

Межлабораторные испытания биохимического анализатора ROCHE / COBAS INTEGRA® 400*

Jurgen Muser¹, Jacques Bienvenu², Norbert Blanckaert³, Ivan Brandslund⁴,
Jacques Delattre⁵, Giuliano Soffiati⁶, Ramaswamiyer Swaminathan⁷,
Silvia Maggini⁸ and Hartmut Mastall⁸

¹Klinisch-Chemisches Labor, Kantonsspital Bruderholz, Bruderholz, Switzerland;

²Laboratoire d'Immunologie Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Benite, France;

³Laboratoriumgeneeskunde, Universitaire Ziekenhuizen, Leuven, Belgium;

⁴Klinisk Kemisk Afdeling, Vejle Sygehus, Vejle, Denmark;

⁵Laboratoire Central de Biochimie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Paris, France;

⁶Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale Civile S. Bartolo, Vicenza, Italy;

⁷Department of Chemical Pathology, St. Thomas Hospital, London, United Kingdom;

⁸F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland

Clin Chem Lab Med 2001; 39(6): 539-559

Биохимический анализатор COBAS INTEGRA 400 представляет собой аналитическую систему прямого доступа, объединяющую тесты клинической химии, определение электролитов, специфических белков, наркотических веществ и лекарственных препаратов. Оценка аналитических характеристик и практическая целесообразность прибора производилась в семи лабораториях в течение более 2 лет. Для всех тестов, за исключением некоторых групп образцов с низкой концентрацией или активностью, наблюдалась хорошая внутри- и межсерийная воспроизводимость. Коэффициент вариации был значительно ниже 3.0% при определении субстратов, ферментов и электролитов; и ниже 5.0% при определении специфических белков и лекарственных препаратов. Сравнения методов показали хорошее совпадение с другими системами, — коэффициент наклона кривой регрессии от 0.94 до 1.05, коэффициент корреляции Спирмана > 0.975. Точность подтверждалась хорошей воспроизводимостью контролей и сертифицированных контрольных материалов в пределах от 90 до 110% от указанных значений. Результаты тестов показали линейность в пределах $\pm 5\%$. «Переноса» при пипетировании не наблюдалось. Были подтверждены указанные производителем пределы интерференции и стабильности реагентов «на борту».

Расчет времени, затрачиваемого персоналом, и общего времени обработки, был проведен в трех лабораториях в разных условиях, включая консолидированное, срочное и специальное использование. Общее рабочее время в случае использования COBAS INTEGRA 400 было короче, чем в случае рутинных систем во всех трех лабораториях. Время, затрачиваемое персоналом, было значительно снижено по сравнению с рутинными приборами. В целом, практическая целесообразность системы была оценена положительно во всех лабораториях.

Благодаря своей универсальности, прибор может быть успешно использован в качестве объединенной рабочей системы в малых и средних лабораториях а также для проведения специальных (определение специфических белков, лекарственных препаратов, анализов мочи), или срочных анализов в больших лабораториях.

Биохимический анализатор COBAS INTEGRA 400, аналитический анализатор прямого доступа, создан в 1999 году фирмой «Рош-Диагностика» (Базель, Швейцария). В анализаторе используют четыре различных метода измерений: абсорбционная фотометрия, нефелометрия, флуоресцентная поляризация и ион-селективная электродная (ISE) потенциометрия. Система позволяет производить более 150 типов анализов, как рутинные анализы (субстраты, ферменты и электролиты), так и определение концентрации специфических

*Статья подготовлена сотрудником Roche П. Ивановым, печатается с разрешения авторов.

Таблица 1. Техническая спецификация анализатора COBAS INTEGRA 400

Вид прибора	Анализатор прямого и постоянного доступа с выбором образцов
Кол-во тестов «на борту»	36 тестов: 32 кассеты (тесты) с 50-800 тестов в каждой, ISE модуль с 4 тестами
Виды анализа	Конечная точка и кинетика. Кинетика с сывороточным или субстратным стартом. Методы калибровки: линейная регрессия, линейная интерполяция, logit/log 4, logit/log 5, экспоненциальный; автокалибровка, одно- или двухточечная рекалибровка. Проверка на избыток антигена
Производительность	До 400 тестов/час. Обычная производительность при соотношении тестов — (80% клиническая химия и электролиты, 13% специфические белки, 5% лекарственный мониторинг, 2% тесты на наркотические вещества): от 220 до 270 тестов в час
Управление системой	Образцы анализируются «по пациентам». Срочные тесты выполняются немедленно. Возможна постоянная загрузка и удаление образцов и реагентов во время работы прибора. Красный, желтый или зеленый свет на дисплее показывает степень доступности штатива.
Режим взятия проб	X, Y, Z механизм автоматического переноса с двумя зондами для пипетирования образцов и реагентов. Имеется возможность использовать детекцию количества отбираемого образца и объем реактивов, используя программное обеспечение.
Транспортировка реагентов и образцов	Одновременно можно загрузить до 6 штативов с 90 образцами и до 8 штативов с образцами из 4 кассет. Все позиции штатива реагентов и одна позиция штатива образцов (для калибраторов и контролей) охлаждены до 10-15 °С
Объем пробы	Обычно 2-10 мкл на тест. Объем пробы для тестов ISE: при прямом режиме (сыворотка, плазма) 97 мкл, при непрямом (сыворотка, плазма) и мочевоом режиме: 20 мкл
Взятие и распределение реагентов и образцов	Два шприца объемом 250 мкл приводятся в действие шаговыми моторами. Объем пробы: 2-100 мкл порциями по 0.25 мкл; объем реагента: 2-180 мкл порциями по 0.25 мкл. Неточность < 1.5%
Охлаждение реагентов	Отделение для реагентов охлаждено до 10-15 °С.
Подготовка реагентов	Большинство реагентов в жидком виде и готовы к использованию. Автоматическое растворение «на борту» для лиофилизированных реагентов с перемешиванием «за бортом».
Стабильность открытой кассеты «на борту»	Ферменты, субстраты: 4-12 недель; белки: 8-12 недель; лекарственные препараты, тиреоидные гормоны: 12 недель; наркотики: 6-8 недель
Стабильность калибровки	Ферменты, субстраты и специфические белки: обычно каждая партия; лекарственные препараты, тиреоидные гормоны: 20-26 недель; наркотики: 3-6 недель
Кюветы	Одноразовые кюветы с длиной оптического пути 5 мм и объемом 120-245 мкл. Хранение «на борту» 1000 кювет; возможно повторное заполнение во время работы
Реакционный ротор	Карусель с 71 кюветой; автоматическая загрузка/выгрузка кювет, рабочий цикл: 10.6 с.
Смешивание	Смешивание образцов, разбавителей и реагентов путем встряхивания кювет
Температурный контроль	Воздушная баня 37°C
Абсорбционный фотометр	Абсорбционная фотометрия (ферменты, субстраты)
Принцип измерения	Турбидиметрия (специфические белки, наркотические вещества)
Измерение сигнала	Однолучевой спектрофотометр, 12 длин волн: 340, 378, 409,480, 512, 520, 552, 583, 629, 652, 659 до 800 нм; моно- или бихроматическое измерение. Источник света: вольфрамовая галогеновая лампа, 100 Вт. Детектор: фотодиодная лампа. Регулировка длинны волны: фиксированная, с применением монохроматора. Ошибка длины волны ± 2 нм Полудлинна: 10 нм ; Линейность: A = 0-2.0 при 340 нм
Флуоресцентно-поляризационный фотометр	Флуорисцентная поляризация (лек. препараты, тиреоидные гормоны)
Принцип измерения	
Ионо-селективный электрод (ISE)	Прямая и непрямая потенциометрия (натрий, калий, хлорид, литий)
Принцип измерения	Поток через электрод: разведение проб при непрямом измерении или в моче = 1:5 Цикл измерений: 42 с
Срок годности электродов	Натрий, калий — 6 месяцев; хлорид — 3 месяца; литий — 4 месяца; референтный — 24 месяца
Операционная система, конфигурация компьютера	Операционная система Windows NT 4.0 с графическим интерфейсом пользователя, включающая справку в режиме «online»; результаты автоматически вносятся в таблицу; архив данных пациентов (демографические, мониторинг, сохранение на диске). Ввод данных: на клавиатуре и с помощью мыши. Вывод данных: 12.1" цветной жидкокристаллический (LCD) монитор; вывод результатов на принтер и /или через локальный интерфейс. Процессор 200 MHz/128MB оперативная память(RAM); два 3.2 GB жестких диска (второй для резервного копирования) / 3.5", 1.44 MB гибкий диск / CD-ROM. Интерфейс: два двунаправленных RS232 порта для включения в локальную сеть и модемного подключения, сетевой порт (LAN), по заказу; 1 параллельный порт для принтера
Водоснабжение	Внутренний резервуар (1 литр) с внешним снабжением (контейнер на 15 литров или локальное водоснабжение). Потребление: до 2 литров в час в режиме работы
Общая спецификация	Длина: 135 см; ширина: 66 см; высота: 75 см; вес: 230 кг. Потребление энергии <1500 VA

белков, лекарственных препаратов и наркотических веществ.

Система COBAS INTEGRA 400 имеет двустороннее подключение к информационной системе лаборатории и снабжена модемом для диагностики и сервиса в режиме реального времени. Подробная спецификация системы представлена в *табл. 1*.

Оценка аналитических характеристик и определение практической целесообразности и надежности системы COBAS INTEGRA 400 производилась в течение более 2 лет в семи лабораториях, представляющих группы потенциальных потребителей.

Исследование характеристик аналитического прибора COBAS INTEGRA 400 проводилось путем сравнения с характеристиками приборов других производителей и приборов фирмы «Рош-Диагностика». Сравнение методов производилось в стандартных рутинных условиях с использованием рекомендаций Немецкого Общества Клинической Химии (DGKC), Французского Общества Клинической Биологии (SFBC) и Международной Федерации Клинической Химии и Лабораторной Медицины (IFCC). Проверка частоты калибровки и контроля качества прибора COBAS INTEGRA 400 и сравниваемых с ним систем производилась согласно рекомендациям производителей.

Пять лабораторий, участвовавших в испытаниях, провели оценку ошибок, сравнение методов, межлабораторной точности и линейности для общего меню, включающего 21 типичный анализ из разных групп тестов (субстраты, ферменты, электролиты, специфические белки). Кроме того, был выбран ряд тестов для проверки стабильности реагента и образца, «переноса» при пипетировании реагентов и образцов. В лабораториях дополнительно оценивались от 15 до 25 типов анализов; лаборатория № 6 исследовала только тесты на специфические белки.

Аналитическая характеристика

Воспроизводимость — ошибка в серии составила от 0.5 до 2.0% для ферментов и субстратов в сыворотке или плазме, менее чем 1% для электролитов в сыворотке и плазме на ISE, от 0.5 до 3.0% для ферментов, субстратов и электролитов в моче/ликворе, от 0.5 до 3.0% для специфических белков и лекарственных препаратов и от 0.5 до 6.0% для наркотических веществ.

Линейность согласно NCCLS — подтверждены значения линейности, указанные производителем.

Воспроизводимость контрольных материалов и стандартов — При работе на COBAS INTEGRA 400 все контрольные сыворотки показали результаты в пределах допустимых значений, указанных производителем (от 95 до 105% заданных значений).

Сравнение методов согласно NCCLS — показало хорошее совпадение COBAS INTEGRA 400 с различными системами, использованными для сравнения, коэффициент наклона кривой регрессии — от 0.94 до 1.05.

Сравнение методов для определения наркотических веществ. Тесты на барбитураты, бензодиазепины, кокаин, метадон и опиаты показали 100%-ное соответствие.

Стабильность реагентов «на борту», указанная производителем, была подтверждена для всех протестированных веществ.

Принимая во внимание длительность интервалов между калибровками, полученные результаты особо важны. Несмотря на то, что большой объем реагентов, необходимых для межлабораторных испытаний, требовал частой смены картриджей, связанных с этим возможных смещений результатов не наблюдалось.

Стабильность образцов «на борту» подтвердилась в течение всего периода наблюдений для большинства тестов.

«Перенос» при пипетировании образцов не наблюдался при проведении теста на альбумин в моче, взятого как пример.

«Перенос» при пипетировании реагентов не наблюдался, за исключением двух случаев: диоксин/антитромбина III и общего белка в моче/мочевой кислоте. Интеграция автоматического промывочного цикла, осуществленная производителем, позволила успешно решить эту проблему.

Влияния эндогенных веществ — установленные пределы интерференции были подтверждены при гемолизе, липемии и иктерии для всех 29 протестированных анализов (*ферменты*: ЩФ, АЛТ, амилаза, АСТ, КК, КК-МВ; *субстраты*: альбумин, общий билирубин, кальций, холестерин, креатинин (реакция Яффе), глюкоза, фосфор, общий белок, мочевая кислота, мочевины; *специфические белки*: кислый гликопротеин, альбумин, аполипопротеин В, церулоплазмин, С-реактивный белок, гаптоглобин, иммуноглобулин А, иммуноглобулин G, иммуноглобулин М, миоглобин, преальбумин, трансферрин).

Определение времени, затрачиваемого персоналом, и общего времени обработки производилось в трех лабораториях в течение 2 недель (минимум 5 рабочих дней) согласно рекомендациям объединенной рабочей группы австрийского, немецкого и швейцарского обществ клинической химии (*табл. 2*). Работа системы COBAS INTEGRA 400 происходила в реальных лабораторных условиях; программное обеспечение было адаптировано к специфичным для лаборатории процедурам.

Фиксированное и нефиксированное время измерялось в процессе анализа образцов на анализа-

Таблица 2. Изучение времени выполнения анализов

№ №	Сценарий	Меню тестов	Средняя ежедневная загрузка (исключены калибровка и контроли)	Общее рабочее время при средней загрузке (мин)		Фиксированное время для средней ежедневной загрузки (мин)		Нефиксированное время для средней ежедневной загрузки (сек на тест)		Время обработки для средней ежедневной загрузки (сек на тест)	
				INTEGRA 400	Системы сравнения	INTEGRA 400	Системы сравнения	INTEGRA 400	Системы сравнения	INTEGRA 400	Системы сравнения
Лаб. № 1	Сводный спектр рутинных тестов	Совместно с ISE 37 различных тестов: 70% рутинна 1% моча 22% электролиты 8% белки	-325 тестов -52 образца -1(2) партии	158	194	35	68	0,7	9,3	22	14
Лаб. № 3	Экспресс-анализы	Совместно с ISE 24 различных теста: 78% рутинна 21% электролиты 1% белки	-306 тестов -37 образцов -16-17 партий -2-3 образца на партию	287	356	39	65	0,6	2,13	48	55
Лаб. № 6	Использование для анализа белков	Белки сыворотки 14 тестов несколько дополнительных	-196 тестов -133 образца -1(2) на партию	126	233	10	79	2,3	3,2	30	44

торе COBAS INTEGRA 400 параллельно с рутинными системами. К фиксированному времени относили время запуска системы, загрузки расходного материала, удаления отходов, подготовки калибраторов, контролей и реагентов, эксплуатацию и отключение. Нефиксированное время включало все процедуры, касающиеся приготовления и обработки образцов и тестов вручную, т.е. пипетирование, разведение, установка образцов в прибор, введение команд для контролей и калибраторов. Для определения нефиксированного времени обрабатывалось различное число образцов в день, с учетом реальных потребностей лаборатории — от 200 до 400 тестов в день. Под временем обработки понималось время между пипетированием первого образца и получением всех результатов для определенной группы образцов (образец пациента или контрольная сыворотка).

Фиксированное время на анализаторе COBAS INTEGRA 400 было значительно короче, чем на анализаторах сравнения, поскольку требовалось меньше времени на загрузку расходного материала, а также на приготовление и загрузку реагентов. Кроме того, повышенная стабильность реагентов «на борту» в случае COBAS INTEGRA 400 заметно снизила как время калибровки, так и время получения результатов. Время, потраченное на эксплуатацию системы, было минимальным благодаря автоматизации запуска системы в начале каждого рабочего дня.

Нефиксированное время так же было короче при проведении анализов на COBAS INTEGRA 400, поскольку, как правило, не было необходимости в предварительной обработке образцов.

Таким образом, общее рабочее время, которое складывалось из фиксированного, нефиксированного времени и времени обработки, т.е. время, необходимое для выполнения ежедневной работы, было существенно короче во всех трех лабораториях по сравнению с рутинной системой.

Инструменты и реагенты

Общая проверка проведения разных типов анализов показала хорошие результаты, указывая на возможность объединения проведения анализов клинической химии и специальных анализов.

В анализаторе COBAS INTEGRA 400 использован усовершенствованный вариант упаковки реагентов. Каждая кассета содержит все реагенты для анализа (основной, стартовый и вторичный). Штрих-код на кассете обеспечивает систему информацией в отношении № теста, истечения срока годности, а также номера партии и серии.

Образцы помещаются в систему на шести 15-позиционных штативах, что позволяют помещать в систему образцы для экспресс-анализов. При по-

мощи лазерного сканирования мгновенно распознается штрих код образца пациента и загружается необходимый тест. Система штативов для реагентов позволяет производить быструю смену кассет во время работы прибора, что обеспечивает широкий выбор тестов. Участие пользователя в процессе минимально, вследствие длительной стабильности «на борту», оптимального числа тестов в каждой кассете, возможности хранения потребляемых материалов и удаления отходов.

Испытания анализатора COBAS INTEGRA 400 показали, что благодаря хорошим аналитическим характеристикам, высокой степени автоматизации, удобству пользования, прибор может быть рекомендован в качестве объединенной рабочей системы в малых и средних лабораториях, а также для проведения специальных (определение специфических белков, лекарственных препаратов, анализов мочи) или срочных анализов в крупных лабораториях.

E-mail: avogadro@aha.ru; zakaz@go.ru; mail_ba@go.ru
 Http:// www.boris-avogadro.ru 119048, Москва, а/п 131, Бережковская наб., 20 (НПО "Пластик")

ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
 Научно-исследовательская часть (НИЧ)

БОРИС® - Авогадро

химические РЕАКТИВЫ, красители, индикаторы, дезинфекционные средства, растворители для хроматографии (более 2000 наименований)

(095) 502-1832
 (095) 502-1834
 (095) 240-9214

Каталог №1  реактивы и наборы для КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ, диагностические тест-полоски, питательные среды, диски для определения чувствительности к антибиотикам, тесты для контроля стерилизации, медицинские гели (более 500 наименований)

Каталог №2  лабораторная ПОСУДА (кварцевая, фарфоровая, стеклянная, пластиковая; отечественная и импортная), системы для забора крови, РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (более 500 наименований)

Каталог №3  медицинская ОДЕЖДА и БЕЛЬЕ, спецодежда, предметы ухода за больными, ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ, ПЕРЧАТКИ, пошив спецодежды на заказ

Каталог №4  медицинские ИНСТРУМЕНТЫ, медицинское и лабораторное ОБОРУДОВАНИЕ, МЕБЕЛЬ, ЛАБОРАТОРИИ "ПОД КЛЮЧ"

Каталог №5  СПЕЦИАЛЬНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РЕГИОНОВ с нашей доставкой по тематике ВСЕХ 5 НАШИХ КАТАЛОГОВ. Форма доставки с учетом ВАШИХ ПОЖЕЛАНИЙ!

Каталог №6 

**БЕСПЛАТНАЯ ДОСТАВКА ПО МОСКВЕ и ПОДМОСКОВЬЮ, ЛЮБАЯ ФАСОВКА
 ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА, ПОД ЗАКАЗ НЕОГРАНИЧЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ**