



О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов

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

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии,
Россия, 414011, Астрахань ул. Покровская роща дом 4. E-mail: students_asma@mail.ru

Цель: установить референтный интервал протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у взрослого населения Астраханской области. **Материалы и методы:** референтная группа была сформирована из 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин в возрасте от 21 до 60 лет (средний возраст $37,59 \pm 0,88$ года). Исследование показателей системы гемостаза в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция). **Результаты:** статистически достоверных различий в средних значениях изучаемых показателей у мужчин и женщин не выявлено. Референтный интервал у взрослого населения Астраханской области на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция) составил протромбинового времени – 12,3-15,07 секунд, активированного частичного тромбопластинового времени – 26,9-35,75 секунд, фибриногена – 2,13-4,23 г/л. **Заключение:** установленные средние значения и интервалы протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена, могут быть использованы в качестве референтных в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань), в лабораториях Астраханской обл. при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция).

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

O.V. Petrova, Z.A. Urtaeva, S.A. Shashin, D.G. Tarasov

REFERENCE HEMOSTASIS INTERVALS OF VALUES IN THE ADULT POPULATION OF THE ASTRAKHAN REGION USING AUTOMATIC COAGULOMETER «STA COMPACT»

Federal center cardiovascular surgery,
4 str. Pokrovsk grove, Astrakhan, 414011, Russia. E-mail: students_asma@mail.ru

Purpose: to establish a reference interval of protrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen at adult population of the Astrakhan region. **Materials and methods:** the reference group was formed of 120 men and 120 women of healthy residents of Astrakhan and the Astrakhan region in age from 21 to 60 years (middle age $37,59 \pm 0,88$ years). The study of hemostasis in the blood plasma was performed using automatic coagulometer «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France). **Results:** statistically significant difference in the mean values of studied parameter in men and women have been identified. The reference interval at adult population of the Astrakhan region on an automatic coagulometer of «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France) made: protrombin time – 12,3 – 15,07 seconds, activated partial thromboplastin time – 26,9 – 35,75 seconds, fibrinogen – 2,13 – 4,23 g/l. **Summary:** the average values and intervals of protrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen established by us can be used as reference in clinico-diagnostic laboratory Federal state budgetary establishment «Federal center cardiovascular surgery» (Astrakhan), in laboratories of the Astrakhan region during the work on similar analytical systems (on an automatic coagulometer «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France)).

Keywords: reference interval, protrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, automatic coagulometer, adults population Astrakhan region.



Введение

На сегодняшний день лабораторные исследования на 80% обеспечивают лечащего врача диагностической информацией о состоянии пациента, которая позволяет поставить диагноз, оценить тяжесть состояния, назначить лечение, проводить его мониторинг, предупреждать развитие осложнений [1, 2].

Интерпретация результата лабораторного исследования проводится с помощью сравнения его с референтным интервалом (РИ). РИ – это ориентир, справочная информация, необходимая врачу для правильной и грамотной трактовки (интерпретации) результата лабораторного исследования. РИ имеет верхнюю и нижнюю границы, которые служат линиями раздела между здоровьем и болезнью в лабораторном смысле [3, 4, 5].

На сегодняшний день клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к реактивам, полученные при обследовании населения стран-производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями). Использование РИ, установленных на другой популяции, может привести к ошибкам при интерпретации результатов исследования [6, 7, 8, 9].

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

В литературе описаны следующие способы установления РИ [11, 12, 13, 14, 15, 16]:

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

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

3. Перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования.

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

Цель исследования — установить РИ показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской обл. на автоматическом коагулометре «Sta Compact».

Материалы и методы

Исследование проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань). Все участники исследования дали свое информированное согласие. Для определения РИ использовали классический подход с

применением строгих критериев включения и исключения.

Критерий включения в данное исследование – практически здоровые мужчины и женщины.

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

Референтная группа была сформирована из 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин в возрасте от 21 до 60 лет, жителей Астрахани и Астраханский обл. (средний возраст $37,59 \pm 0,88$ года).

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

Забор крови осуществляли в утренние часы (с 07-30 до 08-30) натощак. Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 минуты) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2% цитратом натрия (фирмы Sarstedt, Германия).

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

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

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

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

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

Исследование показателей системы гемостаза в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция), согласно инструкциям производителя: протромбиновое время (ПВ, сек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), фибриноген (Фг, г/л) определяли с помощью клоттингового метода.

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, Inc., США). Вычисляли X (среднее арифметическое) и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для



оценки различий средних тенденций между группами использовали t-критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Для определения РИ для показателей системы гемостаза использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [10].

Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе исследования определяли и исключали из дальнейшего исследования статистические выбросы по результатам определения ПВ, АЧТВ и Фг. Вы-

бросы определяли с помощью метода Тьюки на основе интервала «нормальных» значений [10]: $[Q1-1,5 \times IQR, Q3+1,5 \times IQR]$, где $Q1$, $Q3$ – границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q3 - Q1$ – межквартильный размах. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 9 результатов определения Фг в плазме крови на «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция), что составило 6%.

На втором этапе исследования для расчета РИ определяли X и SD для показателей системы гемостаза у мужчин и женщин, и тип распределения значений ПВ, АЧТВ и Фг с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения X и SD ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин представлены в табл. 1.

Таблица 1

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

Показатель, единицы измерения	Мужчины (n=115)		Женщины (n=115)	
	X	SD	X	SD
ПВ, сек	13,71	0,75	13,69	0,63
АЧТВ, сек	31,23	2,05	31,29	2,11
Фг, г/л	3,14	0,58	3,21	0,63

Статистически достоверных различий в средних значениях изучаемых показателей у мужчин и женщин не выявлено. В связи с отсутствием статистически значимых различий у мужчин и женщин, для получения единых РИ значения определения ПВ, АЧТВ и Фг мужчин и женщин объединили в одну группу. ПВ X составило 13,68 сек, SD - 0,71; АЧТВ X - 31,32 сек, SD - 2,26; Фг X - 3,13 г/л, SD - 0,56 (табл. 2).

Расчет РИ зависит от численности референсной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном» распределении лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5-5%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10% здоровых лиц «ненор-

мальные». При численности группы больше 120 человек и «нормальном» распределении лабораторных показателей используют расчет РИ в виде $X \pm 1,96SD$, согласно которому у 95% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и 5% здоровых лиц «ненормальные» [3, 10].

В настоящем исследовании распределение изучаемых показателей было «нормальным» и численность референтной группы составила 230 человек (115 мужчин и 115 женщин), следовательно, РИ должен быть рассчитан по формуле $X \pm 1,96SD$ [3, 10].

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

Таблица 2

Референтные интервалы ПВ, АЧТВ и Фг

Показатель, единицы измерения	X	SD	РИ, установленный нами	РИ фирмы-производителя
ПВ, сек	13,68	0,71	12,3 – 15,07 (n=230)	12,8 – 17,4 (n=20)
АЧТВ, сек	31,32	2,26	26,9 – 35,75 (n=230)	26,3 – 40,3 (n=26)
Фг, г/л	3,13	0,56	2,13 – 4,23 (n=230)	1,9 – 4,3 (n=55)

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

Показатели системы гемостаза (ПВ, АЧТВ, Фг) позволяют оценить активность факторов свертывания, степень

нарушения печеночной функции (синтеза факторов коагуляции), используются при оценке системы гемостаза в целом, эффективности терапии прямыми (гепарин) и непрямими (варфарин) антикоагулянтами, диагностики ДВС-синдрома [17, 18, 19, 20].

Обсуждая полученные результаты исследования, хотелось бы отметить, что статистически значимых разли-



чий в средних значениях ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин не выявлено.

Полученные данные совпали с результатами, полученными ранее при установлении РИ антитромбина III у взрослых и показателей системы гемостаза у детей Астраханской обл. [6, 7, 8, 9].

Таким образом, пол не влияет на значения ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин, а, следовательно, можно производить расчет единых РИ, объединив мужчин и женщин в одну референтную группу. Референтная группа составила 230 человек (115 мужчин и 115 женщин), тип распределения значений был «нормальным», в связи с чем РИ рассчитали в виде $X_{ср} \pm 1,96SD$.

Сопоставить полученные РИ ПВ, АЧТВ и Фг с данными представленными фирмой-производителем не представляется возможным, так как численность референтных групп разная, а, следовательно, и способы расчета РИ использовались разные.

Выводы

1. Пол не влияет на средние значения ПВ, АЧТВ и Фг.
2. Референтный интервал ПВ в плазме крови у взрослого населения Астраханской области составил – 12,3 – 15,07 секунд, АЧТВ – 26,9 – 35,75 секунд, Фг – 2,13 – 4,23 г/л.
3. Установленные средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг могут быть использованы в качестве референтных в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань), так как они были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизацией всех этапов лабораторных исследований.
4. Приведенные средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской обл. при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алан, Г.Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г.Б. Алан. - М.: Лабора, 2013. - 1279 с.
2. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун - М.: ГЭОТАР – Медиа; 2007. - 822 с.
3. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов / ред. Л. В. Коретникова. - М.: ФГУП «Стандартинформ», 2009. - 19 с.
4. Казакова, М.С. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения / М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика – 2012. - №6. - С. 43 - 49.
5. Казакова, М.С. Референсные интервалы при применении современных гематологических анализаторов / М.С. Казакова, С.А. Луговская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - №9. – С.10 - 12.
6. Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, №4. - С. 122 - 125.
7. Референсные значения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – Т.3, №59. – С. 50 - 52.
8. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» / О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, №1. – С. 90 - 95.
9. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра STA COMPACT/ О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин и др. // Клиническая медицина. – 2015. – Т.93, №10. – С. 43 - 46.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. 2008; 28-3.
11. Bertholf, R.L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals / R.L. Bertholf // Lab. Medicine. – 2006. - Vol 37, №5. – P. 306 - 310.
12. Bolann, B.J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals / B.J. Bolann // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. - Vol. 51, №11. – P. e279-e281.
13. Horowitz, G.L. Estimating reference intervals / G.L. Horowitz // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 133, №2. – P. 175-177.
14. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D.W. Seccombe // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. - №133. – P. 180 - 186.
15. Ridefelt, P. Estimating reliable pediatrics reference intervals in clinical chemistry and haematology / P. Ridefelt, D. Hellberg, M. Aldrimer, J. Gustafsson // Acta Paediatr. – 2014. – Vol. 103, №1. P. 10 - 15.
16. Shaw, J.L. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children / J.L. Shaw, A. Cohen, D. Konforte et al. // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47, №3. – P/ 166 - 172
17. Баркаган, З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2008. – 289 с.
18. Вавилова, Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т.В. Вавилова. - СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 92 с.
19. Дементьева, И.И. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Мороз. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 432 с.
20. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, В.П. Свирин. Тверь: Триада, 2005. – 227 с.

ПОСТУПИЛА: 20.02.2016