

Паратгормон интактный: сравнение тест-систем 2-го поколения Abbott (Architect, Alinity) и Roche (Cobas) применительно к ведению пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализе

Д.А. Бусыгин¹, Н.А. Игонина¹, Е.М. Хасьянова¹, С.Н. Сысоева¹, А.А. Салихова¹, Л.Г. Федорова¹, Т.А. Макарова¹, Е.В. Чашчихина¹, Е.А. Кондрашева¹, А.Ю. Денисов², К.Я. Гуревич²

¹ ООО Независимая лаборатория ИНВИТРО,
117105, Москва, ул. Нагатинская, 1, стр. 44, Российская Федерация

² Fresenius Medical Care, Москва, 115054, Москва, Валовая ул., 35, Российская Федерация

Для цитирования: Бусыгин Д.А., Игонина Н.А., Хасьянова Е.М. и соавт. Паратгормон интактный: сравнение тест-систем 2-го поколения Abbott (Architect, Alinity) и Roche (Cobas) применительно к ведению пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализе. Нефрология и диализ. 2022; 24(1):117-120. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-117-120

Intact parathyroid hormone: comparison of the 2nd generation Abbott (Architect, Alinity) and Roche (Cobas) assays in relation to the management of patients with chronic kidney disease on dialysis

D.A. Busygin¹, N.A. Igonina¹, E.M. Khasyanova¹, S.N. Sysoeva¹, A.A. Salikhova¹, L.G. Fedorova¹, T.A. Makarova¹, E.V. Chashchikhina¹, E.A. Kondrasheva¹, A.Y. Denisov², K.Y. Gurevich²

¹ Independent Laboratory INVITRO Ltd., 1 Nagatinskaya str., bld. 44, Moscow, 117105, Russia

² Fresenius Medical Care, 35 Valovaya str., Moscow, 115054, Russia

For citation: Busygin D.A., Igonina N.A., Khasyanova E.M. et al. Intact parathyroid hormone: comparison of the 2nd generation Abbott (Architect, Alinity) and Roche (Cobas) assays in relation to the management of patients with chronic kidney disease on dialysis. Nephrology and Dialysis. 2022; 24(1):117-120. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-117-120

Резюме

Фокусируется внимание на недостаточной стандартизации методов определения уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Использование рекомендуемых диагностических порогов иПТГ, выраженных в виде отношения к верхнему референтному пределу для метода, не обеспечивает достаточной согласованности результатов. Это может объясняться вариабельностью референтных групп, используемых производителем для разработки референтных пределов, указанных в инструкциях к реагентам.

Несмотря на сходство верхних пределов референтного диапазона, указанных в инструкциях (Roche Cobas e601: 15-65 пг/мл; Abbott Architect i2000 и/или Alinity i: 15-68,3 пг/мл), соотношение которых близко к 1 (1,048), при использовании тест-систем для определения иПТГ 2-го поколения производства Roche и Abbott в параллельных исследованиях одних и тех же проб выявляются более существенные различия. Соотношение результатов измерения концентрации иПТГ в пг/мл

Адрес для переписки: Наталья Александровна Игонина
e-mail: NIGonina@invitro.ru

Corresponding author: Natalia Igonina
e-mail: NIGonina@invitro.ru

с использованием технологий Abbott Alinity i (y) и Roche Cobas 601e (x) в одной серии проб ($n=70$, включая 40 образцов пациентов, находящихся на диализе) описывается уравнением регрессии $y = 1,255x + 3,79$. Полученные метод-зависимые отличия следует учитывать при использовании этих распространенных технологий определения интактного ПТГ при ведении пациентов с ХБП 5Д.

Референтные пределы для тест-систем иПТГ Abbott применительно нашей популяции потребовали уточнения. Используя технологию иПТГ Abbott Alinity i для обследования контрольной группы практически здоровых людей без дефицита витамина D, мы разработали референтные пределы интактного ПТГ, которые составляли 1,3-9,7 нг/мл (12,3-91,5 пг/мл). Согласно полученным референтным пределам, клинически значимые пороговые значения 1x, 2x, 4x, 9x от верхнего референтного предела для тест-систем иПТГ производства Abbott (Architect, Alinity) в единицах концентрации составляют приблизительно 90-180-350-800 пг/мл.

Abstract

The letter focuses on the issues of insufficient standardization of methods for determination of intact parathyroid hormone (iPTH) level. The use of the recommended diagnostic thresholds of iPTH expressed as a ratio to the upper reference limit for the method does not provide sufficient harmonization of the results. This is possibly explained by the variability of the reference groups used by the manufacturer to develop the reference limits specified in the instructions for reagents.

When using iPTH 2nd generation assays manufactured by Roche and Abbott for a parallel study of a series of the same samples, despite the similarity of upper reference limit values specified in the instructions (Roche Cobas e601: 15-65 pg/ml; Abbott Architect i2000 and/or Alinity i: 15-68.3 pg/ml), whose ratio is close to 1 (1,048), more significant differences were revealed. The ratio of the results in measuring the concentration of iPTH in pg/ml using Abbott Alinity i (y) and Roche Cobas 601e (x) technologies in the same sample series ($n=70$, including 40 samples of dialysis patients) is described by the regression equation $y = 1.255x + 3.79$.

Using Abbott Alinity technology in a reference group of practically healthy individuals with no vitamin D deficiency we developed the reference limits for intact PTH, which were 1.3-9.7 ng/ml (12.3-91.5 pg/ml). According to the reference limits developed in own conditions, the clinically significant thresholds of 1x, 2x, 4x, 9x from the upper reference limit for Abbott (Architect, Alinity) iPTH technologies in concentration units are approximately 90-180-350-800 pg/ml.

Глубокоуважаемый редактор!

Нам хотелось бы привлечь внимание аудитории журнала к текущим методическим проблемам лабораторной оценки уровня интактного паратгормона (ПТГ) на примере применения 2 распространенных технологий его исследования.

Известно, что пациентам на 3-5 стадиях ХБП, среди других маркеров минерально-костных нарушений (МКН), рекомендуется систематический скрининг уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови, поскольку для минимизации риска прогрессии МКН-ХБП и общих рисков смертности важно поддерживать уровень контролируемых параметров в оптимальных для таких пациентов диапазонах [1-3]. Целевые диапазоны ПТГ и пороги для принятия терапевтических решений, указанные начально рекомендациями KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2003 года [2] для пациентов с ХБП стадии 5, находящихся на диализе, основывались на данных клинических исследований, проводимых с применением тест-систем для определения ПТГ 2-го поколения Allegro Nichols (методом РИА – радиоиммунного анализа, являвшийся на тот момент «золотым стандартом»). Метод РИА постепенно сменился новыми технологиями иммуноанализа ПТГ, которые могут проявлять значительные метод-зависимые отличия результатов относительно техноло-

гии, примененной при разработке соответствующих рекомендаций для пациентов с МКН-ХБП. Поэтому в рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – 2009, 2017) [3], с учетом возможных метод-зависимых отличий появляющихся методов, целевой диапазон ПТГ для пациентов с ХБП С5Д стадии уже указывается не в единицах концентрации, а в виде кратностей относительно верхнего референсного предела ПТГ для используемого метода.

Текущие клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (МЗ РФ, 2021) (1) указывают значимые для принятия терапевтических решений пороги ПТГ как в виде отношения к верхнему пределу для метода, так и ориентировочные цифровые – в единицах концентрации, цитата: «У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить лечение при стойком 4-кратном превышении концентрации иПТГ крови верхней границы нормы ($\sim >260$ пг/мл) с целью достижения целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале 2-4-кратного превышения верхней границы нормы ($\sim 130-260$ пг/мл) и для предупреждения клинических осложнений ВПТТ и снижения риска смерти».

Видно, что приводимые здесь цифры ориентировочной концентрации соотносятся с методами, для которых валидирован верхний референсный порог 65 пг/мл, однако это в рекомендациях не поясня-

ется. Нередко нет соотнесения с методом, на котором получены те или иные данные по порогам ПТГ, и в других публикациях этого направления.

Следует отметить, что даже указание клинически значимых порогов ПТГ в виде отношений к верхнему референсному пределу для метода, не устраняет полностью проблему метод-зависимых отличий результатов определения ПТГ, вследствие возможной вариабельности условий выработки референсных значений, указанных производителями в инструкциях к реагентам. Исследования показывают, что референсные пределы ПТГ, указанные производителем тест-системы, не всегда воспроизводятся в собственных условиях, как и ожидаемое по указанным в инструкции верхним пределам нормального диапазона соотношение результатов между различными тест-системами [4-7]. Реальные отличия результатов измерения ПТГ различными тест-системами можно оценить только при прямом сопоставлении результатов, получаемых в параллельных измерениях одной и той же серии проб.

Так, наши собственные результаты сравнительной оценки результатов параллельного исследования интактного паратгормона в одних и тех же контрольных пробах, а также пробах сыворотки практически здоровых лиц и потоковых пробах, включая пациентов с ХБП 5Д, тест-системами 2-го поколения от двух производителей – Abbott (в т.ч. и для его нового поколения анализаторов – Alinity i) и Roche, являющихся одними из международных лидеров рынка в этом направлении, подтверждают текущую недостаточную гармонизацию результатов исследований паратгормона, если ориентироваться на ориентировочные референсные пределы ПТГ для метода, указанные в инструкции производителя.

В инструкциях к тест-системам этими производителями указаны сходные пределы ожидаемого распределения значений интактного ПТГ при использовании тест-систем 2 поколения у здоровых лиц – для Cobas 601e Roche: 1.6-6.9 пмоль/л (15-65 пг/мл); для Alinity i Abbott, идентично Architect i2000sr Abbott: 1.59-7.23 пмоль/л (15-68,3 пг/мл). Отношение верхних пределов нормального диапазона интактного ПТГ Abbott/Roche, таким образом, приближается к единице (1,048). Но в инструкциях отмечается также, что каждой лаборатории рекомендовано определить референсные значения показателя в собственных условиях, в том числе – основываясь на характеристиках локальной популяции.

В условиях нашей лаборатории референсные пределы, указанные в инструкции к реагентам интактного ПТГ Roche (Cobas e601), на этапе процедур валидации при вводе теста были верифицированы, а референсные пределы для технологий Abbott (Architect и/или Alinity) потребовали уточнения. Разработанные нами референсные пределы интактного ПТГ для технологий Abbott по выборке собственной популяции практически здоровых лиц с отсутствием

дефицита витамина D составили 1,3-9,7 пг/мл (12,3-91,5 пг/мл). Полученные нами данные соотносятся и с результатами крупного популяционного исследования для североευропейской популяции, с применением той же технологии и со сходными критериями формирования референсной выборки, по которым верхний референсный в выборке лиц с достаточным уровнем витамина D составил 9,4 пмоль/л или 88,6 пг/мл [7].

По проведенной нами оценке, в параллельном исследовании одних и тех же потоковых проб, включая пробы диализных пациентов, тест-системами для исследования уровня ПТГ производителей Abbott (Architect, Alinity) и Roche (Cobas e601) выявляется более значительная разница, чем та, которая следует из информации производителей по ожидаемым пределам нормального диапазона. Соотношение результатов измерения концентрации и ПТГ в пг/мл с применением технологий Abbott (y) и Roche (x) в пг/мл описывается уравнением регрессии $y = 1,255x + 3,79$. Такие метод-зависимые отличия говорят о невозможности прямого сопоставления цифровых результатов – отличия могут быть клинически значимы, в том числе, применительно ведению пациентов с ХБП, находящихся на диализе.

Метод-зависимые отличия указанных технологий могут иметь разные причины. Технология исследования паратгормона интактного Alinity Abbott, как и Architect Abbott, по информации производителя – стандартизована относительно первого международного стандарта ВОЗ для ПТГ (NIBSC, code 79/500). В настоящее время этот стандарт ПТГ ВОЗ уже заменен на следующий стандарт (код NIBSC 95/646) для калибровки тест-систем иммуноанализа. Тест-система Cobas 601e Roche для исследования интактного паратгормона 2-го поколения, по информации в инструкции, была стандартизована относительно коммерческого метода РИА, но производитель, по результатам последующей проверки, указывает на адекватность распознавания аналита в широком диапазоне разведений текущего международного стандарта ВОЗ ПТГ NIBSC 95/646. Помимо отличий в прослеживаемости калибраторов, метод-зависимые отличия результатов определения интактного ПТГ могут быть связаны и с рядом иных технологических особенностей современных методов иммуноанализа.

Не касаясь вопросов стандартизации, абсолютной точности результатов и того, какой метод определения интактного ПТГ на текущий момент можно считать «золотым стандартом», а обращая основное внимание на прослеживаемость, в том числе, сопоставимость результатов с теми методами (Allegro Nichols, РИА), которые лежали в основе рекомендаций по целевым значениям ПТГ для пациентов с ХБП С5Д (KDOQI 2003) [2], следует сделать следующие практические замечания. В публикациях прошлых лет была отмечена хорошая сходимость

технологии Roche (интактный ПТГ 2-го поколения) с методом Allegro Nichols, РИА [4]. А результаты интактного ПТГ, получаемые на тест-системах Architect и Alinity Abbott [5, 6 и собственные данные], лежат в среднем на 25-30% (в 1,25-1,3 раза) выше, чем результаты, получаемые на технологии Roche, что следует учитывать при использовании этих распространенных методов определения интактного ПТГ в контроле состояния пациентов с ХБП 5Д. Соответственно уточненных в собственных условиях референсных пределов, клинически значимые пороги 1х, 2х, 4х, 9х от верхнего референсного предела для технологий Abbott (Architect, Alinity) в цифрах концентрации составляют ориентировочно 90-180-350-800 пг/мл.

По нашим оценкам, при использовании уточненного в собственных условиях референсного предела ПТГ для технологий Abbott, % результатов, относимых в группу неблагоприятных относительно порогов ПТГ, выраженных в виде отношения к референсному пределу, для пациентов с ХБП 5Д, сходен сравнительно с использованием технологии ПТГ 2-го поколения Roche, как и % повышенных результатов относительно верхнего предела в группе остальных пациентов.

*С уважением,
Наталья Александровна Иголина и соавторы*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Ассоциация нефрологов. МЗ РФ. 2021. Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). Association of Nephrologists. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. PMID: 14520607
3. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul; 7(1): 1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
4. Cantor T., Yang Z., Caraiani N. et al. Lack of Comparability of Intact Parathyroid Hormone Measurements among Commercial Assays for End-Stage Renal Disease Patients: Implication for Treatment Decisions. Clinical Chemistry. 2006, 52(9): 1771-1776. doi: 10.1373/clinchem.2006.071589.
5. Monge M., Jean G., Bacri J-L. et al. Higher Parathyroid Hormone (PTH) Concentrations With the Architect PTH Assay Than With the Elecsys Assay in Hemodialysis Patients, and a Simple Way to Standardize These Two Methods. Clin Chem Lab Med. 2009;47(3):362-6. doi: 10.1515/CCLM.2009.068
6. La'ulu S.L., Roberts W.L. Performance Characteristics of Six Intact Parathyroid Hormone Assays. Am J Clin Pathol 2010, 134: 930-938. DOI: 10.1309/AJCPLGCZR7IPVHA7
7. Cavalier E., Delanaye P., Vrancken L. et al. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. Nephrol Dial Transplant. 2011, 0: 1-7. doi: 10.1093/ndt/gfr535
8. Deckers M.M.L., de Jongh R.T., Lips P.T.A.M. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and consequences for PTH reference values. Clin.Chim.Acta. 2013, 426: 41-45. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.024.

Дата получения статьи: 24.11.2021

Дата принятия к печати: 08.02.2022

Submitted: 24.11.2021

Accepted: 08.02.2022