий по выпуску своей продукции.

Другое исключение может касаться требований о бережном отношении к «собственности потребителя» (в соответствии с п. 7.5.4 стандарта). Действительно, в отдельных случаях для создания своей продукции организация пользуется собственностью потребителя, которую затем включает в свою продукцию или просто применяет в процессе создания продукции. Примером такой собственности потребителя может служить: программное обеспечение, иная интеллектуальная собственность, отдельные материалы и компоненты, оборудование. Обычно передача такой собственности включается в договор между потребителем и поставщиком и может иметь уже иные юридические последствия, в отличие от совершения обычных покупок. Таким образом, если организация не получает продукцию от потребителя, то данное обстоятельство должно быть указано в документации СМК, а также подтверждено отсутствием её в составе продукции организации или при выполнении производственных процессов.

Ещё одно исключение может быть сделано в отношении требований о «сохранении продукта» (по п. 7.5.5 стандарта) при внутреннем обслуживании и поставке, которые направлены на обеспечение гарантий сохранения качества продукции непосредственно после её создания и до передачи её потребителю. Действительно, снижение качества продукции часто происходит при нарушениях правил хранения готовой продукции или при её транспортировке.

Обычно для организаций, продукцией которых являются только услуги (не содержащие при этом никакой другой продукции, передаваемой потребителю), такие требования не являются актуальными. Однако в таком обосновании должен быть указан вид продукции (как услуги), а также приведен порядок оказания услуги.

Исключение каких-либо других требований стандарта вряд ли может быть сделано, поскольку все они касаются создания любых видов продукции, хотя иногда и в небольшой степени.

Целесообразно все сведения о возможных исключениях из требований стандарта ИСО 9001-2008 приводить непосредственно в руководстве по качеству, которое является общим документом СМК и поэтому может сразу же предоставить Органу по сертификации всю необходимую информацию по особенностям проверяемой СМК.

Заключение

Анализ рассмотренных требований стандарта ИСО 9001:2008, касающихся непосредственно процессов со-

здания продукции, показывает, что хотя в организациях здравоохранения технические регламенты выполнения процессов в значительной степени разработаны и отвечают требованиям стандарта, однако при реализации взаимодействий и при выполнении отдельных работ многие существующие производственные процессы не в полной мере отвечают требованиям стандарта, что может приводить к выпуску несоответствующей продукции.

Ещё раз при этом следует напомнить, что международный стандарт ИСО 9001:2008 не является неким «абстрактным документом, выдвигающим формальные требования». Напротив, при кажущейся простоте, это исключительно ёмкий и универсальный документ, основанный на огромном практическом опыте деятельности ведущих производителей мира, в том числе — и в области здравоохранения. Поэтому в следующих статьях по проблемам качества мы продолжим рассмотрение требований этого стандарта, а также применения их в практической деятельности.

1. European Association for Quality Assurance in Higher Education (ENQA): Standards and Guidelines for Quality Assurance in the European Higher Education Area.

2. ГОСТ Р ИСО 9000-2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. — М.: Изд-во стандартов, 2005.

3. ГОСТ Р ИСО 9001-2008. Системы менеджмента качества. Требования. — М.: Изд-во стандартов, 2008.

4. Байденко В.И. Компетентностный подход к проектированию государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования (методологические и методические вопросы). — М., 2005.

5. Субетто А.И. Государственная политика качества высшего образования: концепция, механизмы, перспективы // «Академия Тринитаризма». — М., Эл № 77-6567, публ.11620, 02.11.2004 г.

6. Селезнева Н.А. Качество высшего образования как объект системного исследования. Лекция-доклад. Изд. 6-е, стереотипное. — М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2006. — 95 с.

7. Левшина В.В., Бука Э.С. Формирование системы менеджмента качества вуза: Монография. — Красноярск: СибГТУ, 2004. — 324 с.

8. Эмануэль А.В. Организация работы специалиста по качеству // Клинико-лабораторный консилиум, 2009. — № 2 (27). — С. 14–20.

9. Эмануэль А.В., Тарасенко О.А., Шублина Ю.Ф. Организация системы менеджмента качества в лабораторной медицине // Клинико-лабораторный консилиум, 2009. — № 4 (29). — С. 32–37.

10. Эмануэль А.В., Осипова О.Н. Практика внедрения ИСО 13485:2003 и Директив 98/79/ЕС IVD и 93/42/ЕС MDD // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2008. — № 4. — С. 46–61.

11. Эмануэль А.В., Осипова О.Н. Внедрение международных стандартов системы ISO в России — проблемы и перспективы // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2008. — № 3. — С. 55–58.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ

Д.С. БЕНЕВОЛЕНСКИЙ

Представительство компании «Радиометр Медикал АпС» (Дания)

Резюме. Лабораторные методы на сегодняшний день играют ключевую роль в диагностике инфаркта миокарда. Однако все биомаркеры некроза кардиомиоцитов не идеальны. Наиболее чувствительны и специфичны тропонины I и T. Наименее специфичен миоглобин, но он быстрее появляется в крови после инфаркта. Промежуточными характеристиками обладает третий рекомендованный биомаркер – креатинкиназа МВ. Для точного определения верхней границы нормы для биомаркеров аналитический метод должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью. В результате использования производителями разных наборов антител в иммунохимической реакции и отсутствия четкой стандартизации концентрации биомаркеров, измеренные на разных анализаторах, часто не совпадают. Каждый анализатор имеет свои референтные диапазоны. Это относится, прежде всего, к тропонину. В кардиологии очень важна быстрота постановки диагноза, поэтому все большее значение приобретает проведение анализа непосредственно у постели больного. Некоторые современные анализаторы, как, например, Radiometer AQT90 FLEX, позволяют очень просто получить высококачественный результат измерения биомаркеров.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диагностика, тропонин, миоглобин, креатинкиназа МВ.

LABORATORY DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION: MODERN QUALITY DEMANDS

D.S. BENEVOLENSKI

Office of “Radiometer Medical UpC” Company (Denmark)

Summary. Laboratory methods nowadays are playing the key role in diagnostics of myocardial infarction. However, there are no ideal biomarkers of cardiomyocytes' necrosis. The most sensitive and specific are I and T troponins. Myoglobin has minimal specificity, but it appears in the blood earlier. Intermediate characteristics has the third recommended biomarker – MB creatin kinase. For more precise evaluation of upper border of normal values for biomarkers the analytic method should have the high sensitivity and specificity. In practice, concentration of biomarkers performed by different devices and kits usually don't coincide. It may be due to the use of the different antibodies kits used in immunochemical reaction and absence of the precise standards. Every analyzer has its own reference levels. This, first of all, concerns troponin. In cardiology the emergency diagnosis is very important, thus possibility to perform analysis just near the patient is necessary. Some modern analyzer, like Radiometer AQT90 FLEX, give possibility to obtain the very high quality of the analysis by the use of simple methods.

Key words: myocardial infarction, diagnostics, troponin, myoglobin, MB-creatin phosphokinase.

Сегодня биохимические маркеры играют ключевую роль в точной диагностике инфаркта миокарда и, что очень важно, в оценке риска неблагоприятного исхода и выборе наиболее адекватного метода лечения. Впервые лабораторный метод диагностики инфаркта миокарда (измерение активности аспаратаминотрансферазы в крови) был применен более 50 лет назад [5]. С тех пор роль лабораторных методов в кардиологии постоянно возрастала. Произошел знаменательный переход от измерения активности аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы к трем широко применяемым сегодня биомаркерам: миоглобину, креатинкиназе МВ (КФК-МВ) и тропонинам I и T. Вначале результаты лабораторных исследований рассматривались лишь как дополнение к клиническому обследованию и ЭКГ. Но в 2000 году и затем в 2007 году решением наиболее авторитетных американских, европейских и международных

кардиологических ассоциаций диагноз инфаркта миокарда был напрямую связан с повышением уровня биомаркеров (предпочтительно тропонина) в крови [12]. Все остальные методы клинического и функционального обследования призваны лишь подтвердить ишемическую природу наблюдаемого некроза миокарда. В опубликованном документе подчеркивается ключевая роль биомаркеров в диагностике: «Термин инфаркт миокарда следует использовать при наличии данных о некрозе миокарда на фоне клинической картины, соответствующей ишемии миокарда». Причем под данными о некрозе миокарда понимается «выявление роста и/или падения уровня сердечных биомаркеров (предпочтительно тропонина) с, по крайней мере, одной величиной, превышающей верхний референтный предел», а достаточным свидетельством ишемии считается хотя бы одно из следующего:

Свойства идеального биомаркера некроза миокарда [3]

- **Абсолютная специфичность для миокарда:** биомаркера не должно быть ни в каких других тканях организма.
- **Специфичность для необратимого повреждения:** биомаркер должен отличать обратимое (ишемия) от необратимого повреждения (некроз).
- **Быстрый выход в кровь:** биомаркер должен быстро выходить в кровь после некроза. Биомаркеры с более низкой молекулярной массой обычно быстрее появляются в крови. Растворимые цитоплазматические биомаркеры — быстрее, чем структурные.
- **Высокая чувствительность:** биомаркер должен содержаться в миокарде в высокой концентрации, а в крови полностью отсутствовать как в норме, так и при любой патологии, кроме некроза миокарда. Выброс биомаркера при некрозе должен быть мощным.
- **Стабильное увеличение уровня:** для надежного измерения уровень биомаркера должен оставаться повышенным в течение часов или дней после некроза.
- **Предсказуемое выведение:** кинетика выведения должна быть предсказуемой и не зависеть от сопутствующих заболеваний, таких как почечная недостаточность или поражение печени.
- **Полное освобождение:** некротизированные миоциты должны полностью освобождаться от биомаркера. Количество биомаркера в крови должно быть пропорционально степени некроза (размеру инфаркта).
- **Измерение доступными методами:** природа биомаркера должна позволять применение доступного, надежного, быстрого, точного и экономичного метода измерения.

- наличие симптомов ишемии;
- изменения ЭКГ, свидетельствующие о появлении ишемии (появление изменений ST-T или появление блока левой ножки пучка Гиса);
- развитие патологического зубца Q на ЭКГ;
- данные лучевой диагностики, свидетельствующие о потере жизнеспособного миокарда или появлении локального нарушения движения стенки.

Почему же в лабораторной диагностике центральное место заняло измерение уровня тропонина? В таблице 1 приведены свойства идеального биомаркера инфаркта миокарда.

На сегодняшний день ни один из существующих биомаркеров не удовлетворяет всем перечисленным критериям. Наиболее близки к идеалу тропонины I и T. Их основное преимущество — уникальная специфичность для миокарда. Тропонины — белки сократительного аппарата мышц. Они входят в состав тропонин-тропомиозинового комплекса тонких миофибрилл. Этот комплекс регулирует взаимодействие сократительных белков актина и миозина и, тем самым, обеспечивает смену сокращения или расслабления мышц. Имеются три типа тропонина — C, I и T. Все они — небольшие белки с молекулярной массой 20–40 тыс. Тропонин T связывает остальные тропонины и тропомиозин в единый комплекс. В расслабленной мышце тропонин I предотвращает взаимодействие головки миозина с актином и препятствует сокращению. Возбуждение кардиомиоцита приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺, которые связываются с тропонином C. Конформация всего комплекса изменяется, и актин освобождается от ингибирующего влияния тропонина I — происходит сокращение мышц. Тропонин C — один из очень консервативных белков. Так,

тропонин C из скелетных мышц человека отличается от тропонина C из сердца быка лишь одной аминокислотой [10]. Другими словами, тропонины C сердца и медленных скелетных мышц практически идентичны. Напротив, сердечные изоформы тропонинов I и T экспрессируются только в сердце, тогда как изоформы аналогичных тропонинов быстрой и медленной скелетных мышц — это продукты других генов. Будучи частью сократительного аппарата, тропонины I и T присутствуют в клетках миокарда в высокой концентрации. В крови здоровых людей концентрация этих белков крайне мала, но в случае инфаркта миокарда она возрастает в десятки раз (рис. 1), причем повышенная концентрация сохраняется в течение нескольких дней, в некоторых случаях до одной, а для тропонина T и двух недель. По общему мнению экспертов, концентрация тропонинов в крови возрастает лишь при необратимом разрушении (некрозе) кардиомиоцитов, хотя причины некроза могут

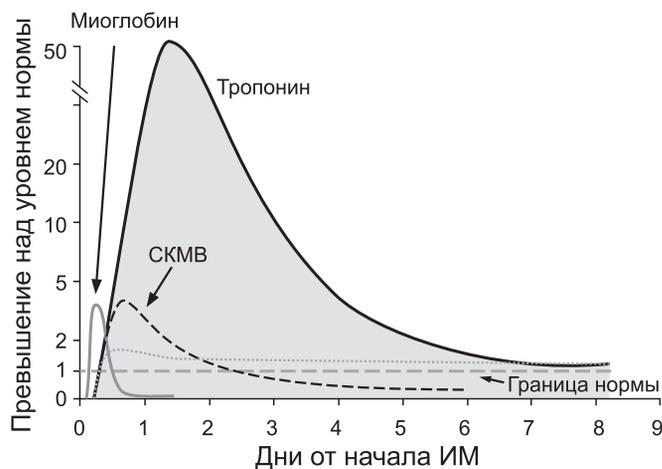


Рис. 1. Рост уровня маркеров в крови при инфаркте миокарда [7]

быть разные. К сожалению, тропонины — структурные белки, и они появляются в крови не сразу, обычно через 4–6 часов после инфаркта. Правда, повышение чувствительности современных тестов все более сокращает это время. Кинетика выведения тропонинов неоднозначна и зависит от функции почек. Тропонины I и T содержатся в миокарде в эквимоллярном количестве, они оба уникальны для сердца, и хотя это разные белки, с точки зрения диагностики инфаркта миокарда оба тропонина — I и T — совершенно равнозначны, и все международные рекомендации не делают различия между ними.

Если нет возможности измерить концентрацию тропонина, то международные рекомендации предлагают в качестве альтернативы измерить уровень креатинкиназы МВ (по массе, а не по активности!) [7]. До недавнего времени именно этот показатель был «золотым» стандартом в лабораторной диагностике инфаркта миокарда в силу его относительной специфичности для миокарда. Креатинкиназа МВ — фермент, катализирующий перенос высокоэнергетического фосфата с креатинфосфата на АТФ и участвующий в транспорте энергии от митохондрий к сократительному аппарату. Для интенсивной и непрерывной работы сердцу нужен постоянный приток энергии, поэтому этот фермент содержится в кардиомиоцитах в большом количестве. Креатинкиназа состоит из двух субъединиц и имеет молекулярную массу около 42 тыс. Известны два вида субъединиц М и В, и соответственно три изофермента ММ, ВВ и МВ. КФК-ММ преобладает в скелетных мышцах, и на долю КФК-МВ приходится лишь 1–3%. В миокарде основной изофермент также КФК-ММ, но примерно 15% приходится на долю КФК-МВ. Поэтому повышение уровня КФК-МВ в крови специфично (но не абсолютно!) для поражения миокарда. Активность гена, кодирующего субъединицу В, может повышаться, например, в регенерирующей скелетной мышце, что снижает специфичность этого биомаркера. Креатинкиназа МВ — менее чувствительный биомаркер, чем тропонин. Показано, что почти у 30% больных, поступивших с болью в груди, без подъема сегмента ST на ЭКГ и без повышения уровня креатинкиназы КФК-МВ, в действительности был инфаркт миокарда, как показало измерение уровня тропонина.

Для пациентов, поступивших в течение 6 часов с начала болевого синдрома, международные рекомендации предусматривают определение раннего биомаркера некроза миокарда в дополнение к сердечному тропонину [7]. Миоглобин — наиболее изученный биомаркер для этой цели. Это небольшой гем-содержащий растворимый белок скелетных мышц и миокарда (м.м. 17 500). Его основная функция — транспорт кислорода в мышцах. Благодаря высокой растворимости и небольшому размеру, миоглобин быстро освобождается при поражении мышц и выводится почками. Основной недостаток миоглобина как биомаркера — низкая специфичность. Нормальный уровень миоглобина помогает исключить

диагноз инфаркта миокарда. Но его повышение может быть связано и с различными поражениями скелетных мышц.

Каковы же нормальные концентрации биомаркеров в крови, и что считать доказанным повышением их уровня? Согласно рекомендациям Национальной академии клинической биохимии (США) и Международной федерации клинической химии и лабораторной диагностики, для каждого биомаркера необходимо установить верхнюю границу нормальных значений на основе исследования группы здоровых людей, не имеющих заболеваний сердца в анамнезе [1, 2]. Для тропонинов (Т и I) и креатинкиназы МВ пороговым значением для выявления поражения сердца признан 99-й перцентиль результатов измерения в группе здоровых людей. Это означает, что у 99% здоровых людей уровень соответствующего анализата в плазме оказывается ниже указанного порога. Наоборот, превышение этого порога свидетельствует о поражении миокарда. Причем для креатинкиназы МВ исследования должны быть проведены отдельно для мужчин и женщин, так как у мужчин величина 99-го перцентилля в 2–3 раза выше, чем у женщин. Имеются и расовые различия. Для концентрации миоглобина в качестве границы нормы принят 97,5-й перцентиль. В идеале каждая лаборатория должна установить собственный референтный диапазон, но, учитывая сложность проведения такого исследования, допускается ориентироваться на цифры, приведенные производителями.

В приведенном выше определении инфаркта миокарда очень важны слова «рост или падение» уровня биомаркера. То есть в идеале нужно выявить новый пик концентрации биомаркера в крови, соответствующий клинической картине. Для этого концентрацию биомаркера необходимо измерить минимум дважды, причем измерить количественно. Для большинства пациентов показано взятие проб крови при поступлении и через 6–9 часов [7]. После подтверждения диагноза инфаркта миокарда последующие измерения биомаркеров поражения миокарда (примерно раз в сутки) позволяют оценить размер инфаркта и оценить риск осложнений для данного пациента. Точная оценка риска сердечно-сосудистого заболевания исключительно важна для принятия клинического решения, поскольку для выбора наилучшего способа лечения каждого конкретного пациента необходимо взвесить преимущества, опасность и стоимость различных методов лечения [4].

Из перечисленных биомаркеров труднее всего измерить в крови концентрацию тропонина, поскольку в норме она исключительно низка. Для точного определения верхней границы нормы (99-го перцентилля) аналитическая чувствительность метода измерения должна быть достаточной для определения концентрации тропонина в крови если не всех, то, по крайней мере, многих здоровых людей. На рисунке 2 показано «истинное» распределение концентрации тропонина I в крови у

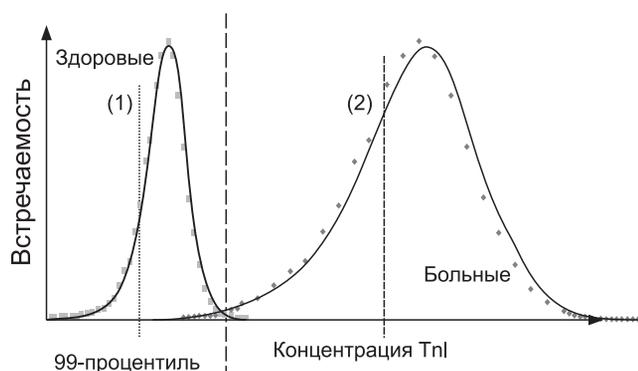


Рис. 2. Предел обнаружения у хорошего (1) и недостаточно чувствительного теста (2) по отношению к истинной границе нормы для концентрации тропонина I

здоровых людей и больных инфарктом миокарда. Граница нормы на уровне 99-го перцентиля распределения концентрации тропонина I у здоровых людей наилучшим образом позволяет отличить больных от здоровых [2]. Если метод анализа имеет предел обнаружения (1), то этот порог можно установить достаточно точно. Метод с пределом обнаружения (2), безусловно, выявит большинство больных с инфарктом миокарда, но истинная граница нормы остается неизвестной, а потому у части больных поражение миокарда остается недиагностированным.

Согласно рекомендации Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC), для снижения влияния неспецифических факторов аналитическая чувствительность должна быть примерно в 5 раз ниже клинически значимого порогового уровня [9]. Кроме того, погрешность измерения на пороговом уровне должна быть достаточно низка [1]. Погрешность определяется величиной коэффициента вариации (CV), который равен: $CV = SD/M \times 100\%$, где M — среднее арифметическое результатов измерения данной концентрации, а SD — стандартное отклонение. На уровне верхней границы нормы погрешность должна составлять не более 10%, иначе тест будет давать много ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

К сожалению, изложенные рекомендации далеко не всегда выполняются в реальной жизни. На официальном сайте Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины [http://www.ifcc.org/PDF/IFCC_Troponin_Web_Page_Table_of_Assays_Oct_2008.pdf] приведены аналитические характеристики для 19 тестов на тропонины I и T разных производителей (данные на октябрь 2008). Лишь у 12 из них предел обнаружения меньше верхней границы нормы, то есть для остальных тестов верхняя граница нормы (99-й перцентиль) фактически не была установлена. С точностью измерения дело обстоит еще хуже. Даже на уровне, в два раза превышающем границу нормы, коэффициент вариации не превышает 10% лишь у восьми тестов. Таким образом, аналитическое качество — очень важная и до конца не

решенная тема, на которую стоит обратить пристальное внимание.

Все имеющиеся на сегодняшний день методы определения концентрации тропонина основаны на иммунохимической реакции, так называемом «сэндвич»-анализе. Качество получаемого результата зависит от правильности выбора антител. Тройной комплекс из тропонинов I, T и C, попадая из разрушенных кардиомиоцитов в кровь, распадается на свободный тропонин T и двойной комплекс из тропонинов I и C. Это и есть основные формы тропонинов в крови. В крови под действием протеаз начинается отщепление концевых фрагментов молекул тропонина (рис. 3). Поэтому используемые для анализа антитела должны взаимодействовать с центральной, наиболее стабильной частью молекулы тропонина. Кроме того, тропонин I может быть в фосфорилированной/дефосфорилированной, а также окисленной/восстановленной формах. Связывание антител, выбранных для анализа, не должно зависеть от химиче-

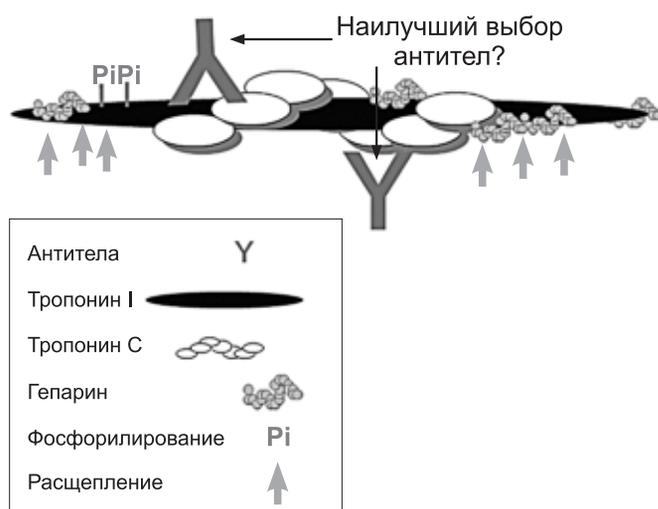


Рис. 3. Факторы, влияющие на выбор антител для определения тропонина I

ской модификации молекулы тропонина I. Помимо этого, центральная часть молекулы тропонина I — объект взаимодействия с аутоантителами, которые, блокируя связывание антител теста, могут приводить к ложноотрицательным результатам анализа. Наличие аутоантител к тропонину I — достаточно распространенное явление. Они обнаружены у 5,5% людей без признаков сердечно-сосудистых заболеваний и у 21% больных с острым коронарным синдромом [6]. Попытки производителей преодолеть указанные трудности и подобрать наилучшее сочетание антител для анализа приводят к использованию антител к разным эпитопам.

В результате использования производителями разных наборов антител в иммунохимической реакции и отсутствия четкой стандартизации концентрации био-

маркеров, измеренные на разных анализаторах, часто не совпадают. При практически идеальной корреляции величин, полученных наилучшими методами измерения, абсолютная величина концентрации может различаться на порядок. Поэтому прямое сравнение абсолютных значений невозможно, а границы нормы должны быть определены отдельно для каждого анализатора. И хотя клиническая интерпретация результатов с учетом соответствующих референтных диапазонов в целом совпадает для всех тестов, эта ситуация создает очевидное неудобство. Здесь необходим вдумчивый клинико-лабораторный консилиум для выработки общих правил оценки результатов, полученных, например, на портативных анализаторах у постели больного и в центральной лаборатории, для каждой конкретной больницы.

В диагностике и лечении инфаркта миокарда критическую роль играет время. Реперфузия, начатая в течение первого часа после начала инфаркта миокарда, сопровождалась 1% летальностью, тогда как то же лечение, начатое через 6 и более часов, приводило к 10% летальности [11]. По общему мнению клиницистов и врачей-лаборантов, время до получения ответа из лаборатории о концентрации сердечных биомаркеров в пробе крови не должно превышать 60 мин [7]. В действительности мало где круглосуточно обеспечивается такая скорость выполнения анализов. Поэтому Национальной академией клинической биохимии (США) даны следующие четкие рекомендации [8]:

- Лаборатория должна измерить сердечные биомаркеры в течение 1 часа, лучше — за 30 и менее минут. Время рассчитывается от забора пробы до сообщения результата.
- Учреждения, неспособные постоянно обеспечить получение результатов измерения сердечных биомаркеров примерно за 1 час, должны использовать анализаторы у постели больного.

Приближение анализаторов к больному, то есть перемещение их из лаборатории в клинические отделения, несет с собой новые проблемы. Прежде всего, необходимо обеспечить максимальную простоту работы при минимальной потребности в обслуживании. Анализатор будет использоваться персоналом клинического отделения, не имеющим специального лабораторного образования. Следует учитывать и текучесть кадров, часто препятствующую своевременной дополнительной подготовке персонала. При этом необходимо обеспечить лабораторное качество анализа (высокую чувствитель-

ность и точность измерения) и достаточную производительность. Оптимальной схемой считается сохранение контроля лабораторных специалистов за всеми приборами, расположенными в отделениях. Подключение анализатора к внутрибольничной информационной системе, обеспечивающей возможность удаленного доступа с лабораторного компьютерного терминала, значительно облегчает такой контроль.

Примером анализатора, наиболее полно соответствующего всем указанным требованиям, служит новый иммунофлюоресцентный анализатор AQT90 FLEX производства компании «Радиометр Медикал АпС» (Дания), показанный на обложке этого журнала. Это достаточно компактный настольный прибор, способный измерять все указанные биомаркеры некроза миокарда (тропонин I, креатинкиназу МВ, миоглобин). Уже на будущий год к ним присоединится и тропонин Т. Кроме того, можно измерить биомаркеры сердечной недостаточности (NT-proBNP), активации системы свертывания (D-димер), воспаления (СРБ) и беременности (β -субъединицу человеческого гонадотропина). Оператор может свободно выбрать необходимые параметры, измерение которых идет параллельно. Важно, что не требуется никакой предварительной обработки пробы крови. Для измерения нужно лишь вставить закрытую стандартную вакуумную пробирку с пробой в анализатор, выбрать параметры и получить результат и закрытую же пробирку. Контакт с кровью или отходами в процессе анализа исключен. Все процессы максимально автоматизированы, есть возможность подключения анализатора к информационным системам. Все это позволяет легко использовать анализатор для экспресс-диагностики непосредственно в отделении. В то же время, результат измерения соответствует самым высоким лабораторным стандартам. Врачам не придется больше уточнять диагноз, посылая пробу в центральную лабораторию. В таблице 2 приведены данные по аналитическому качеству измерения основных биомаркеров некроза миокарда.

Результаты измерения тропонина на AQT90 FLEX практически идеально коррелируют с результатами лабораторного анализатора TnI-Ultra ADVIA Centaur (Siemens) и коэффициент корреляции $R^2 = 0,984$.

Таким образом, современные требования к лабораторной диагностике инфаркта миокарда сводятся к быстрому и точному определению биомаркеров (предпочтительно тропонина). Для этого помимо лаборатор-

Таблица 2

Аналитическое качество измерения анализатора AQT90 FLEX

Параметр	Предел обнаружения	Граница нормы (99-й процентиль)	10% CV	Диапазон
Тропонин I	0,0095 мкг/л	$\leq 0,023$ мкг/л	0,039 мкг/л	0,010–50 мкг/л
Креатинкиназа МВ	0,53 мкг/л	$\leq 7,2$ мкг/л	<5 мкг/л	2–500 мкг/л

ных необходимы и внелабораторные анализаторы, которые бы были просты в обращении и давали бы количественный результат, сопоставимый по точности с данными лаборатории. Применение подобных анализаторов непосредственно в отделениях скорой помощи и отделениях реанимации позволит повысить качество медицинской помощи в неотложных ситуациях.

Список литературы

1. Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K., Wu A.H., Christenson R.H. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes // *Circulation*, 2007 Apr 3; 115 (13): e352–5.
2. Apple F.S., Quist H.E., Doyle P.J., Otto A.P., Murakami M.M. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology / American College of Cardiology consensus recommendations // *Clin. Chem.*, 2003 Aug; 49(8): 1331–6.
3. Cardiovascular biomarkers : pathophysiology and disease management (edited by David A. Morrow). 2006 // Humana Press Inc. — P. 6.
4. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk. A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*, 2009; 119: 2408–2416.
5. Karmen A., Wroblewski F., LaDue J.S. Transaminase activity in human blood // *J. Clin. Invest.*, 1954; 34: 126–133.
6. Pettersson K., Eriksson S., Wittfooth S., Engström E., Nieminen M., Sinisalo J. Autoantibodies to Cardiac Troponin Associate with Higher Initial Concentrations and Longer Release of Troponin I in Acute Coronary Syndrome Patients // *Clinical Chemistry*, 2009; 55: 938–945.
7. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L., Newby L.K., Ravkilde J., Storrow A.B., Wu A.H., Christenson R.H., Apple F.S., Francis G., Tang W. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes // *Clin. Chem.* 2007 Apr; 53(4): 552–574.
8. National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence-Based Practice for Point-of-Care Testing. (Editor James H. Nichols) AACCPress. 2006.
9. Panteghini M., Gerhardt W., Apple F.S., Dati F., Ravkilde J., Wu A.H. Quality specifications for cardiac troponin assays // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001 Feb; 39(2): 175–179.
10. Romero-Herrera A.E., Castillo O., Lehmann H. Human skeletal muscle proteins: the primary structure of troponin C. *J. Molec. Evol.* 8: 251–270, 1976.
11. Rosalki S.B., Roberts R., Katus H.A., Giannitsis E., Ladenson J. H., Apple F.S. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present // *Clin. Chem.* 2004 Nov; 50(11): 2205–2213.
12. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. On behalf of Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2007 Nov 27; 116(22): 2634–2653.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ
КОНСИЛИУМ

ПО ВОПРОСАМ СОТРУДНИЧЕСТВА И РАЗМЕЩЕНИЯ РЕКЛАМЫ



в научно-практическом журнале
«Клинико-лабораторный консилиум»
просим обращаться в редакцию:
Эмануэль Владимир Леонидович
e-mail: vladimirem1@gmail.com
моб. тел. **8-905-229-60-22**
Чередниченко Денис Владимирович
e-mail: cheredni1@gmail.com
тел./факс **(812) 233-97-26**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ЗДРАВООХРАНЕНИИ

В.А. ДЮК

Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН,
лаборатория биомедицинской информатики

***Резюме.** В статье рассматриваются актуальные задачи информатизации здравоохранения, раскрывается роль информационных технологий в развитии превентивной медицины и систем поддержки принятия врачебных решений.*

***Ключевые слова:** информатизация здравоохранения, медицинские информационные системы, системы поддержки принятия решений, интеллектуальный анализ данных.*

INFORMATION TECHNOLOGIES IN MEDICAL AND BIOLOGICAL INVESTIGATIONS AND HEALTH CARE

V.A. DUK

Saint-Petersburg Institute of Informatics and Automatization,
Russian Sciences Academy; Laboratory of Biomedical Informatics

***Summary.** In article actual problems of health care informatization are considered, the role of information technologies in development of preventive medicine and medical decisions support systems is revealed.*

***Key words:** informatization of health care, medical information system, systems of support for decision making, intellectual analysis of the information.*

С 2006 года в Российской Федерации начал реализовываться национальный проект «Здоровье», в рамках которого запланированы многочисленные мероприятия, призванные усовершенствовать и модернизировать сферу здравоохранения.

Проблема информатизации здравоохранения чрезвычайно обширна. В статье сначала будет освещен круг вопросов, связанных с общим видением этой проблемы представителями властных государственных структур. Вместе с тем, основную часть статьи займет рассмотрение вопросов, относящихся к научной проблематике анализа медико-биологических данных. Эти вопросы оказались практически не раскрыты в официальных документах. Тем не менее, они играют одну из ключевых ролей в решении главной задачи здравоохранения — снижении рисков постановки ошибочных диагнозов у конкретных пациентов с помощью компьютерных систем поддержки принятия решений.

Первым шагом к достижению поставленной в рамках национального проекта «Здоровье» цели считается создание единой информационной среды здравоохранения. Важной составляющей информатизации является повышение качественного уровня разработок в области информационно-коммуникационных технологий.

Информатизация здравоохранения призвана помочь врачу в лечении больного, менеджеру медицинского учреждения — в его деятельности по организации труда

врачей, организатору здравоохранения — в создании системы медицинской помощи населению и формированию здорового образа жизни. Развитие медицинской информатики возможно только при тесном взаимодействии профессионалов здравоохранения с профессионалами в области ИТ.

Национальный проект «Здоровье», возведенный в ранг «приоритетного», призван коренным образом изменить уровень медицинского обслуживания граждан Российской Федерации. В том числе и с помощью широкого использования последних достижений высоких технологий. Реализация национального проекта предусматривает реализацию следующих проектов:

- единое информационное пространство здравоохранения;
- единая медицинская информационная система;
- информационные системы и проблема защиты данных.

Общие вопросы информатизации здравоохранения

Дадим краткие комментарии к актуальным задачам информатизации здравоохранения (рис. 1).

Организационные задачи

- Обеспечение централизованного управления процессами информатизации, взаимодействия и координации усилий федеральных и региональных орга-



Рис. 1. Актуальные задачи информатизации здравоохранения

нов управления здравоохранения, научных центров, профессиональных сообществ разработчиков.

- Создание системы консультационных центров для медицинских учреждений по вопросам выбора, внедрения и использования ИКТ, центров технической поддержки, баз для разработки и проверки средств информационной совместимости ИКТ, технологии комплексного использования в лечебно-профилактических учреждениях различных ИКТ, центров обучения, тестирования ИКТ.

Технические задачи

- Оснащение персональными компьютерами, подключенными к локальным вычислительным сетям и региональным корпоративным сетям, всех рабочих мест сотрудников лечебно-профилактических учреждений и органов управления здравоохранением, связанных с вводом, обработкой и получением информации.

Информационные задачи

- Для предоставления систематизированной информации о существующих технологиях и организациях-разработчиках, определения тенденций развития ИТ и сокращения неоправданного дублирования разработок будет создан банк данных разработок в сфере ИТ. Спроектирован специализированный интернет-ресурс, отражающий все аспекты разработки и использования ИКТ. В программу официальных мероприятий Минздравсоцразвития включен ежегодный форум (выставка и научно-практическая конференция) по ИТ в здравоохранении.

Юридические задачи

- Разработка нормативных актов, регламентирующих все аспекты разработки, сопровождения и использования ИТ, юридический статус электронных медицинских документов. Решаются вопросы безопасности, защиты информации и прав доступа в медицинских компьютерных системах, сертификации ИТ.

Технологические задачи

- Развитие системы методов и средств по обеспечению стандартизации и информационной совместимости медицинских компьютерных систем.
- Создание технологии электронных историй болезни и электронных амбулаторных карт, электронно-цифровой подписи, система электронного документооборота.

Образовательные задачи

- Разработка комплексной программы «ИТ в медицинском образовании».
- Организация и проведение регулярных семинаров для руководителей и специалистов лечебно-профилактических учреждений и органов управления здравоохранения.

К вопросу о приоритетах расходования бюджетных средств

Ни в одном документе национального проекта в явном виде практически ничего не говорится о путях использования ИКТ для достижения его целей, обеспечения деятельности врачей и среднего медицинского персонала. «Министерством планируются и обсуждаются в основном ИТ-проекты “для проекта”, прежде всего, для мониторинга реализации его мероприятий и управления проектом» [1].

Что касается приоритетов расходования бюджетных средств на ИКТ, то прежде всего эти средства должны быть направлены на создание новой информационной среды деятельности практикующего врача с целью *снижения врачебных ошибок*, экономии его рабочего времени в части ведения медицинской документации и т. п.

Анализ различных источников неоднократно подтвердил выводы, сделанные в докладе «Ошибаться свойственно человеку», — система здравоохранения является небезопасным местом для больного человека и процент ошибок в ней неприемлемо высок [2]. Эти ошибки отнюдь не естественное следствие неопределенности, присущей клинической медицине. Как выявило исследование, проведенное компанией Health Grades в 2004 году, наиболее успешные больницы имели на 5 случаев больничной летальности на 100 госпитализированных меньше, чем худшие больницы, а это уж случайными факторами объяснить сложно.

Всего в США за три года (2000–2002) было зарегистрировано 1,14 млн случаев так называемых «дефектов лечения». За счет меньшего количества «дефектов лечения» стоимость лечения в лучших больницах составляла на 740 тыс. долларов на 1000 госпитализаций меньше, чем в худших. Ежегодная стоимость «дефектов лечения» составила 2,8 млрд долларов.

О медицинских информационных системах

По данным М.М. Эльянова, изучившего около 80% рынка МИС, до 82% всех современных разработок со-



Рис. 2. Поток данных в медицине стал напоминать лавину

ставляют системы для администрации и задач ОМС (59 и 23% соответственно) и лишь около 10% — системы для решения собственно медицинских задач [3].

По данным С.А. Гаспаряна, неоднократно руководившего экспертными исследованиями, потребность учреждений здравоохранения в медико-технологических системах превышает потребность во всех других МИС как минимум вдвое.

В секторе медико-технологических систем, разработанных в России за последние 10–15 лет, наиболее благополучно обстоят дела с автоматизированными системами (АС) обработки изображений. Рынок АС обработки сигналов и изображений заполнен как зарубежными, так и отечественными системами в достаточно широком, но разумном ценовом диапазоне.

Значительно хуже обстоят дела с разработкой и внедрением автоматизированных рабочих мест (АРМ) медицинского персонала*. При этом формально ситуация вполне благополучна. Достаточно много разработано АРМ врача УЗИ, рентгенолога, радиолога, микробиолога. Заметно меньше представлены АРМ врачей клинических специальностей. Но, по сути, большинство представленных разработок являются либо АС обработки кривых или изображений, либо системами ведения документации, либо их сочетанием.

* АРМы представляют собой автоматизированные рабочие места врача, оснащенные средствами вычислительной техники и программными комплексами для сбора, хранения медицинской и парамедицинской информации, используемой ими в качестве интеллектуального инструмента при принятии диагностических и тактических решений, в отличие от часто описываемых в литературе АРМов врачей, пригодных для ведения автоматизированной формализованной истории болезни, но не содержащих подсказок и экспертных заключений по диагностике и тактике ведения больных, а также прогнозу их состояния.

Полноценных разработок АРМ, поддерживающих медицинского работника и, в первую очередь, врача на основных этапах его профессиональной деятельности, с оптимально организованным хранением информации, да еще в современном технологическом исполнении, в России единицы.

Причины связаны с тем, что разработка полноценного АРМ — это ресурсоемкое и наукоемкое дело, требующее предметных знаний в нескольких областях, наличия большого клинического и параклинического материала, использования современных информационных технологий, полноценной опытной эксплуатации. Опыт показывает, что создание АРМ занимает от 3 до 5 лет у опытной группы профессионалов.

Не только указанные выше причины сдерживают развитие важного направления в области разработки систем поддержки принятия решения. С нашей точки зрения, здесь необходимо создание принципиально новых подходов, адекватных системной сложности объектов медико-биологического исследования.

Медицина как предметная область с нечеткой системологией

Медицина и, в более широком контексте, науки о человеке, издавна опирались в своем развитии на эмпирические данные, их анализ и обобщение. Однако информационный прорыв в медицине, на наш взгляд, начался только с середины двадцатого века, когда медицинская аппаратура стала предоставлять исследователям и врачам все возрастающие потоки данных о человеке, его состоянии, процессах в его организме. В конце прошлого века со стремительным совершенствованием микроэлектроники, медицинской и компьютерной техники этот поток стал напоминать лавину (рис. 2).

Революционные перспективы в определении факторов риска различных заболеваний и в повышении точ-



Рис. 3. Специфика данных медико-биологических исследований

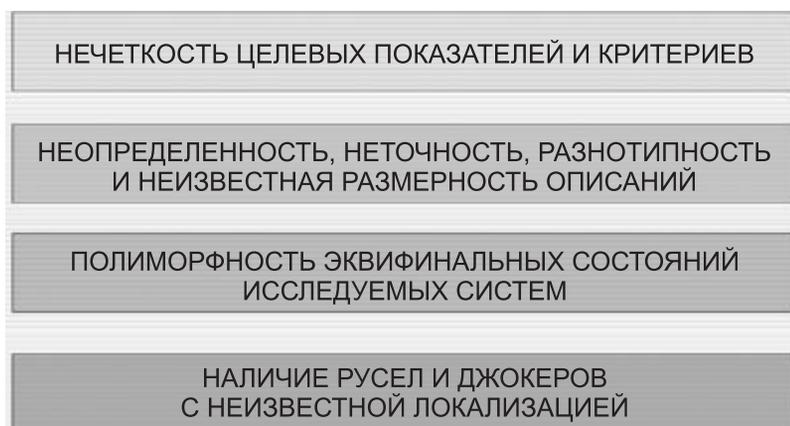


Рис. 4. Специфика предметных областей с нечеткой системологией

ности и надежности лабораторной диагностики специалисты видят в создании больших биобанков с целью дальнейшей обработки накопленной информации методами биомедицинской статистики [4]. Вместе с тем, формальное увеличение объема лабораторной информации ставит больше вопросов об адекватности этих методов, чем дает ответов.

Усилиям исследователей, затрачиваемым на этапе сбора клинко-экспериментальных данных, не соответствует качество последующего традиционного статистического анализа этих данных. Исследователи, как правило, получают результаты в виде статистических моделей, описывающих простейшие парные взаимосвязи в экспериментальных данных, которые далеко не всегда способны служить основой для принятия достаточно точных и надежных решений относительно конкретных индивидуальных случаев медицинской практики.

Сегодня в контексте популярной темы доказательной медицины наблюдается очередной всплеск интереса к методам биомедицинской статистики. Ряд современных авторов акцентирует внимание на правильном

и грамотном применении методов математической статистики при обработке научного материала. Это, несомненно, нужное и важное дело. Однако проблема состоит не только в грамотном использовании известного математического аппарата. В этом случае мы давно бы уже имели гораздо больший выход практически полезных результатов в виде, например, экспертных систем для поддержки принятия решений.

На наш взгляд, имеются другие, более серьезные и глубокие проблемы адекватности математического аппарата для статистического анализа лабораторных данных. Они, в первую очередь, связаны с особенностями медицины как предмета с нечеткой системологией. Учет этих особенностей является важным для дальнейшего формулирования требования к методам статистического анализа клинко-экспериментальных данных в целом и лабораторных данных в частности.

С позиций специалистов по прикладной статистике в медицинской диагностике, как в фокусе, сконцентрированы многие проблемы анализа данных. При решении задачи поиска взаимосвязи комплекса измерений с диагностической или прогностической оценкой пациента, в первую очередь, обращает на себя внимание следующая специфика анализируемых данных (рис. 3):

высокая размерность данных; малые выборки; разнотипность данных; неопределенность исходного описания; нечеткость внешних критериев; нечеткие интервалы; большое количество «шумящих» и дублирующих показателей; неоднородность классов объектов; пропущенные значения; резко отклоняющиеся значения (выбросы); количество признаков может существенно превышать количество объектов; существенность непериодических паттернов с джокерами при описании последовательностей чисел и символов; проблемы представления информации в виде таблицы объект-признак и др.

Перечисленные особенности кратко выражаются следующими общими характеристиками: нечеткость целевых показателей и критериев; неопределенность, неточность, разнотипность и неизвестная размерность описаний; наличие в описаниях «русел и джокеров» разного заранее неизвестного формата с неизвестной локализацией (рис. 4).

Особо следует остановиться на современной концепции «русел и джокеров», которая зародилась в среде специалистов по синергетике и определяет особенности построения моделей для объектов со сложной системной организацией [5, 6]. «Русла» представляют собой подпространства общего пространства описания объектов,

в которых можно построить модели, с высокой точностью отражающие устойчивые взаимосвязи между эмпирическими данными. «Джокеры» — области пространства описания, где следует ждать неожиданностей и полагаться на случай. Поиск «русел» и «джокеров» связан с огромным перебором в исходном пространстве описания возможных подпространств и моделей.

Поиск, описание и структурирование закономерностей в предметных областях с нечеткой системологией требуют особых математических и алгоритмических подходов. Наиболее активно такие подходы в настоящее время развиваются в рамках направления, получившего название «Data Mining».

Технологии Data Mining — средства создания систем поддержки принятия эффективных решений в медицине

К настоящему времени по теме Data Mining написаны десятки, если не сотни книг. Наша книга была первой в России по этой теме [7]. Примеры применения Data Mining в медицине приведены в книге [8]. Количество статей тоже весьма велико — в поисковике Google в период написания данной статьи на это словосочетание выдавалось примерно 2 500 000 ссылок. Попытаемся кратко охарактеризовать основные аспекты этого обширного направления в анализе данных.

В связи с совершенствованием технических средств для получения, записи и хранения информации на специалистов обрушились колоссальные потоки разнородных данных. Вместе с тем, традиционная математическая статистика оказалась не способной обеспечить продуктивное решение ряда актуальных задач из различных предметных областей (поиск закономерностей в многомерных данных, построение диагностических и прогностических моделей, выявление сложных непериодических паттернов в динамических рядах и др.). Одна из причин — концепция усреднения по выборке, приводящая к операциям над фиктивными величинами. Кроме того, практически отсутствуют аналитические критерии для оценки достоверности взаимосвязей и регулярностей в многомерных данных и др.

Направление Data Mining родилось как ответ на сложившуюся проблемную ситуацию. В настоящее время термин «Data Mining» (раскопка данных) является синонимом появившегося позже (1989) термина «обнаружение знаний в базах данных» (Knowledge Discovery in Databases — KDD). В русском языке область, очерченная вышеупомянутыми терминами, нередко обозначается словосочетанием «Интеллектуальный анализ данных».

Исходное определение дал наш бывший соотечественник Григорий Пятецкий-Шапиро:

«Data mining — это процесс обнаружения в сырых данных ранее неизвестных нетривиальных практически полезных и доступных интерпретации знаний, необходимых для принятия решений в различных сферах человеческой деятельности» (G. Piatetsky-Shapiro).

В настоящее время Data Mining существует в двух ипостасях. Ряд специалистов делает акцент на обработке сверхбольших объемов данных. Здесь предъявляются повышенные требования к быстродействию алгоритмов, естественно, в ущерб оптимальности результатов. Другая группа специалистов, к которой принадлежит автор статьи, концентрирует внимание на глубине раскопки данных. В понимании второй группы основные отличия технологии Data Mining следующие:

- Data Mining — это всегда сугубо многомерные задачи — поиск связи между значением целевого показателя и набором значений группы других показателей базы данных.
- Технология Data Mining способна обрабатывать разнородную информацию. То есть поля могут быть представлены количественными, качественными и текстовыми переменными.
- Технология Data Mining, в отличие от традиционных статистических методов, не претендует на поиск взаимосвязей, характерных для полного объема данных (всей выборки). Ищутся правила, связывающие значения показателей, для подвыборок данных (см. выше «Русла» и «Джокеры»). При этом правила всегда высокоточные, а не «размытые» по всей выборке, общие и неточные статистические тенденции.
- Алгоритмы Data Mining производят поиск указанных выше подвыборок данных и точных взаимосвязей для этих подвыборок в автоматическом режиме.

Таким образом, ключевые слова Data Mining — точность, многомерность, разнотипность данных, автоматический поиск (рис. 5). Здесь, конечно, еще нужно добавить важное требование интерпретируемости получаемого результата.



Рис. 5. Ключевые составляющие Data Mining

В области Data Mining используются разнообразные методы и подходы к построению диагностических и прогностических моделей. Сюда относятся байесовские классификаторы, дискриминантный анализ, нейросетевой подход, деревья решений, леса и сети решений, метрические алгоритмы, метод опорных векторов, генетические алгоритмы и др.

Вместе с тем, есть 2 общих технологических приема, имеющих чрезвычайную важность для Data Mining. Это «бустинг» и «баггинг» (bagging — сокращение от «bootstrap aggregation»). Эти приемы предназначены для повышения «обобщающей способности» получаемых моделей — способности выдавать правильные результаты не только для примеров, участвовавших в процессе обучения, но и для любых новых, не участвовавших в процессе обучения данных. Иными словами, бустинг и баггинг предназначены для борьбы с острой проблемой при анализе многомерных данных «ложных закономерностей» или проблемы «переобучения» моделей.

Результаты применения методов Data Mining реализуются в виде продукционных баз знаний, составляющих основу экспертных систем для решения задач медицинской диагностики и прогностики. Методы Data Mining позволяют выявлять сложные системные взаимосвязи, скрытые в многомерных разнотипных клинико-экспериментальных данных. Использование системных взаимосвязей между различными медицинскими показателями дает возможность существенно повысить точность медицинских диагнозов, прогнозов, рекомендаций и назначений, объективизировать и индивидуализировать принятие решений в медицинской практике. Методы Data Mining в сочетании с новейшими средствами получения электрофизиологической, биохимической и другой исходной информации позволяют по-новому раскрыть диагностическую ценность различных клинико-экспериментальных показателей, а также ускорить и удешевить процесс создания компьютерных диагностических систем в медицине.

Заключение и предложения

1. Информационные технологии в сочетании с новейшей техникой должны сыграть важную роль в развитии превентивной медицины. Одно из первых мест здесь должно быть отведено профилактическим системам мониторинга и системам поддержки принятия решений.
2. В проекты информатизации здравоохранения Российской Федерации должны быть включены приоритетные направления, связанные с разработкой и внедрением систем поддержки принятия врачебных решений в составе автоматизированных рабочих мест (АРМ) медицинского персонала. Основой таких разработок могут служить современные технологии интеллектуального анализа данных.

Литература

1. Столбов А. В информатизации здравоохранении сегодня доминирует «хаос тактик» — <http://www.cnews.ru/reviews/free/national2006/int/ramn/index.shtml>.
2. Плавинский С.Л. Информационные технологии в деле улучшения качества медицинской помощи // Информатика и управление в медицинских системах. Юбилейный сборник научных трудов. — СПб., 2006. — С. 40–45.
3. Кром Л.И. Состояние и перспективы информатизации здравоохранения России // Информатика и управление в медицинских системах. Юбилейный сборник научных трудов. — СПб., 2006. — С. 32–40.
4. Пресс-релиз 18-го конгресса Международной федерации клинической химии. Лабораторная диагностика: уроки широкомасштабных клинических испытаний и эпидемиологических исследований. Инсбрук, Австрия, 7–11 июня 2009 года // Клинико-лабораторный консилиум, 2009, № 4 (29). — С. 61–66.
5. Малинецкий Г.Г. Синергетика. Король умер. Да здравствует король! — http://sky.kuban.ru/socio_etno/iphrRAS/~mifs/index.htm.
6. Капица С.П., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. Синергетика и прогнозы будущего. — М: Наука, 1997.
7. Дюк В.А., Самойленко А.П. Data Mining: учебный курс. — СПб.: Питер, 2001. — 368 с.
8. Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. — СПб.: Питер, 2003. — 525 с.

C-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА A2: НОВЫЕ ФАКТЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ

В.В. ВЕЛЬКОВ

ЗАО «ДИАКОН»

Резюме. В обзоре представлены современные взгляды на роль высокочувствительного СРБ (hsСРБ) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (ЛП-ФЛА2). Повышение hsСРБ представляет собой ключевое патологическое событие, тот самый «перекресток», ответвления от которого ведут к эндотелиальной дисфункции, к тромбообразованию, к инсулинорезистентности, к нарушению функций лептина, адонектина и цитокинов.

Повышение в сыворотке уровня A2 (ЛП-ФЛА2) специфично только для васкулярного воспаления. При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от СРБ) не продуцируется. Показано, что повышение ЛП-ФЛА2 является предиктором ишемического инсульта, независимым от уровня ЛПНП.

Совместное определение ЛП-ФЛА2 и hsСРБ может весьма эффективно применяться для оценки сердечно-сосудистых рисков в общей популяции и у лиц с установленными ССЗ и для диагностики и оценки степени тяжести атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, предикты, высокочувствительный СРБ (hsСРБ), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (ЛП-ФЛА2), сердечно-сосудистые риски, дисфункция эндотелия.

C-REACTIVE PROTEIN AND LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2: NEW FACTS AND POSSIBILITIES FOR DIAGNOSTICS AND STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISKS

V.V. VELKOV

“Diakon” Company

Summary. Review discusses the modern concepts concerning the diagnostic role of high sensitive CRP (hsCRP) and lipoprotein-associated phospholipase A2. Elevation of hsCRP is a key pathogenetic event, a “cross-road” leading to several events – endothelial dysfunction, thrombi formation, insulin resistance, disorders of leptin, adiponectin and cytokines’ function. Lipoprotein-associated phospholipase A2 elevation is specific for only vascular type of inflammation. In contrast to CRP, lipoprotein-associated phospholipase A2 is not produced in different types of systemic inflammation. It was shown, that lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent from low density lipoproteins level predictor of ischemic stroke. Evaluation of both markers may be effectively used for evaluation of cardiovascular risks in general population and in patients with cardiovascular diseases, as well as for evaluation of atherosclerosis presence and severity.

Key words: atherosclerosis, predictors, high sensitivity hsCRP, lipoprotein-associated phospholipase A2, cardiovascular risks, endothelial dysfunction.

СРБ: в интерфазе между врожденным иммунитетом и воспалением

Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза — это 1) оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает 2) воспалительный процесс в стенках сосудов и, как результат, 3) прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая кульминирует 4) развитием ишемии и/или 5) тромбообразованием. СРБ находится как бы на перекрестке между врожденным иммунитетом и воспалительным процессом. Именно СРБ, будучи ключевым компонентом врожденного иммунитета, после его инициации включает воспалительный процесс. Не удивительно, что

примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов (ИИ) и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями Х-ЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, что накопление холестерина — это уже поздние стадии атерогенеза.

Тот факт, что СРБ играет ключевую роль как в атерогенезе, так и в атеротромбозе, и служит эффективным предиктором сердечно-сосудистых событий, является твердо и окончательно установленным. Полагается, что повышение hsСРБ представляет собой ключевое патологическое событие, тот самый «перекресток», ответвления от которого ведут к эндотелиальной дисфункции, к тромбообразованию, к инсулинорезистентности, к на-

рушению функций лептина, адонектина и цитокинов. СРБ синтезируется в печени как положительный реактант острой фазы (ОФ) воспаления, а также в адипоцитах и, как недавно было обнаружено, в бляшках, а после того, как в результате оксидативного стресса происходит окисление Х-ЛПНП, СРБ: 1) «опознает» окисленный Х-ЛПНП как уже «чужеродное» соединение и 2) связывается с ним (но не с нативным Х-ЛПНП), 3) стимулирует поглощение окси Х-ЛПНП макрофагами, что ведет к образованию и накоплению пенистых клеток, более того, 4) СРБ повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, хемокин MCP-1), 5) активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, 6) индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора (monocyte tissue factor — TF), 7) индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов, 8) снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток, 9) активирует гладкомышечные клетки, что повышает нестабильность бляшки, 10) блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия, 11) повышает синтез активных форм кислорода, 12) стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ в бляшке, 13) повышает активность колагеназы в моноцитах-макрофагах, что ведет к нестабильности бляшки, 14) стимулирует тромбоз за счет подавления ингибитора активатора плазминогена I (РАI-I) и тканевого активатора плазминогена (tPA). В итоге, синтез и секреция СРБ в местах атеросклеротических повреждений, происходящие за счет образования «паракринных / аутокринных» петель, повышают локальные концентрации СРБ гораздо выше тех его уровней, которые обнаруживаются в плазме. А это ведет к: 1) проатерогенным, 2) провоспалительным и 3) прокоагуляционным эффектам. В целом, чем выше СРБ (в высокочувствительном диапазоне), тем глубже дисфункция эндотелия [1, 2].

Особо подчеркнем, что СРБ — это центральный компонент двух типов воспалительных процессов.

А. Острогo воспалительного процесса, связанного с системными инфекциями или с некрозом тканей (например, при ожогах, некрозах злокачественных опухолей, при инфарктах миокарда). В этих случаях концентрация СРБ в сыворотке возрастает в острофазном воспалительном диапазоне: от 10 мг/л и выше (иногда до 1000 мг/л) и является показателем тяжести системного воспаления. Динамика уровней СРБ в этом диапазоне отражает динамику воспалительного процесса.

Б. Вялотекущего воспалительного процесса, происходящего в эндотелии, связанного с атерогенезом и, как правило, не связанного с инфекциями. В этих случаях концентрация СРБ возрастает в высокочувствительном диапазоне (от 0,05 до 10,0 мг/л). Высокочувствительное измерение СРБ обозначается как hsCRP (hs — high sensitive — высокочувствительный, англ.).

Важная информация. Перед высокочувствительным определением hsCRP необходимо провести измерение СРБ в островоспалительном диапазоне (уровни

< 10 мг/л), чтобы выяснить, нет ли у пациента острых воспалительных процессов. Если уровень СРБ выше 10 мг/л, проводят обследование пациента для выявления инфекционных и воспалительных заболеваний. Если не обнаружено ни тех, ни других — больного обследуют на онкологические заболевания. Если уровни СРБ ниже 10 мг/л — проводят высокочувствительное измерение. Кровь может быть взята как натощак, так и после еды у метаболически стабильных пациентов. Определение hsCRP проводят в дублях, желательное повторное измерение через две недели [3].

С-реактивный белок «высокочувствительный» — предиктор атеросклероза и острых коронарных событий. Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение hsCRP 1) указывает на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и 2) оценивает риск острых коронарных событий и исходов в последующие 5–7 лет [3–5] (табл. 1).

Таблица 1

Уровни hsCRP и кардиориски у практически здоровых лиц

hsCRP (мг/л)	Риск
1,8 ± 1,9	Непрогрессирующий атеросклероз
4,1 ± 3,3	Прогрессирующий атеросклероз
ОИМ, ишемический инсульт, риск	
< 1	Минимальный
1,1–1,9	Низкий
2,0–2,9	Умеренный
> 3,0	Высокий

Как показано, повышенные уровни hsCRP связаны с повышенным количеством стенозов в коронарных сосудах и с повышенным количеством разрывов в бляшках [6].

В 2003 году Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) были рекомендованы Правила применения hsCRP для оценки риска ССЗ и были предложены алгоритмы (формулы) подсчета кардиориска, включающие 6 показателей: возраст, текущий статус курения, систолическое артериальное давление, общий холестерин, Х-ЛПВП, hsCRP, случаи ИМ в семейном анамнезе [7]. Более того, уровни hsCRP не только предсказывают будущий риск ИМ, ишемического инсульта и кардиальной смерти, но тесно связаны с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [8]. В целом, включение измерения hsCRP в липидную панель считается весьма актуальным.

Что на практике дает включение измерения hsCRP в липидную панель и проведение терапии на основе его регулярного мониторинга? Для ответа на этот вопрос в США было проведено 30 проспективных исследований, в которых одним группам больных проводилось лечение с учетом измерения липидной панели

и уровней hsCRP, а другим группам — только с учетом измерения липидной панели и без измерения hsCRP (контрольная группа). Показано, что присоединение hsCRP к традиционному тестированию липидов у асимптомных индивидов, относящихся к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, снижает: 1) на 44% сердечно-сосудистые события, 2) на 20% смертность от всех причин и 3) увеличивает длительность терапии статинами при первичной профилактике ССЗ.

В целом, по мнению американских кардиологов, «правила для практикующих врачей могут включать тестирование hsCRP у асимптомных индивидов (мужчины 50 лет, женщины — 60) в случаях, когда Х-ЛПНП не повышен и когда показания к назначению статинов неопределенны» [9]. Но следует ли принимать во внимание повышение hsCRP у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков?

Полагается, что следует. Действительно, hsCRP широко применяется в клинической практике как независимый показатель кардиоваскулярного риска у практически здоровых лиц и даже тогда, когда уровень Х-ЛПНП низкий. Более того, неожиданно было обнаружено, что терапия статинами снижает уровни hsCRP, причем независимо от снижения уровней Х-ЛПНП, как у практически здоровых лиц, так и у пациентов со стабильными коронарными заболеваниями [10].

Повышенный hsCRP — показание для назначения статинов при низком Х-ЛПНП. Как уже говорилось, статины не только ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазу и снижают Х-ЛПНП, но и оказывают противовоспалительное действие, которое можно оценивать по снижению уровней hsCRP [10].

При этом повышенные уровни hsCRP, как показали исследования, проведенные в рамках программы JUPITER, могут использоваться для принятия решения о начале терапии статинами с целью первичной профилактики сосудистых заболеваний. Вот что показало четырехлетнее наблюдение 17 802 практически здоровых мужчин и женщин, у которых были повышенные уровни hsCRP (> 2 мг/л) и низкие уровни Х-ЛПНП (104 мг/дл, 2,72 ммоль/л) и которые с целью первичной профилактики ССЗ получали розувастатин (20 мг/день) или плацебо.

В когорте, получавшей розувастатин, снижались: 1) на 54% количество ИМ, 2) на 48% количество инсультов, 3) на 46% необходимость реваскуляризации артерий, 4) на 43% тромбоз вен, 5) на 20% смертность от всех причин.

Но насколько эффективной окажется терапия статинами, если уровни Х-ЛПНП будут еще ниже, а hsCRP ниже 2 мг/л? В дальнейших исследованиях (наблюдались 15 548 исходно практически здоровых мужчин и женщин) показано, что розувастатин, действительно, улучшает клинические исходы у пациентов, у которых уровни hsCRP были ниже 2 мг/л, а уровни Х-ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл).

При уровнях Х-ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л или $< 1,8$ ммоль/л и hsCRP ≥ 2 мг/л или < 2 мг/л количество сосудистых событий уменьшалось на 55% и на 62% соответственно. У лиц, имевших уровни Х-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и hsCRP менее 1,5 мг/л, количество сосудистых событий уменьшалось на 79%. Сделан вывод, что «для лиц, выбравших фармакологическую профилактику, снижение уровней Х-ЛПНП и hsCRP является показателем удачной терапии розувастатином».

В целом, реализация проекта JUPITER четко продемонстрировала: у лиц, имевших после терапии розувастатином уровни Х-ЛПНП менее 70 мг/дл (1,83 ммоль/л) и hsCRP меньше 2 мг/л, кардиальные риски снижались на 70%. Для первичной профилактики практически здоровых лиц с низким Х-ЛПНП, но с повышенным hsCRP, снижение hsCRP является критическим и таким же важным, как и снижение уровней Х-ЛПНП [11].

Следует ли оценивать эффективность терапии статинами с помощью мониторинга hsCRP? Для ответа на вопрос наблюдалась когорта из 8901 пациента, у которых был проведен скрининг согласно уровням Х-ЛПНП < 130 мг/дл ($< 3,37$ ммоль/л) и hsCRP ≥ 2 мг/л и которые принимали розувастатин или плацебо. Исходно медианный уровень hsCRP в группе «плацебо» был 4,3 мг/л, а в группе, получавшей статин, — 4,2 мг/л. Для сравнения измерялись систолическое и диастолическое кровяное давление, общий холестерин, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, триглицериды натощак. Вот результаты. У лиц, получавших плацебо, через 4 года наблюдалось незначительное снижение hsCRP, до 3,8–3,4 мг/л. У лиц, получавших статин, уровни hsCRP через 4 года составляли 2,1–2,3 мг/л [12].

hsCRP — предиктор исходов при остром коронарном синдроме. Показано, что у пациентов, поступивших с ОКС, при hsCRP $> 7,44$ мг/л повышенный риск летальности через 5 лет. В целом, при ОКС уровни hsCRP ниже 3,0 мг/л указывают на низкий риск неблагоприятных исходов, уровни 3,0–7,44 — на средний риск, уровни выше 7,44 — на высокий риск. При этом наиболее предиктивное значение имеет измерение hsCRP в первые сутки после поступления [13, 14].

hsCRP — предиктор кардиорисков при гемодиализе. При гемодиализе у 35–65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением hsCRP и провоспалительных цитокинов. Причина такого воспаления не вполне ясна, возможно, его причинами являются: а) образование комплекса при контакте белков плазмы с мембраной, б) обратная фильтрация контаминированного диализата в кровотоки, в) непосредственный контакт клеток крови с диализной мембраной. Повышение hsCRP во время гемодиализа на 1 мг/л повышает риск летальности на 9%, а повышение hsCRP на 3 мг/л повышает риск летальности на 30%. Если после диализа hsCRP не снижается — это плохой прогноз [15].

«Островоспалительный» СРБ — предиктор исходов после ИМ. Некроз тканей при ОИМ вызывает сильный острофазный ответ, при котором повышение СРБ происходит в островоспалительном диапазоне. При этом уровень СРБ прямо связан с обширностью ИМ и тяжестью его последствий. Уровни СРБ выше 12 мг/л связаны с повышенной летальностью в течение первых 2–3 месяцев. Мониторинг СРБ после ОИМ свидетельствует о направлении динамики состояния пациентов [16, 17].

При динамическом обследовании 220 больных с ОИМ показано, что пиковый уровень СРБ был выше у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились недостаточность левого желудочка и разрыв миокарда, чем у пациентов без этих осложнений. Повышение СРБ более 20 мг/л — независимый фактор риска аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиальной смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ [18].

У пациентов с первым ОИМ, подвергшихся коронарной ангиопластике, уровень СРБ достигал максимума на 2-й день после ИМ, составлял $86,8 \pm 40,57$ мг/л и коррелировал с уровнями мозгового натрийуретического пептида. Пациенты с более высокими уровнями СРБ имели более высокий риск ремоделирования левого желудочка [19].

В целом, повышенный уровень hsCRP:

- указывает на развитие атеросклероза даже у лиц, не имеющих традиционных факторов сердечно-сосудистых рисков и имеющих низкие уровни Х-ЛПНП,
- может быть показанием для назначения соответствующих профилактических мероприятий.

Представляется весьма целесообразным: 1) включение измерения hsCRP в программы скрининга для выявления лиц с повышенным риском ССЗ (например, при диспансеризации), 2) проведение мониторинга hsCRP при мероприятиях, направленных на терапию ССЗ.

Измерение и мониторинг уровней СРБ в островоспалительном диапазоне при острых коронарных событиях: 1) оценивает их тяжесть, 2) свидетельствует о динамике состояния пациента, 3) оценивает риск неблагоприятных исходов.

ЛП-ФЛА2: друг и/или враг?!

Друг: понижает воспаление и снижает предрасположенность к тромбообразованию за счет гидролиза фактора активации тромбоцитов (прежнее название этого фермента — ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов).

Враг: при гидролизе окисленных фосфолипидов приводит к образованию медиаторов воспаления — лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот.

Исходно ЛП-ФЛА2 связана с циркулирующими в плазме атерогенными частицами Х-ЛПНП, особенно с малыми плотными частицами Х-ЛПНП, а также и с ЛП(а). Такие циркулирующие комплексы ЛП-ФЛА2-Х-

ЛПНП проникают в интиму. Под действием оксидативного стресса происходит окисление всех компонентов Х-ЛПНП, в частности — фосфолипидов. ЛП-ФЛА2 гидролизует окси-фосфолипиды, и при этом образуются лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ) и окисленные жирные кислоты (окси-ЖК). Лизо-ФХ и окси-ЖК — это медиаторы воспаления, которые инициируют его за счет рекрутирования и активации моноцитов/макрофагов с дальнейшим прогрессированием атеромы. Более того, лизо-ФХ и окси-ЖК участвуют в дестабилизации бляшки и индуцируют апоптоз макрофагов, что ведет к: 1) разрастанию некротического ядра бляшки, 2) утоньшению фиброзной шляпки, 3) увеличению воспалительной инфильтрации в область фиброзной шляпки и, в итоге, 5) к формированию уязвимой бляшки. **Самое принципиальное: в атероме ЛП-ФЛА2 синтезируется макрофагами de novo.** (Напомним, что и СРБ синтезируется в бляшках.) Через повреждения атеромы новосинтезированная ЛП-ФЛА2 выходит в циркуляцию. Многократно показано, что *повышение в сыворотке уровней ЛП-ФЛА2 специфично только для васкулярного воспаления! При разных типах системных воспалений ЛП-ФЛА2 (в отличие от СРБ) не продуцируется.* Таким образом, **ЛП-ФЛА2 — высокоспецифический маркер васкулярного воспаления** [20–24]. Более того, неожиданно было обнаружено, что синтез ЛП-ФЛА2 особенно интенсивно происходит в бляшках каротид и, что до сих пор остается необъясненным, ЛП-ФЛА2 накапливается не только в липидном ядре, но и весьма сильно в плечах фиброзной шляпки. Это ведет к высокой нестабильности бляшек каротид [23]. В чем же клиническая ценность определения уровней ЛП-ФЛА2?

В том, что более 25 проспективных исследований показали положительную связь между повышенными уровнями ЛП-ФЛА2 и будущими коронарными событиями и ишемическим инсультом. 11 из 12 проспективных исследований продемонстрировали связь между ЛП-ФЛА2 и первичными сердечно-сосудистыми событиями, 12 из 13 — связь с повторными сердечно-сосудистыми событиями, 6 исследований показали связь с ишемическими инсультами [23–26]. Более того, инкремент повышенных уровней ЛП-ФЛА2, измеренных сразу после ОИМ, — сильный и независимый предиктор летальности (поправки на пол, АГ, СД, курение, ИМТ, Х-ЛПНП, hsCRP, реперфузию и реваскуляризацию) [26].

Согласно многочисленным исследованиям, повышение концентраций ЛП-ФЛА2 имеет клинический пограничный уровень — 200 нг/мл, выше которого риски резко возрастают. В данный момент рекомендуются следующие референсные уровни ЛП-ФЛА2 (нг/мл): < 200 — низкий риск, 200–235 — пограничный диапазон, > 235 — высокий риск [23].

В целом, ЛП-ФЛА2 сегодня рассматривается как важный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (и от hsCRP) и дополня-

ющий оценку риска, получаемую с помощью традиционных факторов риска. Низкая биологическая вариабельность уровней ЛП-ФЛА2 в популяции позволяет использовать значения уровней ЛП-ФЛА2 для принятия клинических решений и для мониторинга эффективности терапии [23].

ЛП-ФЛА2 — предиктор ишемического инсульта, независимый от ЛПНП. В 2005 году после многолетних проспективных исследований тест на ЛП-ФЛА2 был официально одобрен US Food and Drug Administration (FDA) для оценки риска ишемического инсульта и заболеваний коронарных артерий. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 повышает риск ишемического инсульта в 2 раза (поправки на пол, возраст, курение, систолическое давление, СД, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП) [23, 28].

ЛП-ФЛА2 и систолическое давление. Специальное исследование показало, что одновременное повышение систолического давления (тертили систолического давления < 113 mm Hg, 113–130 mm Hg и > 130 mm Hg) и уровней ЛП-ФЛА2 свидетельствует о резком повышении риска ишемического инсульта. Так, при 130–139 mm Hg и повышенной ЛП-ФЛА2 риск инсульта в 3,5 раза выше, чем в нижней тертили показателя систолического давления. При каждом повышенном уровне систолического давления значения концентраций ЛП-ФЛА2 выше медианных удваивают риск инсульта. В верхней тертили систолического давления (включая лиц с гипертензией) у пациентов с высокой ЛП-ФЛА2 риск инсульта возрастает от 3,5 раз до 7 раз [29].

Сочетанное измерение ЛП-ФЛА и hsCRP в оценке сердечно-сосудистых рисков. Как известно, повышенные показатели традиционных факторов риска связаны только с половиной всех происходящих заболеваний коронарных артерий [30]. Поэтому измерения уровней маркеров, дополняющих показатели традиционных факторов риска, — задача весьма актуальная. Особенно эффективно решение этой задачи с помощью сочетанного измерения наиболее прогностически информативных маркеров.

Как и повышенные уровни hsCRP, высокие уровни ЛП-ФЛА2 (верхняя квартиль по сравнению с нижней) удваивают риск первичных и повторных сердечно-сосудистых событий. А когда hsCRP и ЛП-ФЛА2 используются вместе, их суммарная прогностическая эффективность значительно превышает таковую для каждого из них по отдельности. Согласно проспективным исследованиям ARIC и MONICA-Augsburg, лица, у которых одновременно повышены и ЛП-ФЛА2 и hsCRP, имели повышенный в 3 раза риск коронарных событий по сравнению с лицами, у которых уровни обоих маркеров находились в нижней тертили [23, 31].

Особенно эффективно сочетанное измерение hsCRP и ЛП-ФЛА2 для оценки рисков ишемического инсульта. Если повышена только ЛП-ФЛА2, риск инсульта (как уже говорилось) повышается в 2 раза [28]. Если же ЛП-ФЛА2 и hsCRP повышены одновременно (верх-

ние тертили) — риск инсульта возрастает в 11 раз (по сравнению с нижней тертилью значений обоих маркеров) [29]. Существенно, что есть сильная связь между высокими уровнями ЛП-ФЛА2 и риском повторного инсульта. Однако повторный инсульт предсказывает только повышенная после первого инсульта ЛП-ФЛА2, риск повторного инсульта при этом возрастает в 2,1 раза. Повышенный после первого инсульта hsCRP предсказывает только летальность [32]. Таким образом, наиболее эффективный диагностический набор для определения риска ишемического инсульта может состоять из hsCRP, ЛП-ФЛА2 и тонометра.

Итак, изучение молекулярных механизмов атерогенеза и, в особенности, обнаружение того, что CRP и ЛП-ФЛА2 активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывают множественные проатерогенные и протромботические эффекты, привело к тому, что сочетание этих двух маркеров может весьма эффективно применяться для: 1) оценки сердечно-сосудистых рисков в общей популяции и у лиц с установленными ССЗ, а также 2) для диагностики и оценки степени тяжести атеросклероза.

Литература

1. Peisajovich A. et al. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation // *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2008; 4(3): 379–390.
2. Devaraj S. et al. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis // *Clin. Chem.*, 2009 Feb; 55 (2): 229–380.
3. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии // *Лабораторная медицина*. — 2003. — № 6. — С. 35–41.
4. Verma S. et al. C-reactive protein comes of age // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2005, 2, 29–36.
5. Tsimikas S., Willerson J.T., Ridker P.M. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006; 47 (8 Suppl.): C19–31.
6. Tanaka A. et al. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 45: 1594–1599.
7. Pearson T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*, 2003; 107: 499–511.
8. Laaksonen D.E. et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men // *Diabetologia*, 2004; 47: 1403–1410.
9. Mora S. et al. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines // *Clinical Chemistry*, 2009, 55: 2219–2228.
10. Albert M.A. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001, 286: 64–70.
11. Ridker P.M. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider // *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2009; 11 (4): 249–256.

12. Ridker P.M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344: 1959–1965.
13. Scirica M. et al. Clinical Application of C-Reactive Protein Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes // *Clinical Chemistry*, 2007, 53: 10, 1800–1807.
14. Kavsak P.A. et al. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure // *Clin. Biochem.*, 2007; 40 (5–6): 326–332.
5. Korevaar J.C. et al. Effect of an increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality // *Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15 (11): 2916–2922.
16. Anzai T. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction // *Circulation*, 1997; 96: 778–784.
17. Anzai T. et al. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction // *Chest*, 2004; 125 (2): 384–389.
18. Tataru M.C. et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris // *Eur. Heart J.*, 2000; 21 (12): 958–960.
19. Morishima I. et al. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide // *Clin. Cardiol.*, 2002; 25 (3): 112–116.
20. Suckling K.E. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a target directed at the atherosclerotic plaque // *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002; 6 (3): 309–314.
21. Zalewski A et al. Lp-PLA2: a new kid on the block // *Clin. Chem.* 2006; 52 (9): 1645–1650.
22. Virani S.S. et al. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a marker for atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2007; 9 (2): 97–103.
23. Corson M.A. et al. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker // *Am. J. Cardiol.*, 2008; 101 (12A): 41F–50F.
24. Lerman A. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? // *Am. Cardiol.*, 2008; 101 (12A): 11F–22F.
25. Anderson J.L. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention // *Am. J. Cardiol.*, 2008 Jun 16; 101 (12A): 23F–33F.
26. Gerber Y. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 2517–2522.
27. Macphee C.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target // *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001; 1: 121–125.
28. Gorelick P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke // *Am. J. Cardiol.*, 2008; 101(12A):3 4F–40F.
29. Ballantyne C.M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 2479–2484.
30. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*, 2002; 106: 3143–3421; II-30–II-31.
31. Koenig W. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany (MONICA-Augsburg) // *Circulation*, 2004; 110: 1903–1908.
32. Lkind M.S. et al. High-sensitivity C-reactive [protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke // *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166: 2073–2080.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА (BNP) У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.О. НЕСТЕРКО, С.А. РУКАВИШНИКОВА, А.А. ЯКОВЛЕВ

Городская больница № 2 Санкт-Петербурга

Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Резюме. В статье описаны диагностические возможности исследования уровня NT-BNP в крови пациентов, страдающих ХСН, пожилого и старческого возраста. Выявлена статистически значимая корреляция между концентрацией BNP и функциональным классом сердечной недостаточности. Определение уровня BNP позволяет проводить дифференциальный диагноз сложных форм ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, дисфункция левого желудочка, мозговой натрийуретический пептид (NT BNP), пожилой и старческий возраст.

USE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) IN AGED PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

A.O. NESTERKO, S.A. RUKAVISHNIKOVA, A.A. JAKOVLEV

Saint-Petersburg Municipal Hospital N2

Institute of bioregulation and herontology, North-West Department of Russian Academy of Medical Sciences

Summary. In article concerns diagnostic possibilities of NT-BNP level evaluation in blood of the patients of elderly and senile age with congestive heart failure are described. Statistically significant correlation between concentration of BNP and a functional class of heart failure is revealed. Definition of BNP level gives possibility to perform the differential diagnosis of difficult forms of congestive heart failure.

Key words. Congestive heart failure, diastolic dysfunction, left ventricular dysfunction, brain natriuretic peptide (NT BNP), elderly and senile age.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечная недостаточность является наиболее частой причиной госпитализации людей в пожилом и старческом возрасте. Ежегодно во всем мире диагностируются все новые и новые случаи сердечной недостаточности. Прямые и косвенные затраты на сердечную недостаточность во всем мире оцениваются в миллиарды долларов. Специалисты ВОЗ считают сердечную недостаточность «эпидемией 21 века». Согласно их выводам, в будущем ожидается ухудшение ситуации и увеличение масштабности проблемы, поскольку при увеличении средней продолжительности жизни возрастет и количество людей, страдающих от сердечной недостаточности. Выживаемость в течение 5 лет после постановки диагноза составляет 50%, а в течение 10 лет — менее чем 25%.

Диагностика сердечной недостаточности в настоящее время крайне затруднена вследствие наличия субъективной клинической картины, отсутствия симптомов на ранней стадии заболевания, неспецифических симптомов на поздних стадиях сердечной недостаточности. В половине случаев происходит неправильная постановка первичного диагноза. Особенные трудности представляет диагностика этой патологии у больных пожилого и старческого возраста, так как в этом случае очень

часто наблюдается гипердиагностика заболевания, и, соответственно, возрастает процент необоснованных госпитализаций.

Многочисленные результаты специальных исследований свидетельствуют, что в настоящее время основной причиной развития и прогрессирования ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По разным данным, на долю ИБС в этиологии ХСН приходится от 41 до 91% [1]. ХСН представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные нарушения. Структурная перестройка и дилатация отделов сердца, уменьшение растяжимости кардиомиоцитов и подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, повышающее постнагрузку на ЛЖ, нейрогуморальная активация — звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН. В связи с этим большой интерес представляет поиск универсальных лабораторных маркеров сердечной недостаточности, одними из главных кандидатов на роль которых являются натрийуретические пептиды (НУП). Значение НУП при ХСН изучалось в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское общество кардиологов включило лабораторное опре-

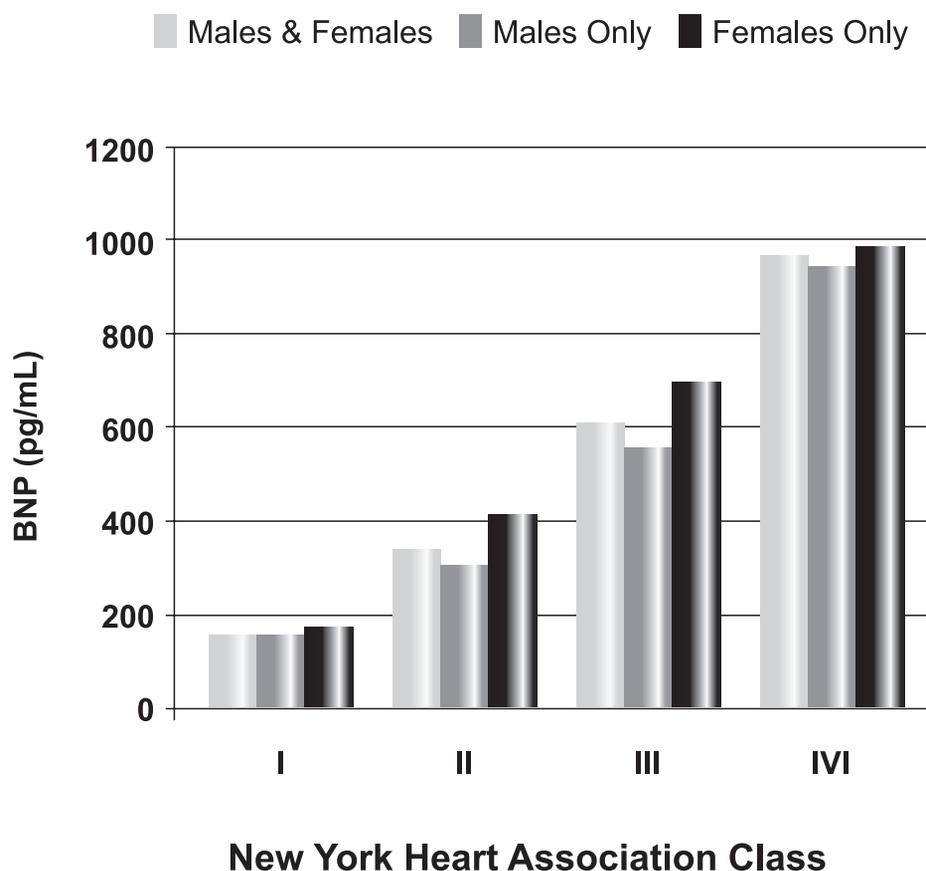


Рис. 1. Зависимость стадии сердечной недостаточности от сывороточного уровня BNP

деление НУП в крови в список необходимых обследований больных с ХСН [10].

В этом же разделе рекомендаций были обозначены перспективные направления использования НУП при ХСН: скрининг, прогноз, оценка эффективности терапии.

Рецепторы для НУП выделены в мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких. НУП подавляют секрецию ренина, альдостерона и ангиотензина II, а также симпатическую активацию. Являясь естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, НУП усиливают диурез, выделение с мочой натрия, вызывают периферическую вазодилатацию, снижают артериальное давление, пред- и постнагрузку. Кроме того, пептиды снижают синтез и высвобождение эндотелина, подавляют рост гладких мышечных, эндотелиальных клеток и кардиальных фибробластов. Разрушение НУП осуществляется нейтральной эндопептидазой — ферментом, наибольшее количество которого содержится в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона [2, 4, 7].

Для лабораторной диагностики в настоящее время доступны пептид-предшественник pro-BNP, N-концевой фрагмент пептида-предшественника — NT-proBNP и биологически активный пептид — BNP. На практике в

основном используют лабораторное определение NT-proBNP и BNP. Поскольку первый является предшественником второго, оба эти соединения вырабатываются в эквивалентных концентрациях. Период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Соответственно концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше — у здорового взрослого составляет около 200 пг/мл, тогда как концентрация BNP — около 25 пг/мл [3, 12]. Однако споры о достоинствах и недостатках того или иного варианта метода не прекращаются [2, 5, 8, 11, 13].

В основу методов исследования BNP положен принцип иммуноферментного анализа. Моноклональные мышинные антитела к BNP фиксированы на микрочастицах. После добавления сыворотки пациента и последующей инкубации образуются комплексы антиген-антитела. На следующем этапе добавляется конъюгат, содержащий антитела к данному комплексу и фермент, катализирующий реакцию, в результате которой образуется флуоресцирующий агент, интенсивность свечения которого в дальнейшем определяется оптической системой анализатора. Концентрация BNP оценивается по интенсивности свечения [6, 9, 14].

Применение иммуноферментного анализа крови на B-натрийуретический пептид (маркера систолической и диастолической дисфункции сердца) позволяет существ-

венно улучшить диагностику и стратификацию риска пациентов с сердечной недостаточностью. Следовательно, уровень этого маркера в крови может быть использован для дифференциальной диагностики у симптоматических пациентов с целью правильного выбора адекватной заболеванию терапии. Европейская ассоциация кардиологов (ESC) предлагает новый алгоритм для диагностики сердечной недостаточности с целью улучшения ее выявления и лечения. Правила ESC по диагностике сердечной недостаточности включают проведение ЭКГ, рентгенографии грудной клетки и исследование крови пациента на уровень BNP. BNP является важным сывороточным маркером для оценки степени тяжести, стадии сердечной недостаточности, независимым от возраста, пола и функции почек. С 2003 года является «золотым стандартом» для использования в клинической практике (рис. 1).

Уровень BNP в плазме крови повышается за счет его высвобождения из желудочков сердца в ответ на увеличение напряжения стенки желудочков и перегрузку объемом. Уровень BNP > 100 пг/мл предложено использовать для подтверждения и/или исключения ХСН у больных, госпитализированных в многопрофильный стационар с одышкой. Вместе с тем, у больных пожилого возраста эти показатели изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить клиническое значение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы: в исследование включены 35 госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста (22 мужчины и 13 женщин), от 65 до 76 лет, средний возраст — $70,6 \pm 5,5$ года, 11 из них — без

признаков ХСН, 12 — с ХСН I–II ФК по NYHA и 12 — с ХСН III–IV ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) — 40% и ниже, преимущественно ишемической этиологией ХСН (80% больных). Критериями исключения были гемодинамически значимые пороки сердца, острый коронарный синдром, инсульт, кардиоваскулярные процедуры в течение 30 дней до включения в исследование, почечная недостаточность, заболевания печени, обструктивные заболевания легких. Всем больным проводили ЭХОКГ и определение уровня BNP методом иммуноферментного анализа.

Результаты: у больных с ХСН III–IV ФК медиана плазменных уровней BNP составила 498 нг/л, что достоверно превышало нормальные значения этих гормонов ($p = 0,001$). Уровень BNP был достоверно выше у больных, страдающих ХСН более 3 лет ($p = 0,01$). У пациентов с III ФК ХСН плазменный уровень BNP был достоверно ниже, чем у пациентов с IV ФК ХСН, а у пациентов с ХСН I–II ФК по NYHA достоверно ниже, чем у пациентов ХСН III–IV ФК по NYHA. Установлено наличие обратной корреляционной зависимости между плазменными уровнями BNP, фракцией выброса ЛЖ ($p = 0,01$). Выявлена прямая взаимосвязь между возрастом пациентов и показателями BNP ($p = 0,01$, $p = 0,009$, $p = 0,006$). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.0 (рис. 2).

Выводы

- 1) У больных, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, достоверно повышен уровень BNP.
- 2) Показатель BNP коррелирует со степенью тяжести, длительностью ХСН и является маркером систолической дисфункции ЛЖ.

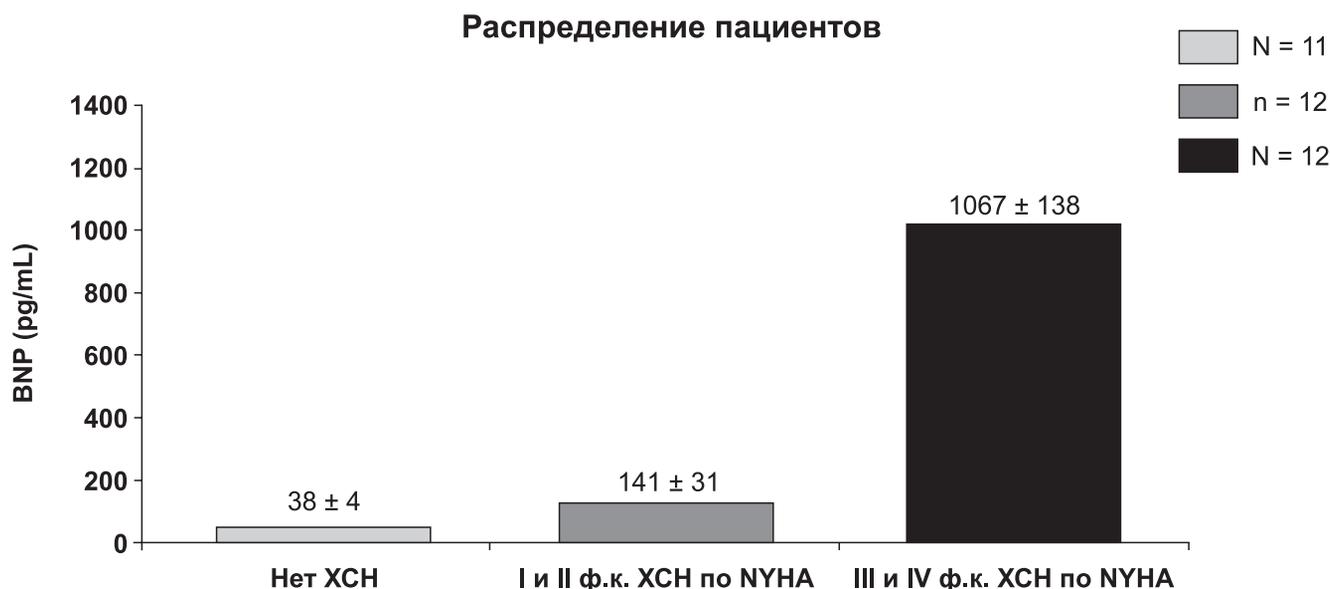


Рис. 2. Распределение пациентов с ХСН в зависимости от уровня BNP

3) Представляется целесообразным включение лабораторного определения уровня BNP в программу обязательного обследования больных, поступающих в стационар с подозрением на хроническую сердечную недостаточность.

4) Определение уровня BNP позволяет проводить дифференциальный диагноз сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической), что особенно актуально у лиц пожилого и старческого возраста в связи с наличием сопутствующей патологии, затрудняющей диагноз ХСН.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Российский медицинский журнал. — 2000. — № 8. — С. 15–16.
2. Андреев Д.А., Батищев П.Н. Некоторые аспекты практического использования мозгового натрийуретического пептида в диагностических целях // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. — 2004. — № 3. — С. 146–155.
3. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С. и др. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 51–57.
4. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. — 2003. — № 9. — С. 40–45.
5. Adams K.F., Mathur V.S., Gheorghide M. et al. B type natriuretic peptide from bench to bedside // American Heart Journal. — 2003. — Vol. 145. — P. 34–46.
6. Ala-Kopsala M., Magga J., Peuhkurinen K. et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 1576–1588.
7. Clerico A., Emdin M. Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of Cardiac Natriuretic Peptides: A Review // Clin. Chem. — 2004. — Vol. 50. — P. 33–50.
8. Collins S.P. Use of Nt-proBNP in the emergency department evaluation of shortness of breath: implications for clinical practice // Emergency Medicine Cardiac research and education group. — 2005. — Vol. 6. — P. 11–22.
9. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A. et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1349–1353.
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology // Eur. J. Heart Fail. — 2001. — Vol. 22. — P. 1527–1560.
11. De Lemos J., McGuire D.K., Drazner M.H. et al. B type natriuretic peptide in cardiovascular disease // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 316–322.
12. Luchner A., Hengstenberg C., Lowel H. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 99–104.
13. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz, W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clin. Chim. — 2004. — Vol. 341. — P. 41–48.
14. Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1126–1130.

D-ДИМЕР: ЧТО? КАК? У КОГО? С КАКОЙ ЦЕЛЬЮ?

А.Ж. ГИЛЬМАНОВ

Кафедра лабораторной диагностики Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа, профессор, д. м. н.

Резюме. В обзоре приводятся современные сведения, касающиеся исследования уровня D-димера в крови: процессы и условия, ведущие к образованию и накоплению D-димера, место теста среди прочих маркеров активации свертывания и тромбинемии, особенности преаналитического этапа, методы определения аналита и пороговые уровни его концентрации. Особое внимание уделяется клинической значимости теста и интерпретации его результатов как в норме (беременность, пожилой возраст), так и при различных видах патологии. Показаны основные заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся ростом уровня D-димера в крови; подчеркивается значимость исследования в диагностике венозного тромбоэмболизма (тромбоза глубоких вен, ТЭЛА), прогнозировании тромботических осложнений при онкологических заболеваниях, а также в ходе и по завершении курса антикоагулянтной терапии. Затрагиваются экономические аспекты анализа, приводятся первоочередные показания для назначения исследования.

Ключевые слова: D-димер, гемостаз, тромбозы, венозный тромбоэмболизм.

D-DIMER: ANALYTE, METHODS, TARGETS, PURPOSES

A. GILMANOV

Chair of Lab Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, MD PhD

Summary. The review includes modern data concerning D-dimer evaluation and significance of testing. The combination of factors leading to D-dimer generation and accumulation in blood is described, as well as pre-analytical characteristics, analytical methods of the test and conventional normal threshold. The clinical significance and interpretation of test results in pregnant women, elderly people and medically ill patients are also discussed. D-dimer role as the marker of coagulation activation and the predictor of venous thromboembolism is specially accentuated meaning the position of D-dimer testing in optimal strategy for diagnosis of deep vein thrombosis and patient management, and in the prediction of thrombotic outcomes in cancer patients and after discontinuation of anticoagulation therapy.

Key words: D-dimer, hemostasis, thrombosis, VTE.

D-димер представляет собой фрагменты молекулы фибрина, образующиеся при его распаде (протеолитической деградации) под действием активного плазмина. Следовательно, D-димер можно отнести как к маркерам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркерам активации фибринолиза. Клиническое значение теста на D-димер достаточно велико; ему в последние годы были посвящены сотни публикаций и обзоров. Вместе с тем, несмотря на все более частое использование (особенно в крупных лечебных учреждениях), настоящему широкому распространению в нашей стране этот тест пока не получил; а там, где есть возможность его применения, довольно часты случаи назначения анализа «вслепую» и недостаточно адекватной трактовки его результатов. Даже с учетом наличия ряда публикаций в отечественной медицинской литературе, вопросы использования теста D-димера в клинической практике, особенностей интерпретации его результатов и их клинического применения остаются актуальными.

Условия и механизмы образования D-димера. Исходным процессом, приводящим к появлению D-димера, является активация гемостаза вследствие

повреждения эндотелиальной выстилки или попадания в кровеносный сосуд из окружающих тканей тканевого фактора — компонента клеточных мембран, или при активации внутреннего пути свертывания вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью или попадания в кровяной ток активных протеаз. В результате каскадной активации плазменных факторов в крови из протромбина образуется активный тромбин, состоящий из связанных дисульфидной связью цепей А и В, а также неактивные части молекулы — фрагменты протромбина 1 и 2 (в одинаковых с тромбином количествах).

Основной объект действия тромбина — молекулы фибриногена — имеют димерную структуру и состоят из трех пар полипептидных цепей [(A- α)(B- β)(γ)]₂, ковалентно связанных между собой дисульфидными связями. Свободные концы (A- α)- и (B- β)-цепей называются фибринопептидами А и В; они содержат много остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот, которые при диссоциации придают молекуле фибриногена отрицательный заряд и хорошую растворимость в плазме. Функционально активные участки молекулы фибриногена обозначаются как домены D-E-D; обе пары фибринопептидов входят в состав срединного E-домена.

Образование фибрина под влиянием тромбина проходит ряд стадий:

1. Тромбин — активная сериновая протеаза — отщепляет от молекул фибриногена фибринопептиды А и В путем гидролиза четырех связей *арг-гли*. При этом образуются фибрин-мономеры со структурой $[\alpha\text{-}\beta\text{-}\gamma]_2$, имеющие в Е-домене (на местах отщепленных фибринопептидов) «липкие» участки с повышенной реакционной способностью.
2. Образовавшиеся фибрин-мономеры самопроизвольно соединяются друг с другом в сеть (матрицу) так, что Е-домен одной молекулы через свои «липкие» участки оказывается связанным с находящимися рядом четырьмя D-доменами других молекул фибрин-мономеров слабыми координационными связями. При этом образуется растворимый фибрин-полимер — «рыхлый» фибриновый сгусток, который может растворяться в 2М растворе мочевины.
3. Параллельно с формированием фибрин-мономеров тромбин активирует находящийся в плазме крови фактор XIII — фермент фибриназу (трансглутаминазу), которая в присутствии ионов Ca^{2+} образует перекрестные ковалентные связи («поперечные шивки») между находящимися рядом D-доменами фибрин-мономерных молекул (азотом амидной группы глутамина и ϵ -аминогруппой лизина). Тем самым фактор XIII стабилизирует рыхлый фибрин-полимерный сгусток, превращая его в плотный нерастворимый тромб. Сформированный стабильный фибриновый сгусток изолирует поврежденное место сосудистой стенки или чужеродные частицы.

Впоследствии тромб постепенно лизируется под влиянием плазмина — сериновой протеазы, способной расщеплять лизил-аргининовые и лизил-лизиновые связи в белковых субстратах (главным образом в фибрине и фибриногене). Предшественником плазмина является постоянно присутствующий в крови профермент плазминоген, который вовлекается в состав фибринового сгустка в процессе его формирования. Активация плазминогена происходит под действием освобождающегося из эндотелиальных клеток тканевого активатора плазминогена (tPA) и, в меньшей степени, урокиназы — продукта эпителиальных клеток; она протекает в основном на молекулах фибрина, с которым связывается секретируемый эндотелием tPA. Другими активаторами плазминогена могут быть контактный фактор XIIa (Хагемана), запускающий также реакции гемостаза по внутреннему пути, и компоненты кининовой системы. Активность tPA угнетается выделяющимися в эндотелии и макрофагах ингибиторами активатора плазминогена — PAI-1 и PAI-2; их синтез усиливается при дисфункции эндотелиальных клеток.

Средняя продолжительность функционирования молекул самого плазмина — несколько десятков секунд; в норме он быстро инактивируется, связываясь с α_2 -антиплазмином, α_2 -макроглобулином и другими эндогенными ингибиторами протеаз.

Под действием активного плазмина в сгустке образуются растворимые продукты деградации фибрина (ПДФ); в меньших количествах и/или при чрезмерной активности плазмина — и продукты деградации фибриногена (ПДФ). Эти вещества попадают в кровоток и постепенно элиминируются из него клетками-фагоцитами. Имеется существенная разница в составе ПДФ и ПДФ (рис. 1): из фибриногена, фибрин-мономера и растворимого фибрина образуются D-доменные фрагменты, E-фрагменты и их сочетания (DED и DE, иначе обозначаемые как X и Y); из нерастворимого фибрина — D-димеры (D-D, D-D-E, D-D/Y-D и другие вещества, содержащие D-D-связи, так как они не разрушаются плазмином). Таким образом, D-димеры получаются только при распаде стабильного фибринового сгустка, и не образуются при деградации фибриногена, фибрин-мономера и рыхлого фибрин-полимера. Как и другие ПДФ, D-димеры имеют относительно длительный период полувыведения из кровяного русла — от 6 до 24 ч и более (в зависимости от активности макрофагов).

Следует подчеркнуть, что у здорового человека генерация небольших количеств тромбина, образование микросгустков фибрина и их лизис протекают постоянно, усиливаясь в некоторых ситуациях; но благодаря естественным антикоагулянтам и эндогенным ингибиторам протеиназ клинически значимой активации гемостаза не происходит. Тем не менее, в кровотоке постоянно присутствуют небольшие количества ПДФ (в том числе D-димеров), которые можно обнаружить высокочувствительными аналитическими методами. В малой концентрации они не являются индикаторами склонности к тромбозу, но повышение их уровня в крови может свидетельствовать о тромбогенной ситуации — активации гемостаза, тромбинемии, образовании фибриновых сгустков и ускорении их лизиса.

Среди показателей активации гемостаза можно отметить:

1. *Прямые маркеры тромбинемии* — комплексы тромбин-антитромбин (Т-АТ) и фрагменты протромбина 1+2. Период полужизни активного тромбина в кровяном русле очень невелик — от нескольких секунд до нескольких минут — вследствие инактивации антитромбином (с образованием комплекса Т-АТ) и другими антипротеазами.

Комплекс Т-АТ довольно быстро удаляется из кровотока клетками макрофагальной системы, поэтому его обнаружение свидетельствует об активации свертывания и тромбинообразовании практически в момент взятия крови на анализ.

чувствительностью, субъективной регистрацией результатов и отсутствием калибровочного и контрольного материала. Определение ПДФ + ПДФ (FDP) методом ELISA довольно длительно и не позволяет дифференцировать клинические ситуации с изолированной активацией фибринолиза и тромбозами. Из тестов этой группы своей чувствительностью и специфичностью выделяется тест *D-димера*, который считается одним из наиболее надежных маркеров фибринообразования (тромбинемии) и фибринолиза (распада фибрина) *in vivo*.

Методы определения. D-димер определяется иммунохимическими методами с использованием моноклональных антител DD-3B6 к эпитопам γ -цепей в D-доменах молекул фибрина и ПДФ, «открывающимся» только после образования кросс-связей, что обеспечивает высокую специфичность и чувствительность определения. Указанные антитела связываются с D-димером и другими ПДФ, содержащими D-D-связи, но не вступают в реакцию с фибриногеном и продуктами его распада. Предпочтение в определении отдается более информативным количественным методам, позволяющим вести эффективный мониторинг показателя.

Определение уровня D-димера может производиться:

- **в плазме крови** (иммунотурбидиметрия в усиленном пластиковыми микрочастицами варианте, иммунохемилюминесценция, латекс-агглютинация, иммунохроматография — мембранная иммунодиффузия, ИФА). Для полуколичественной оценки в тесте латекс-агглютинации определяют наибольшее разведение плазмы, дающее видимую агглютинацию латексных частиц с фиксированными на них моноклональными антителами к D-димеру. В иммунохроматографическом полуколичественном тесте сравнивают со специальной цветовой шкалой интенсивность окрашивания тестовой зоны на картридже (при связывании D-димера с конъюгатом антитело-золото). Для точной количественной оценки результатов используются рефлектометрические приборы, позволяющие определить содержание D-димера в иммунохроматографическом тесте с точностью до 0,1 мг/л в интервале от 0,1 до 20,0 мг/л, либо фотометры и биохимические анализаторы (иммунотурбидиметрия);
- **в цельной крови** (иммунохроматография, экспресс-определение агглютинации собственных эритроцитов пациента биспецифичными антителами к D-димеру и поверхностному белку мембран эритроцитов);
- **в сыворотке крови**, но лишь при условии полного свертывания крови и предотвращения фиб-

ринолиза во взятом образце; методы исследования — те же, что для плазмы. Разброс результатов при анализе сыворотки получается большим, чем в плазме и цельной крови.

Преаналитические особенности

На результаты определения D-димера, в отличие от РФМК, FPA, FM и F 1+2, мало влияет техника взятия крови и примесь тромбоцитов в плазме; не рекомендуется исследовать лишь плазму и кровь, в которых образовались сгустки *in vitro*. Соблюдают общие условия взятия венозной крови для исследования гемостаза; при получении плазмы забираемую кровь хорошо перемешивают с антикоагулянтом (цитрат, ЭДТА или гепарин) и центрифугируют. При получении сыворотки, во избежание новообразования D-димера *in vitro*, сгусток из пробирки с кровью после окончания свертывания необходимо быстро извлечь; к пробе крови можно предварительно добавить ингибитор фибринолиза (ϵ -аминокапроновую кислоту).

Кровь с антикоагулянтом, плазма или сыворотка могут храниться до анализа при комнатной температуре до 4 ч, при охлаждении — до 24 ч; возможно однократное замораживание-оттаивание плазмы или сыворотки. В экспресс-варианте исследование цельной венозной крови без антикоагулянтов производят немедленно после взятия.

Рекомендуемые значения концентрации D-димера в плазме / сыворотке / цельной крови для здоровых людей с отсутствием тромботического риска: в количественных тестах — 110–300 нг/мл (по другим данным, < 0,5 мг/л); в качественных тестах — ниже уровня cut-off (не выявляется). Стандартные образцы и референтные значения для теста окончательно не определены; рекомендуется уточнение метод-специфичных cut-off уровней в каждой лаборатории путем количественного исследования уровня D-димера у нескольких сотен пациентов группы риска и здоровых людей (что весьма затратно) и последующего ретроспективного анализа. Пока нет окончательной стандартизации единиц измерения: могут использоваться фибриногеновые эквивалентные единицы (Fibrinogen Equivalent Unit, FEU) с cut-off значением в отношении отсутствия венозного тромбоза 0,4–0,5 мг/л (мкг/мл), или 400–500 нг/мл; а также единицы D-димера (D-Dimers Unit, DDU) с cut-off уровнем 0,25 мг/л (мкг/мл), или 250 нг/мл. Приведенные единицы различаются в 2 раза, поэтому сравнивать результаты различных тестов нужно с осмотричностью.

Благодаря высокой специфичности иммунных методов аналитическая интерференция теста в целом невелика; описана лишь возможность искажения результатов качественного и полуколичественного определения D-димера под влиянием ревматоидного фактора с уровнем > 200 МЕ/мл.

Клиническая значимость и интерпретация результатов теста

Значительное повышение уровня D-димера в крови, связанное с активацией гемостаза и тромбемией, наблюдается в серьезных клинических ситуациях, связанных с:

- *ДВС крови*, начиная с ранних стадий,
- артериальными *тромбозами* (синдром Лериша, окклюзия периферических артерий),
- *тромбоэмболией легочной артерии*.

Повышенный уровень D-димера в крови, как правило, отмечается:

- при некоторых *инфекционных заболеваниях*, активных *воспалительных* процессах, а также при их сочетании (*сепсис*, особенно ассоциированный с грамотрицательными бактериями);
- после *травм*, особенно множественных (политравмы), а также после *хирургических операций* (в частности, травматичных — на крупных костях и суставах, а также на сердце и сосудах). Уровень D-димера в этих ситуациях может служить маркером риска тромботических и тромбоэмболических осложнений;
- при распространенном атеросклерозе с облитерацией сосудов, появлении тромбов и нестабильных бляшек в коронарных артериях (острый *инфаркт миокарда*, нестабильная стенокардия) и артериях головного мозга (острый ишемический инсульт);
- в результате *тромболитической терапии* (практически в 100% случаев). Рост уровня D-димера является подтверждением факта предшествовавшего тромбоза и одним из показателей активности препаратов;
- при *мерцательной аритмии* и/или *аневризме* левого желудочка и аорты (маркер тромбообразования в ушке предсердия или в полости аневризмы, предвестник тромбоэмболических осложнений);
- при *злокачественных новообразованиях* (по мере роста опухоли и метастазирования);
- при *тяжелых заболеваниях печени* (цирроз, особенно в терминальной стадии);
- после *обширных кровотечений* и/или кровоизлияний с образованием *обширных гематом*.

Кроме того, повышение уровня D-димера может быть связано с рядом физиологических состояний (беременность, пожилой возраст, особенно старше 80 лет). Возможен рост концентрации D-димера при малоподвижности или длительной иммобилизации, у курящих людей и при длительном приеме эстрогенных препаратов, особенно на фоне первичных или вторичных тромбофилических состояний (тромбогенные мутации генов фактора V, протромбина и МТГФР, гипергомоцистемия, некоторые формы гиперлипидемий, анти-

фосфолипидный синдром и др.). Согласно данным клинических наблюдений, в целом уровень D-димера у стационарных больных выше, чем у амбулаторных.

D-димер при беременности

Ввиду активации синтеза плазменных гемостатических факторов (фибриногена, ф. VIII и др.) в печени на фоне роста концентрации эстрогенов, у беременных женщин даже в норме наблюдается умеренная тромбофилическая ситуация. Сдвиги параметров гемостаза достигают максимума в третьем триместре беременности, что, вероятно, имеет физиологическое значение и направлено на уменьшение кровопотери в родах. Абсолютный риск развития тромбозов при беременности, родах и в послеродовой период довольно мал. Тем не менее, именно венозный тромбоэмболизм является одной из наиболее значимых причин послеродовой материнской смертности в развитых странах: один случай клинически распознанной легочной эмболии приходится на каждые 1000 родов, причем она является фатальной каждые 100 000 родов. Женщины, принимающие гормональные эстрогенные препараты (контрацептивы или заместительная терапия), имеют в 2–4 раза больший риск развития венозного тромбоза по сравнению с контрольной группой женщин; риск намного возрастает при сопутствующих тромбофилиях. При гестозах и некоторых других осложнениях беременности интенсивность фибринообразования также значительно увеличивается, что повышает вероятность тромботических осложнений.

Ускорение синтеза плазменных факторов у беременных сопровождается появлением в кровотоке тромбина и фибрина, а также ускорением фибринолиза. При этом в крови возрастает уровень ПДФ, в том числе D-димера. Его средняя концентрация при физиологической беременности в первом триместре составляет $0,34 \pm 0,16$ мг/л, в третьем — доходит до $1,23 \pm 0,42$ мг/л, превышая базовый уровень в 3–4 раза. При этом качественные тесты на D-димер положительны (с превышением уровня cut-off 0,5 мг/л) у 79% беременных женщин в целом, и практически у 100% — после 28 недель.

Положительные результаты D-димера в поздние сроки беременности значительно затрудняют оценку риска и диагностику ТГВ и особенно ТЭЛА, что иногда приводит к назначению дополнительных диагностических процедур (включая инвазивные). В таких условиях особое значение приобретает УЗИ и количественный анализ D-димера, поскольку только они (совместно) позволяют избежать ненужных радиологических исследований, потенциально опасных для матери и для плода. При этом уровень cut-off D-димера в отношении риска венозного тромбоэмболизма у беременных женщин в III триместре оказывается существенно более высоким (на сегодня референтных значений не определено), что не позволяет использовать стандартные тест-системы для качественного определения D-димера.

Помимо приведенного выше, D-димер наряду с другими параметрами гемостаза является маркером эффективности цикла стимуляции яичников и наступления беременности в ходе программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов.

D-димер у пожилых людей

Хорошо известно, что уровень D-димера возрастает по мере увеличения возраста пациента, особенно при наличии сопутствующих функциональных нарушений органов и систем. Комплекс причинных факторов включает уменьшение почечного клиренса плазменных белков, повышение уровня фибриногена, присутствие скрытых заболеваний и др. Показано, что в последней четверти жизни человека уровень D-димера в крови вчетверо превышает его среднепопуляционную концентрацию. Поэтому у пожилых людей специфичность исследования и его диагностическая значимость для исключения венозного тромбоза оказываются более низкими.

D-димер в диагностике венозного тромбоза (ВТЭ)

Это достаточно частая патология, объединяющая тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), представляет собой серьезную медицинскую проблему: частота ее развития составляет около 1:1000 в год, смертность больных с ТГВ — от 1 до 5% (в основном от эмболии). Развитие ТГВ у пациента чаще всего связано с врожденными или вторичными тромбофилическими состояниями и их сочетанием с венозным застоем в результате гиподинамии (при травмах, послеоперационных состояниях, длительной иммобилизации, ожирении, малоподвижной работе и т. д.) После успешно проведенных сложных хирургических операций в периоде реконвалесценции наблюдались случаи смерти больных от ТЭЛА, если они длительное время соблюдали строгий постельный режим и пребывали в малоподвижном состоянии. Инструкции для авиапассажиров при длительных перелетах рекомендуют периодическую разминку и специальные физические упражнения для предупреждения венозного застоя и возможного тромбоза вен нижних конечностей.

Традиционно диагноз венозных тромбозов осложняется в первую очередь на *клинических проявлениях* патологии: боли, ограничении подвижности, отеке конечности, при ТЭЛА — внезапно возникшей одышке и цианозе, «мозаичной» аускультативной картине легких, клинике и ЭКГ-признаках острой перегрузки правых отделов сердца. Более объективными в диагностике ТГВ считаются данные ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с дуплексным сканированием и рентгеноконтрастных исследований (флебография), в отношении ТЭЛА — ангиография и результаты радиологических исследований (сцинтиграфия и эмиссионная компьютерная томография легких).

Однако рентгеновские и особенно изотопно-эмиссионные методы являются весьма дорогостоящими, а инвазивная процедура сама по себе предполагает некоторую опасность для жизни больного. В такой ситуации особую ценность представляют методики, позволяющие избежать выполнения небезопасных инвазивных исследований пациентам, у которых вероятность ТГВ и ТЭЛА не очень велика. Такую возможность дает, в частности, определение D-димера.

Образование любого тромба в сосудистом русле всегда ведет к активации фибринолиза и появлению в крови продуктов распада фибрина. Поэтому чувствительность теста D-димера в диагностике венозного тромбоза очень высока — 90–100%, и анализ может проводиться для подтверждения факта тромбоза. Но при оценке результатов исследования, особенно количественного, следует помнить, что повышение уровня D-димера в крови лишь указывает на образование фибрина и его лизис, а в каком отделе сосудистого русла, в каком объеме и по какой причине это произошло — необходимо решать в каждом конкретном случае с помощью клинических и визуализационных методик (УЗ-доплерография, радиография). Уровень D-димера при ТЭЛА практически не зависит от локализации легочного эмбола. В то же время диагностическая специфичность определения D-димера относительно невелика — 40–68%, поскольку уровень анализа может быть повышен при целом ряде состояний, не связанных с ТГВ (см. выше).

Тест отличается очень высоким негативным прогностическим уровнем — 97–100%. *Он ценен не столько для подтверждения факта тромбоза, сколько для его исключения:* отрицательный результат анализа или значение ниже точки cut-off практически всегда свидетельствует об отсутствии тромбов в кровеносном русле. Ложноотрицательные результаты редки (<2%); они потенциально возможны при очень малом размере тромба, резком дефиците плазмينا и/или угнетении фибринолиза (действие избытка трасилола, врожденный дефицит тканевого активатора плазминогена tPA или избыток его ингибиторов PAI-1, 2).

Таким образом, *основная цель исследования D-димера — исключение наличия тромбов в сосудистом русле* при дифференциальной диагностике ТГВ, ТЭЛА и другой тромботической патологии. Он может применяться как тест первой линии, то есть у всех больных с подозрением на тромбоз / эмболию, с последующим проведением дополнительных инвазивных исследований пациентам с уровнем D-димера выше значения cut-off. Другой стратегический подход — предварительная оценка по клинико-анамнестическим балльным шкалам (например, шкала Wells). Согласно одному из наиболее часто применяемых алгоритмов, при высокой клинической вероятности тромбоза или ТЭЛА сразу выполняются инвазивные диагностические процедуры и/или начинается активная антикоагулянтная и тромболитическая

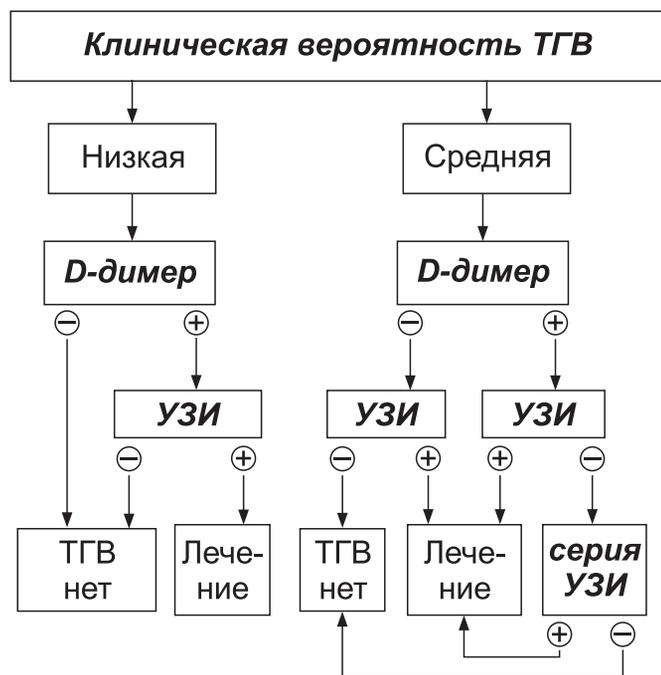


Рис. 2. Алгоритм диагностики ТГВ (по Wells)

терапия; при средней или низкой вероятности диагноза измеряется уровень D-димера и, в зависимости от полученного результата, принимается решение о дальнейших действиях (рис. 2).

Ввиду достаточно высокой стоимости диагностических процедур, тест D-димера имеет и конкретное экономическое значение. Так, применение диагностической стратегии, включающей клиническую шкалу Wells и определение D-димера, позволяет исключить ТГВ у пациентов с низким и средним риском его развития (см. выше) и, в случае отказа от изотопных и/или контрастных рентгенорадиографических процедур, УЗ-доплерографии и лечения пациентов (при отрицательном

результате анализа D-димера), сэкономить значительную сумму. Примерный уровень расходов на обследование пациента и лечение ТГВ и ТЭЛА приведен в таблице 1.

D-димер при онкологических заболеваниях

Со времени первых наблюдений случаев тромбоза при раке, опубликованных Armand Trousseau в 1865 г., исследованию гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями было посвящено множество работ. Венозный тромбоз эмболизм служит одним из главных факторов развития осложнений и смертности онкобольных. Показано, что каждый седьмой из госпитализированных онкологических пациентов умирает от ТЭЛА, причем у 60% погибших пациентов опухоли и метастазы имели локальный характер и не могли непосредственно привести к смерти. В то же время венозный тромбоз довольно часто служит первым проявлением скрытой онкопатологии; он может развиваться как от самого рака, так и в процессе его лечения.

Среди причин активации гемостаза при онкологических заболеваниях отмечают: выход в кровь из опухолевых клеток высокоактивного тканевого фактора и специфического активатора ф. X, выпадение фибриновой сети на поверхности солидных опухолей, образование опухолево-ассоциированных микроэмболов из активированных тромбоцитов, а также действие противоопухолевых препаратов (некоторые из них вызывают тромбофилию). Результатом сочетания указанных факторов являются тромбинемия, образование фибриновых сгустков и последующий их лизис с выходом в кровь ПДФ. Исследование D-димера у онкологических больных показало очень высокую чувствительность (98%) и негативную предсказательную ценность (97%) теста в отношении ТЭЛА; но его специфичность и позитивная предсказательная ценность по легочному эмболизму оказались невысокими (18 и 25% соответственно), веро-

Таблица 1

Примерная стоимость диагностических процедур и лечения пациентов с подозрением на ТГВ в Великобритании (по Goodacre S. et al., 2006)

Процедура	Приблизительная стоимость, £
Клиническая стратификация риска ТГВ	6,83
Определение D-димера	12,16–13,11
УЗ-исследование вен ноги в целом / выше колена	112,06 / 59,36
Контрастная венография	192,00
Лечение варфарином (90 дней)	5,46
Лечение ТГВ (в целом)	721
Лечение фатальной / нефатальной ТЭЛА	1167 / 1132
Пожизненное лечение посттромботического синдрома	3866

ятно, вследствие общей активации гемостаза и тромбофилии при онкозаболеваниях.

Д-димер при антикоагулянтной терапии

Количественное определение уровня D-димера дает ценную информацию для индивидуальной оценки риска венозного тромбоэмболизма после окончания курса лечения антикоагулянтами непрямого действия (АНД) у пациентов, в том числе пожилых. Статистическими методами определены возраст-зависимые cut-off уровни D-димера в отношении риска ВТЭ, составляющие при использовании различных тест-систем 250–700 и 450–1200 нг/мл для пациентов младше и старше 70 лет, соответственно. Нормальный уровень D-димера спустя месяц после отмены варфарина имел очень высокую негативную предсказательную ценность в отношении рецидива ВТЭ, особенно у субъектов с врожденной тромбофилией или впервые развившимся спонтанным тромбозом, а повышенные показатели D-димера соответствовали значимо более высокому риску ВТЭ. Так, отрицательный результат качественного теста D-димера по прошествии 2 недель после окончания 3-месячного курса лечения варфарином ассоциировался с 3,5% риском повторного ВТЭ в течение года, положительный результат — с риском 8,9%. Эти данные свидетельствуют о важной роли D-димера в определении оптимальной длительности курса лечения АНД для надежного предупреждения рекуррентных венозных тромбозов.

Определение D-димера позволяет судить об эффективности гепаринотерапии: остановка роста уровня анализа и, тем более, его снижение означают правильно подобранную дозу гепарина у пациентов с активацией гемостаза любой этиологии (ДВС в гиперкоагуляционной стадии, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания и др.). Тест информативен и при лечении фракционированными гепаринами: введение клексана у онкологических больных за 2–3 недели приводит к снижению уровня D-димера в 1,5–2,5 раза (в отличие от РФМК и фибриногена). Эноксапарин при 10-дневном применении в дозе 40 мг/день в группе лиц старше 40 лет способствовал снижению уровня D-димера на 23% (анти-Ха-активность при этом почти не возрасла), в то время как введение плацебо не изменило концентрацию анализа.

В целом можно констатировать, что тест D-димера доказательно отражает «итоговую» эффективность антитромботической терапии у разных категорий пациентов, что весьма ценно с клинических позиций.

Контингент, подлежащий обследованию на D-димер

В первую очередь исследование рекомендуется выполнять:

- пациентам с подозрением на тромбоз (клинические проявления ДВС, ТГВ и ТЭЛА), а также с повышенным риском тромботических осложнений;

- больным, которым предстоит обширная операция;
- пациентам, которым нужно оценить *эффективность антитромботической терапии* (в т. ч. при онкологии).

Таким образом, D-димер является одним из наиболее надежных ранних показателей тромбообразования и фибринолиза *in vivo*. Он относится к группе маркеров активации свертывания; именно эта группа исследований, а не укорочение АЧТВ и ПВ, свидетельствует о гиперкоагуляции. Уровень D-димера имеет прогностическое значение и может использоваться для оценки риска развития тромботических осложнений. Благодаря очень высокой негативной предсказательной ценности (~100%), основным назначением теста является «отсевание» пациентов с отсутствием тромбоза (ТГВ, ТЭЛА и др.).

Использованная литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М. — 2001. — 285 с.
2. D-Димер в клинической практике: Пособие для врачей / Л.П. Папаян, Е.С. Князева; Под редакцией Н.Н. Петрищева. — М.: ООО «Инсайт полиграфик», 2002. — 20 с.
3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227 с.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. — СПб.: Формат, 2006. — 208 с.
5. Barnes D.M., Wakefield T.W., Rectenwald J.E. Novel Biomarkers Associated with Deep Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. — Biomarker Insights, 2008; 3: 93–100.
6. Elias A., Bonfils S., Daoud-Elias M. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complex and D-dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis // Thromb. Haemost., 1993; 69: 302–305.
7. Eng C.W., Wansaicheong G., Goh S.K.J., Earnest A., Sum C. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer? // Singapore Med. J., 2009; 50 (4): 403.
8. Geersing G.J., Janssen K.J.M., Oudega R., Bax L., Hoes A.W., Reitsma J.B., Moons K.G.M. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis // BMJ, 2009; 339: b2990.
9. Goodacre S., Sampson F., Stevenson M., Wailoo A., Sutton A., Thomas S., Locker T., Ryan A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. — Health Technology Assessment, 2006; 10 (15): 1–168.
10. Goodacre S., Stevenson M., Wailoo A., Sampson F., Sutton A.J., Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? // Q. J. Med., 2006; 99: 377–388.
11. King V., Vaze A.A., Moskowitz C.S., Smith L.J., Ginsberg M.S. D-Dimer Assay to Exclude Pulmonary Embolism in High-Risk Oncologic Population: Correlation with CT Pulmonary Angiography in an Urgent Care Setting // Radiology, 2008; 247: 854–861.
12. Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed // Clinical Chemistry, 2005; 51: 5: 825–829.

13. Legnani C., Palareti G., Cosmi B., Cini M., Tosetto A., Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study // *Haematologica*, 2008 June; 93 (6): 900–907.

14. Palareti G., Legnani C., Cosmi B., Valdré L., Lunghi B. Predictive value of D-Dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia // *Circulation*, 2003; 108: 313–318.

15. Prandoni P. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Medical Patients // *Hematology (American Society of Hematology)*, 2005; 458–61.

16. Righini M., Perrier A., De Moerloose P., Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later // *J. Thromb. Haemost.*, 2008; 6: 1059–1071.

17. Samama M., Cohen A.T., Darmon J.Y. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 793–800.

18. Scarvelis D., Wells P.S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis // *Canad. Med. Assoc. J.*, 2006; 175(9): 1087–1092.

19. Verhovsek M., Douketis J.D., Yi Q., Shrivastava S., Tait R.C., Baglin T., Poli D., Lim W. Systematic Review: D-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism // *Ann. Intern. Med.*, 2008; 149:7: 481–490.

20. Wells P.S., Anderson D.R. Modern approach to diagnosis in patients with suspected deep vein thrombosis // *Haemostasis*, 1999; 29 (suppl 1): 10–20.

21. Wells P.S., Owen C., Doucette S. Does this patient have deep vein thrombosis? — *JAMA*, 2006; 295: 199–207.

22. Материалы сайтов <http://www.d-dimer.co.uk>; www.labtests-online.com; www.aruplab.com.

Мы сделаем Вашу рукопись книгой!

Издательско-полиграфическая компания "КОСТА"
(812) 445-1002 www.kostaprint.ru

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

За эти годы мы приобрели большой опыт подготовки специальной и, в частности, медицинской литературы.

Среди подготовленных нами книг — работы в области кардиологии, неврологии, хирургии, генетики и других областях медицины.

Мы будем рады помочь Вам подготовить к печати юбилейный сборник, монографию, брошюру, методические рекомендации, автореферат.

Собственная полиграфическая база позволяет оперативно отпечатать любую полиграфическую продукцию.

Кроме того, наши дизайнеры разработают для Вас визитки, наклейки, рекламные листовки, обложки книг.

Не тратьте драгоценное время Ваших специалистов — приходите к нам.

Сделать Вашу рукопись книгой — наша специальность.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В СРЕДИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

С.В. МЕЛЬНИКОВА, Л.Б. ДРЫГИНА

ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова»
МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье представлены сведения об инфицированности медицинских работников многопрофильного стационара. Установлено, что частота обнаружения маркеров вирусного гепатита зависит от профиля отделений и от стажа профессиональной деятельности. Приводятся данные о снижении напряженности поствакцинального иммунитета спустя 6–7 лет.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, поствакцинальный иммунитет, иммунизация, медицинские работники.

PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS B IN MEDICAL PERSONEL OF MULTIDISCIPLINARY CLINIC

S.V. MELNIKOVA, L.B. DRIGINA

Federal State Health Care Institution «A.M. Nikiforov All-Russia Center of Emergency and Radiation Medicine»,
Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Summary. The article concerns the problem of hepatitis B infection in the medical staff of the multidisciplinary hospital. It was shown, that the rate of the hepatitis B markers frequency depends on the specialization of the department and duration of professional activity. Information about decrease of specific immunity 6–7 years after vaccination is presented.

Key words: viral hepatitis B, specific immunity after vaccination, immunization, medical staff.

Гепатит В (ГВ) — одна из самых распространенных в мире инфекций — остается актуальной проблемой отечественного здравоохранения. Уровень заболеваемости в ряде регионов России гепатитом В не может не тревожить [2–6]. Вирусный гепатит В включен в перечень социально значимых заболеваний, утвержденный постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г.

На долю вирусного гепатита В приходится около 15% всех регистрируемых в Российской Федерации острых гепатитов и не менее 50% хронических. Заражение вирусным гепатитом В происходит от «здоровых» вирусоносителей, больных хроническими формами [1, 2, 4, 5]. Исходя из вышесказанного, больных (хроническим гепатитом) ХГ следует расценивать как наиболее вероятный источник вирусов парентеральных гепатитов в стационарах вследствие:

1. Значительно большей распространённости ХГ по сравнению с острыми ВГ;
2. Наличия микст-инфекций вирусами парентеральных гепатитов;
3. Высокой степени заразности больных активным ХГ, в том числе циррозом печени;
4. Продолжительного пребывания в стационаре;
5. Нераспознанного инфекционного заболевания (источника инфекции);

6. Отсутствия достаточных знаний о вирусных гепатитах и о необходимых противоэпидемических мероприятиях при этих инфекциях;
7. Отсутствия адекватного комплекса противоэпидемических мероприятий, прежде всего изоляции источника инфекции (перегоспитализации в инфекционную больницу и другое);
8. Высокой парентеральной нагрузки и частого применения у больных ХГ таких инвазивных методов, как фиброгастродуоденоскопия, лапароскопия (обеспечение качества дезинфекции, очистки и стерилизации эндоскопических приборов во многом представляет трудно решаемую задачу).

Вирусные гепатиты лидируют среди всех профессиональных заболеваний медицинских работников. По данным ряда отечественных исследователей, уровень заболеваемости медицинского персонала указанными инфекциями превышает показатели заболеваемости населения в 1,5–6,6 раза. Это связано с наличием у них в процессе профессиональной деятельности частых и тесных, так называемых кровяных, контактов, нередкой травматизации при проведении различных парентеральных лечебно-диагностических вмешательств. Среди работников различных по профилю отделений лечебно-профилактических учреждений частота выявления

Характеристика обследованных сотрудников

	Первая группа (n = 237)	Вторая группа (n = 500)
Возраст, лет (M ± SD)	43,7 ± 13,3	43,1 ± 14,3
Медицинский стаж, годы (M ± SD)	18,8 ± 12,2*	15,4 ± 12,8
Пол: мужчины / женщины, абс. число	35 / 202	56 / 435
Персонал:		
врачебный	66 (27,8%)	149 (30,3%)
средний медицинский	133 (56,1%)	229 (46,5%)
младший медицинский	38 (16,0%)	114 (23,2%)

* Различия между группами достоверны, $p < 0,01$.

маркеров инфицирования вирусом гепатита В может варьировать. Наиболее часто риску инфицирования и заболевания ВГ подвержены сотрудники отделения гемодиализа, гематологии, хирургии, реанимации, стоматологии, лабораторных центров.

Значительный прогресс в профилактике этой инфекции связан с появлением в начале 80-х годов XX века вакцин против гепатита В и внедрения их в практику. Так, массовая вакцинация в других странах продемонстрировала снижение заболеваемости ХГВ, уровня «носительства» ВГВ среди населения и уменьшение числа случаев ГЦК. В странах Западной Европы и США произошло снижение заболеваемости (1–4 случая на 100 тыс. населения) ОГВ, уровня «носительства» ВГВ в популяции (в 8–10 раз) и частоты развития хронических форм и числа летальных исходов [7].

Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 55 от 29 сентября 2008 г. «Об иммунизации населения Российской Федерации в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в 2009 г.» предполагается в ближайшие годы снизить заболеваемость вирусным гепатитом В в России путем дополнительной иммунизации людей в возрасте 18–55 лет, не привитых и не болевших ранее.

Цель исследования заключалась в определении частоты выявления маркеров гепатита В: поверхностного антигена (HbsAg) и антител к поверхностному антигену (анти-HBs) у сотрудников различной специализации в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы

Всего обследовано 737 сотрудников лечебно-диагностических отделений Главного клинического госпиталя (ГКГ) МВД РФ. В исследование был включен медицинский персонал 17 хирургических, 12 терапевтических, 4 отделений интенсивной терапии и операционного блока, лабораторной и 7 инструментальных диа-

гностических служб, 3 отделений восстановительной медицины. Все обследованные были разделены на две основные группы: первую группу составили 237 (32,2%) сотрудников, ранее вакцинированных против ГВ; вторую группу — 500 (67,8%) человек, ранее не привитых (табл. 1).

Группы не различались по возрасту и полу; медицинский стаж у иммунизированных ранее сотрудников был достоверно больше (в среднем 18,8 лет против 15,4; $p < 0,01$).

Средние сроки после проведенной ранее вакцинации сотрудников первой группы составили $5,6 \pm 1,8$ лет (от 1 до 11 лет). В ГКГ МВД РФ в 1998 г. проводили иммунопрофилактику против ГВ сотрудников хирургических, операционного и лабораторного отделений по стандартной схеме (0–1–6 месяцев) вакциной «Энжерикс В» (Бельгия). Часть сотрудников получили прививку вне госпиталя и затруднились указать название вакцины (около 20%).

Всем сотрудникам проводили определение в сыворотке крови HbsAg и количественное определение HbsAb (иммуноферментный метод с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест», Россия). Биохимическое исследование крови проведено по унифицированной методике с определением билирубина и его фракций, активности АЛТ, протромбинового индекса, общего белка.

Результаты исследования

Среди обследованных первой группы HbsAg не был обнаружен на протяжении 6–7 лет после завершения курса вакцинации, также не было зарегистрировано в этот период случаев HBV-инфекции.

У большинства сотрудников первой группы вакцинопрофилактика была проведена за 6–7 лет до проведенного обследования (58,6%). Частота выявления анти-HBs у медработников через 6–7 лет после проведенной вакцинации против ГВ представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частота выявления разных уровней HbsAb через 6–7 лет, прошедших после проведенной вакцинации против гепатита В у 237 медицинских работников (%)

Число лет после проведенной вакцинации против ГВ		6	7
HbsAb МЕ/л (в %)	отриц. и < 10	28%	42%
	10–100	30%	33%
	> 100	42%	25%
Число обследованных лиц		64	75

Как видно из этой таблицы, через 6 лет у 28% привитых медиков анти-HBs антитела не выявили, у 72% концентрация этих антител была 10 МЕ/л и выше (т.е. была протективной), в т.ч. у 42% – выше 100 МЕ/л. Отмечается уменьшение числа лиц, имеющих протективную концентрацию антител к HbsAg, спустя 7 лет после иммунизации. Применение непараметрических методов Кендала и Спирмана также выявило минимальную, но достоверную ($p < 0,01$) обратную корреляцию между уровнем антител и сроком после проведенной вакцинации ($r = -0,12$ и $r = -0,16$ соответственно).

Проведен анализ уровня HbsAb у ранее вакцинированных пациентов в зависимости от возраста. С увеличением возраста иммунизированных выявление анти-HBs в протективном титре снижается при исследовании через 6–7 лет после завершения курса вакцинации.

Среди обследованных лиц первой группы не отмечено достоверных различий показателей анти-HBs антител в зависимости от пола, хотя у женщин имел место более высокий уровень антител, чем у мужчин (в среднем 191,8 МЕ/л и 130,4 МЕ/л соответственно).

Вторую группу обследованных составили 500 сотрудников, ранее не вакцинированных против ГВ. За период с 1998 по 2005 г. среди этой категории сотрудников отмечен один случай острого гепатита В, протекавший с желтухой. У 8 человек (1,6%) выявлен HbsAg в крови, из них мужчины – 2 (25%), женщины – 6 (75%). HbsAg обнаружен у 3 врачей, 3 медицинских сестер и 2 санитарок отделений хирургического (5 человек), терапевтического профиля (2 сотрудника), патологоанатомического отделения (1 случай). Средний возраст носителей HbsAg составил $48,9 \pm 15,5$ (от 31 до 67 лет), средний медицинский стаж – $23,7 \pm 16,8$ (от 6 до 47 лет). Корреляционный анализ не показал достоверной связи

Таблица 3

Выявление HBsAb в протективном титре (более 10 МЕ/л) у ранее непривитых сотрудников

Отделение	Всего сотрудников	Не привиты	HBsAb > 10 МЕ/л
Хирургические, из них:			
1-е хирургическое	19	14	6 (43%)
2-е хирургическое (сосудистое)	16	14	7 (50%)
3-е хирургическое	13	5	1 (20%)
проктологическое	14	10	6 (60%)
нейрохирургическое	21	12	6 (50%)
гинекологическое	16	16	7 (44%)
стоматологическое	17	12	5 (42%)
офтальмологическое	19	11	6 (55%)
Терапевтические, из них:			
онкогематологическое	18	13	5 (38%)
1-е терапевтическое	24	18	5 (28%)
2-е терапевтическое (ревматологическое)	7	6	5 (83%)
3-е терапевтическое	15	6	2 (33%)
4-е терапевтическое	15	7	2 (29%)
Диагностические, из них:			
эндоскопическое	16	8	4 (50%)
лабораторное	42	31	18 (58%)
патологоанатомическое	7	2	2 (100%)
УЗИ	11	9	7 (78%)
рентгенологическое	6	5	0 (0%)
Отделения восстановительной медицины, из них:			
ЛФК	4	4	2 (50%)
Физиотерапевтическое 1	12	10	8 (80%)
Физиотерапевтическое 2	4	3	0 (0%)
ВСЕГО	737	500	213 (42,6%)

между выявлением HbsAg и возрастом, полом, медицинским стажем носителей.

Анти-HBs антитела не были выявлены в 57,4% случаев. Вероятно, в остальных случаях имели место естественные пути иммунизации. Отмечено, что отсутствие анти-HBs антител у обследованных лиц зависит от медицинского стажа. После 15-летней работы в медицинских подразделениях HbsAb выявляются почти в 90% случаев. Применение непараметрических методов Кендала и Спирмана выявило достоверную ($p < 0,01$), хотя и минимальную прямую корреляцию между обнаружением HbsAb и медицинским стажем сотрудников ($r = +0,10$ и $r = +0,12$, соответственно).

Вероятность естественной иммунизации сотрудников различных отделений ГКГ оценивали по частоте обнаружения HbsAb у ранее не вакцинированных лиц (табл. 3).

Высокие показатели обнаружения HbsAb имели место не только среди сотрудников хирургических отделений госпиталя, но и среди диагностических служб (лаборатория, патологоанатомическое, эндоскопическое, радиоизотопное, ультразвуковое отделения, рентгеновская и компьютерная томография, функциональная диагностика), подразделений восстановительной медицины (физиотерапия, лечебная физкультура, гипербарическая оксигенация). Среди отделений хирургического профиля наибольший процент выявления HbsAb имел место в проктологическом (60%), офтальмологическом (55%), сосудистой хирургии (50%), нейрохирургическом (50%) отделениях.

В отделениях терапевтического профиля анти-HBs антитела выявляли в среднем в 20–30% случаев; выделялись онкогематологическое (38%) и ревматологическое (83%) отделения. Обращают на себя внимание показатели диагностических служб, в частности патологоанатомического отделения (100%), ультразвуковой диагностики (78%), лабораторного (58%), эндоскопического (50%) отделений. Обследование сотрудников подразделений восстановительной медицины выявило

HbsAb в физиотерапевтической службе у 80%, в отделении лечебной физкультуры – у 50%.

Анти-HBs антитела обнаружены у 32,2% врачей, 46,3% среднего медицинского и 36,9% младшего медицинского персонала среди ранее не вакцинированных сотрудников (табл. 4).

Обсуждение

Известно, что иммунитет против ГВ развивается после перенесенной инфекции или вакцинации. В связи с постоянной циркуляцией вируса ГВ у лиц с хроническими формами инфекций, медицинский персонал лечебных учреждений имеет повышенный риск естественной иммунизации без вакцинации. Наиболее интенсивное заражение вирусом ГВ имеет место у сотрудников медицинских учреждений в первые годы их профессиональной деятельности.

Выявление маркеров ГВ у сотрудников хирургических и реанимационных отделений, отделений гемодиализа и лабораторной службы превышало показатели терапевтических отделений. Имеются также указания на зависимость частоты определения маркеров ГВ не только от профиля отделений стационара или вида выполняемой деятельности, но и от принадлежности к определенной профессиональной группе – инфицированность медицинских сестер в 1,5 раза выше, чем врачей [2].

В проведенном в ГКГ МВД РФ исследовании обследованы не только сотрудники указанных выше подразделений, но и медицинский персонал диагностических служб, отделений восстановительной медицины. Среди ранее невакцинированных медиков HbsAg выявлен у 1,6% обследованных, анти-HBs – у 40,8%. Высокая частота обнаружения HbsAb имела место не только у сотрудников хирургических и реанимационных отделений, лабораторной службы, которые относятся к группам риска инфицирования вирусом ГВ.

В свете полученных данных любые диагностические манипуляции следует рассматривать как возможный

Таблица 4

Частота выявления уровней HbsAb у ранее не привитых медицинских работников

Титр HBsAb	<10 МЕ/л	10–100 МЕ/л	>100 МЕ/л
Врачи (n = 149)	101 (67,8%)	25 (16,8%)	23 (15,4%)
М/сестры (n = 229)	123 (53,7%)	44 (19,2%)	62 (27,1%)
Мл. персонал (n = 122)	77 (63,1%)	27 (22,1%)	18 (14,8%)
ВСЕГО (n = 500)	301 (60,2%)	96 (19,2%)	103 (20,6%)

путь инфицирования ГВ. Большой охват физиотерапевтическими процедурами пациентов различного профиля, разнообразные (в том числе и контактные) пути воздействия могут объяснить значительную частоту обнаружения анти-НВs у сотрудников отделений восстановительной медицины. Инфицированность медицинских сестер несколько превышала показатели врачей, но не была достоверной. Несомненно, индивидуальные меры защиты от ГВ играют огромную роль. Однако четкость соблюдения этих мероприятий во многом зависит от информированности медицинского персонала о рисках инфицирования вирусом ГВ.

Таким образом, выявленный уровень инфицирования позволяет считать вирусный гепатит В профессиональным заболеванием медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений. В связи с этим обеспечение высокого уровня специфического протективного иммунитета путем вакцинации следует рассматривать как основное направление профилактики вирусного гепатита В среди медицинских работников.

Литература

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 432 с.
2. Русанович А.В., Черновецкий М.А., Римжа М.И. Оценка эффективности специфической иммунопрофилактики вирусного гепатита В среди медработников // Мир вирусных гепатитов. — 2004. — № 5. — С. 7.
3. Семененко Т.А. Вирусные гепатиты В и С — внутрибольничные инфекции // Мир вирусных гепатитов, 2001. — № 9. — С. 5–9.
4. Серов А.З., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.М., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЭ РФ, 2003. — 384 с.
6. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Михайлов М.И. и др. Гепатиты В и С среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики НВ вирусной инфекции среди них // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информ. бюллетень. — 2003. — № 2. — С. 6–11.
7. Chang M.-H. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization // Liver. Int., 2003; 23: 309–314.



10 лет успешной работы на службе современной лаборатории

ЗАО "Медицинский сервис" осуществляет поставки оборудования по различным разделам лабораторной диагностики.

Предлагает широкий выбор реагентов и расходных материалов для клинических, биохимических, иммунологических, микробиологических исследований.

Располагает собственной производственной базой по изготовлению медицинской, лабораторной, офисной и домашней мебели.

Мы располагаем собственными складами, укомплектованными расходными материалами и реагентами, условия хранения которых соответствуют всем санитарным нормам и требованиям.

За последние годы ЗАО "Медицинский сервис" признано лучшей фирмой на территории России и стран СНГ по продажам и внедрению систем вакуумного забора крови фирмы "GREINER bio-one" (Австрия).

Мы гарантируем качество, четкость поставок и корректность в деловых отношениях.

тел./факс: (812) 365-60-20, 322-56-52

e-mail: info@med-serv.ru

www.med-serv.ru



ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2
Всероссийская школа
«ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ»
Санкт-Петербург, с 29 марта по 3 апреля 2010 года

Место проведения: Центр лабораторной диагностики
Санкт-Петербургского государственного медицинского
университета им. проф. И.П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
immunology.spbgmu@gmail.com, yekaterina.zueva@gmail.com.
Вся информация имеется на сайте www.immunologica.org.
Оргкомитет ответит на любые Ваши вопросы.
Тел. 8-812-234-3407, факс 8-812-233-9726, моб. 8921-866-6373.
Русанова Екатерина Борисовна, Горчакова Маргарита Валерьевна,
Слободнюк Константин Юрьевич, Зуева Екатерина Евгеньевна

Дорогие коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе третьего заседания всероссийской школы «Проточная цитометрия в клинической лабораторной диагностике».

Лекции и практические занятия организованы в форме повышения квалификации врачей клинической лабораторной диагностики, аллергологов-иммунологов, гематологов, а также врачей других специальностей, научных сотрудников, аспирантов, ординаторов и студентов.

В программу включены:

- ◆ Лекции по диагностической и клинической иммунологии;
- ◆ Практическая работа на проточных цитометрах компании Beckman Coulter FC-500;
- ◆ Клинические разборы типичных и спорных случаев.

Организаторы Школы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины
Центр лабораторной диагностики

Лаборатория клинической иммунологии и молекулярной диагностики

Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики

Компания Beckman Coulter

Участие в Школе приравнивается к дополнительному послевузовскому обучению по специальностям «Клиническая лабораторная диагностика», «Аллергология и иммунология» и «Гематология и переливание крови». Всем участникам, оплатившим обучение и приехавшим на Школу, будет выдано государственное свидетельство повышения квалификации по теме «Проточная цитометрия в клинической лабораторной диагностике» и/или продление Сертификата специалиста по клинической лабораторной диагностике.

Основная характеристика курса — практический подход к проточной цитометрии. Основное внимание курса сосредоточено на базовых вопросах технологии проточной цитометрии, на практике оценки состояния иммунной системы, на вопросах диагностики и мониторинга онкогематологических заболеваний, в том числе выявления и количественной оценки минимальной остаточной болезни.

Курс предназначен для операторов и исследователей, для начинающих и опытных пользователей, которые хотят научиться/освежить свои знания в области проточной цитометрии от самых основ до новых приложений.

Данный курс рассчитан на 144 часа, стоимость обучения 12 000 рублей (двенадцать тысяч рублей).

Оплата в размере 2700 рублей за проведение сертификационного экзамена предусмотрена для слушателей, работающих в негосударственных лечебно-профилактических учреждениях.

Внимание участников: наиболее интересные доклады участников будут опубликованы в Ученых записках Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; просьба подготовить не только доклады, но и статьи, оформленные по правилам для авторов.