

Технические рекомендации для анализов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest

Руководство для биологов и медицинских лабораторий



BioPredictive
218 Boulevard Saint-Germain
75007 PARIS
FRANCE

Версия 3.5.3

Последняя модификация: 2022-01-06

Оглавление

Оглавление	2
Понимание линейки продуктов BioPredictive	3
<i>Печеночные тесты</i>	3
<i>Пакетные тесты</i>	3
FibroTest-ActiTest.....	3
FibroMax.....	4
NASH-FibroTest.....	5
Условия использования.....	5
Различные биохимические тесты.....	5
A - Преаналитический этап	8
Образцы крови.....	8
Помехи.....	8
B – Аналитические методы и анализаторы, используемые для проведения анализов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest	9
Методы	9
Производители и анализаторы	11
Анализаторы и аналитические методы, оцененные для FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH- FibroTest переносимость результатов	12
Анализы белков	12
<i>a) Иммунонефелометрические методы</i>	12
<i>b) Иммунотурбидиметрические методы</i>	12
Анализ на гамма-ГТ, АЛТ и АСТ.....	14
Анализ на общий билирубин	16
Таблица 1: Анализаторы и анализы FibroTest-ActiTest / FibroMax / NASH-FibroTest	18
Таблица 2: Аналитические методы, использованные для дополнительных анализов FibroMax и NASH-FibroTest: АСТ, общий холестерин, триглицериды, глюкоза натощак	24
C – Ссылки	27
D – Меры предосторожности при использовании	30
E – Связаться с нами	31

Введение

BioPredictive - независимая биофармацевтическая компания, расположенная во Франции, которая производит и продает диагностические тесты для лечения заболеваний печени.

Понимание линейки продуктов BioPredictive

Печеночные тесты

Линейка продуктов BioPredictive состоит из простых в исполнении и легко интерпретируемых диагностик на основе крови:

- **FibroTest**, оценка фиброза и цирроза печени,
- **ActiTest**, оценка некрвоспалительного процесса в печени,
- **SteatoTest** (версии 1 и 2), оценка жировой перегрузки печени (стеатоз или жировая печень),
- **NashTest** (версии 1 и 2), оценка воспаления печени (NASH) при метаболических заболеваниях,
- **AshTest**, оценка воспаления печени при алкогольных заболеваниях,
- **HCV-GenoFibroTest**, сочетающий геномику с FibroTest для прогнозирования SVR при некоторых видах лечения ВГС,
- **SteatoScreen**, скрининг для выявления метаболических заболеваний,
- **Elasto-FibroTest**, объединяющий результаты FibroTest и эластометрии для улучшенной оценки фиброза печени с помощью эластографических устройств.

Каждый тест сопровождается оценкой и ее переводом в степень/класс для облегчения интерпретации.

Пакетные тесты

Большинство тестов BioPredictive предлагаются в пакетах. Эти пакеты позволяют врачам получить четкое и расширенное представление о диагностике, необходимой для принятия адекватного медицинского решения, используя один рецепт.

BioPredictive предлагает следующие пакеты услуг:

- **FibroTest-ActiTest**, включая FibroTest и ActiTest
- **FibroMax**, включая FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest и AshTest
- **NASH-FibroTest**, включая FibroTest, SteatoTest 2, NashTest 2, ActiTest и AshTest

FibroTest-ActiTest

FibroTest и ActiTest используются для оценки фиброза и некрвоспалительных поражений печени, соответственно. Они считаются альтернативой биопсии печени у пациентов с наиболее частыми хроническими заболеваниями печени (1-3).

FibroTest-ActiTest рассчитываются по результатам анализа шести биохимических параметров (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполиipoprotein A1, билирубин, ГГТ, АЛТ) с поправкой на возраст и пол. Алгоритмы, используемые для расчета FibroTest и ActiTest, были определены и проверены в различных клинических исследованиях и запатентованы.

FibroTest-ActiTest - это биологические инструменты, разработанные в настоящее время во всем мире, и качество их определения зависит от переносимости результатов составляющих их анализов между лабораториями (4)(5). Результаты анализа по-прежнему зависят от используемой аналитической системы. Для обеспечения однородности результатов между лабораториями Международная федерация клинической химии (IFCC) описала эталонные методы для измерения различных параметров. Аналитические методы, установленные на различных анализаторах, должны соответствовать эталонным методам и/или эталонным материалам (прослеживаемость), чтобы соответствовать правилам международной стандартизации и европейским директивам.

Те же рекомендации применяются к HCV Geno-FibroTest (сочетание FibroTest-ActiTest с генотипом *IL28B genotype*, HCV генотипом, вирусной нагрузкой HCV) и Elasto-FibroTest (сочетание FibroTest с измерением жесткости печени). (32-33)

FibroMax

Пять различных комбинаций тестов включены под названием FibroMax (6): FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest, AshTest. В трех последних комбинациях к компонентам FibroTest-ActiTest добавляются холестерин, триглицериды, АСТ и глюкоза натощак для оценки стеатоза печени, метаболического стеатогепатита и алкогольной болезни печени.

- FibroTest предлагается для пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и В, алкогольной болезнью печени и метаболическим стеатогепатитом (избыточный вес, диабет, гиперлипидемия).
- SteatoTest предназначен для пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, алкогольной болезнью печени и метаболическим стеатогепатитом (избыточный вес, диабет, гиперлипидемия).
- ActiTest предназначен для пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и В
- NashTest предназначен для пациентов с метаболическим стеатозом (избыточный вес, диабет, гиперлипидемия).
- AshTest предназначен для пациентов с алкогольной болезнью печени (острый алкогольный гепатит).

Те же рекомендации относятся и к SteatoScreen (объединение FibroTest и SteatoTest). (34)

NASH-FibroTest

Пять различных комбинаций тестов входят в состав NASH-FibroTest: FibroTest, SteatoTest 2, NashTest 2, ActiTest and AshTest. NASH-FibroTest предлагается для пациентов с метаболическими заболеваниями печени (метаболический стеатогепатит) со следующими факторами риска: избыточный вес, диабет или гиперлипидемия. (35,36).

- SteatoTest 2 рассчитывается на основе результатов анализа нескольких биохимических параметров: альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, ГГТ, АЛТ, АСТ, общего холестерина, триглицеридов и быстрой глюкозы с поправкой на возраст и пол. По сравнению с первым поколением SteatoTest, для SteatoTest 2 больше не требуется определение веса, роста и общего билирубина.
- NashTest 2 рассчитывается на основе результатов анализа нескольких биохимических параметров: альфа2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, общего билирубина, ГГТ, АЛТ, АСТ, общего холестерина, триглицеридов и глюкозы натощак с поправкой на возраст и пол. По сравнению с первым поколением NashTest, для NashTest 2 вес и рост больше не требуются.
- Также представлены ActiTest и AshTest, поскольку они могут быть полезны, когда НАЖБП связана с хроническим вирусным гепатитом (ActiTest) или чрезмерным употреблением алкоголя (AshTest).

Условия использования

Биологи, работающие в биомедицинских лабораториях и желающие получить пользу от рассчитанных FibroTest, FibroMax, NASH-FibroTest и/или других единичных тестов, упомянутых выше, должны соблюдать условия, указанные для проведения анализов по различным параметрам. Эти рекомендации касаются самого **образца крови, методов аналитических методов, условий калибровки и контроля, а также критериев надежности анализов** (CV воспроизводимости должно быть менее 5% для всех параметров).

Настоятельно рекомендуется, чтобы **внутренний контроль качества был связан с внешней оценкой качества** (контроль точности) в соответствии с аккредитацией биомедицинской лаборатории. Это является обязательным во Франции.

Имеется список анализаторов, для которых подтверждена переносимость результатов тестирования. (Страница 11)

Различные биохимические тесты

Для каждого результата параметра при расчетах тестов BioPredictive необходимо придерживаться **единиц**, указанных в скобках.

FibroTest сочетает в себе 5 биохимических тестов:

- Альфа2-макроглобулин (г/л)
- Гаптоглобин (г/л)

- Аполипопротеин А1 (г/л)
- ГГТ (гамма-глутамил транспептидаза) (МЕ/л)
- Общий билирубин (микромоль/л)

ActiTest сочетает в себе 6 биохимических тестов:

- Альфа2-макроглобулин (г/л)
- Гаптоглобин (г/л)
- Аполипопротеин А1 (г/л)
- ГГТ (гамма-глутамил транспептидаза) (МЕ/л)
- Общий билирубин (микромоль/л)
- АЛТ (аланин-аминотрансфераза) (МЕ/л)

Результаты шести компонентов с поправкой **на пол и возраст** используются для определения баллов FibroTest и стадий ActiTest (1-3,6).

FibroMax сочетает в себе следующие биохимические анализы:

- Альфа2-макроглобулин (г/л)
- Гаптоглобин (г/л)
- Аполипопротеин А1 (г/л)
- ГГТ (гамма-глутамил транспептидаза) (МЕ/л)
- Общий билирубин (микромоль/л)
- АЛТ (аланин-аминотрансфераза) (МЕ/л)
- АСТ (аспартатаминотрансфераза) (Ед/л)
- Глюкоза натощак (ммоль/л)
- Общий холестерин (ммоль/л)
- Триглицериды (ммоль/л)

Результаты анализов корректируются с учетом **возраста, пола, веса** (кг) и **роста** (метры) пациентов для расчета тестов FibroMax. (6)

NASH-FibroTest сочетает в себе следующие биохимические анализы:

- Альфа2-макроглобулин (г/л)
- Гаптоглобин (г/л)
- Аполипопротеин А1 (г/л)
- ГГТ (гамма-глутамил транспептидаза) (МЕ/л)
- Общий билирубин (микромоль/л)
- АЛТ (аланин-аминотрансфераза) (МЕ/л)
- АСТ (аспартатаминотрансфераза) (Ед/л)
- Глюкоза натощак (ммоль/л)
- Общий холестерин (ммоль/л)
- Триглицериды (ммоль/л)

Результаты анализов корректируются с учетом **возраста** и **пола** пациентов для расчета тестов NASH-FibroTest. (35-36)

А - Преаналитический этап

Образцы крови

- Анализы проводятся на сыворотке или плазме крови.
- Для FibroTest-ActiTest образец крови собирается в сухую пробирку или пробирку, содержащую гепарин лития, предпочтительно у постящегося пациента или после легкого приема пищи. (7)
- Для FibroMax и NASH-FibroTest обязательно, чтобы пациент постился в течение 12 часов перед анализом образца крови. Кровь собирается в сухую пробирку или пробирку, содержащую гепарин лития. Для анализа глюкозы на голодании запрашивается дополнительный образец крови на ингибитор гликолиза (фторид натрия и оксалат калия).
- В случае единичного запроса на SteatoTest или NashTest, образцы крови идентичны образцам FibroMax.
- В случае изолированного запроса на SteatoTest 2 или NashTest 2, образцы крови идентичны образцам NASH-FibroTest; за исключением SteatoTest 2, если он заказывается отдельно, для которого не требуется анализ на билирубин.
- Образец крови центрифугируется в течение 2 часов после взятия.
- Условия центрифугирования (скорость и время) должны соответствовать рекомендациям производителя пробирок.
- Для анализов FibroMax и NASH-FibroTest необходим объем плазмы или сыворотки в 500 микролитров. Для анализа глюкозы натощак достаточно 200 микролитров.
- Биохимические анализы предпочтительно проводить на **свежей** сыворотке/плазме. Сыворотку или плазму можно декантировать и хранить не более 72 часов при температуре +2°C/ +8°C, защищенной от света (во избежание разрушения билирубина) (8).
- Измерение специфических белков (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1) может быть проведено после центрифугирования сыворотки, хранившейся при +2°C / +8°C не более 5 дней (8–9).
- Если параметры не могут быть измерены в течение требуемого интервала времени,
 - сыворотка/плазма должна быть заморожена при температуре – 80°C. (8)
 - замороженные образцы нельзя размораживать более одного раза.
 - после оттаивания при лабораторной температуре сыворотки должны быть гомогенизированы, а затем центрифугированы при 1500 g в течение 10 мин перед.

Помехи

Липиды и гемолиз мешают измерениям.

Можно разбавить слегка липемизированную сыворотку, которая уже была отцентрифугирована. Любая молочная и/или гемолизированная сыворотка должна быть отбракована.

В – Аналитические методы и анализаторы, используемые для проведения анализов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest

Переносимость анализов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest между аналитическими системами (т.е. анализатор-метод-реагенты вместе) была проверена при соблюдении аналитических условий и на анализаторах, указанных ниже.

Эти условия являются гарантией достоверности результатов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest.

Методы

- Измерение активности ферментов должно проводиться в соответствии с референсными методами при 37°C, используя референсный **метод IFCC для АСТ и АЛТ**. (19-20).

Для активности ГГТ, когда метод IFCC не установлен на анализаторе (например, если на анализаторах Roche Diagnostics установлен метод Szasz), измерение активности должно быть откалибровано с помощью C.f.a.s (калибратор для автоматизированных систем), и значение ГГТ должно быть указано для метода IFCC, а не для метода Szasz. **Настоятельно рекомендуется калибровка C.f.a.s. измерений активности ферментов** (например C.f.a.s Roche Diagnostics), поскольку он корректирует вариации автоматизированной аналитической системы и обеспечивает однородность результатов между лабораториями (21). Активность ферментов, ГГТ, АЛТ, АСТ выражаются в международных единицах на литр (IU/L).

- Общий билирубин (мкмоль/л): диазореакция используется в соответствии с методом Думи или калибруется по стандарту, прослеживаемому к стандартному эталонному материалу (SRM).
- Холестерин, триглицериды (ммоль/л): аналитический метод, прослеживаемый к эталонному методу или калибратору, титрованному по эталонному материалу.
- Быстрая глюкоза (ммоль/л): метод с гексокиназой, которая ограничивает интерференцию билирубина. Результаты анализа должны быть прослеживаемы до эталонного метода.

- Альфа2-макроглобин, гаптоглобин (г/л): нефелометрический или турбидиметрический метод, калиброванный с использованием прослеживаемого стандарта по эталонному материалу ERM-DA470k/IFCC.
- Аполипопротеин A1 (г/л): нефелометрический или турбидиметрический метод, калиброванный с использованием прослеживаемого стандарта по эталонному материалу WHO-IFCC SP1-01.

Производители и анализаторы

Внимание название некоторых поставщиков может быть изменено в зависимости от возможных слияний.

Анализаторы с маркировкой, указанные ниже и подчеркнутые, были протестированы на переносимость анализов FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest. Остальные анализаторы принадлежат тому же производителю и относятся к той же линейке анализаторов. Производители подтвердили, что эти анализаторы используют одни и те же реагенты, принципы аналитических методов и прослеживаемость.

BECKMAN COULTER:

LX, DXC

Image

и AU, ранее от Olympus

AU400, AU480, AU600, AU640, AU680, AU2700, AU5800

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS:

BN2, BNProspec, (ранее от Dade Behring), Atellica NEPH 630 и Atellica CH

RxL, ArX, XPand, VISTA (ранее от Dade Behring),

ADVIA 1650 (ранее от Bayer Diagnostics)

ABBOTT

ARCHITECT c8000

ALINITY c (только или интегрирован с другими модулями Alinity c или i)

ROCHE DIAGNOSTICS

HITACHI 917, INTEGRA 400,

MODULAR P, COBAS 6000 и 8000

COBAS Pro c503

THERMO FISCHER SCIENTIFIC

KONELAB 20, 20XT, 30, 60 prime анализаторы

также назван T20, T20XT, T30, T60 и T60 новый Generation

ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS

VITROS 4600, VITROS 5600, VITROS 5.1 (FUSION)

THE BINDING SITE GROUP LTD

OPTILITE – OPTIMISED PROTEIN SYSTEM

Анализаторы и аналитические методы, оцененные для FibroTest-ActiTest, FibroMax и NASH-FibroTest переносимость результатов

Анализы белков

Анализы на альфа2-макроглобулин и гаптоглобин стандартизированы по эталонному материалу ERM-DA470k (ранее CRM 470). **ERM-DA470k** сертифицирован Европейской комиссией, Объединенным исследовательским центром, Институтом стандартных материалов и измерений (Бельгия) и одобрен International Federation of Clinical Chemistry (**IFCC**). Анализ на аполипопротеин A1 стандартизирован относительно референсного материала **WHO-IFCC SP1-01** (World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry SP1-01). (13 - 15)

а) Иммунонефелометрические методы

Анализ альфа2-макроглобулина, гаптоглобина и аполипопротеина A1

- **BN2, BN Prospec, Atellica NEPH 630 analyzers** (Siemens Healthcare Diagnostics). Реагенты и внутренний контроль качества коммерциализированы компанией Siemens.
- **Image analyzer** (Beckman Coulter) [см. *примечание С*]. Для альфа2-макроглобулина имеется новая антисыворотка компании-поставщика. С 2007 года нет более конкретной настройки [см. *примечание С*] необходим для получения результатов по аполипопротеину A1 (9-10). Внутренний контроль качества коммерциализирован компанией Beckman Coulter.

Внешняя оценка качества настоятельно рекомендуется и является обязательной во Франции.

Для альфа2макроглобулина (если внешние контроли недоступны) внешняя оценка качества может быть проверена путем сравнительного исследования результатов в другой лаборатории с использованием того же метода и анализатора.

б) Иммунотурбидиметрические методы

Анализ альфа2-макроглобулина

Долгое время анализ альфа2макроглобулина проводился только нефелометрическим методом на анализаторах BN2, BN Prospec и Image. С 2005 года был разработан и налажен турбидиметрический метод на различных химических анализаторах (11). Реагенты компании Diagam тестируются и используются на большинстве из них, при этом стандарты и внутренние контроли не требуют коррекции.

Результаты турбидиметрического анализа с использованием реагентов Diagam сравнивались с результатами, полученными на нефелометрах BN2 и BN Prospec. Результаты, полученные на анализаторах Beckman, сравнивались с результатами, полученными на Image.

- **Modular P, Hitachi 917, Integra 400, Cobas 6000, Cobas 8000 и Cobas Pro c503 анализаторы (Roche Diagnostics).** Реагенты Diagam [см. *примечание D*] или реагенты Dako Cytomation. При использовании реагентов Dako необходима специальная корректировка [см. *примечание B*] для результата альфа2-макроглобулина. Реагенты Dako Cytomation не валидированы на Cobas 6000 и Cobas 8000 (11).
- **AU5800, AU400, AU480, AU600, AU640, AU680, AU2700 Анализаторы,** бывшие Olympus. Используются реагенты, стандарты и внутренние контроли Diagam (обратитесь в Ref#D).
- **Konelab 20, 20XT, 30, 60, (Thermo Fischer Scientific).** С 2007 года эти анализаторы продаются под соответствующими названиями **T20, T20XT, T30, T60 и T60 New Generation.** Используются реагенты Diagam со стандартами и внутренним контролем [см. *примечание D*] или реагенты Dako Cytomation (контакт BioPredictive Ref#G).
- **Advia 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Bayer Diagnostics) и Atellica CH.** Используются реагенты Diagam со стандартами и контролями. [см. *примечание D*].
- Анализаторы **Architect c8000 и Alinity C (Abbott).** Используются реагенты, стандарты и контроли Diagam. [см. *примечание D*].
- **Vitros 4600, Vitros 5600, Vitros 5.1 Fusion (Ortho Clinical Diagnostics).** Используются реагенты Diagam со стандартами и контролями.
- **Synchron LX / DXC (Beckman Coulter).** Используются реагенты, стандарты и контроли Diagam.
- **Optilite – анализатор Optimised Protein System (The Binding Site Group LTD).** Реагенты, стандарты и внутренний контроль качества коммерциализированы компанией The Binding Site Group LTD. [см. *примечание G*]

Внешняя оценка качества настоятельно рекомендуется и является обязательной во Франции.

Для альфа2макроглобулина (если внешние контроли недоступны) внешняя оценка качества может быть проверена путем сравнительного исследования результатов в другой лаборатории с использованием того же метода и анализатора.

Анализ на гаптоглобин и аполипопротеин A1

- Анализаторы **Modular P, Hitachi 917, Integra 400, Cobas 6000, Cobas 8000 и Cobas Pro c503** (Roche Diagnostics). Реагенты, стандарты и внутренние контроли представлены на рынке компанией Roche Diagnostics (11).
- Анализаторы **Dimension-RxL, ArX и Xpand** (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Dade Behring) [см. *примечание A*]. Реагенты, стандарты и внутренние контроли продаются компанией Siemens Healthcare Diagnostics (12).
- Анализаторы **AU 400, AU 480, AU 600, AU 640, AU 680 и AU 2700, AU 5800 analyzers** (Beckman Coulter, ранее Olympus) [см. *примечание E*]. Реагенты поставляются компанией Beckman

Coulter, за исключением анализа на аполипопротеин А, в котором используются реагенты Diagam вместо реагентов производителя, которые были проверены. Внутренний контроль качества представлен на рынке компаниями Beckman Coulter и Diagam.

- **Анализатор Konelab 20, 20XT, 30, 60, Prime (Thermo Fisher Scientific).** Реагенты, стандарты и контроль продаются компанией Thermo Fisher Scientific. В последнее время анализаторы продаются под соответствующими названиями **T20, T20XT, T30, T60 and T60 New Generation**.
- **Анализатор Advia 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Bayer Diagnostics) и Atellica CH.** Реагенты, стандарты и внутренние контроли продаются компанией Siemens Healthcare Diagnostics. [см. *Примечание F*].
- **Анализаторы Architect c8000 и Alinity c (Abbott).** Реагенты, стандарты и контроли продаются компанией Abbott.
- **Vitros 4600, Vitros 5600, Vitros 5.1 Fusion (Ortho Clinical Diagnostics).** Реагенты, стандарты и контроли продаются компанией Ortho Clinical Diagnostics.
- **Optilite – Optimised Protein System (The Binding Site Group LTD)** (только гаптоглобин). Реагенты, стандарты и внутренний контроль качества для гаптоглобина коммерциализируются компанией The Binding Site Group LTD. [см. *примечание G*]

Для анализов гаптоглобина и аполипротеина А1, выполняемых на различных анализаторах, настоятельно рекомендуется внешняя оценка качества. Во Франции она является обязательной.

Результаты анализа белка выражаются в граммах на литр г/л.

Анализ на гамма-ГТ, АЛТ и АСТ

Должна быть обеспечена однородность результатов активности ферментов (ГТТ, АЛТ, АСТ) между аналитическими системами, используемыми для валидации FibroTest / FibroMax / NASH-FibroTest. Лучшим способом достижения этой цели является калибровка измерения активности и использование одного и того же калибратора C.f.a.s (Roche Diagnostics: значение IFCC для AST, ALT и для GGT). Независимо от этого, для используемой автоматизированной аналитической системы и для каждого параметра биолог должен проверить у производителя прослеживаемость результатов к эталонному методу и/или к эталонному материалу (16 – 22).

- **Анализаторы Hitachi 917, Modular P, Integra 400, Cobas 6000, Cobas 8000 и Cobas Pro c503** (Roche Diagnostics). Реагенты предоставлены компанией Roche Diagnostics.

Используемые методы стандартизированы относительно референсного метода IFCC. Измерения активности АСТ и АЛТ проводятся при 37°C и калибруются с помощью C.f.a.s (калибратор для автоматизированных систем - Roche Diagnostics). [см. *примечание H*]

Активность ГТТ измеряется по методу Szasz на анализаторах Roche Diagnostics. Для соблюдения правил стандартизации измерение активности ГТТ должно быть откалибровано с помощью C.f.a.s с

использованием целевого значения ГТТ, указанного для метода IFCC. Внутренний контроль качества представлен на рынке компанией Roche Diagnostics.

- **Анализаторы Dimension-RxL, ArX и XPAND** (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Dade Behring). Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Siemens (12).
- **Анализаторы AU5800, AU400, AU480, AU600, AU640, AU680 и AU2700 analyzers** (Beckman Coulter, ранее Olympus). Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Beckman [см. *Примечание E*].
- **Анализаторы Konelab 20, 20XT, 30, 60, Prime** (Thermo Fisher Scientific). Реагенты, стандарты и внутренние контроли продаются компанией Thermo Fisher Scientific. Эти анализаторы недавно были коммерциализированы под соответствующими названиями **T20**, **T20XT**, **T30**, **T60** and **T60 New Generation**.
- **Анализаторы Architect c8000 и Alinity c** (Abbott). Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Abbott.
- **Анализатор Advia 1650** (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Bayer Diagnostics) и **Atellica CH**. Реагенты, стандарты и контроль продаются компанией Siemens.
- **Vitros 4600, Vitros 5600, Vitros 5.1 Fusion** (Ortho Clinical Diagnostics). Реагенты, стандарты и внутренние контроли представлены на рынке производителем.

В целом

- **Для ГТТ:** ферментативный метод в соответствии с референсным методом IFCC (19). Для ГТТ на анализаторах Roche используется метод Szasz, который очень близок к методу IFCC. Измерение ферментативной активности ГТТ должно быть откалибровано с помощью C.f.a.s с целевым значением IFCC, указанным для ГТТ (а не значением Szasz).
- **Для АЛТ и АСТ:** ферментативный метод в соответствии с референсным методом IFCC при 37°C (20-21) [см. *примечание H*].

Для того чтобы результаты ферментативной активности (ГТТ, АлАТ, АсАТ) были достоверно переносимы между аналитической системой, используемой для валидации FibroTest/FibroMax/NASH-FibroTest и другими аналитическими системами, указанными в данных рекомендациях, необходимо:

- калибровка с помощью CFAS (значение IFCC для AST, ALT и GGT),
- или включить этот калибратор в серию анализируемых образцов, чтобы определить, необходим ли поправочный коэффициент для коррекции результатов.

Во всех случаях и перед расчетом FibroTest / FibroMax / NASH-FibroTest важно проверить прослеживаемость полученных результатов у поставщика анализатора.

- Точность контролируется с помощью внешней оценки качества и настоятельно рекомендуется. Во Франции она является обязательной.
- Ферментативная активность ГГТ, АЛТ и АСТ выражается в международных единицах на литр (IU/L).

Анализ на общий билирубин

- **Анализаторы Hitachi 917, Integra 400, Modular P, Cobas 6000, Cobas 8000 и Cobas Pro c503 (Roche Diagnostics)**. Реагенты, стандартные и внутренние контроли предоставлены компанией Roche Diagnostics. Методы измерения: диазореакции по Джендрасику Грофу (23) для Hitachi 917, Маллой-Эвелин (24) для Integra 400 и Вахлефельд (25) для Modular. Различные методы были первоначально откалиброваны с использованием C.f.a.s (Roche Diagnostics). Внутренний контроль качества представлен на рынке компанией Roche Diagnostics.
- **Анализаторы Dimension-RxL, ArX and XPAND (Siemens Healthcare Diagnostics, ранее Dade Behring)**. Analytical Method: Аналитический метод: диазореакция в соответствии с модификацией Думаса (26). Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Siemens.
- **Анализаторы AU5800, AU400, AU600, AU640 и AU2700 (Beckman, ранее Olympus)**. Аналитический метод: диазореакция с использованием DPD. Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Beckman Coulter.
- **Анализаторы Konelab 20, 20XT, 30, 60, Prime (Thermo Fisher Scientific)**. Аналитический метод: реакции диазосоединений с использованием DPD. Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставляются компанией Thermo Fischer. С 2007 года эти анализаторы коммерциализируются компанией Siemens под соответствующими названиями **T20, T20XT, T30, T60 and T60 New Generation**.
- **Анализаторы Architect c8000 и Alinity c (Abbott)**. Аналитический метод: диазореакции (ускоритель ПАВ не описан производителем). Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Abbott.
- **Анализатор Advia 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics)**. Аналитический метод: реакция диазотирования с использованием DPD. Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Siemens.
- **Анализатор Atellica CH (Siemens Healthineers)**. Аналитический метод: Окисление ванадата. Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Siemens.
- **Vitros 4600, Vitros 5600, Vitros 5.1 Fusion (Ortho Clinical Diagnostics)**. Реагенты, стандарты и внутренние контроли предоставлены компанией Ortho Clinical Diagnostics.

Замечания

Как было рекомендовано ранее и независимо от используемого анализатора, биолог должен проверить у производителя прослеживаемость результатов к эталонному методу или эталонному материалу. Внешняя оценка качества настоятельно рекомендуется и является обязательной во Франции.

Результаты выражены в микромолях на литр (моль/л).

Таблица 1: Анализаторы и анализы FibroTest-ActiTest / FibroMax / NASH-FibroTest

Это временный список. В настоящее время проводится несколько исследований для включения других анализаторов и реагентов, предлагаемых различными производителями.

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы	
альфа-2 макроглобулин	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade Behring)</i> BN2 BN-Prospec Vista Atellica NEPH 630 Atellica CH	Siemens	ERM DA 470k (CRM 470)	Нефелометрия	г/л	
	<i>Beckman Coulter</i> Immagine	Beckman	ERM DA 470k (CRM 470)	Нефелометрия [Замечание С]	г/л	
	<i>Roche Diagnostics</i> Hitachi 917 Modular P Или Integra 400 <i>хозяйственный канал</i>	Diagam или Dako Cytomation	ERM DA 470k (CRM 470)	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия <i>Нет исправлений для Diagam [Замечание D]</i> Турбидиметрия Коррекция для Dako [Замечание В]	г/л
	Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия <i>Нет исправлений для Diagam [Замечание D]</i>	г/л
	<i>Beckman Coulter (ранее Olympus)</i> AU5800 (AU400, AU480, AU600, AU640, AU680, AU2700)	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	Synchron LX DXC	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>Thermo Fischer Scientific (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Diagam или Dako Cytomation	ERM DA 470k (CRM 470)	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия <i>Нет исправлений для Diagam [Замечание D]</i>	г/л

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
альфа-2 макроглобулин	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer Diagnostics)</i> Advia 1650	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия Без коррекции	г/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000 Alinity c	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия Без коррекции	г/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия Без коррекции	г/л
	<i>The Binding Site Group LTD</i> Optilite – Optimised Protein System	The Binding Site Group LTD	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
Гаптоглобин	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade- Behring)</i> BN2 BN-Prospec Vista Atellica NEPH 630 Atellica CH	Siemens	ERM DA 470k (CRM 470) IRMM CRM 470	Нефелометрия Турбидиметрия	г/л
	<i>Beckman Coulter</i> Immage	Beckman Coulter	ERM DA 470k (CRM 470)	Нефелометрия [Замечание C]	г/л
	<i>Roche Diagnostics</i> Hitachi 917 Modular P Integra 400	Roche Diagnostics или Diagam	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия [Замечание D]	г/л
	Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503	Roche Diagnostics	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade- Behring)</i> Dimension-RXL, ArX и XPand	Siemens	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия [Замечание A]	г/л
	<i>Beckman Coulter (ранее Olympus)</i> AU5800 (AU400, AU480, AU600, AU680, AU640, AU2700)	Beckman	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия [Замечание E]	г/л

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
Гаптоглобин	<i>Thermo Scientific (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Thermo Scientific	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer)</i> Advia 1650	Siemens	ERM DA 470k (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000 Alinity c	Abbott	ERM DA 470 (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Ortho-CD	ERM DA 470 (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
	<i>The Binding Site Group LTD</i> Optilite – Optimised Protein System	The Binding Site Group LTD	ERM DA 470 (CRM 470)	Турбидиметрия	г/л
Аполипопротеин А1	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade- Behring)</i> BN2 BN-Prospec Vista Atellica NEPH 630 Atellica CH	Siemens	WHO-IFCC SP1-01	Нефелометрия Турбидиметрия	г/л
	<i>Beckman Coulter</i> Immage	Beckman Coulter	WHO-IFCC SP1-01	Нефелометрия [Замечание С]	г/л
	<i>Roche Diagnostics</i> Hitachi 917 Modular P Integra 400 Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503	Roche Diagnostics Или Diagam Roche Diagnostics	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия <i>No correction</i> [Замечание D]	г/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade- Behring)</i> Dimension RXL, ArX и Xpand	Siemens	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия [Замечание А]	г/л

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
Аполиipoprotein A1	<i>Beckman Coulter (ранее Olympus)</i> AU400 / AU600 / AU640 / AU2700	Beckman (OSR6142)	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия	г/л
	AU5800 (AU480, AU680) et AU400, AU600, AU640, AU2700	Diagam	WHO-IFCC SP1-01 et SP1-03	Турбидиметрия [Замечание E]	
	<i>Thermo Fischer Scientific (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Thermo Fisher Scientific	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия	г/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer)</i> Advia 1650	Siemens	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия Поправочный коэффициент [Замечание F]	г/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000 Alinity c	Abbott	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия	г/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Ortho-CD	WHO-IFCC SP1-01	Турбидиметрия	г/л
ГГТ	<i>Roche Diagnostics</i> Hitachi 917 Modular P Integra 400 Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503	Roche	Эталонный метод IFCC (19)	Метод Szasz откалиброван в соответствии с методом IFCC C.f.a.s – Значение ГГТ IFCC	МЕ/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade-Behring)</i> Dimension-RXL, ArX и XPAND Vista	Siemens	Эталонный метод IFCC (19)	В соответствии с методом IFCC [Замечание A]	МЕ/л
	<i>Beckman Coulter (ранее Olympus)</i> AU400, AU480, AU600, AU640, AU680, AU2700, AU5800	Beckman	Эталонный метод IFCC (19)	Метод в соответствии с методом IFCC	МЕ/л

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
ГГТ	<i>Thermo Scientific (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Thermo Fisher Scientific	Эталонный метод IFCC (19)	Метод в соответствии с методом IFCC	МЕ/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer)</i> Advia 1650 Atellica CH	Siemens	Модифицированный метод IFCC JCCLS_SOP CRM-001	В соответствии с методом IFCC IFCC модифицирована	МЕ/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000	Abbott	Эталонный метод IFCC (19)	В соответствии с методом IFCC. Калибровка C.f.a.s Roche	МЕ/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Ortho-CD	Эталонный метод IFCC (19)	Метод в соответствии с методом IFCC	МЕ/л
Total Bilirubin	<i>Roche Diagnostics Hitachi 917 Modular P Integra 400 Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503</i>	Roche Diagnostics	Эталонный метод Doumas (25) Эталонный стандарт SRM	Диазореакция: Jendrassik Grof (22) изменённый Wahlefeld (24); Malloy-Evelyn (23)	мкмоль/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade Behring)</i> Dimension-RXL, ArX и XPAND Vista	Siemens	Эталонный метод Doumas (25) Эталонный стандарт SRM	Диазореакция Модифицированный метод Doumas [Замечание A]	мкмоль/л
	<i>Beckman Coulter (formerly Olympus)</i> AU5800 (AU400, AU480 AU600 AU640, AU680 AU2700)	Beckman	Эталонный метод Doumas (25) Эталонный стандарт SRM	Диазореакция (DPD)	мкмоль/л
	<i>Thermo Fisher Diagnostics (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Thermo Fisher Scientific	Malloy Evelyn	Диазореакция (DPD)	мкмоль/л

Параметр	Анализатор	Реагенты/производитель	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
Общий билирубин	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer)</i> Advia 1650 Atellica CH	Siemens	Референсный метод AACC SRM 916	Окисление ванадатом	мкмоль/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000 Alinity c	Abbott	NIST SRM 916a	Диазореакция	мкмоль/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Ortho-CD	Standard Reference Material (SRM)	Диазореакция	мкмоль/л
АЛТ	<i>Roche Diagnostics</i> Hitachi 917 Modular Integra Cobas 6000 Cobas 8000 Cobas Pro c503	Roche Diagnostics	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Ферментативный метод в соответствии с референсным методом	мкмоль/л
	<i>Siemens (formerly Dade Behring)</i> RxL Dimension RXL ArX XPAND Vista	Siemens	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Ферментативный метод в соответствии с референсным методом	мкмоль/л
	<i>Beckman Coulter (ранее Olympus)</i> AU5800 (AU400, AU480, AU600, AU640, AU680, AU2700)	Beckman	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Ферментативный метод в соответствии с референсным методом	мкмоль/л
	<i>Thermo Fisher Scientific (Konelab)</i> T20, T20XT, T30, T60, T60 New Generation	Thermo Fisher Scientific	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Ферментативный метод в соответствии с референсным методом	мкмоль/л
	<i>Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Bayer Diagnostics)</i> Advia 1650 Atellica CH	Siemens	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H] Эталонный метод IFCC (20)	Ферментативный метод в соответствии с референсным методом IFCC модифицированный Р5Р	мкмоль/л
	<i>Abbott</i> Architect c8000 Alinity c	Abbott	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Энзиматический метод с Р5Р в соответствии с референсным методом IFCC.	мкмоль/л
	<i>Ortho-Clinical Diagnostics</i> Vitros 4600, Vitros 5600 Vitros 5.1 (Fusion)	Ortho-CD	Эталонный метод IFCC (20) [Замечание H]	Ферментативный метод в соответствии с эталонным методом IFCC.	мкмоль/л

Таблица 2: Аналитические методы, использованные для дополнительных анализов FibroMax и NASH-FibroTest: АСТ, общий холестерин, триглицериды, глюкоза натощак

Параметр	Материал или Эталонный метод	Аналитический Метод	Единицы
АСТ	Эталонный метод IFCC (19) <i>[Замечание H]</i>	Энзиматический метод в соответствии с референсным методом IFCC. Энзиматический метод с P5P в соответствии с референсным методом IFCC для ARCHITECT с8000 и Alinity с. Модифицированный метод IFCC P5P для Atellica CH	мкмоль/л
ХОЛЕСТЕРОЛ	Колориметрический тест (27)	Standardised enzymatic method by enzymatic hydrolysis of cholesterol esters followed by a Trinder endpoint reaction	ммоль/л
ТРИГЛИЦЕРИДЫ	Колориметрический тест (27)	Стандартизированный энзиматический метод путем ферментативного гидролиза эфиров холестерина с последующей реакцией конечной точки Trinder	ммоль/л
БЫСТРАЯ ГЛЮКОЗА	УФ-тест (28)	Референсный метод определения гексокиназы	ммоль/л

Для этих параметров была проверена хорошая переносимость результатов на автоматических анализаторах, перечисленных в таблице 1.

В случае использования анализаторов, отличных от перечисленных в Таблице 1, пожалуйста, свяжитесь с BioPredictive (contact@biopredictive.com).

Для анализаторов, уже установленных в лабораториях, биолог должен проверить у производителя прослеживаемость результатов к референсной системе, которая должна соответствовать европейским директивам DIVD, введенным в конце 2003 года.

Если необходимо внести исправления в тесты программирования, проверьте уже сделанные исправления на используемых анализаторах у производителей.

Примечание А – O Dimension RXL, ARX и XPAND

Исследование 150 пациентов с хроническим гепатитом С подтвердило использование FibroTest на анализаторах линии DIMENSION. Альфа2макроглобулин недоступен на анализаторах DIMENSION. (свяжитесь с BioPredictive Ref#A)

Примечание В - О реагентах Dako Cytomation

Исследование на 146 пациентах подтвердило турбидиметрический анализ альфа2-макроглобулина с использованием реагентов Dako Cytomation на анализаторах Roche Diagnostics (11). Приблизительно 15% разница между нефелометрией (BN2) и турбидиметрией (анализаторы Roche) наблюдалась для анализа альфа2макроглобулина с использованием реагента Dako Cytomation. Для расчета FibroTest введение поправочного коэффициента для *Modular* и *Cobas Integra* необходимо для обеспечения совпадения результатов с результатами, полученными с помощью системы, используемой в качестве эталона (нефелометрия BN2).

Эти поправочные коэффициенты были установлены в очень строгих аналитических условиях и доступны в компании BioPredictive.

Биологи, желающие проводить анализ на альфа2-макроглобулин в рамках программы FibroTest на анализаторах Roche Diagnostics, должны соблюдать следующие рекомендации:

- Использование реагентов, калибраторов и контролей DakoCytomation.
- Соответствие адаптационной карте, предоставленной компанией "Рош Диагностика" для анализаторов Modular P и Cobas Integra.
- Для каждой партии анализов необходимо ввести два уровня контроля.
- Значения контролей должны обязательно находиться в пределах 5% от целевого значения, заявленного производителем.
- Применение поправочного коэффициента после валидации партии.

(связаться с BioPredictive Ref#B и C)

Примечание С- О компании Beckman Coulter

Для трех белков FibroTest-ActiTest (альфа2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин) были проведены различные исследования для сравнения результатов между нефелометром Image компании Beckman Coulter и нефелометрами BN2 и BN Prospec компании Siemens Healthcare Diagnostics (ранее Dade- Behring). Результаты этих исследований привели к модификации анализа на альфа2-макроглобулин (новая антисыворотка), чтобы получить результаты, сопоставимые с результатами лаборатории, валидивовавшей FibroTest. В настоящее время результаты определения аполипопротеина А1, полученные на анализаторе Image, требуют коррекции на коэффициент, установленный в ходе двух различных исследований. Тем не менее, эта проблема была решена в 2007 году согласно внутреннему исследованию (Beckman Coulter), показавшему хорошую переносимость результатов Image против результатов BN2 по аполипопротеину А1 и результатов LX против результатов Image по аполипопротеину А1; в результате поправочный коэффициент больше не используется. (свяжитесь с BioPredictive Ref#D)

Примечание D- О реагентах Diagam

Реагенты компании Diagam были оценены на анализаторах Modular (Roche Diagnostics) для турбидиметрического анализа белков FibroTest (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин,

аполипопротеин А1). Их применение теперь доступно для различных анализаторов с хорошими критериями точности, а результаты не требуют поправочного коэффициента. (свяжитесь с BioPredictive Ref#E)

Примечание E – Об анализаторах AU (Beckman Coulter, ранее Olympus)

Исследование 150 пациентов с хроническими заболеваниями печени подтвердило использование FibroTest, FibroMax, NASH-FibroTest на AU5800 и других анализаторах AU, использующих одни и те же реагенты и аналитические методы. Анализ на альфа2макроглобулин проводится с использованием реагентов Diagam. Анализ на аполипопротеин А1 проводится с использованием реагентов Diagam на анализаторах AU5800 и аналогичных (AU480 и AU680). (свяжитесь с BioPredictive Ref#D)

Примечание F - Об аполипопротеине А1 на Advia 1650

Для определения аполипопротеина А1 на Advia 1650 к результатам необходимо применить поправочный коэффициент. Этот поправочный коэффициент был установлен в очень строгих аналитических условиях и доступен в BioPredictive. (свяжитесь с BioPredictive Ref#A)

Примечание G - Об аполипопротеине А1 на анализаторе Optilite (Optimized Protein System)

Исследование переносимости подтвердило пригодность реагентов Alpha2-Macroglobulin и Haptoglobin (The Binding Site Group LTD) для использования FibroTest, FibroMax и NASH-FibroTest на анализаторе OPTILITE (Optimized Protein System). Аполипопротеин А1 в настоящее время не доступен на анализаторах OPTILITE; работа по переносу аполипопротеина А1 продолжается. (свяжитесь с BioPredictive Ref#F)

Примечание H – Об использовании пиридоксаль-5-фосфата (P-5-P) для анализа на АЛТ/АСТ

Для интерпретации ActiTest рекомендуется использовать референсный метод IFCC с P-5-P для определения АЛТ у пациентов с дефицитом витамина В6. (37-38)

Для интерпретации SteatoTest, SteatoTest 2, NashTest, NashTest 2, FibroMax и NASH-FibroTest у пациентов с дефицитом витамина В6 рекомендуется использовать референсный метод IFCC с P-5-P для анализа АЛТ и АСТ. (37-38)

C – ССЫЛКИ

1. Poynard T, Morra R, Ingiliz P, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Massard J, Benhamou Y, Ratziu V. Biomarkers of liver fibrosis. *Adv Clin Chem*. 2008;46:131-60. Review.
2. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32:22-39.
3. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrech D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40.
4. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, Delaporte G, Doutheau D, Klump T, Sala M, Thibaud D, Trepo E, Thabut D, Myers RP, Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol*. 2002;1:3.
5. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, Devers L, Hainque B, Mercadier A, Poynard T. Intralaboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:323-33.
6. Morra R, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Messous D, Ratziu V, Poynard T. FibroMax: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7:481-90. Review.
7. Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M, Massard J, Piton A, Bonyhay L, Ratziu V, Hainque B, Poynard T. Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest). *Comp Hepatol*. 2004;3:3.
8. Messous D, Munteanu M, Morra R, Piton A, Poynard T, Hainque B, Imbert-Bismut F. Time impact of serum storage temperature on stability of important liver enzymes and proteins, and on FibroTest-ActiTest results. *Clinica Chimica Acta*. 2005;335:400.
9. Rosenthal-Allieri MA, Peritore M, Tran A, Halfon P, Benzakena S, Bernada A. Analytical variability of the FibroTest proteins. *Clin Biochem* 2005;38:473-8.
10. Rosenthal-Allieri MA, Tran A, Halfon P, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Peritore ML, Poynard T, Bernard A. Optimal correlation between different instruments for FibroTest-ActiTest protein measurement in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31:815-21.
11. Piton A, Messous D, Imbert-Bismut F, Berges J, Munteanu M, Poynard T, Hainque B. Alpha2-macroglobulin immunoturbidimetric assays (DakoCytomation reagents) on Roche Diagnostic analyzers (Modular P, Cobas Integra). Application to FibroTest-ActiTest (FT-AT). *Ann Biol Clin*. 2005;63:385-95.
12. Imbert-Bismut F, Messous D, Raoult A, Poynard T, Bertrand JJ, Marie PA, Louis V, Audy C, Thouy JM, Hainque B, Piton A. Results transferability on RXL, ARX, X-Pand, BN2 (Dade Behring) and modular DP (Roche Diagnostics) analyzers: application to component assays of FibroTest and ActiTest. *Ann Biol Clin*. 2005;63:305-13.
13. Bienvenu J, Doche C, Later R, Manceaux J.C, Pontet E, Pressac M, Vassault A, Dumont G. Améliorations apportées par le matériau de référence CRM 470 dans la standardisation du dosage des protéines sériques. *Ann Bio Clin*. 1997;55:37-40.
14. Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J, Blaabjerg O, Blirup- Jensen S, Carlstrom A, Petersen PH, Johnson AM, Milford- Ward A, Ritchie RF, Svendsen PJ, Whicher J. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies for interim reference

- ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the commission of the European Communities. College of American Pathologists. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1996;34:517-20.
15. Albers J.J, Marcovina S.M, and H. Kennedy International Federation of Clinical Chemistry Standardization Project for Measurement of Apolipoproteins A1 and B. II Evaluation and Selection of Candidate Reference Materials. Clin Chem. 1992;38:658-62.
 16. Myara A, Ferard G, Guéchet J, Imbert-Bismut F, Lasnier E, Piton A, Voitot H, Dhumeaux D. Calibration to achieve standardization in enzymology, example of ALT. Clin Chem Lab Med. 2001;39, Special Supplement pp S1-S448.
 17. Groupe de Travail SFBC (Lessinger J.M, Doffoel S, Ferard G, Grafmeyer D, Schiele F, Vassault A, Vialle A) -Assurance de Qualité en Enzymologie Clinique- et Hépatites-(Myara A, Guéchet J, Imbert-Bismut F, Lasnier E, Piton A, Voitot H). Le calibrage en enzymologie clinique : principe, conditions d'application et résultats. Ann Biol Clin. 2002;60:281-6.
 18. Ferard G, Piton A, Messous D, Imbert-Bismut F, Frairi A, Poynard T, Lessinger JM. Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyltransferase (GGT) results: application to FibroTest and ActiTest scores. Clin Chem Lab Med. 2006; 44: 400-6.
 19. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TP, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schiele F, Schimmel HG, Weidemann G, Siekmann L; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase. Clin Chem Lab Med. 2002;40:734-8.
 20. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TP, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schiele F, Schimmel HG, Weidemann G, Siekmann L; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. Clin Chem Lab Med. 2002;40:718-724.
 21. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T, Kessner A, Klauke R, Kristiansen N, Lessinger JM, Linsinger TP, Misaki H, Panteghini M, Pauwels J, Schiele F, Schimmel HG, Weidemann G, Siekmann L; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. Clin Chem Lab Med. 2002;40:725-731.
 22. Féraud G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, Hainque B, Glasser N, Lessinger JM. Influence of pyridoxal phosphate in measuring aminotransferases activities in patients with viral hepatitis. Ann Biol Clin. 2004;62:717-20. French.
 23. Jendrassik Grof. Vereinfachte Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. Biochem Z. 1938;297:8189.
 24. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with photoelectric colorimeter J Biol Chem. 1937;19:984-93.

25. Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E. Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum. *Scand J Clin Lab Invest.* 1972;29,supp 26, Abstract 11-12.
26. Doumas BT, Perry BW, Sasse EA, Straumfjord JV Jr. Standardization in bilirubin assays: evaluation of selected methods and stability of bilirubin solutions. *Clin Chem.* 1973;19:984-93.
27. Trinder P. *Ann Clin Biochem.* 1969;6:24.
28. Peterson JL and Young DS. *Anal Biochemistry.* 1958;23:301.
29. Thierry Poynard, Mona Munteanu, Olivier Deckmyn, Yen Ngo, Fabienne Drane, Djamila Messous, Jean Marie Castille, Chantal Housset, Vlad Ratziu, Françoise Imbert-Bismut. Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:39.
30. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449-57.
31. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem.* 2004;50:1344-55.
32. Costa JM, Telehin D, Munteanu M, Kobryn T, Ngo Y, Thibault V, Joseph M, Ratziu V, Benhamou Y, Koz'ko V, Dubins'ka G, Poveda JD, Poynard T. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:204-13.
33. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, France J, Trifan A, Lenaour G, Vaillant JC, Ratziu V, Charlotte F; Fibrosis-TAGS group. Performances of Elasto-FibroTest(®), a combination between FibroTest(®) and liver stiffness measurements for assessing the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:455-63.
34. Deckmyn O. BioPredictive 2010. SteatoScreen internal evaluation.
35. Poynard T, Peta V, Munteanu M, Charlotte F, Ngo Y, Ngo A, Perazzo H, Deckmyn O, Pais R, Mathurin P, Myers R, Loomba R, Ratziu V; FLIP consortium, the FibroFrance-CPAM group, the FibroFrance-Obese group, and the Selonsertib group. The diagnostic performance of a simplified blood test (SteatoTest-2) for the prediction of liver steatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:393-402.
36. Poynard T, Munteanu M, Charlotte F, Perazzo H, Ngo Y, Deckmyn O, Pais R, Merrouche W, de Ledinghen V, Mathurin P, Ratziu V; FLIP Consortium, the FibroFrance-CPAM Group, the FibroFrance-Obese Group. Diagnostic performance of a new noninvasive test for nonalcoholic steatohepatitis using a simplified histological reference. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:569-77.
37. Gossens K, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Trueness and comparability assessment of widely used assays for 5 common enzymes and 3 electrolytes. *Clin Chim Acta.* 2015;442:44-5.
38. Infusino I, Frusciante E, Braga F, Panteghini M. Progress and impact of enzyme measurement standardization. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:334-40.
39. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Imbertbismuth F, Lebray P, Pol S. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation.* 2005;80:1550-5.
40. Alric L, Kamar N, Bonnet D, Danjoux M, Abravanel F, Lauwers-Cances V, Rostaing L. Comparison of liver stiffness, fibrotest and liver biopsy for assessment of liver fibrosis in kidney-transplant patients with chronic viral hepatitis. *Transpl Int.* 2009;22:568-73.
41. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T; LIDO Study Group. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128:1898-906.

D – Меры предосторожности при использовании

Принимая во внимание различные факторы риска ложноположительных и ложноотрицательных результатов (29), пользователи тестов должны знать о следующих мерах предосторожности.

- Следуйте аналитическим рекомендациям по использованию анализатора и реагентов.
- Отложите проведение теста в переходных ситуациях, которые могут изменить компоненты FibroTest, например:
 - Острый гемолиз (малярийная атака; лекарства, вызывающие гемолиз, такие как рибавирин, азатиоприн), которые могут снизить гаптоглобин и повысить неконъюгированный билирубин.
 - Острый гепатит, вызванный лекарственными препаратами, вирусами (суперинфекция HAV, HBV, EBV) или аутоиммунными заболеваниями. Массивный печеночный некроз приводит к значительному повышению трансаминаз и общего билирубина.
 - Острое воспаление, как при сопутствующей бактериальной или острой вирусной инфекции: бронхолегочная инфекция или инфекция мочевыводящих путей. Большое повышение гаптоглобина может привести к ложноотрицательным результатам
 - Внепеченочный холестаз, например, желчные камни.
- Для интерпретации результатов при хронических состояниях, при которых компоненты теста могут быть изменены, следует обратиться за советом к специалисту по заболеваниям печени, например:
 - Хронический гемолиз, особенно у пациентов с протезом сердечного клапана
 - Синдром Жильбера
 - Ингибиторы протеазы, используемые при лечении ВИЧ, которые могут повышать неконъюгированный билирубин (Indinavir, Atazanavir) или ГГТ и АЛТ (Ritonavir).
- Интерпретация FibroTest была подтверждена у пациентов с почечной трансплантацией и почечной недостаточностью или на диализе (39, 40).
- Как правило, изолированные экстремальные значения одного из шести компонентов должны сигнализировать об осторожности при интерпретации результатов, особенно в следующих случаях:
 - Гаптоглобин менее 0,12 г/л, при котором необходимо исключить гемолиз или ангаптоглобинемию (чаще встречается у пациентов из стран южнее Сахары).
 - Гаптоглобин более 3,2 г/л, при котором необходимо исключить острое воспаление.
 - Трансаминазы более 622 МЕ/л, при которых необходимо исключить острый гепатит.
 - Билирубин более 30 микромоляр/л, а ГГТ менее 50 МЕ/л, при которых следует подозревать синдром Жильбера.
 - Альфа2-макроглобулин более 5,9 г/л.

В случае расхождения результатов биопсии и одного из тестов BioPredictive следует обратиться к специалисту по заболеваниям печени. Причины этих расхождений могут быть связаны с недостатками одного из тестов BioPredictive, как указывалось ранее, или с недостатками биопсии печени. Биопсия печени, даже при оптимальных условиях (один фрагмент длиной более 15 мм с не менее чем пятью портальными трактами), **ограничена ошибкой выборки и неоднородным распределением поражений печени. Исследование, включающее большую хирургическую биопсию в качестве эталона, показало, что частота расхождений при определении наличия фиброза печени составляет 35%. (30) Между двумя биопсиями, сделанными у одного и того же пациента в один и тот же день, наблюдалось расхождение в 41% по крайней мере одной стадии фиброза. (41) Несоответствие по крайней мере двух стадий или двух степеней активности между Фибротестом и биопсией печени наблюдалось в 29% случаев. (29) В 2,4% случаев причина этих расхождений была связана с FibroTest, в 18% случаев - с биопсией печени, а в остальных 8,2% случаев причина не была установлена.**

Е – Связаться с нами

Пожалуйста, свяжитесь с нами для получения дополнительной информации:

Сайт <https://www.biopredictive.com>

Электронная почта contact@biopredictive.com or experts@biopredictive.com

Библиография <http://library.biopredictive.com>

Тел +33 1 84 79 23 90

Факс +33 1 84 79 03 07

Почтовый адрес 218 Boulevard Saint Germain
75007 PARIS
FRANCE