

Лабораторный скрининг

БУ Ханты-Мансийского автономного Округа-Югры
«Окружная клиническая больница»
г. Ханты-Мансийск 2019

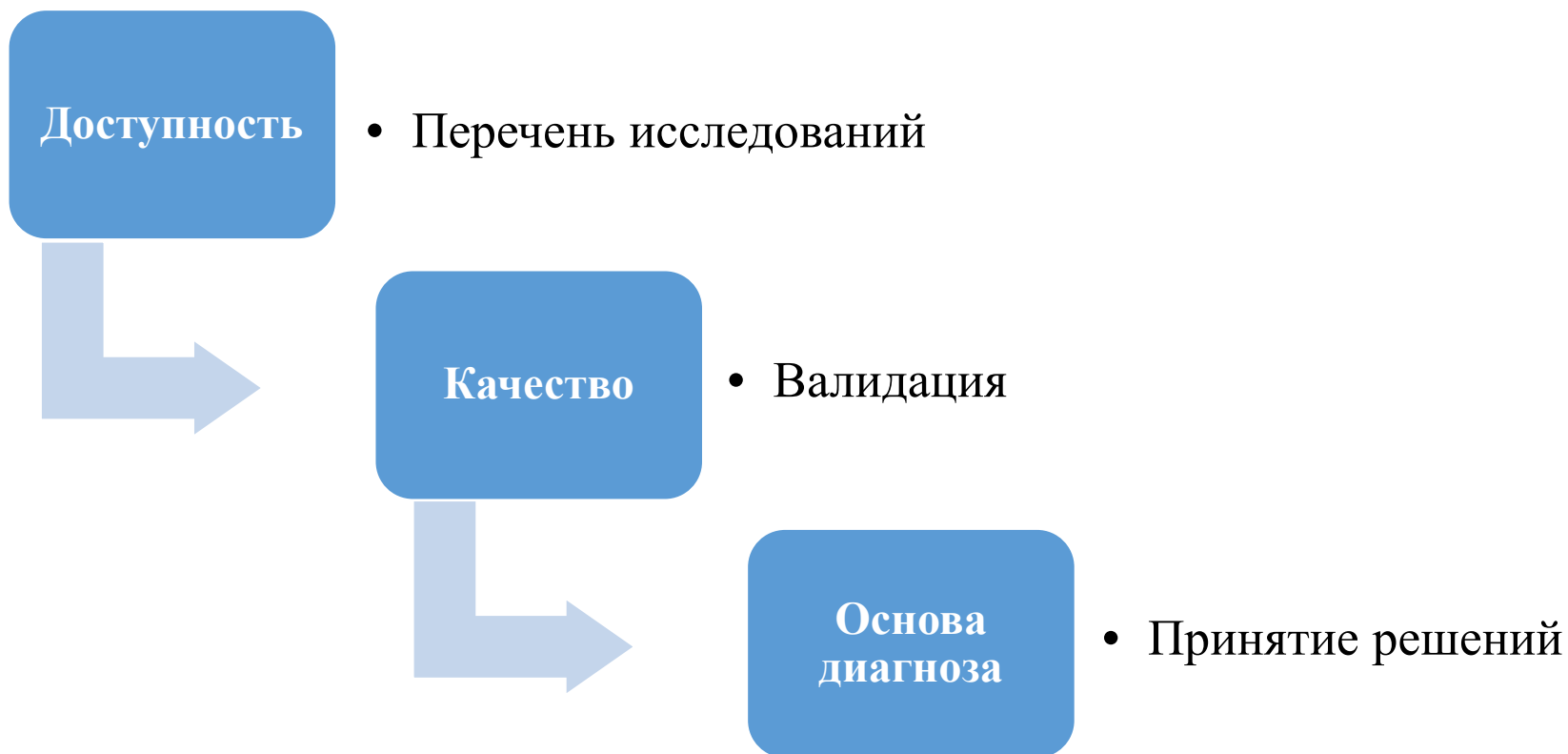


— Но это факт?
— Нет, это не факт.
— Это не факт?!

— Нет, это не факт. Это гораздо больше, чем факт. Так оно и было на самом деле.

Лабораторная информация?

...От выполнения рутинных исследований к решению диагностических задач...



Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»

...совершенствование профилактики и раннего выявления злокачественных новообразований, повышение эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований, в том числе с применением эффективных методов диагностики злокачественных новообразований...





Скрининг КРР



**Эндоскопические
методы**

**Фекальные тесты
на
скрытую кровь**

Исследование кала на скрытую кровь (FOBТ-тест):

1. гваяковая проба - требует диеты; положительна при кровопотере более 30-50 мл: низкая специфичность и чувствительность (менее 30% для КРР)

2. реакция Грегерсена (бензидиновая проба) - требует диеты; положительна при кровопотере более 2-5 мл

3. иммунохимический тест – не требует подготовки, высокая чувствительность (более 70%) и специфичность (85%).

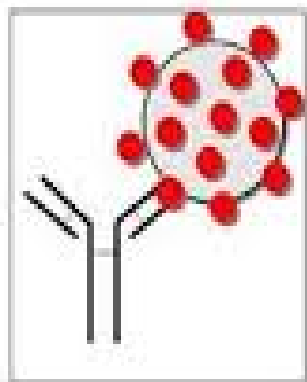
Достоверность???

26-40%.

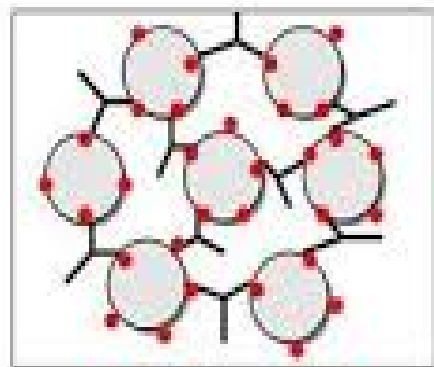
Иммунохимический - was ist das?

Схема взаимодействия антигена с антителами

Специфическая фаза



Неспецифическая фаза



● - антиген;

Y - антитела.

Классификация основных иммунохимических методов

Иммунохимический метод	Способ детекции
<ul style="list-style-type: none">• Радиоиммунный• Иммуноферментный• Поляризационный флюороиммуноанализ• Иммунохроматографический• Металлоиммуноанализ• Рефрактометрический	<ul style="list-style-type: none">• Радиоактивность• Ферментативная активность• Интенсивность флуоресцентной поляризации• Образование окрашенного комплекса в тест-зоне• Атомные спектры поглощения• Преломление света

Ответ кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ 2018 г.

Министерство здравоохранения

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ**

Кафедра клинической лабораторной диагностики

2-й Ботанинский пр., 5, корпус 17
Тел: (495) 9458222, факс: (495) 9458400

125424 Москва, а/я 32 (кафедра КЛД)
E-mail: kafedra-kdl@list.ru www.labdiag.ru

« 4 » апреля 2018 г.

№

Кому: Всем заинтересованным лицам

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО


Уважаемые коллеги!


На Ваш запрос относительно метода определения скрытой крови в кале, изложенном в пункте 12 раздела 13 приложения «Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» к приказу № 869Н от 26 октября 2017 года «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», сообщая следующее:

Рекомендованным методом определения скрытой крови в кале является метод иммунохимический. В настоящее время на рынке реагентов представлены наборы H&R FOB (Экспресс-тест для выявления скрытой крови в кале), производства VegaI Farmaceutica S.L., Испания, и H&R FOB-TRANSFERRIN (Экспресс-тест для выявления скрытой крови в кале), производства VegaI Farmaceutica S.L., Испания, которые предназначены для бесприборного качественного экспресс-определения гемоглобина (набор H&R FOB) и гемоглобина и трансферрина (набор H&R FOB-TRANSFERRIN) в образцах кала иммунохроматографическим методом с целью обнаружения желудочно-кишечного кровотечения. Иммунохроматографические тесты относятся к иммунохимическим методам исследования, поскольку в основе теста лежит принцип высоко специфического взаимодействия антигенов и антител с образованием иммунных комплексов. Иммунохроматографический тест представляет собой иммунологическую полоску, состоящую из комбинации моноклональных антиген и пористых материалов. В зоне тестовой линии на мембране закреплены специфические антитела против искомого антигена. Анализируемый образец абсорбируется поглощающим участком теста. При наличии в образце искомого антигена, он связывается с нанесенным на полоску конъюгатом моноклональных антител, связанных с цветными частицами. Образовавшийся комплекс движется по пористым материалам за счет капиллярных сил и в тестовой зоне взаимодействует с моноклональными детектирующими антителами. Таким образом, наборы H&R FOB и H&R FOB-TRANSFERRIN, производства VegaI Farmaceutica S.L., Испания, являются наборами реагентов для тестирования иммунохимическим методом.

Заведующий кафедрой
доктор мед. наук, профессор

доцент кафедры, к.м.н.


В.В. Долгов


Н.Г. Ракова

Иммунохроматографическое исследование кала в
тарифном соглашении системы обязательного медицинского страхования

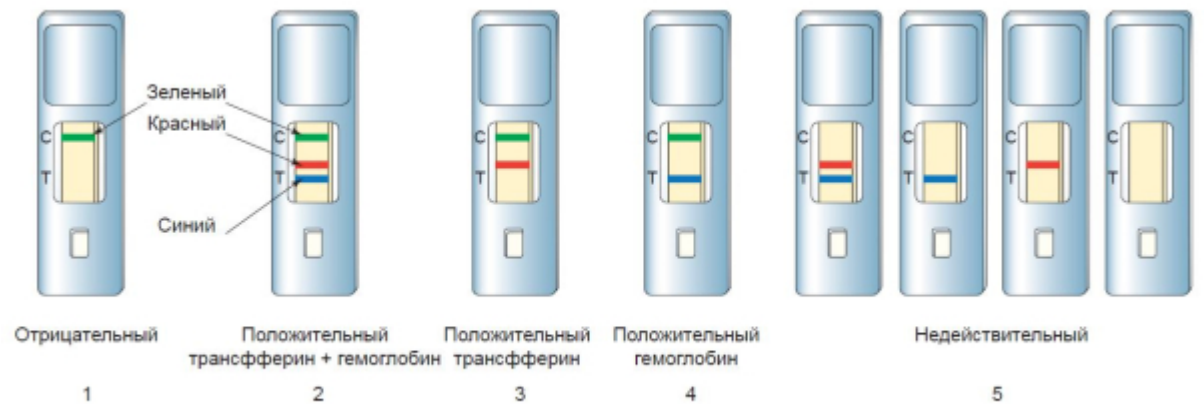
«Экспресс-исследование кала на скрытую кровь
иммунохроматографическим методом»

A09.19.001.001 (иммунологические исследования, уровень затрат 1, L5.1)

59 - 263 руб. стоимость расходного материала – **339,48** руб. стоимость в ТС

По тарифам медицинских услуг, применяемых при проведении I-го этапа диспансеризации
взрослого населения в соответствии с Приказом МЗ РФ от 13.03.2019 г. № 124н - **678,96**

Гемоглобин и трансферрин (FOB-Transferrin)



Отрицательный

Положительный трансферрин + гемоглобин

Положительный трансферрин

Положительный гемоглобин

Недействительный

1

2

3

4

5

Рис. 3.

Выполненные исследования 2014-2019 гг.

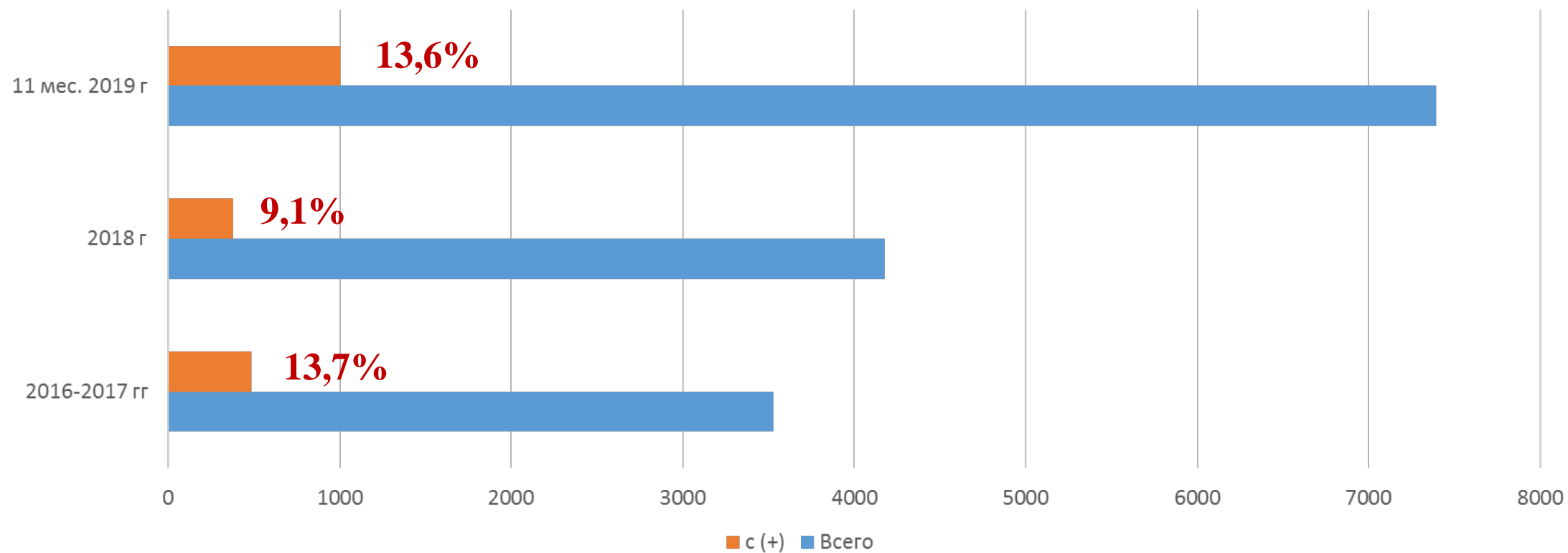


Результаты 2018-2019 гг.

	Всего:	С (+) результатом:	%
Выполнено исследований	11 570	1 383	12,0
- из них пациентов	10 267	1 338	13,0
- из них у лиц старше 49 лет	8 011	1 082	13,5

Результаты ФИТ 2016-2019 гг:

Исследование кала на скрытую кровь



№ ИБ	Ф.И.О.	Дата рождения	Возраст	Адрес	ФИО врача, назначившего обследование	Дата назначения обследования	Дата обследования (Кал на Нб, Тф)	Нб	Тф	Дата исследования на Колоноскопию	Диагноз при ФСК	МКБ 10	Дата патогистологического исследования
			54				26.03.2018 12:08	-	-		()	J06.8	
			60				20.03.2018 11:20	-	-	30.03.2018 10:33	(K63.5) Полип ободочной кишки	I10	
			65				23.03.2018 11:09	+	-	10.04.2018 11:06	(E11.5) С нарушениями периферического кровообращения	I11.9	16.04.2018 11:06

Результаты ФКС 11 мес. 2019 г:

ФКС	Аденомы	ЗНО	Без патологии
908	183	18	428
%	20,1?	2,0	47,1
По данным литературы	$\leq 25\%$	2-5%	30-50%

частота выявления
аденом (ADR)???

...МИССИЯ НЕВЫПОЛНИМА...





Результаты ФКС при (+) ФИТ 11 мес. 2019 г:

ФКС	Аденомы	ЗНО	Без патологии
461	120	13	187
%	26,0	2,8	40,6
По данным литературы	$\leq 25\%$	2-5%	30-50%

- Лёлик, но это же неэстетично!
- Зато дёшево, надёжно и практично!



Результаты ФКС при (-) ФИТ 11 мес. 2019 г:

ФКС	Аденомы	ЗНО	Без патологии
447	63	5	241
%	14,1	1,1	53,9
По данным литературы	$\leq 25\%$	2-5%	30-50%

Причины «ложноотрицательных» результатов:

1. Течение заболевания
2. Локализация и размер образования
3. Неравномерное распределение крови в пробе
4. Отсутствие свободного гемоглобина
5. Преаналитические факторы

У трети пациентов результаты могут быть отрицательными при единичном тесте на скрытую кровь в кале.

Пациент, 73 года: «урчание в животе»

Гемоглобин + трансферрин (скрытая кровь) иммунохимическим методом

Наименование:	Результат:
Гемоглобин	-
Трансферрин	-
Интерпретация	норма

22.10.2018

Наименование:	Результат:
Гемоглобин	-
Трансферрин	-
Интерпретация	норма

25.06.2019

Наименование:	Результат:
Гемоглобин	-
Трансферрин	-
Интерпретация	норма

16.09.2019

ФКС от 14.01.2019:

Заболевание нисходящей ободочной кишки.
Полип сигмовидной кишки

ПГИ от 16.01.2019:

Высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки

Основной диагноз от 20.02.2019:

Рак нисходящего отдела ободочной кишки T3N1aM0 IIIВ стадия

Оперативное лечение от 01.02.2019: Гемиколэктомия слева

ФКС от 10.10.2019:

Состояние после оперативного лечения. Полипы толстой кишки.
Дивертикулы толстой кишки

ПГИ от 16.10.2019:

Тубулярная аденома толстой кишки с очаговой дисплазией эпителия тяжелой степени

Комбинированный тест 2019 г.

	НьТ (+)	Нь(+)	Т(+)
ФКС	138	89	239
аденома	46	31	43
ЗНО	8	2	3
%	39,1	37,1	19,2

38,3 !!!



Комбинированный тест у лиц старше 49 лет

	НьТ (+)	Нь(+)	Т(+)
ФКС	116	80	200
аденома	43	29	39
ЗНО	8	2	3
%	44,0	38,3	21,0

41,6 !!!

Критерий отбора пациентов на ФКС

Данные в группе с (+) результатом:

	Количественный двухдневный тест 2016-17 гг.	Качественный ИХА 2018 г.	Качественный ИХА 11 мес. 2019 г.
ФКС	187	210	461
аденома	46	48	120
ЗНО	4	14	13
%	26,7	29,5	28,9

"Если не видно разницы, зачем платить больше?" (с)

«Воспроизводимость»?

...близость результатов измерения одной и той же величины, полученных в разных местах, разными средствами, разными операторами, в разное время, но приведенных к одним и тем же условиям...

Одинаковый результат при повторных исследованиях в течение года у 235 из 294 пациентов (79%)

Пациентка, 67 лет

Наименование:	Результат:
Гемоглобин	+
Трансферрин	+

15.03.19

Наименование:	Результат:
Гемоглобин	-
Трансферрин	+

13.06.19

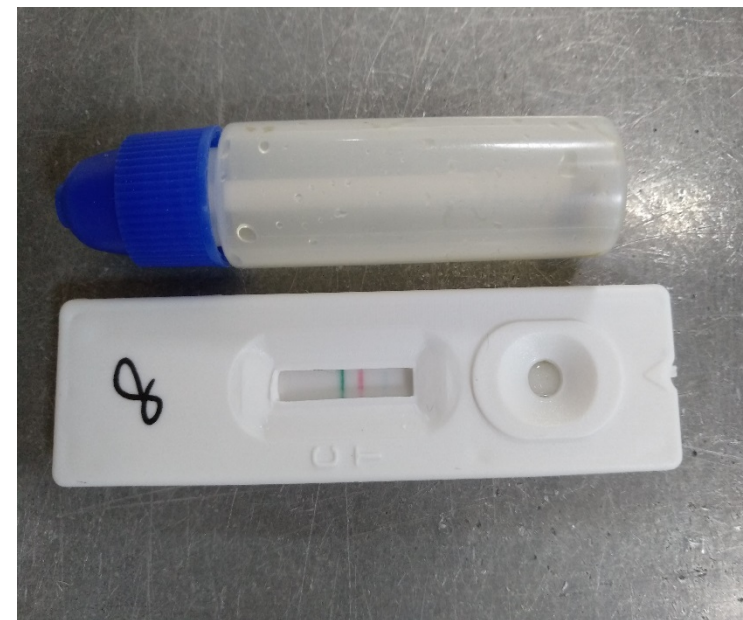
ФКС от 01.04.2019: Проктосигмоидит. Дивертикул сигмовидной кишки.

ФКС от 18.06.19: Гиперпластические полипы.

ПГИ от 25.06.19: Гиперпластический полип толстой кишки с поверхностным очагом аденоматоза

Достоинства ИХА:

1. Чувствительность не менее 70 %.
2. Не требует дополнительной аппаратуры.
3. Простой в использовании.
4. Доступен для использования в ЛПУ любого уровня.
5. Относительно низкая стоимость.



ДЕШЕВО, ДОСТУПНО, РАБОТАЕТ

- **основные расходы: реагенты для анализа и трудозатраты**
- **ограничения метода - осмотр ТК не проводится**

«Клиническая» чувствительность?

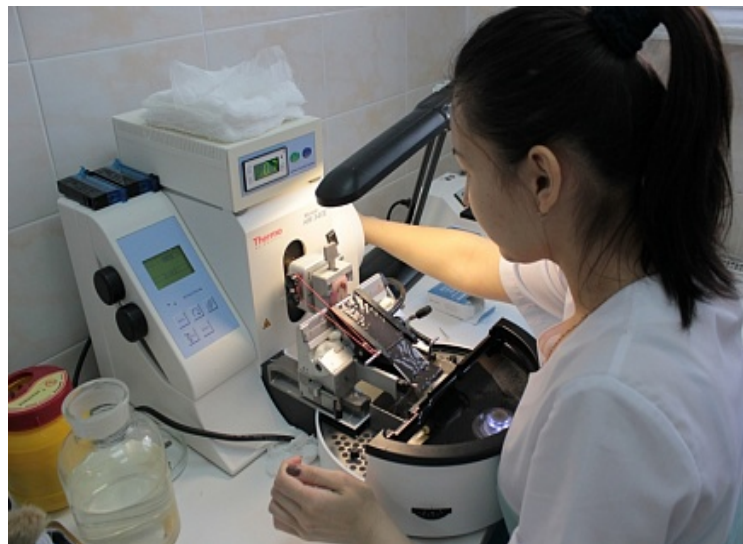
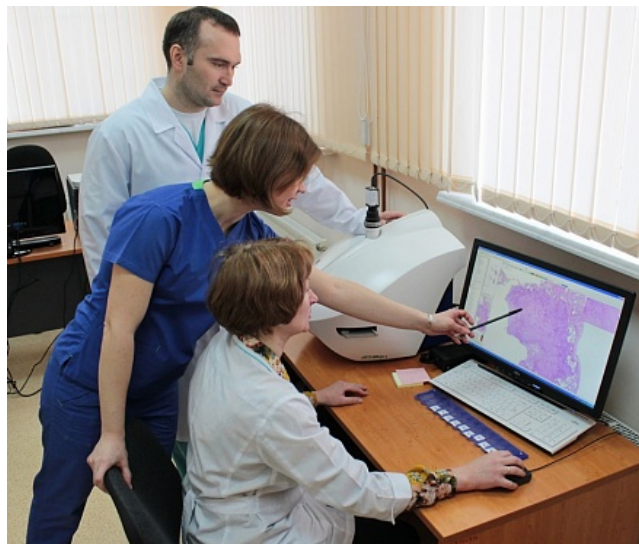


$$1) Sp = \frac{TN}{D} \times 100\%$$

где TN – истинно отрицательные случаи;
 D – здоровые пациенты.

$$2) Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

где TN – количество истинно отрицательных результатов;
 FP – количество ложноположительных результатов.



723 ФКС
67,8%

Выводы:

1. Иммунохроматографический тест может быть рекомендован для массового обследования населения в амбулаторно-поликлинических учреждениях на I этапе скрининга КРР.
2. По результатам 2016-2019 гг. количественный иммунохимический тест не имеет доказанного преимущества перед качественным ИХА.
3. В целях своевременной диагностики рекомендовать КДЛ регулярно формировать реестр лиц с (+) результатом на скрытую кровь.
4. Пациенты с положительным результатом на скрытую кровь должны иметь приоритет при направлении на ФКС.



- Ох, боярыня — красотою лепа! Червлёна губами, бровьми союзна...
М-м-м... Чего ж тебе ещё надо, собака?...

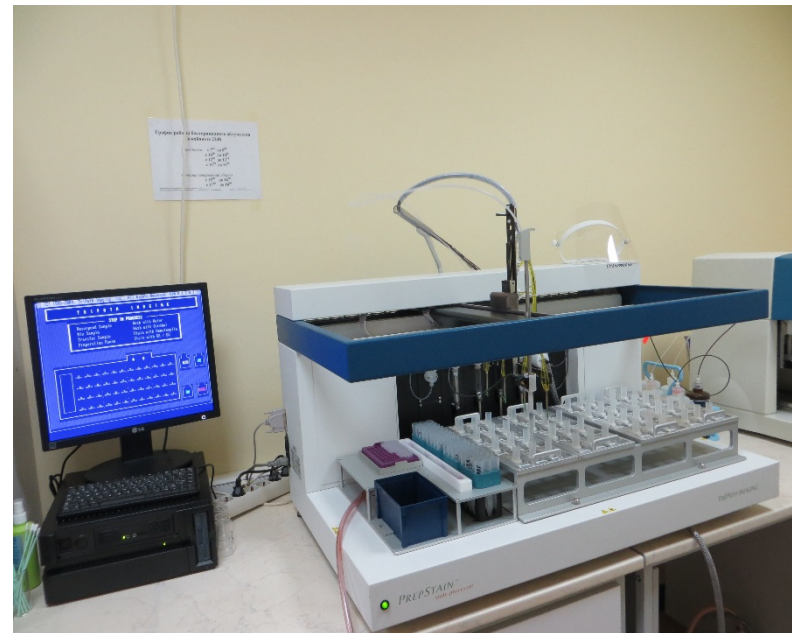
Взятие материала



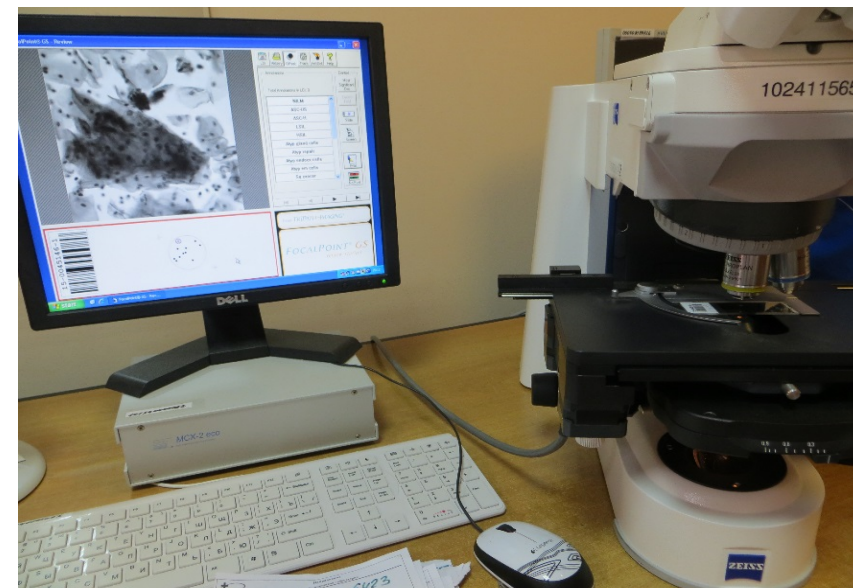
Пробоподготовка материала



Стандартизированный автоматический метод окраски по Папаниколау

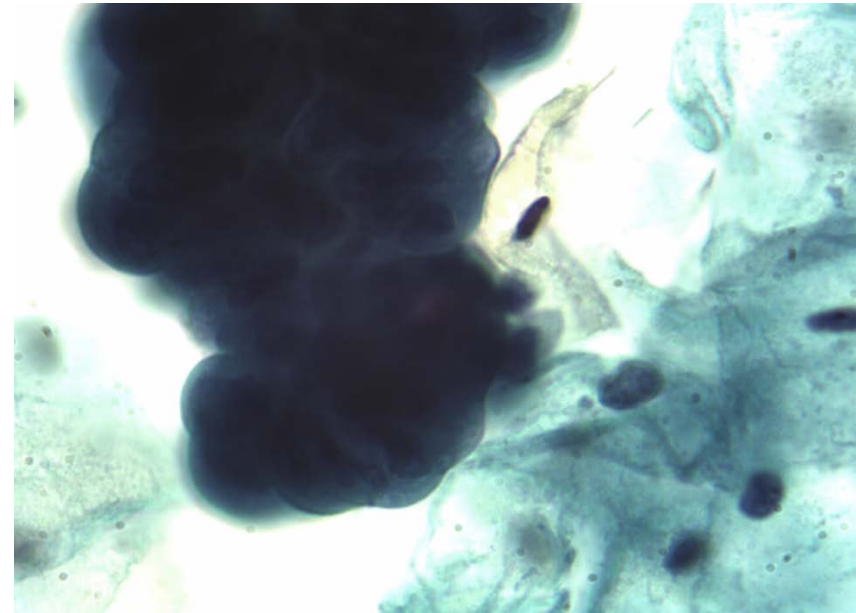
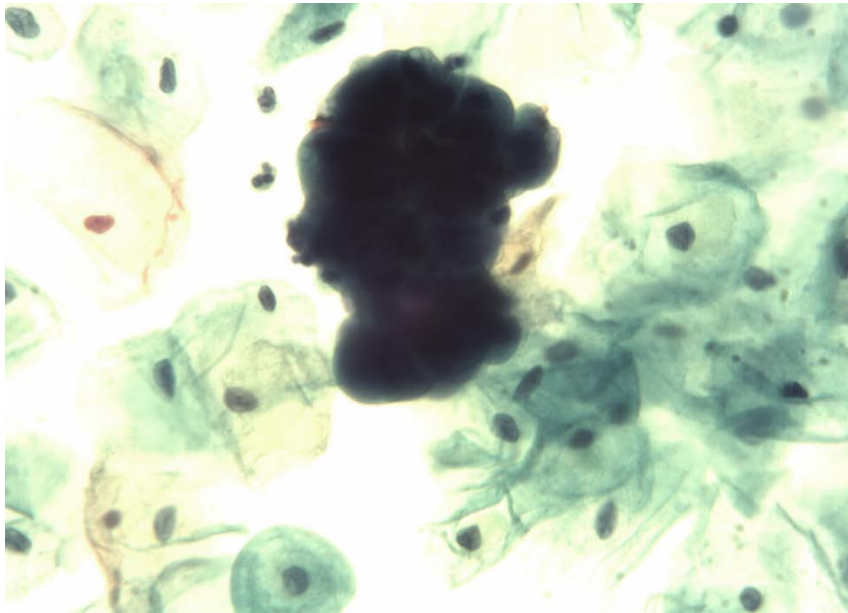


Система автоматического скрининга



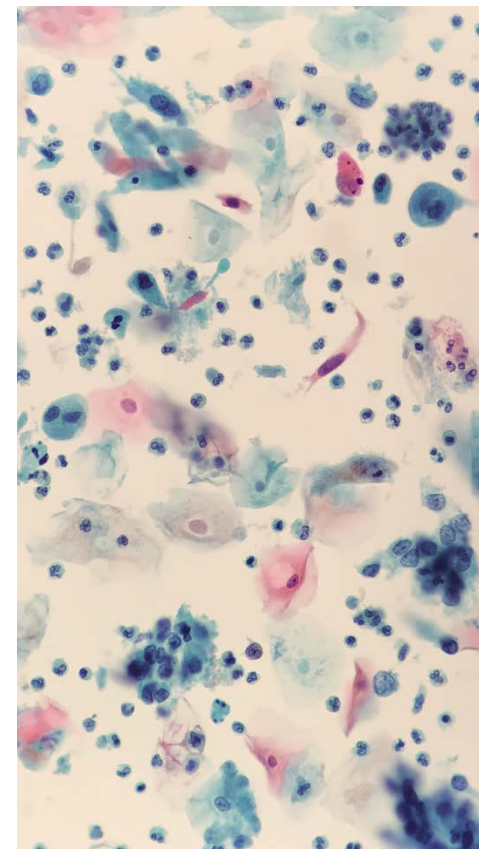
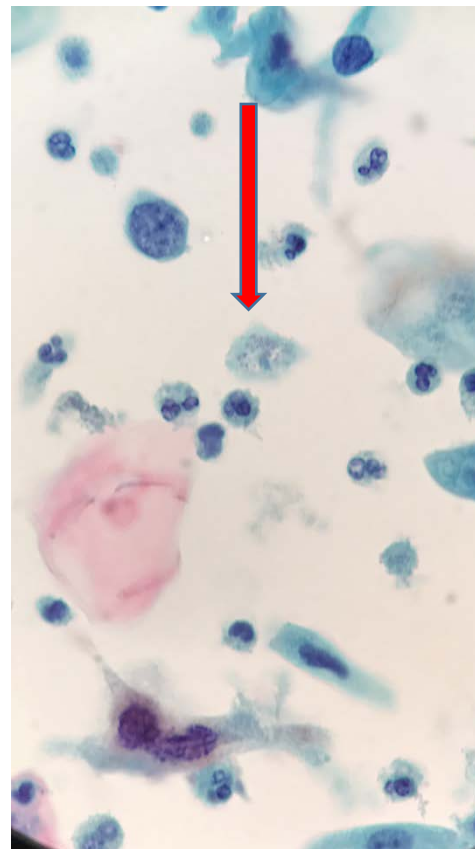
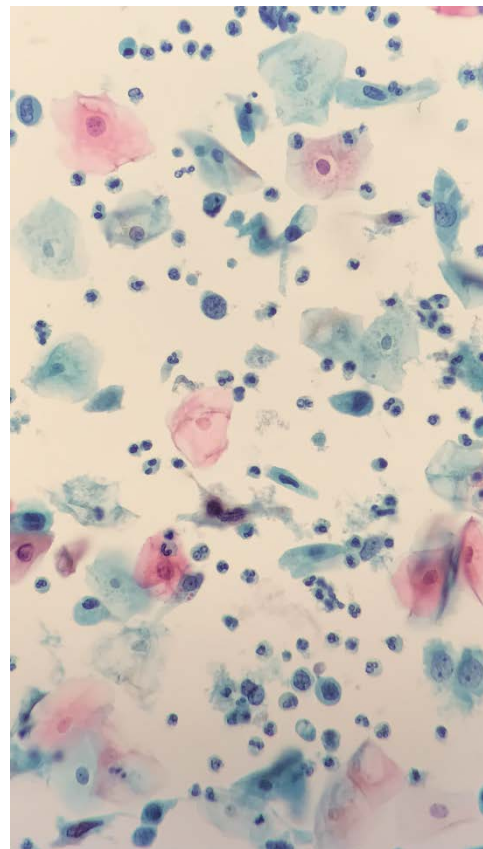
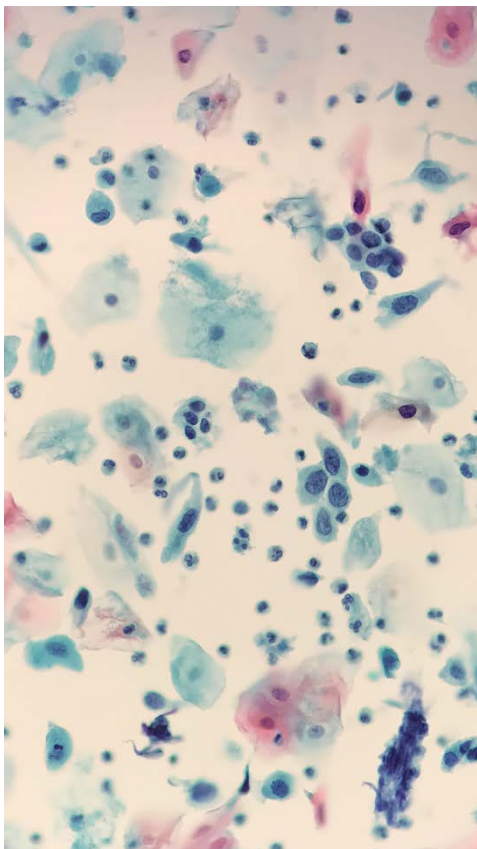
Ж., 38 лет (п\о): препарат с культи влагалища (папиллярная цистаденокарцинома яичника – хир.лечение в 2013 г.)

ЦИ: метастаз аденокарциномы.



ГИ: метастаз папиллярной аденокарциномы

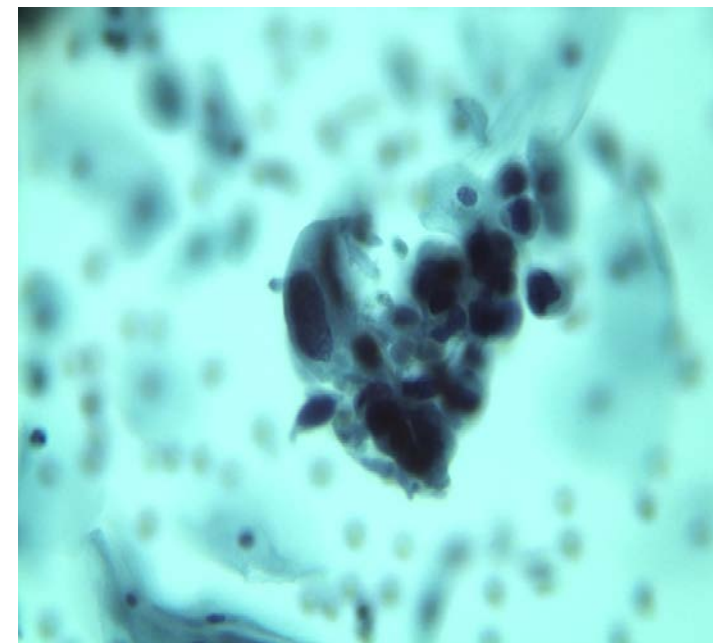
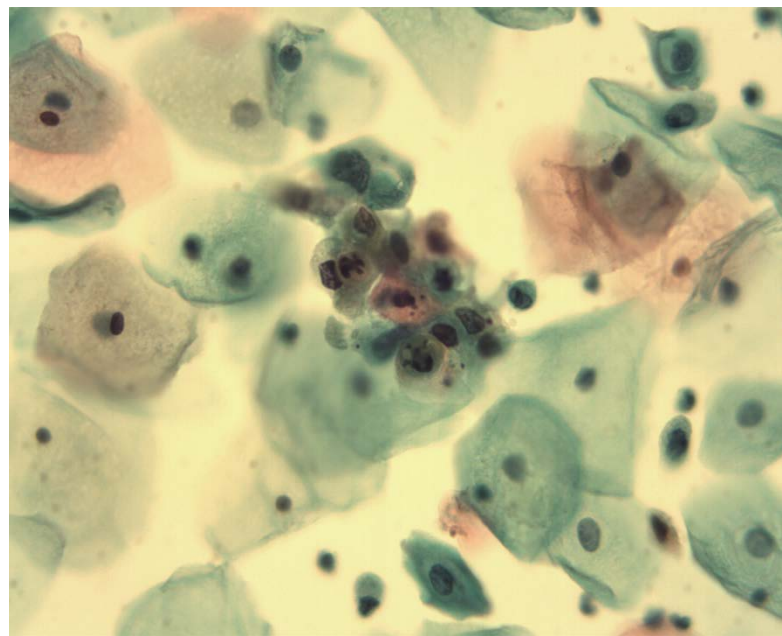
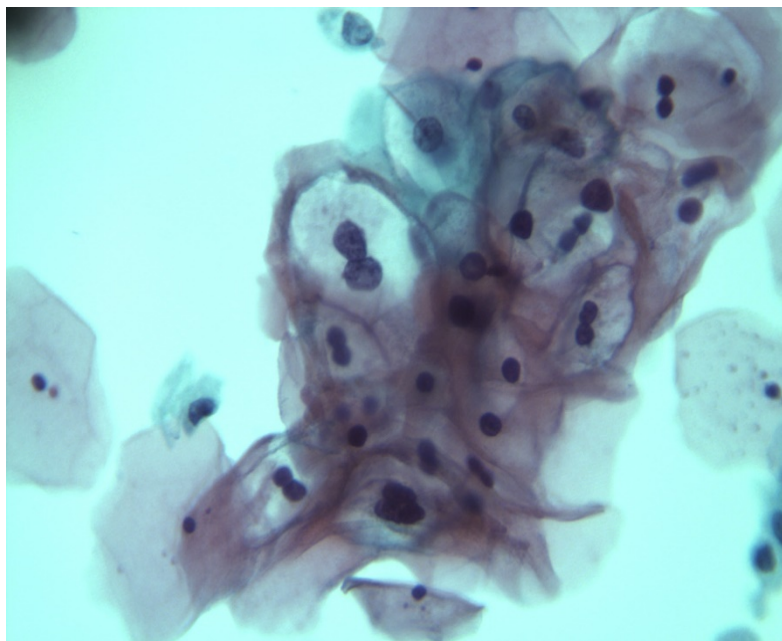
Ж. 56 лет, CIN III\CIS, трихомониаз





с 2013 года

- выполнено 43 518 исследований
- обследовано 30 682 женщин



Результаты цитологического скрининга 2016-19 гг

	2016		2017		2018		11 мес. 2019	
Всего исследований	6 656		6 432		4 177		7 278	
Выявлено патологических изменений*	297	4,5	419	6,5	275	6,6	327	4,5
- из них								
HSIL	53	0,80	79	1,23	48	1,15	22	0,30
CIN III\CIS	12	0,18	41	0,64	19	0,45	20	0,27
инвазивный РШМ	15	0,23	12	0,19	8	0,19	10	0,14
по городу	13	0,20	10	0,16	3	0,07	5	0,07

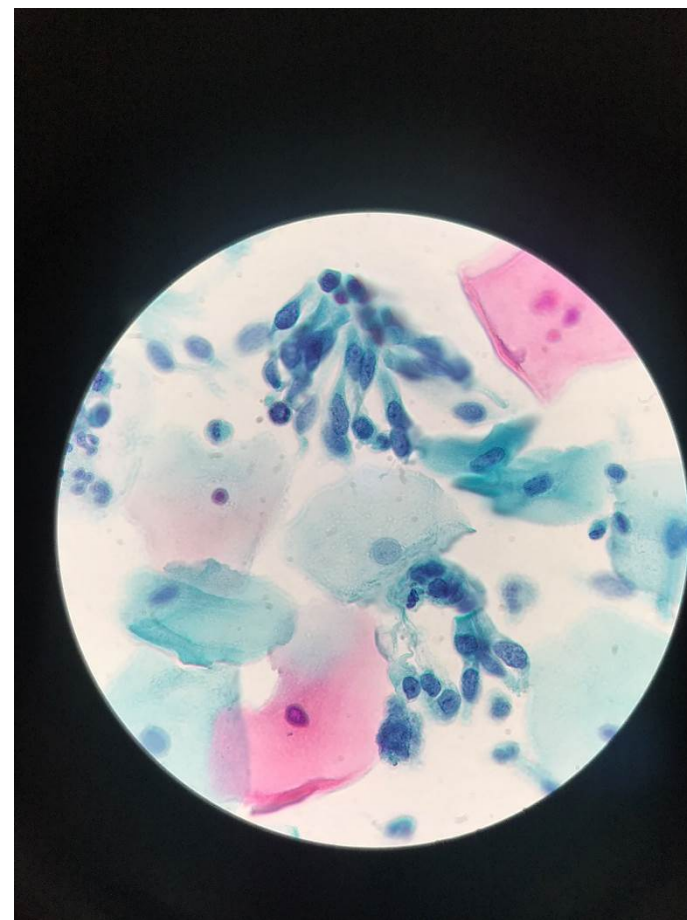
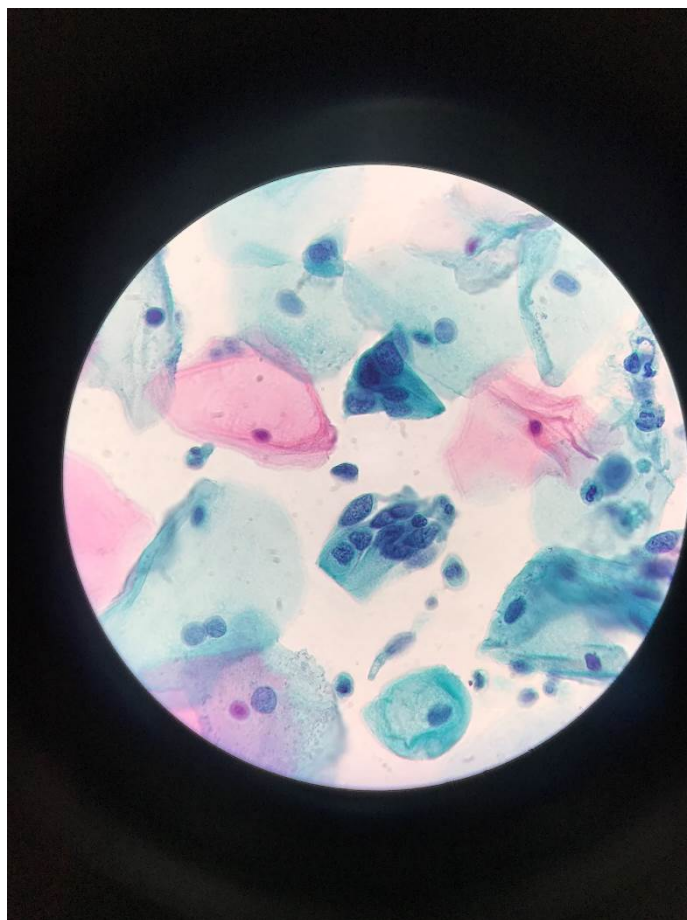
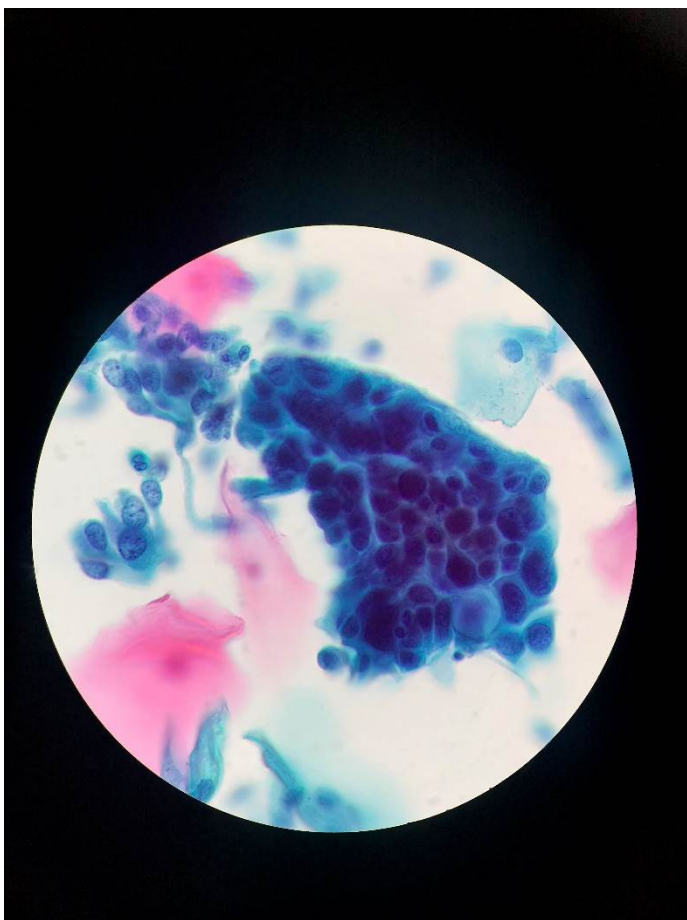
*по данным литературы при рутинном цитологическом исследовании показатель составляет от 4 до 7%.

Результаты цитологического скрининга 2016-2018 гг.

1. При стабильном показателе выявленных патологических изменений наблюдается перераспределение в пользу LSIL.
2. Отмечается снижение HSIL и РШМ вследствие организации системы повторных регулярных обследований женщин каждые 3 года.
3. Остается стабильным показатель карциномы *in situ*.
4. Отмечается уменьшение количества случаев инвазивного РШМ для жительниц Ханты-Мансийска.



Ж. 46 лет, аденокарцинома in situ



Доступность + охват: старше 30 > 83,9%

Возраст	Абс. число женщин	Из них обследовано	Охват скрининга %
20-24	4 836	1 525	31,5
25-29	5 612	3 480	62,0
30-34	5 652	4 978	88,1
35-39	4 827	4 370	90,5
40-44	4 112	3 528	85,8
45-49	2 955	2 512	85,0
50-54	2 720	1 993	73,3
55-59	3 014	2 161	71,7
60-64	2 265	1 898	83,8
Всего:	35 993	26 445	73,5 %

Контроль качества

1. Внутрилабораторный – повторный тотальный пересмотр препаратов под малым увеличением.
2. Сопоставление цитологических и патоморфологических заключений.
3. Федеральная система контроля качества лабораторный исследований – виртуальные препараты и цифровые фотографии.



Сопоставление цитологических и патоморфологических заключений 2018 г.

ЦИ HSIL + PШМ	ПГИ	Подтверждено	«Ложно- положительный» *	Ложно- отрицательный	н\и
78	61	41	14	1	5
%	78,2	67,2	23,0	1,6	8,2

* 2 препарата – внешняя экспертиза
4 пациентки – HPV (+)

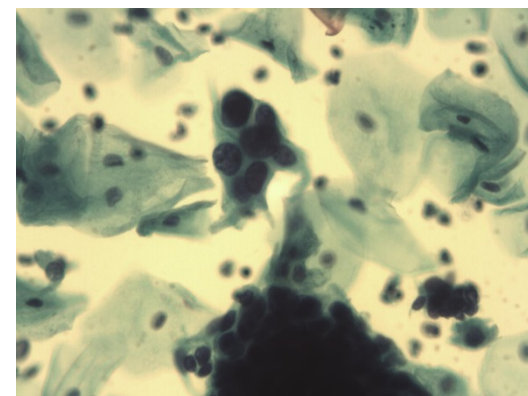
По результатам 2018 г. чувствительность метода для жидкостной цитологии составила **97,6 %**.

Объективные причины гипо- и гипердиагностики:

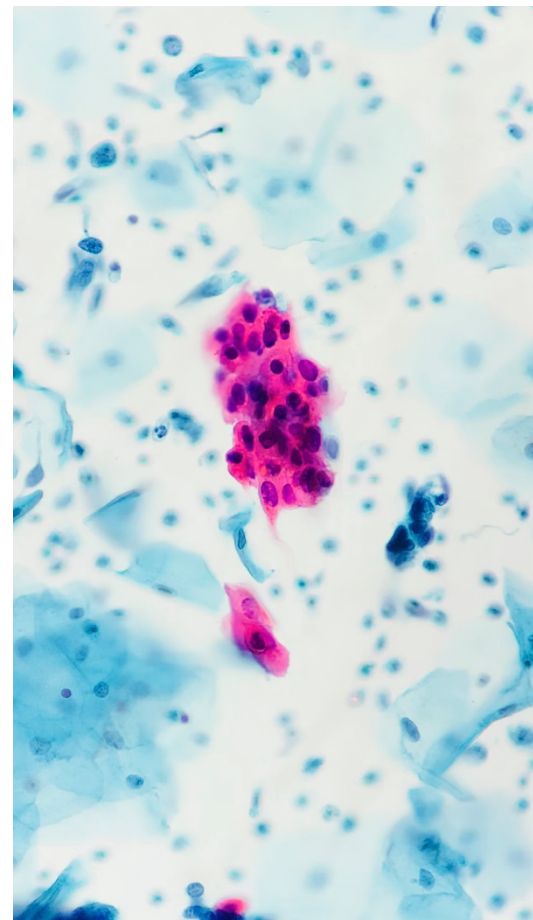
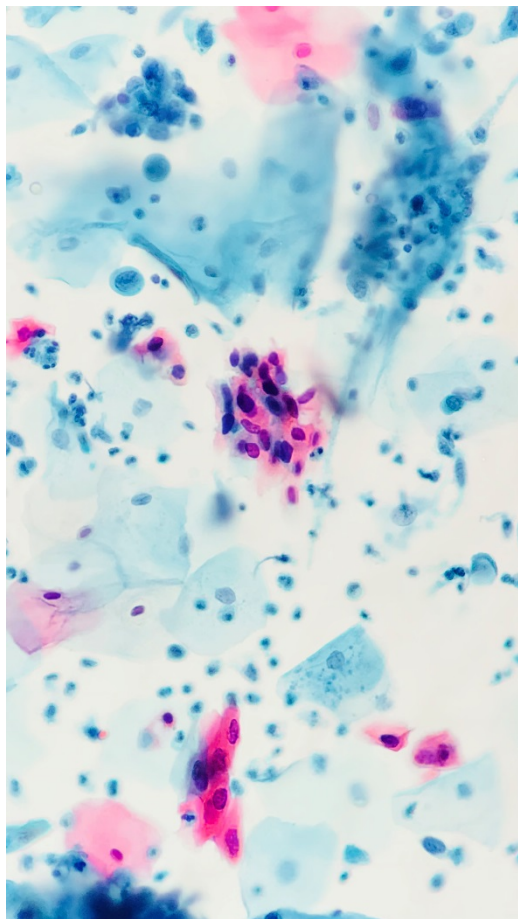
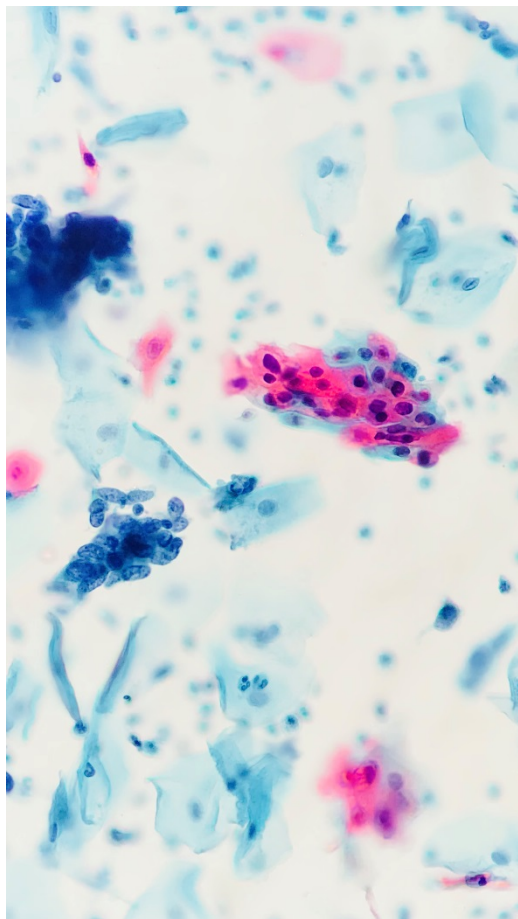
- Выраженные реактивные\репаративные изменения эпителия; выраженная пролиферация клеток.
- Объективные сложности оценки морфологической картины.
- Неадекватный материал при ограниченных биопсиях.
- Наличие в зоне трансформации эпителиальных повреждений различной степени.
- Результаты исследования материала из цервикального канала ложно-негативны почти в половине случаев.

Выявленный инвазивный РШМ 2018 г.

Возраст	Стадия	Посещение КДП	Посещение ЖК
62	IA1	ноябрь 2011 г.	не посещала
41	IB2	апрель 2017 г.	не посещала с 2013 г.
38	IIA (B?)	март 2018 г.	находилась вне ХМАО

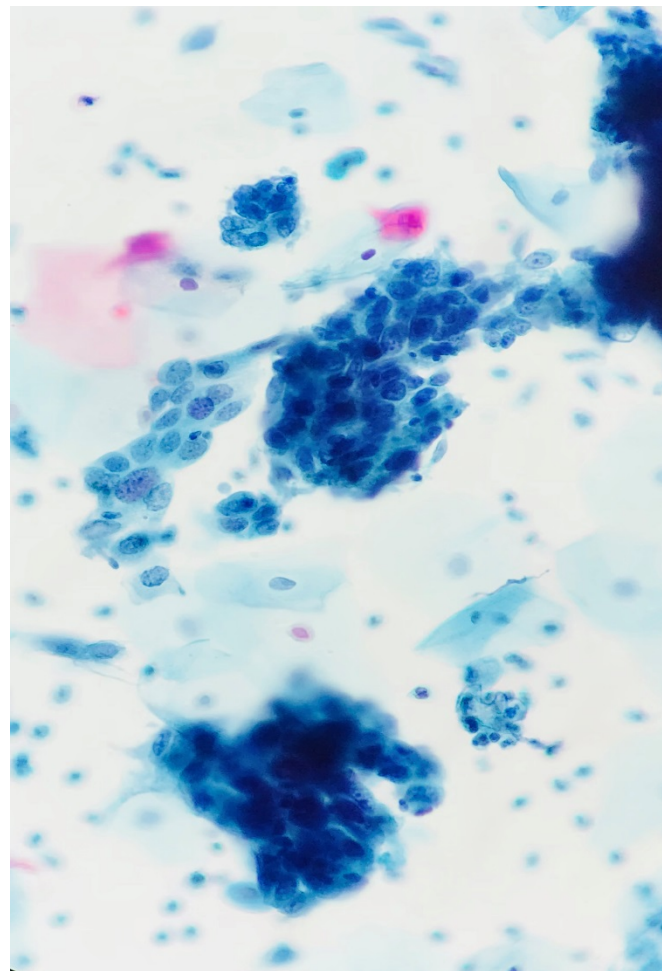
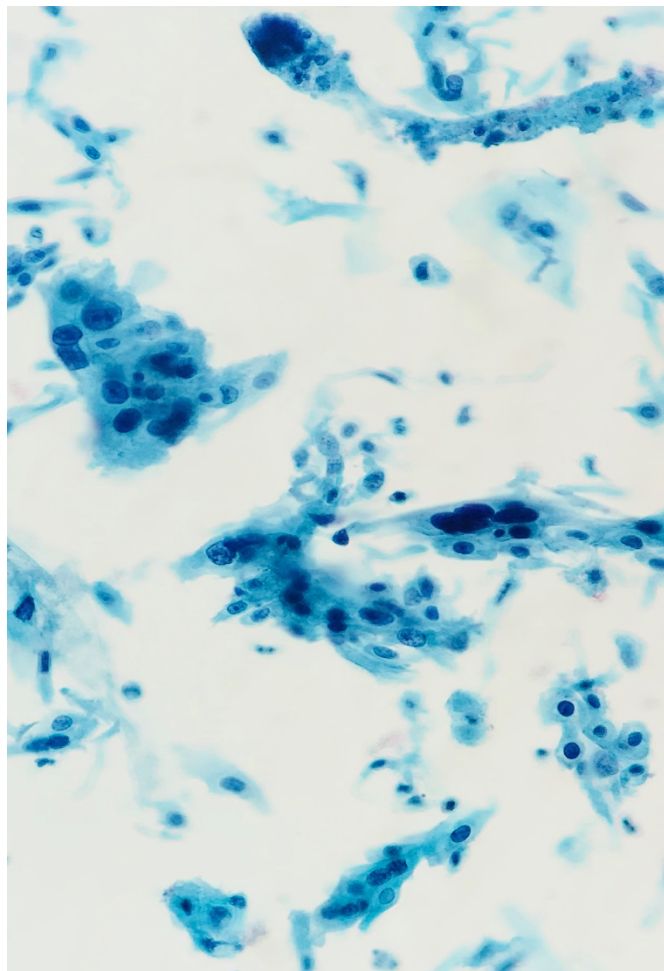


Ж. 38 лет, в 2016 г. ASC-US



ПГЗ: Умеренно дифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки с ороговением

Ж. 62 года



ПГЗ: плоскоклеточная неороговевающая карцинома шейки матки умеренной степени дифференцировки

Скрининг РШМ предназначен для выявления предраковых изменений.

Любой случай инвазивного РШМ – это упущенная возможность своевременной диагностики.

РШМ: 5 женщин в возрасте 26-50 лет

➤ 3 чел. - стадия IA1 (26 лет, 30 лет, 50 лет)

➤ 1 чел. - стадия IB1 (29 лет)

➤ 1 чел. - стадия IIB (47 лет)



Выявленный инвазивный РШМ 2019 г.

Стадия	Возраст:	Наблюдалась	РАР-тест	Мазок	Повод для обращения
IA1	26	С 2016 года не обращалась	07.16 CIN I	05.13 05.14 норма	Передана из ЛПУ (HPV), жалобы на выделения
IIIВ	47	Не обращалась более 7 лет	2019	03.12 08.12 н\а N	Из ЖК экстренно - жалобы на кровотечение в течении 2-х месяцев
IA1	30	Регулярно	11.2014 N 09.2016 N (пересмотр N)	03.14 10.18 04.19	В 2015 году лечение (эрозия). ПГИ: Простой эндоцервикоз. 11.15 Лазерная коагуляция С марта 2019 года жалобы на боли; кровянистые выделения
IB1	29	Не обращалась с 07.16.	03.15 CIN II-III	03.14 ВВ	Явка по беременности. В 03.15 CIN II. ПГИ от 02.16 CIN III. С 07.2016 не появлялась.
IA1	50	В ж\к не обращалась с 12.2014	01.2015 ПТМ 2019	08.16 10.19	Смотровой кабинет м\о.

Сопоставление результатов ТЦ и ЖЦ

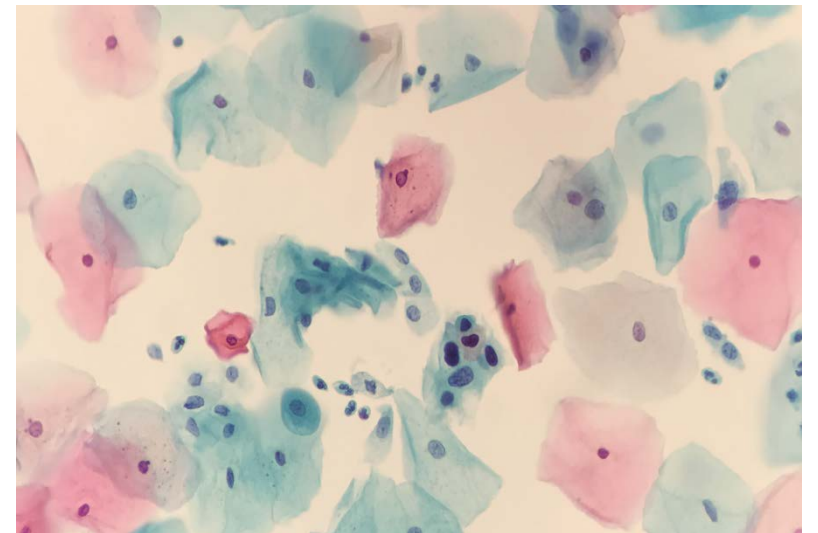
Выявленные изменения 2016-18 гг.	традиционный препарат		жидкостная цитология	
Всего:	53 918		18 468	
выявлено патологических изменений	204	0,38%	991	5,4%
из них:				
- HSIL	59	0,11%	252	1,36%
- инвазивный РШМ	9	0,02%	35	0,19%



потеря до 80% клеточного образца
чувствительность менее 60 %

Выводы:

1. Инвазивный РШМ выявлен у женщин, не включенных в систему скрининга.
2. Оппортунистический скрининг приводит только к суб-оптимальному снижению количества случаев заболевания РШМ.
3. Скрининг с максимальным охватом населения невозможен без участия врачей первичного звена.
4. Недооценка лабораторной информации!!!



ИБ № 10472 ФИО: Возраст: 37 лет Пол: Женский

**Полис ОМС
бессрочный**

**Рар-тест от
23.08.2019**

Прикреплен

Последняя флюорография: 26.06.2019, № 130; Адрес рег.: ХМАО-Югра, г. Ханты-Мансийск; Состоит в тубдиспансере: НЕТ;

ОКРУЖНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

г. ХАНТЫ-МАНСИЙСК, КАЛИНИНА УЛ., 40

Медицинская документация
Учетная форма № 025/у
Утверждена приказом Минздрава
России
от 15 декабря 2014 г. № 834н

**МЕДИЦИНСКАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В
АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ № 10472/2007**

1. Дата заполнения медицинской карты: **07.06.2012**

2. Фамилия, имя, отчество

3. Пол: женский

4. Дата рождения: **09/12/1982**

5. Место регистрации: **РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, АО. Ханты-Мансийский Автономный округ - Югра, г. Ханты-Мансийск, тел**
паспорт предъявлен

6. Местность: **Город**

7. Полис ОМС:

8. СНИЛС:

9. Страховая медицинская организация:

**ХАНТЫ-МАНСИЙСКИЙ ФИЛИАЛ ООО
"АЛЬФАСТРАХОВАНИЕ-ОМС"**

10. Код категории льготы:

11. Документ **Паспорт**:

12. Заболевания, по поводу которых осуществляется диспансерное наблюдение:

Дата начала наблюдения	Дата прекращения наблюдения	Диагноз	Код по МКБ-10	Врач

Выводы:

1. В Окружной клинической больнице оппортунистический скрининг по эффективности приближен к организованному (определены целевая группа; интервал обследований; метод скрининга; механизм направления женщин на проведение диагностических мероприятий и лечение; контроль результатов).
2. Отработана система междисциплинарного взаимодействия специалистов.
3. Оппортунистический скрининг не позволит тотально снизить заболеваемость и смертность от РШМ, т.к. эффективен только для тех женщин, которые в нем участвуют.
4. Для повышения чувствительности и специфичности в систему скрининга необходимо дополнительно ввести иммуноцитохимические и молекулярно-биологические методы.
5. Использование в качестве скрининга исследование традиционного цитологического препарата неоправданно: чувствительность менее 80% и специфичность менее 86% делает такой скрининг неэффективным и с клинической и экономической точки зрения.

Проблемы ☹️

1. В территориальной программе ОМС отсутствует тариф для жидкостной цитологии.

L6 Цитологические исследования 511,56

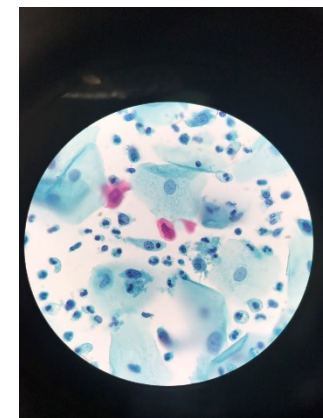
D2.15 Взятие с использованием щетки цитологической цервикальной мазка (соскоба) с поверхности шейки матки (наружного маточного зева) и цервикального канала на цитологическое исследование, цитологическое исследование мазка с шейки матки 1023,12

2. Недостаточная «онконастороженность» врачей первичного звена – мониторинг группы риска.

3. Не разработана система активного привлечения женщин к участию в скрининге.

4. Недостаточная осведомленность женщин о необходимости регулярного обследования и результатах обследования.

ОКРУГ???



Кошелек или жизнь?

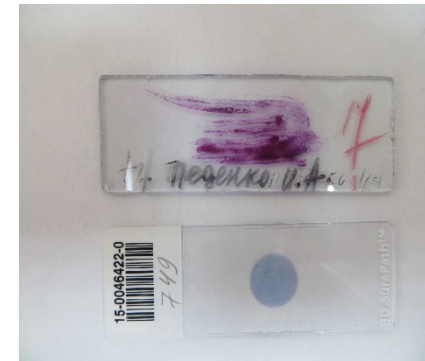


- Половина зёрнышка в день... В день - это немного. Женюсь! А в год? В году 365 дней. По половине зёрнышка в день — 182 с половиной зерна в год. В год получается не так-то уж и мало... Нет, не женюсь! -

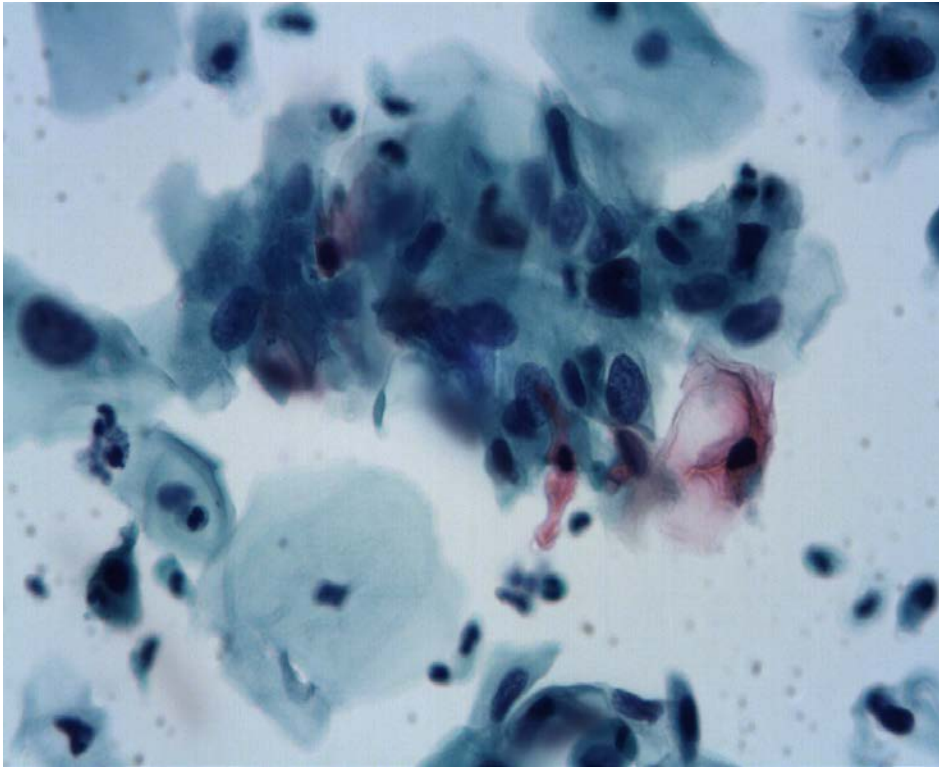
средний возраст пациенток с carcinoma in situ - **35** лет
средний возраст пациенток с инвазивным РШМ – **45** лет

СКОЛЬКО СТОИТ СКРИНИНГ?

250 – 300 рублей на женщину в год



РШМ 25 потерянных лет жизни!



«Рак шейки матки — одно из важнейших социально значимых заболеваний, и его распространенность служит индикатором того, насколько общество заботится о женщинах».

**В.Кезик, доктор медицинских наук,
член правления Европейского общества
гинекологической онкологии**

Спасибо за внимание!



...Единственным недостатком нашей блестящей работы является небольшой размер исследуемой группы, из которой, к тому же, трое умерли, четверо отказались от продолжения исследования, а последний пациент, как выяснилось, страдал не тем заболеванием...