



АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПО ИММУНОХИМИИ, РАЗРАБОТАННЫХ В РАМКАХ ГЛОБАЛЬНОГО ПРОЕКТА IFSS.

А. Ружанская, к.б.н.; К. Ichihara, проф.; С. Евгина, к.б.н.; И.
Скибо; А. Васильев; S. Kimura; Г. Агаркова; В. Эмануэль, проф.

Владивосток
19 сентября 2017

© 2017 Beckman Coulter. All rights reserved.



» Move healthcare forward.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Диагностически значимое изменение (RCV, reference change value)

- $RCV = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{(CVa^2 + CVi^2)}$, где

- CVa – аналитическая вариация

- CVi – внутрииндивидуальная вариация

- Z – константа, зависящая от уровня достоверности

C.G.Fraser

- Пороговые значения*

- на основе клинической чувствительности и специфичности, предсказательной ценности определенной патологии;

согласно параграфу 12.12.1 протокола CLSI EP28 A3C «Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory», когда существуют пороговые значения, определенные в национальных или международных руководствах, лаборатории при выдаче результата пациента следует приводить пороговое значение, а не референсный интервал.

- Референсный интервал

- 95% интервал значений референсных индивидуумов

Российское исследование – часть глобального мультицентрового исследования референсных интервалов (РИ) под эгидой комитета IFCC C-RIDL



Цели российского исследования:

- Выявить источники вариации
- Установить российские референсные интервалы для **24** основных гормонов и онкомаркеров и **1** расчетного теста с использованием иммунохимических систем Beckman Coulter



BC: Beckman Coulter; **Ab:** Abbott; **Ro:** Roche; **Si:** Siemens;
Sy: Sysmex; **J&J:** Jonson and Johnson; **Diasys;**



КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ

DE GRUYTER

DOI 10.1515/cclm-2013-0249 — Clin Chem Lab Med 2013; aop

Yesim Ozarda, Kiyoshi Ichihara*, Julian H. Barth, George Klee and on behalf of the Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Protocol and standard operating procedures for common use in the worldwide multicenter study on reference values

Критерии включения

Возраст: >18 лет; ограничение по возрасту для расчета РИ- 18-64 г.
Субъективно хорошее самочувствие добровольцев

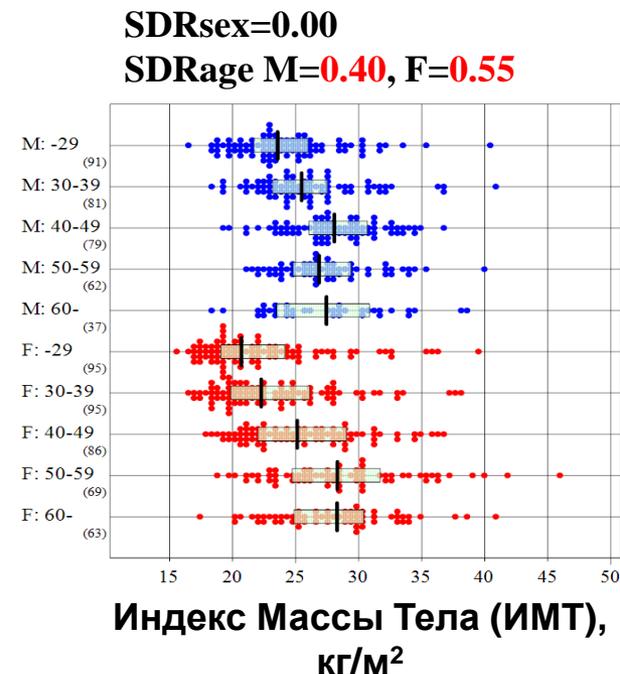
Первичные критерии исключения

- Диабет или терапия инсулином
- Хронические заболевания печени или почек в анамнезе
- Результаты анализа крови явно указывающие на наличие заболевания
- ≤4 недель после госпитализации
- Донорство крови в предыдущие 3 месяца
- Известное носительство вируса гепатита В, С или СПИДа
- Беременность; ≤1 года после рождения ребенка
- Участие в других клинических проектах: <12 недель назад



ДОБРОВОЛЬЦЫ И ОБРАЗЦЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Город	Мужчины	Женщины	Общее
Санкт-Петербург	243	280	523 (66%)
Москва	61	72	133 (17%)
Екатеринбург	67	70	137 (17%)
Общее:	371	422	793
ИМТ (медиана)*:	26.1	23.7	
ИМТ 95% перцентиль	19.4-36.3	17.4-39.5	



*Индекс Массы Тела (ИМТ) >28: 34% среди мужчин и 30% среди женщин

24 анализа были измерены в сыворотках крови на анализаторе UniCel Dxl 800 (Beckman Coulter, Inc., USA) в лаборатории Хеликс (Санкт-Петербург, Россия)



МЕТОДЫ

1. Множественный регрессионный анализ (MRA)

Выявление источников вариации, таких как:

- пол, возраст, ИМТ, курение, потребление алкоголя, регулярные физические нагрузки

-0.2 $\geq r_p \geq$ 0.2 использовался как критерий

2. 3-х уровневый метод Анализа источников вариации (ANOVA)

Расчет соотношения стандартного отклонения пола, возраста и региона (города) к межиндивидуальному стандартному отклонению:

SDR \geq 0.3 использовался как направляющий критерий

3. Параметрический метод: для большинства тестов

- Вох-Сох трансформация

4. Непараметрический метод: для 4 тестов

Гормон роста, Прогестерон (женщины в пременопаузе), Эстрадиол (женщины в постменопаузе), TgAb.

Для **24** аналитов и **1** расчетного теста были установлены РИ с использованием иммунохимических систем Beckman Coulter

Разделение по полу- 9 тестов:

РЭА, СА125, Гормон роста, Пролактин, ЛГ, ФСГ, Эстрадиол, Прогестерон, Тестостерон, ХГЧ – только Женщины
ГСПГ и FAI – только Мужчины

Разделение по возрасту- 5 тестов:

АФП (М+Ж), РЭА, Тестостерон (Женщины); ГСПГ, FAI (Мужчины)

Разделение по статусу менопаузы:

– 6 репродуктивных гормонов

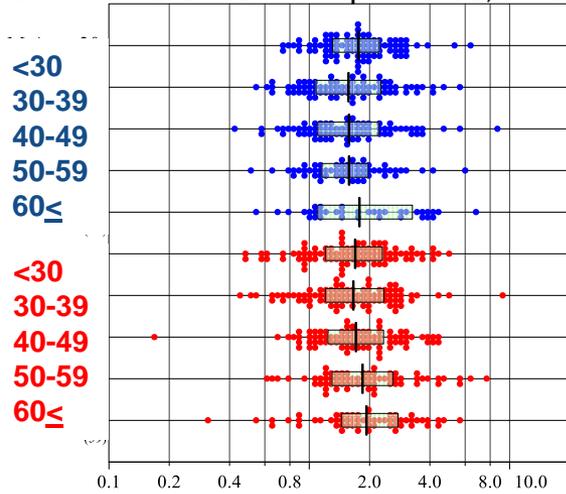
Test Item	Unit	Partitioning criteria			n	90%CI of LL		Reference interval			90%CI of UL	
		Sex	Age	Excl. criteria		LL-L	LL-H	LL	Me	UL	UL-L	UL-H
AFP	µg/L	M+F	<45		417	0.95	1.09	1.02	2.39	6.52	5.84	7.56
		M+F	≥45		308	1.22	1.62	1.38	3.32	8.47	7.33	9.67
CEA	µg/L	M	All	Smoker	217	0.42	0.53	0.46	1.39	3.58	3.18	3.97
		F	<45	Smoker	179	0.27	0.37	0.32	0.95	3.21	2.55	3.82
		F	≥45	Smoker	112	0.42	0.51	0.46	1.31	5.58	4.03	7.31
CA19-9	KIU/L	M+F	All		591	1.8	2.3	2.0	5.5	25.3	21.6	29.0
CA125	KIU/L	M	All		311	3.6	4.1	3.8	9.9	26.3	24.0	29.8
		F	All		348	4.3	5.5	4.9	12.7	39.4	34.4	47.1
CA15-3	KIU/L	M+F	All		665	4.0	4.5	4.2	10.7	21.9	21.0	23.2
Insulin	mIU/L	M+F	All	BMI≥28	466	1.8	2.1	2.0	4.4	10.1	9.3	11.0
Cortisol	nmol/L	M+F	All		668	149	176	162	338	617	588	640
		M	All		316	0.01	0.01	0.01	0.04	2.10	1.71	4.28
GH	µg/L	F	All		354	0.03	0.05	0.04	0.89	8.25	7.23	9.24
		M	All	HRT	313	3.2	3.8	3.5	7.5	16.0	14.9	17.5
PRL	µg/L	F	PreMP	HRT, ТьHCG ≥2.9	240	3.8	4.8	4.4	10.8	30.9	26.3	36.7
		F	PostMP	HRT	124	2.9	3.4	3.1	6.3	15.5	13.4	18.3
		M	All	HRT	313	1.2	1.54	1.3	3.09	7.18	6.52	7.86
LH	IU/L	F	Pre	HRT, ТьHCG ≥2.9	240	1.28	2.08	1.78	6.53	37.5	29.5	47.0
		F	Post	HRT	122	6.1	11.8	9.0	28.0	61.9	54.5	67.7
		M	All	HRT	312	1.29	1.61	1.41	4.03	11.2	10.0	12.8
FSH	IU/L	F	PreMP	HRT, ТьHCG ≥2.9	237	1.63	2.56	2.29	5.93	20.2	15.9	33.2
		F	PostMP	HRT	124	12.3	32.2	19.8	72	136	125	149
		F	PreMP	HRT	220	0.05	0.15	0.09	0.54	2.06	1.58	2.74
ТьhCG	IU/L	F	PostMP	HRT	114	0.60	1.17	0.79	3.00	7.97	7.22	9.13
		M	All	HRT	315	6	12	8	70	182	170	196
		F	PreMP	HRT, ТьHCG ≥2.9	240	16	55	38	330	1537	1349	1854
Estradiol	pmol/L	F	PostMP	HRT	124	0.0	0.4	0.0	29.5	227	152	396
		M	All	HRT	314	0.29	0.54	0.38	1.84	4.99	4.55	5.50
		F	PreMP	HRT, ТьHCG ≥2.9	242	0.16	0.60	0.38	3.75	53	51	56
Progesteron	nmol/L	F	PostMP	HRT	123	0.03	0.13	0.06	0.80	2.96	2.35	3.47
		M	All	HRT	314	6.5	7.0	6.8	12.4	22.5	21.5	23.8
		F	<45	HRT	210	0.35	0.56	0.45	1.53	2.91	2.71	3.26
Testosteron	nmol/L	F	≥45	HRT	170	0.14	0.28	0.21	1.01	2.15	2.01	2.29
		M	<45	HRT	164	10	13	11	28	65	58	75
		M	≥45	HRT	125	10	17	13	37	82	74	93
FAI	%	M	<45	HRT	164	24	28	26	48	90	83	98
		M	≥45	HRT	119	11	22	19	34	71	56	86
		M	≥45	HRT	119	11	22	19	34	71	56	86
PTH	µg/L	M+F	All		664	18	22	20	38	74	70	80
TSH	mU/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	565	0.60	0.71	0.66	1.58	3.69	3.45	3.97
FT4	pmol/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	568	8.4	8.8	8.5	11.1	14.3	14.0	14.7
FT3	pmol/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	444	4.12	4.24	4.16	5.08	6.14	6.05	6.28
TT4	nmol/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	533	65	71	67	93	128	124	132
TT3	nmol/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	563	1.01	1.12	1.07	1.62	2.04	2.01	2.08
TPOAb	KIU/L	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	567	0.13	0.16	0.15	0.59	4.0	3.3	4.7
ThgAb	IU/ml	M+F	All	TPOAb≥10, TghAb≥25	567	0.90	0.90	0.90	0.90	5.71	2.54	9.59

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗРАСТ

Критерии вторичного исключения:

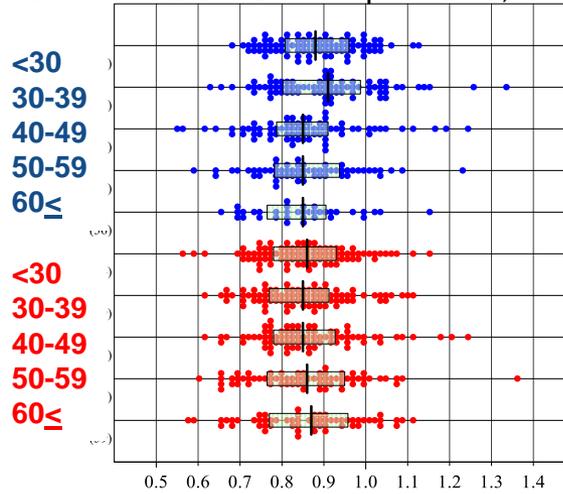
- ТРОAb \geq 10 или ТghAb \geq 25 или терапия L-тироксином

SDRпол=0.04 SDRвозр M=0.06, Ж=0.07



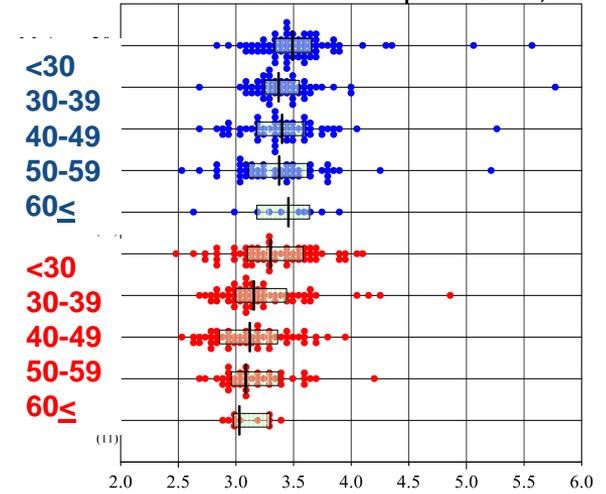
ТТГ мМЕ/л

SDRпол=0.07 SDRвозр M=0.16, Ж=0.00



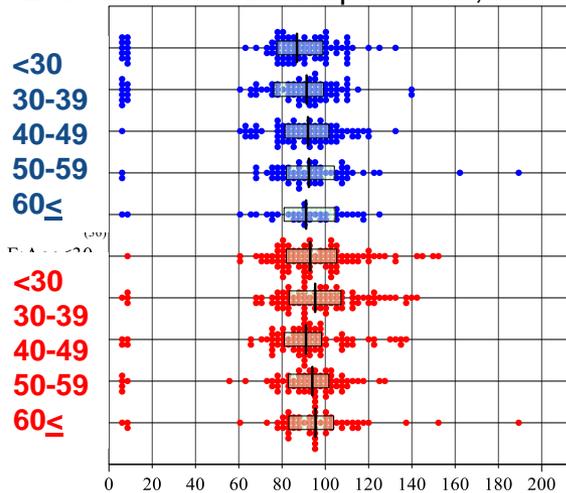
свТ4 пмоль/л

SDRsex=0.40 SDRвозр M=0.12, Ж=0.19



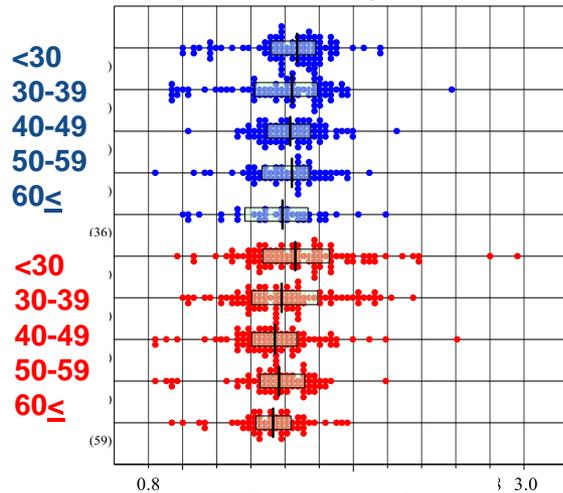
свТ3 пмоль/л

SDRпол=0.14 SDRвозр M=0.00, Ж=0.03



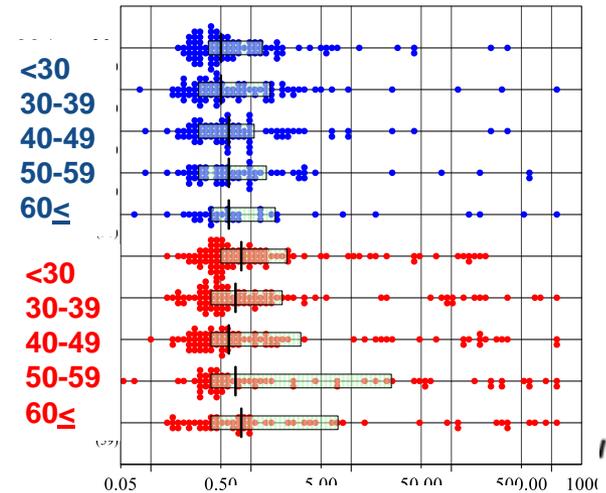
ТТ4 нмоль/л

SDRпол=0.00 SDRвозр M=0.00, Ж=0.24



ТТ3 нмоль/л

SDRпол=0.14 SDRвозр M=0.00, Ж=0.01



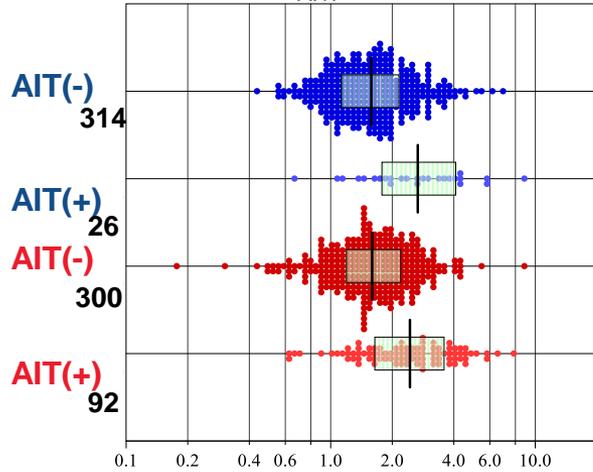
АТТПО μМЕ/л

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АИТ

Добровольцы с АИТ:

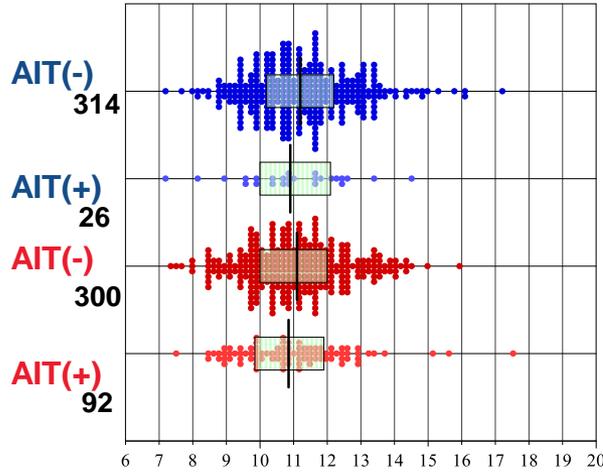
Мужчины: 7.6% Женщины: 23.5%

SDR_{пол}=0.00 SDR_{АИТ} M=0.67, Ж=0.57



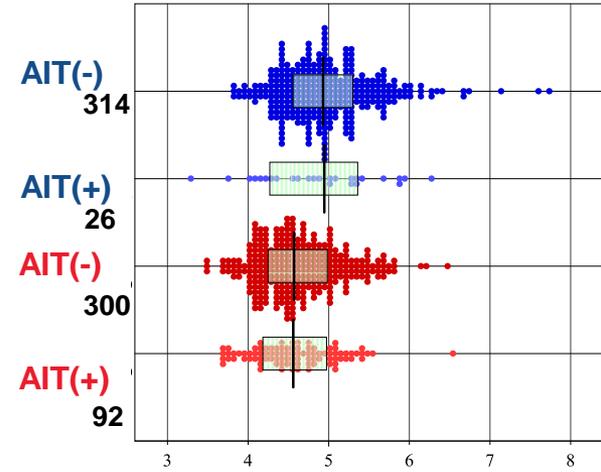
ТТГ мМЕ/л

SDR_{пол}=0.07 SDR_{АИТ} M=0.00, Ж=0.00



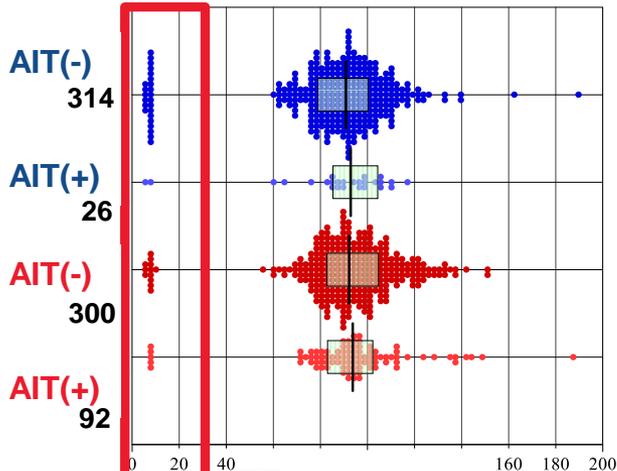
свТ4 пмоль/л

SDR_{пол}=0.43 SDR_{АИТ} M=0.00, Ж=0.00



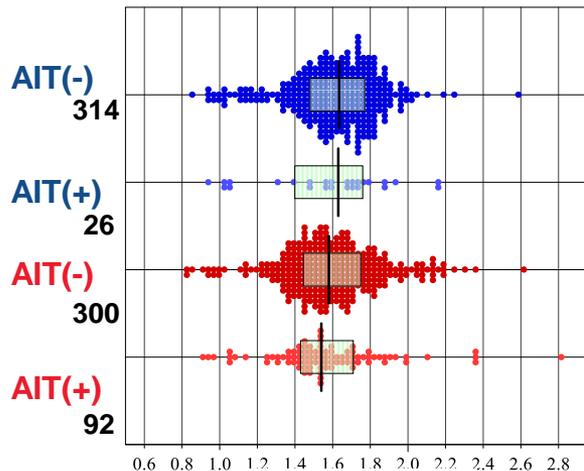
свТ3 пмоль/л

SDR_{пол}=0.07 SDR_{АИТ} M=0.00, Ж=0.00



ТТ4 нмоль/л

SDR_{пол}=0.00 SDR_{АИТ} M=0.00, Ж=0.00



ТТ3 нмоль/л

**Добровольцы с
недостаточностью ТСГ:**

Мужчины: 7.6%

Женщины: 4.3%

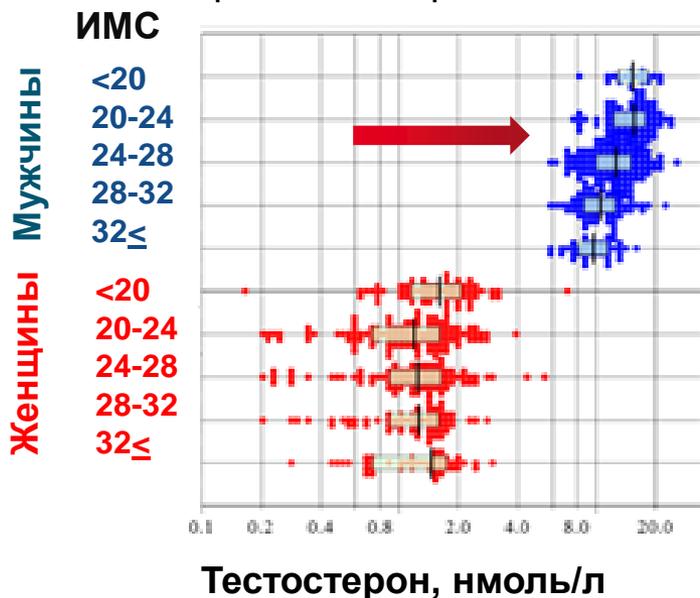
ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ

Аналит	Ед изм	Пол	Возр	Вторичные критерии исключения	n	90% ди НП		Референсный интервал			90% ди ВП		Инструкция к методу
						Н-НП	В-НП	Нижний предел	Медиана	Верхний предел	Н-ВП	В-ВП	95% РИ
ТТГ	мМЕ/л	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	565	0.60	0.71	0.66	1.58	3.69	3.45	3.97	<0.34->5.6
свТ3	пмоль/л	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	568	8.4	8.8	8.5	11.1	14.3	14.0	14.7	7.86-14.41
свТ4	пмоль/л	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	444	4.12	4.24	4.16	5.08	6.14	6.05	6.28	3.8-6.0
ТТ4	нмоль/л	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	533	65	71	67	93	128	124	132	78.38-157.4
ТТ3	нмоль/л	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	563	1.01	1.12	1.07	1.62	2.04	2.01	2.08	1.34-2.73
АТ ТПО	кМЕ/мл	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	567	0.13	0.16	0.15	0.59	4.0	3.3	4.7	< 9
АТ ТГ	МЕ/мл	М+Ж	Все	АТ-ТПО \geq 10, АТ-ТГ \geq 25	567	0.90	0.90	0.90	0.90	5.71	2.54	9.59	< 4
ПТГ	мкг/л	М+Ж	Все		664	18	22	20	38	74	70	80	12.0 - 88.0

ТЕСТОСТЕРОН

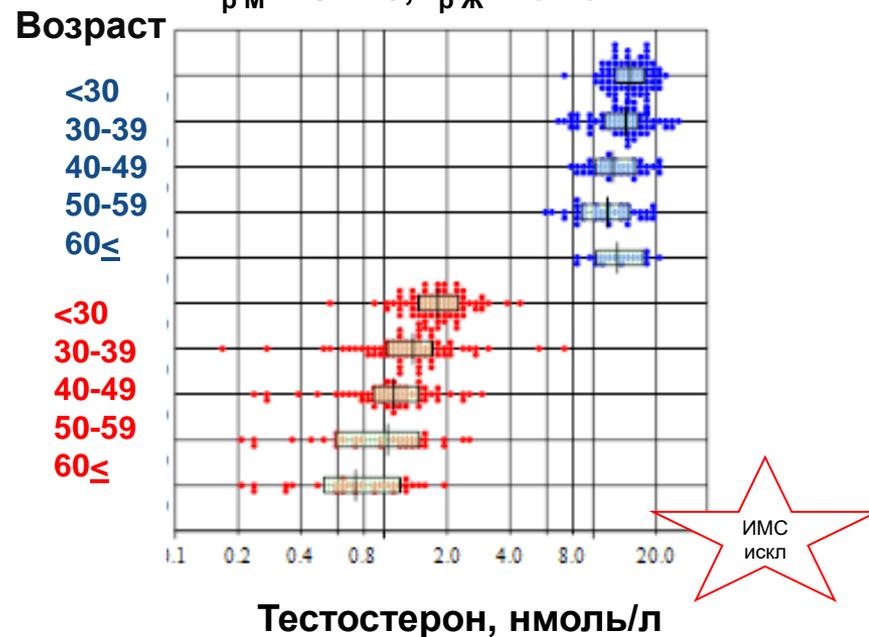
Изменения связанные с ИМС

$SDR_{пол} = 4.64$
 $SDR_{ИМТ} M = 0.57, Ж = 0.00;$
 $r_{p M} = -0.448, r_{p Ж} = 0.127$



Изменения связанные с возрастом

$SDR_{пол} = 5.28$
 $SDR_{возр} M = 0.32, Ж = 0.56;$
 $r_{p M} = -0.173, r_{p Ж} = -0.492$



ТЕСТОСТЕРОН

			Мужчины			Женщины			Инструкция к методу		
Тест	Ед. изм.	Возраст	n	НП	Ме	ВП	n	НП	Ме	ВП	Референсный интервал
Тестостерон	нмоль / л	Все	314	6.8	12.4	22.5					6.07 – 27.1 Муж
							210	0.45	1.53	2.91	
							170	0.21	1.01	2.15	< 0,35 – 2.6 Жен

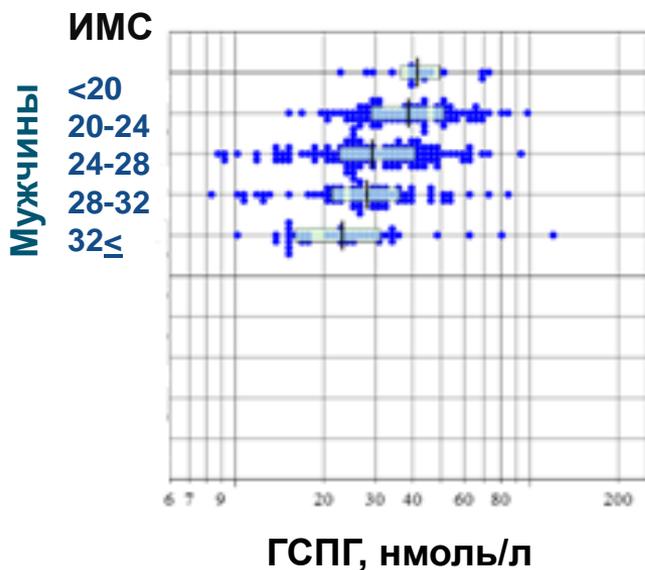
Дополнение к Access Testosterone:

N	Возраст (Ме, годы)	Возраст, годы	Концентрация (нмоль/л)	95% РИ (нмоль/л)
47	26	18 - 30	15.61	8.99 – 28.31
116	39	31 - 44	13.39	6.87 – 23.56
77	51	45 - 66	11.59	5.2 – 23.73

ГСПГ, FAI

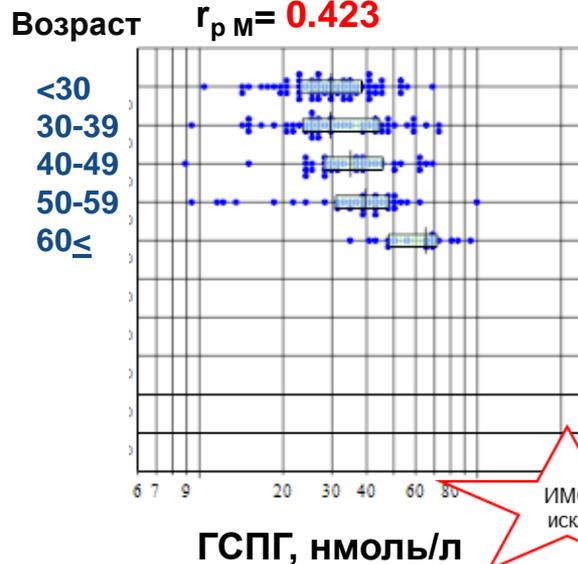
Изменения связанные с ИМС

$SDR_{ИМС} M=0.37;$
 $r_{pM} = -0.445$

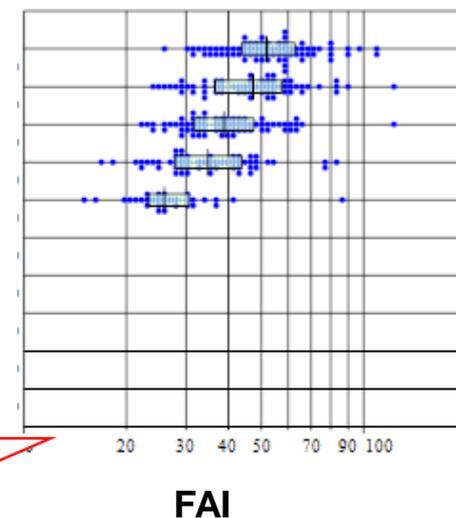


Изменения связанные с возрастом

$SDR_{Возр} M=0.33;$
 $r_{pM} = 0.423$



$SDR_{Возр} M=0.61;$
 $r_{pM} = -0.529$



ИМС
искл

ГЛОБУЛИН СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ (ГСПГ) И ИНДЕКС СВОБОДНЫХ АНДРОГЕНОВ (FREE ANDROGEN INDEX, FAI%)

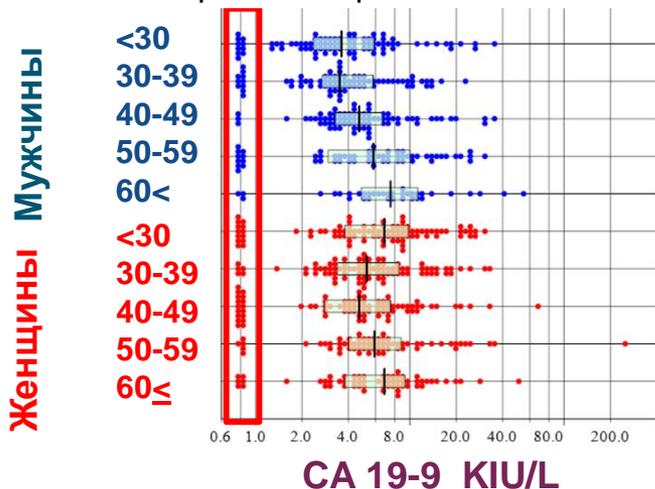
Мужчины											Инструкция к методу
Тест	Ед. изм	Возраст	n	Н-НП	В-НП	НП	Ме	ВП	Н-ВП	В-ВП	Референсный интервал
ГСПГ	нмоль/ л	<45	164	10	13	11	28	65	58	75	13.3 - 38.2 - 89.5; (20-50 лет)
		≥45	125	10	17	13	37	82	74	93	
FAI%	%	<45	164	24	28	26	48	90	83	98	24,3 - 51.6 - 110,2 (20-50 лет)
		≥45	119	11	22	19	32	65	56	86	

ОНКОМАРКЕРЫ

СА 19-9

Изменения связанные с возрастом

SDR_{пол}=0.18 SDR_{age} M=0.36, Ж=0.08;
 Γ_{pM} = 0.26, $\Gamma_{pЖен}$ = 0.02



Пациенты с реф. значением менее 0.8 KIU/L были исключены:

- Мужчины: 10.5%
- Женщины: 11.3%



Выраженная
 Льюис негативная
 антигенная система группы крови

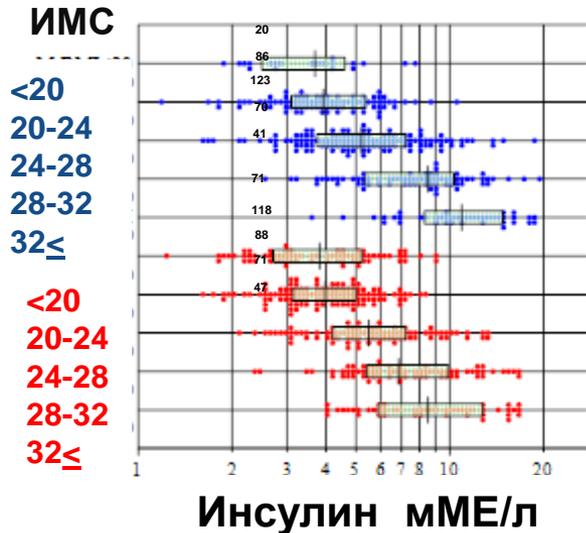
СА 125 ВП выше известного порогового значения: 39.4 vs 35

Аналит	Ед изм	Пол	Возр	Вторичные критерии исключения	n	90% ди НП		Референсный интервал			90% ди ВП		Инструкция к методу
						Нижний предел	Верхний предел	Медиана	Нижний предел	Верхний предел			
СА19-9	кМЕ/л	М+Ж	Все		591	1.8	2.3	2.0	5.5	25.3	21.6	29.0	35
СА125	кМЕ/л	М	Все		311	3.6	4.1	3.8	9.9	26.3	24.0	29.8	35
		Ж	Все		348	4.3	5.5	4.9	12.7	39.4	34.4	47.1	

ИНСУЛИН

Изменения связанные с ИМС

SDR_{пол}=0.00 SDR_{ИМТ} M=0.91, Ж=0.81;
 r_p Муж = 0.67, r_p Жен = 0.61



- РИ инсулина для обоих полов сильно зависели от ИМТ
- ($r_p > 0.6$, SDR_{ИМТ} = 0.84)
- Пациенты с ИМТ ≥ 28 были исключены
- Верхний предел по данному исследованию vs инструкция: 10.1 vs 23 мМЕ/л

Мужчины+Женщины										Инструкция к методу	
Тест	Ед. изм.	Возраст	n	Н-НП	В-НП	НП	Ме	ВП	Н-ВП	В-ВП	Референсный интервал
Инсулин	мкМЕ/мл	Все возраста	466	1.8	2.2	2.0	4.4	10.1	9.2	11.3	1.9 - 23 мкМЕ/мл

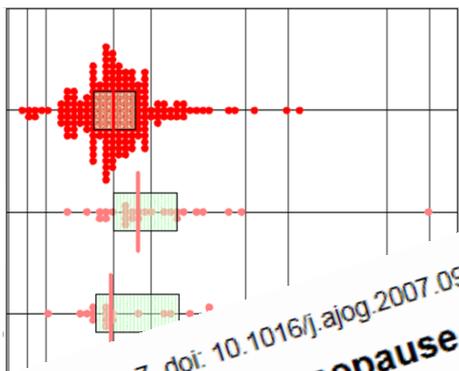
ОБЩИЙ ХГЧ

Зависимость от статуса менструального цикла

Женщины

Менструальный цикл

SDRage Ж=1.05;
r_{p Жен} = 0.62



Верхний предел для оХГЧ:

- Сильно повышается после менопаузы
- Значительно превосходит инструкции

Необходимость назначения рекомбинантного человеческого хорионического гонадотропина: unnecessary

Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):275.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.034.

Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: an unnecessary source of alarm. Cole LA¹, Khanlian SA, Muller CY.

Endocrinology and Metabolism

Diagnostic Considerations in the Measurement of Human Chorionic Gonadotropin in Aging Women

JENNIFER A. SNYDER,^{1*} SHANNON HAYMOND,^{2*} CURTIS A. PARVIN,² ANN M. GRONOWSKI,² and DAVID G. GRENACHE^{1*}

TbHCG IU/L

Женщины

Инструкция

Тест	Ед. изм	Возраст	n	Женщины						Инструкция	
				LL-L	LL-H	LL	Me	UL	UL-L		UL-H
ХГЧ	мМЕ/мл	премено	215	0.07	0.15	0.1	0.52	1.55	1.33	1.92	Референсный интервал < 0,5-2,90
		постмено	114	0.6	1.17	0.79	3.00	7.97	7.22	9.13	



ARUZHANSKAYA@BECKMAN.COM

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Move healthcare forward.