

Современные методы неинвазивной диагностики патологии кишечника

Рытикова Н.С.

ЗАО «БиоХимМак»

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Актуальность

ВЗК - системные заболевания

- крайне разнообразная клиническая картина поражения кишечника
- в детском возрасте - стертая клиника заболевания, влияние болезни на физическое и половое развитие ребенка
- неуклонный рост заболеваемости ВЗК среди детей и взрослых, «омоложение» болезни
- большой спектр возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику

Воспалительные заболевания кишечника

Это хронические ремитирующие заболевания,

- с непредсказуемым течением и
- вариабельным ответом на терапию

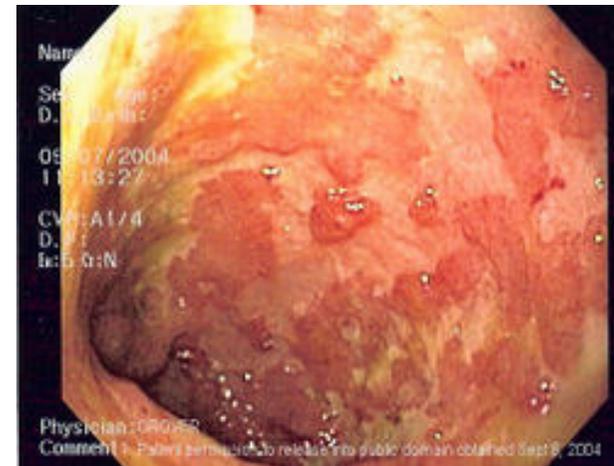
Диагностика этих заболеваний основана на

- клинических, радиологических,
- эндоскопических и гистологических исследованиях

Принято считать, что влияние различных факторов - иммунологических, инфекционных, генетических, а также влияние окружающей среды увеличивает риск развития

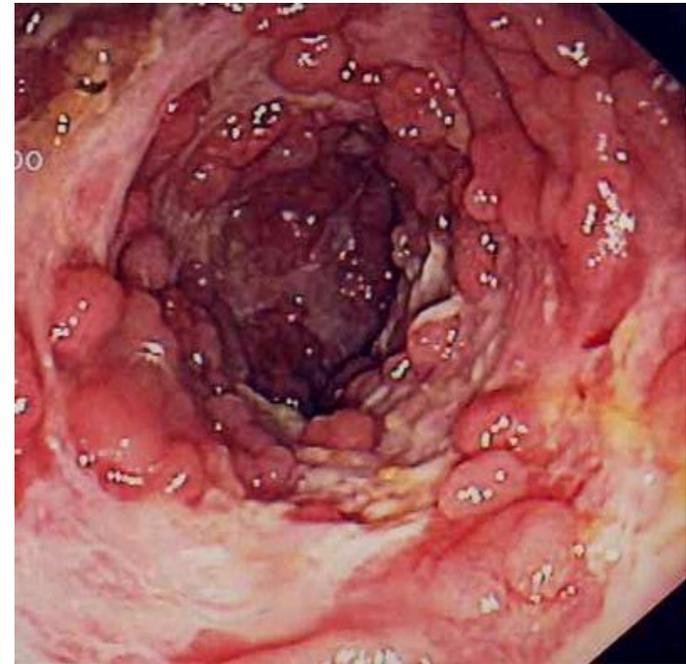
Язвенный колит (ЯК)

- Поражаются ободочная и прямая кишки
- Длительное воспаление
- Язвы



Болезнь Крона (БК)

- Может вовлекать все отделы кишечника
- Прерывистый характер воспаления кишки
- Внутрибрюшинные абсцессы, свищи, стриктуры



Симптомы ВЗК

- Абдоминальные боли
- Диарея
- Лихорадка
- Потеря веса

Внекишечные проявления ВЗК

- полиартрит — поражаются крупные суставы
- спондилоартрит и сакроилеит
- поражение кожи — узловатая эритема, пустулезные и уртикарные высыпания, гангренозная пиодермия
- поражения глаз — развитие иридоциклита, увеита, ирита, эписклерита, кератита
- поражение печени и желчных путей — от жировой дистрофии до прогрессирующего гепатита с развитием цирроза печени
- поражение внепеченочных желчных путей - склерозирующий холангит;
- поражение слизистой оболочки полости рта — характеризуется развитием афтозного стоматита, глоссита, гингивита
- анемический синдром (чаще железодефицитная анемия различной степени выраженности)



Время до постановки диагноза ВЗК

Латентный период до постановки диагноза играет большую роль для дальнейшего прогноза

- при ЯК колеблется от 2 недель до 2 лет (6—7 мес. в среднем);
- при БК он значительно дольше и составляет от 1 мес. до 7 лет (9—22 мес. в среднем)
- У детей – медиана 5 месяцев от проявления симптомов до постановки диагноза
- 25% детей – только через 1 год

Причина:

неспецифические симптомы

Клиническая проблема

Дифференциальный диагноз между органическими ВЗК и функциональным синдромом раздраженного кишечника (СРК) – знакомая врачам проблема из-за очень похожих симптомов

СРК является заболеванием «западного» мира (*более распространено в урбанистических областях, чем в областях с сельским укладом жизни*)

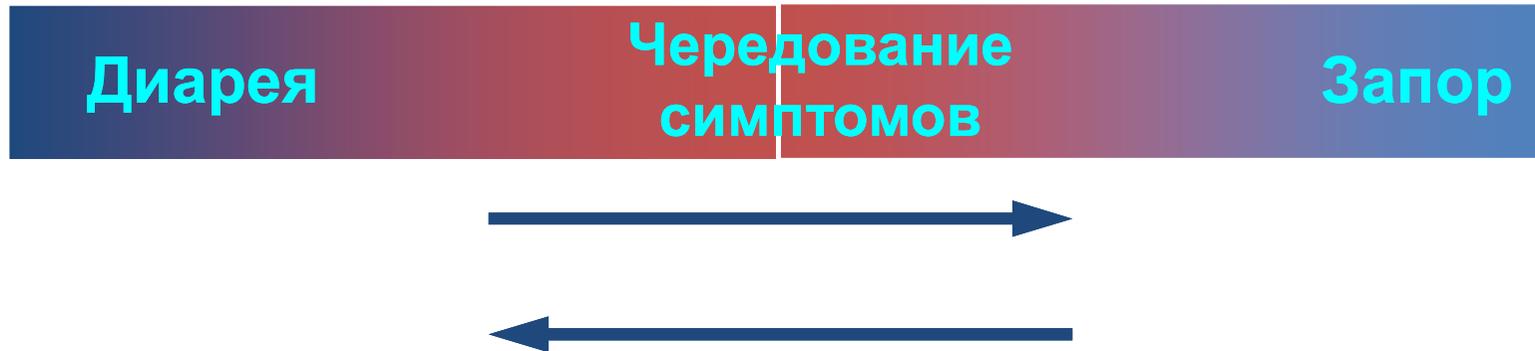
СРК страдают 20% общей популяции!

Функциональные заболевания ЖКТ



Спектр СРК

- Пациенты могут иметь различные симптомы в течение длительного времени
- Колебание тяжести состояния от среднего до тяжелого/трудно корректируемого



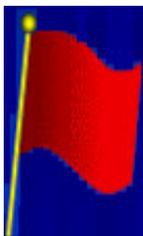
Римские критерии СРК IV (2016)

Рецидивирующая абдоминальная боль по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 месяца, связанная с 2 или более из нижеследующих признаков:

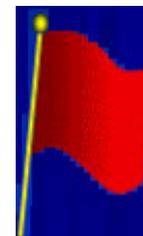
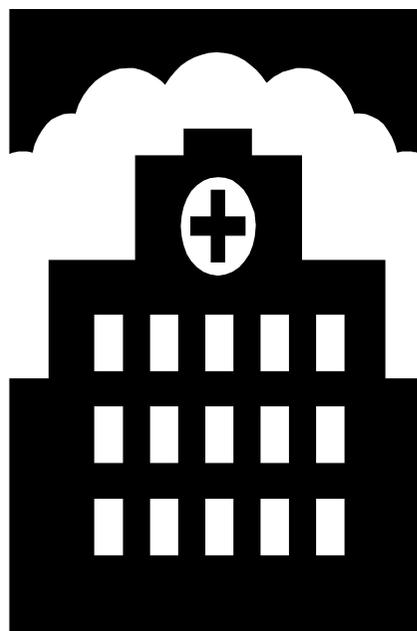
- Связанная с дефекацией;
- Связанная с изменением частоты стула;
- Связанная с изменением формы стула

Особое значение: кишечная микробиота и психосоматическое состояние

исключение «красных флагов» при диагностике СРК



- железodefицитная анемия
- лихорадка
- персистирующая диарея
- кишечное кровотечение
- потеря веса
- пальпируемые образования



- ночные симптомы
- семейный анамнез ВЗК, колоректального рака, рака яичников, целиакии
- начало болезни > 50 лет

JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58.
doi: 10.1001/jama.2015.0954.
Irritable bowel syndrome: a
clinical review.

Российские рекомендации диагностики СРК
Лабораторные исследования
(Российское гастроэнтерологическое общество, 2017)

- Клинический биохимический анализ
- Анализ кала (в том числе на скрытую кровь)
- Анализ кала на наличие патогенных бактерий кишечной группы, токсины А и В *C.difficile*
- Определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG
- **Определение уровня кальпротектина в кале**
- Определение гормонов щитовидной железы
- Водородный дыхательный тест (СИБР)

Фекальный кальпротектин

- Медиана ФК у пациентов с абдоминальным дискомфортом
- 97 мкг/г со значительными находками при эндоскопическом исследовании

Против

- 10 мкг/г у пациентов без находок

Интересный факт:

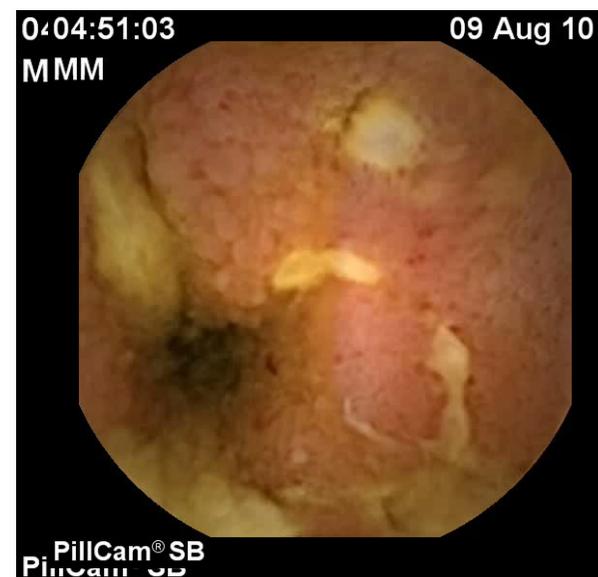
- Если результаты ФК были выше 50 мкг/г и колоноскопия была отрицательной, то при повторной гастродуоденоскопии или колоноскопии в течение 10 дней находки составили 57%



Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study
Manz et al. BMC Gastroenterology 2012, 12:5 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/5>
Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic 2 screening with F-calprotectin Q13 Mirja Mindemark *, Anders Larsson Department of Medical Sciences, Section of Clinical Chemistry, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sweden CLB-07836; No. of pages: 4; 4C: Clinical Biochemistry 2011

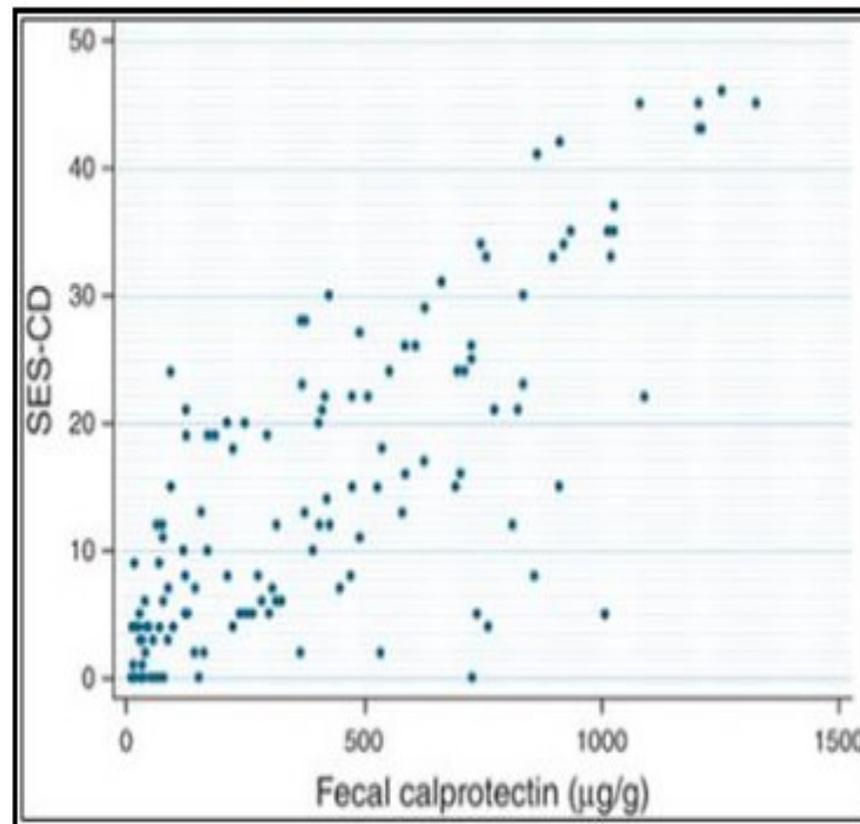
ФК и видеокапсульная эндоскопия

- Уровень ФК выше 200 мкг/г кала ассоциируется с высоким числом положительных находок в видеокапсульной эндоскопии (65%)
- Пациенты с уровнем ФК 50-100 мкг/г, несмотря на симптомы, предполагающие ВЗК, имели отрицательные результаты в КЭ

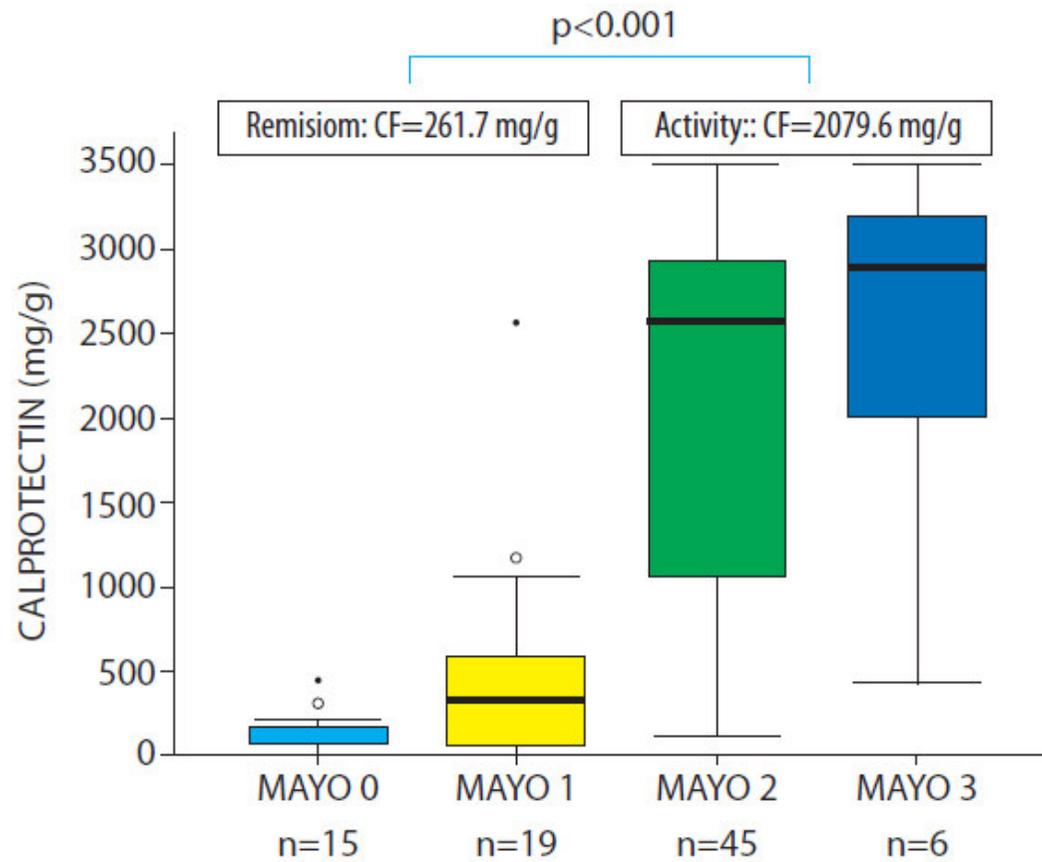


ФК – маркер эндоскопической и гистологической активности

- Уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически и гистологически (Schoepfer M, AmJGastrEnt, 2010).

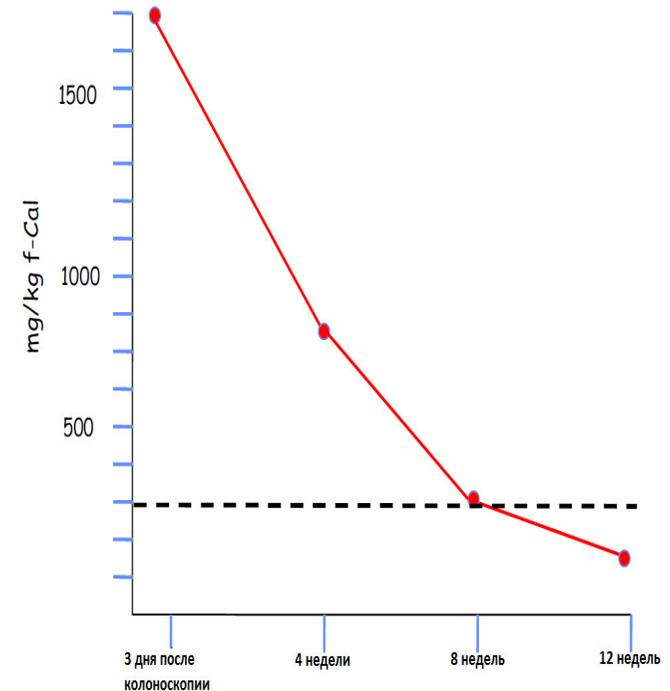


Зависимость уровня ФК от эндоскопической активности/повреждения слизистой оболочки кишечника при ЯК

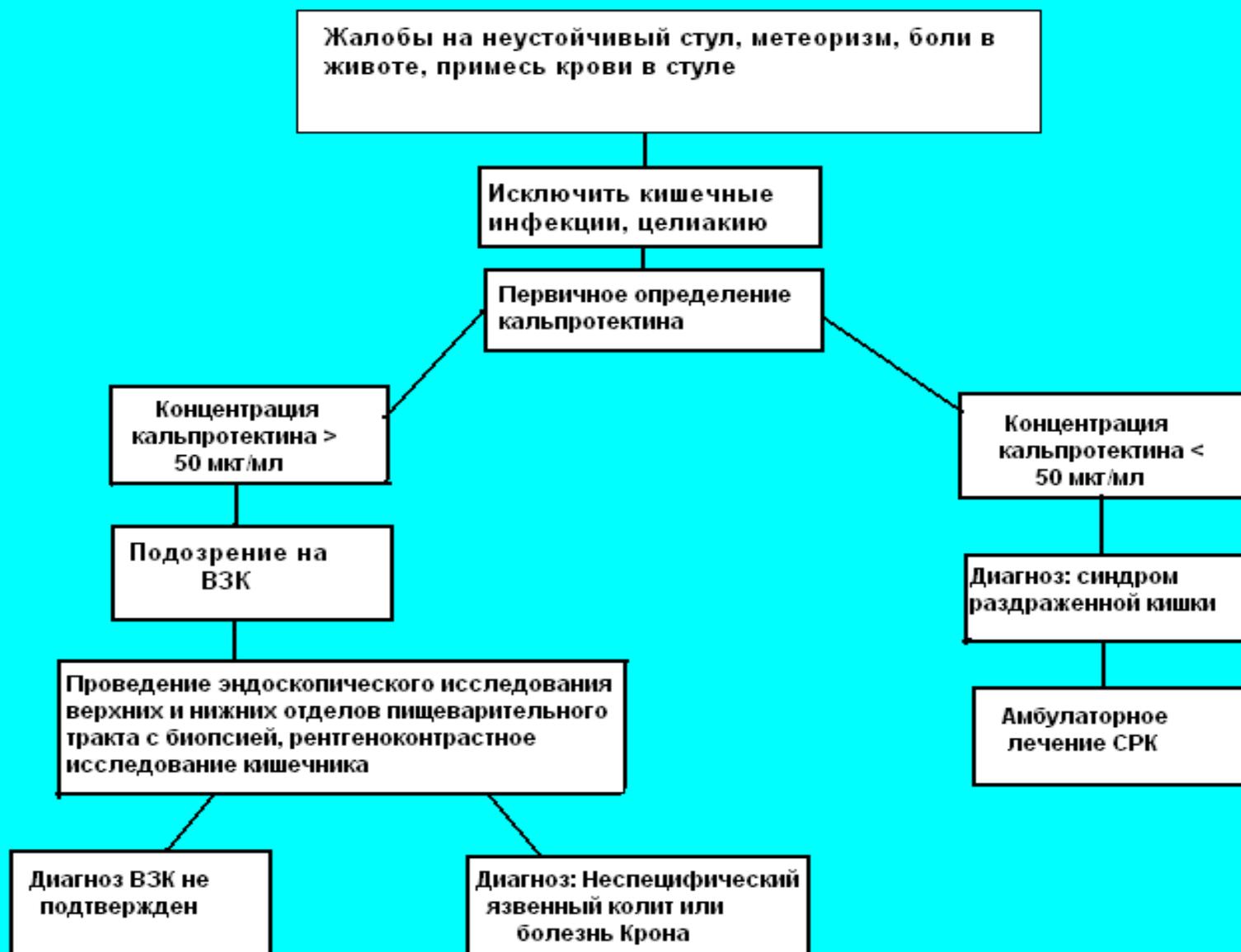


ФК – предиктор обострения ЯК и БК

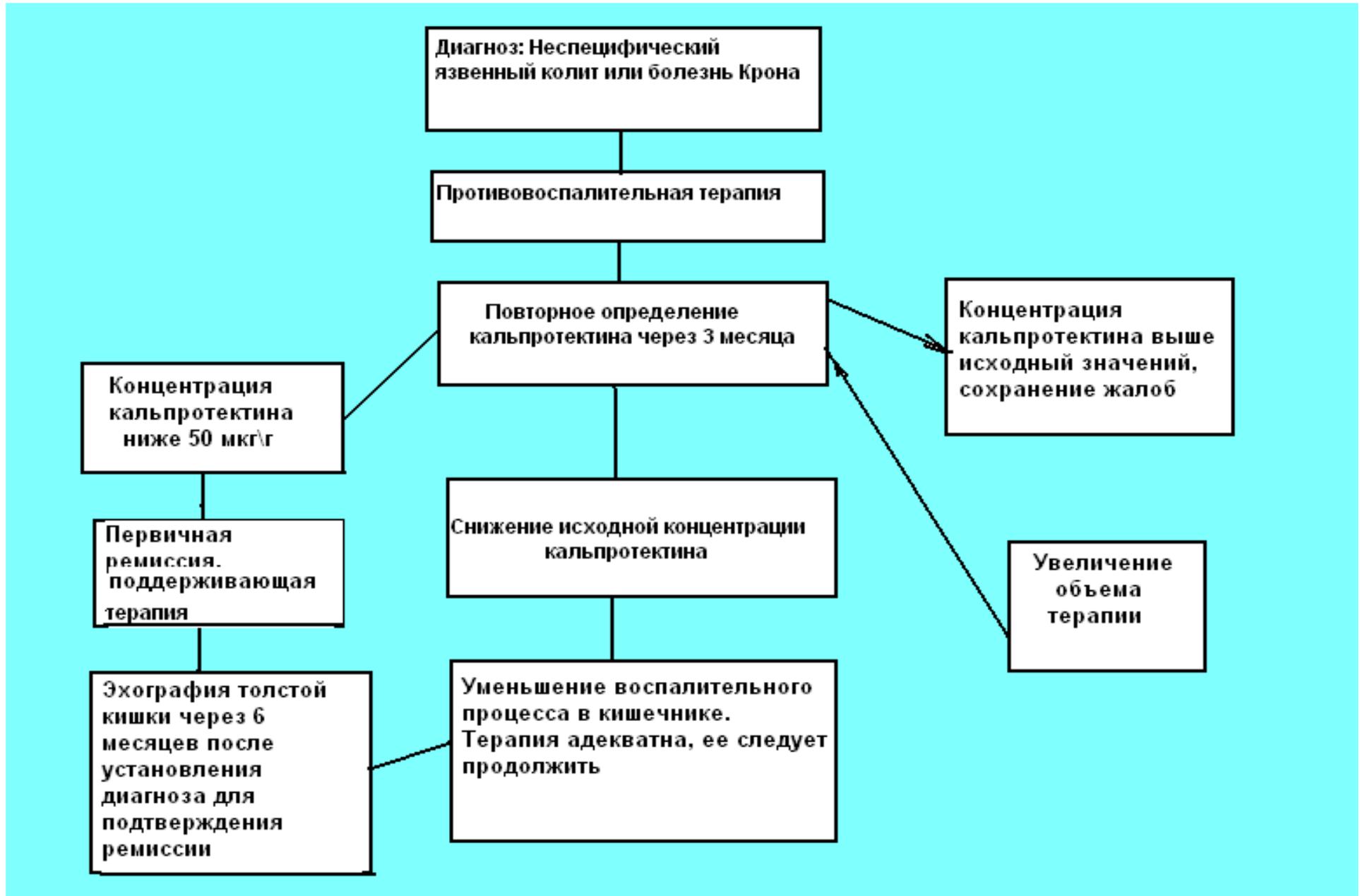
- пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения.
- ФК может повышаться за 2, 4 и 6 мес. до энд. рецидива
- чувствительность и специфичность метода для прогноза следующего обострения при ЯК и БК и составили 83% и 90% соответственно.
- *Повышенное значение ФК при отрицательном ультразвуковом исследовании рекомендуется считать показанием для проведения колоноскопии для выявления раннего рецидива*



Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



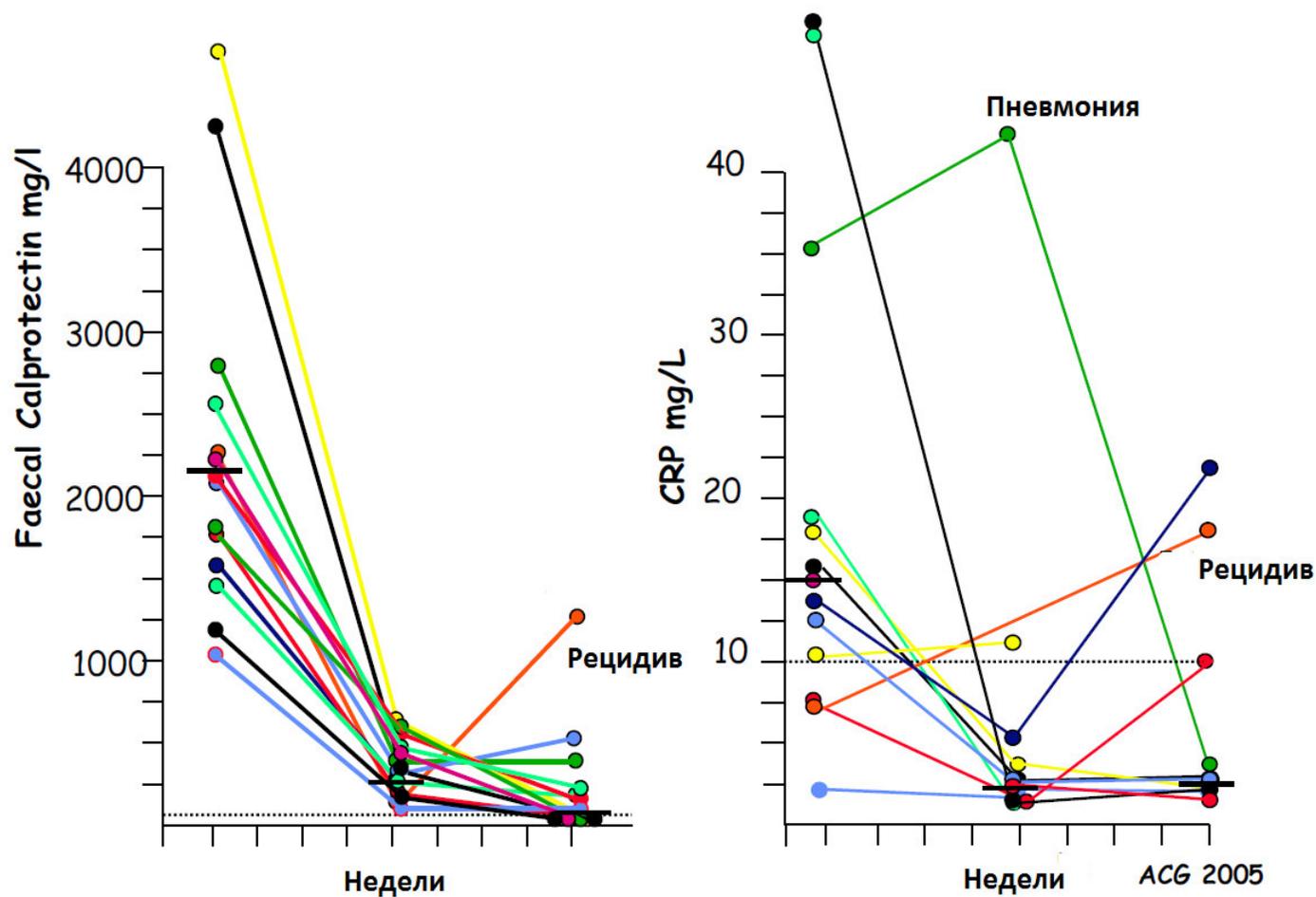
Алгоритм диагностики и лечения ЯК и БК у детей



Другие приложения ФК

- ✓ ФК - маркер отторжения трансплантата кишечника со значениями чувствительности и специфичности 83% и 77% соответственно
- ✓ ФК – новый маркер реакции «трансплантант против хозяина» с вовлечением кишечника
- ✓ ФК полезен для выявления группы риска синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и для контроля лечения СИБР у пациентов с системным склерозом
- ✓ ФК может быть использован для подбора НПВС, не вызывающих рецидива скрытых форм ВЗК и хорошо переносимых пациентами
- ✓ Определение ФК представляется перспективным для диагностики некротизирующего энтероколита новорожденных на ранней стадии, а также может быть использовано для оценки тяжести заболевания
- ✓ Мониторинг генно-инженерных препаратов

ФК и С-реактивный белок у пациентов БК перед и после лечения инфликсимабом



Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологии по диагностике и лечению болезни Крона и язвенного колита, 2017 г.

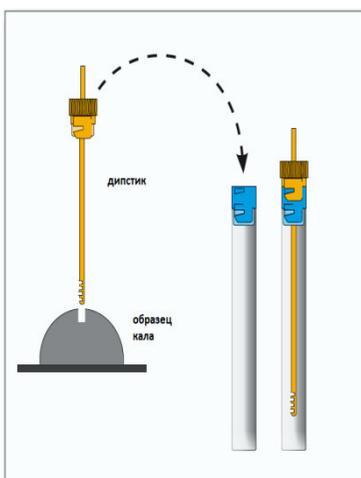
- **Лабораторная диагностика**
- Общий анализ крови, гематокрит,
- СОЭ, С-реактивный белок,
- Общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты
- Исследование токсинов А и В *C.difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала)
- Анализ кала на яйца глистов и паразиты
- **Фекальный кальпротектин**

- **Данные рекомендации составлены на основании данных литературы, Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК, представленного Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона**

Рефлектометр для количественного экспресс определения ФК

**общая продолжительность
анализа:**

**экстракция - 5 минут
анализ - 12 минут**



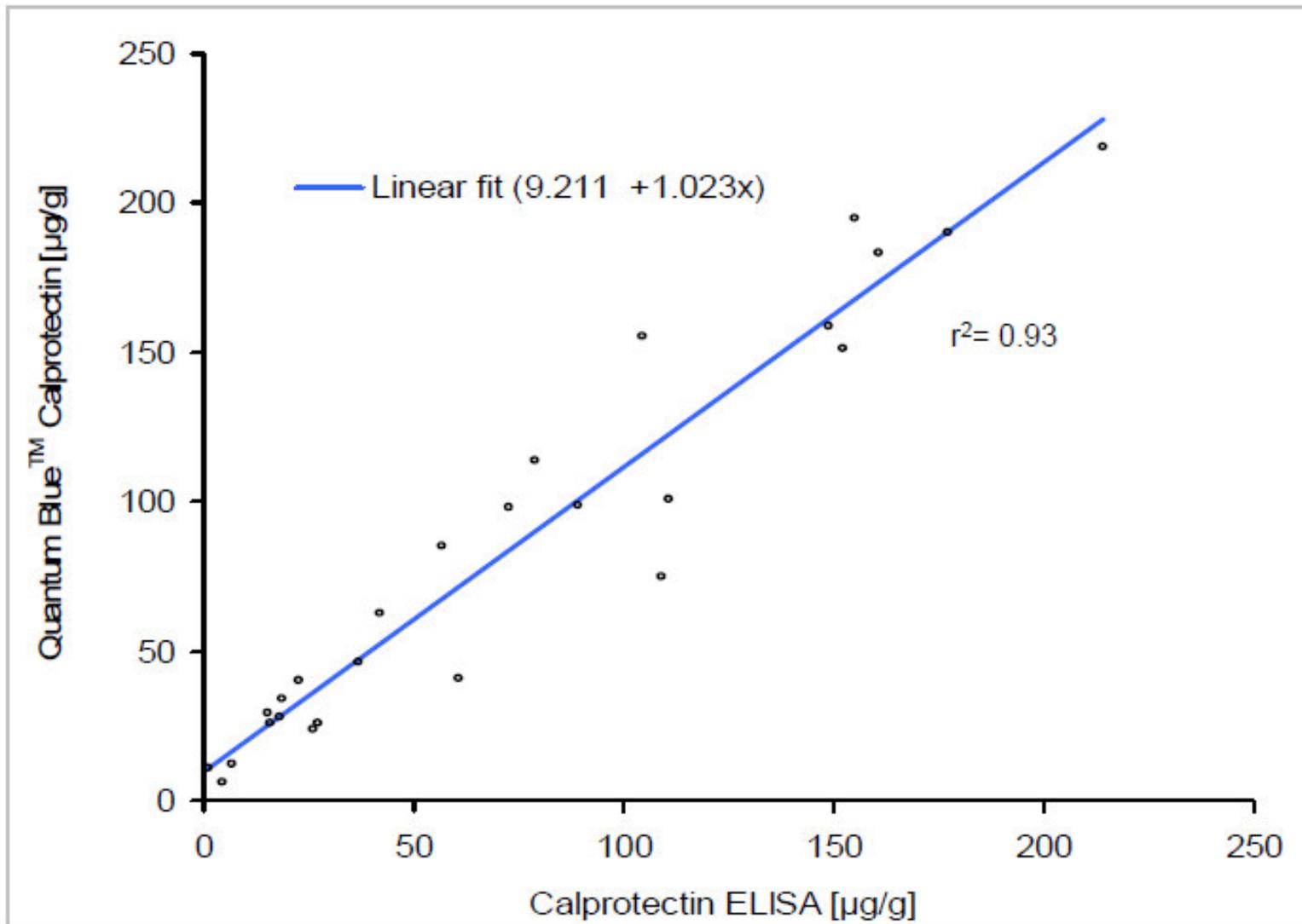
Quantum Blue® Reader



**Два варианта наборов с разным
диапазоном измерения:**

- 1. Для скрининга: 30 – 300 мкг/г кала**
- 2. Для мониторинга (высокий диапазон): 100 – 1800 мкг/г кала**

Корреляция Quantum Blue LF-CAL Rapid Test с Buhlmann f-Cal ELISA



Интерпретация результатов анализа ФК

Образцы ниже 50 мкг/г (нормальные значения):

- Отсутствие ВЗК
- Нет необходимости в дальнейших инвазивных процедурах

Серая зона 30 - 70 мкг/г (соответствует 2,5-97,5 перцентиллям в интервале cut-off 50 мкг/г):

- **Рекомендуется повторно тестировать образцы при первичном анализе**

50 - 200 мкг/г:

- Возможно органическое заболевание, вызванное
НПВС, дивертикулитом и ВЗК в фазе ремиссии
- Рекомендуется провести повторные исследования.

Значения выше 200 мкг/г:

- Свидетельство активно развивающегося органического заболевания с воспалением ЖКТ
- Необходимы дальнейшие исследования и лечение, назначаемые специалистом

уровень cutoff зависит от условий использования ФК

Практический алгоритм (университет Нью-Йорка):

- при уровне <50 мкг/г дальнейшего эндоскопического исследования не проводится,
- При уровне 50-250 проводится ЭИ
- При уровне >250 – исключение кишечной инфекции и затем ЭИ
- Значение cutoff 250 мг/г предлагается как подтверждающий тест для эскалации терапии с объединенной чувствительностью 80% и специфичностью 82%.
- Из-за высокой межиндивидуальной вариации для принятия решения по лечению используются одновременно ЭИ, фК и С-РБ.

[Metaanalysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity.](#) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Inflamm **Bowel** Dis. 2014 Aug;20(8):1407-15.

Ограничения теста

- плохая корреляция с некоторыми формами БК - L1 фенотип (терминальный илеит, *Sipponen et al AP&T 2008*)
- Повышенные уровни у больных с нормальной эндоскопией
- Нет определенного значения для подтверждения ремиссии
- Существование серой зоны
- ФК не может различить БК и ЯЗ, или отличить их от инфекционной или ишемической формы колита
- На результаты анализа могут влиять препараты, богатые Zn, Mg.

ФК может быть повышен при ряде заболеваний

- при ВЗК БК и ЯК
- при колоректальном раке (ЧЗ7%, С63%)
- повышенные значения кальпротектина отмечаются при поражении слизистой:
 - целиакии (до 300),
 - лактазной недостаточности,
 - аутоиммунном гастрите,
 - дивертикулите,
 - туберкулезе,
 - муковисцидозе
- очень высокие значения при реакции отторжения трансплантата
- бактериальных энтероколитах
- НПВП-энтеропатиях
- туберкулезе кишечника

Преаналитика

- При БК очень низкая **вариабельность** – внутриклассовая корреляция 0.84 при измерении день-за-днем.
- При ЯК более высокая –
Рекомендуется для снижения вариабельности
Исследование первой утренней порции
- Влияние **возраста**: нужно учитывать, что
- Лица старше 60 будут иметь более высокие уровни ФК, чем лица в возрасте 10-60 лет.

Economic report

Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09041

February 2010

Evidence review

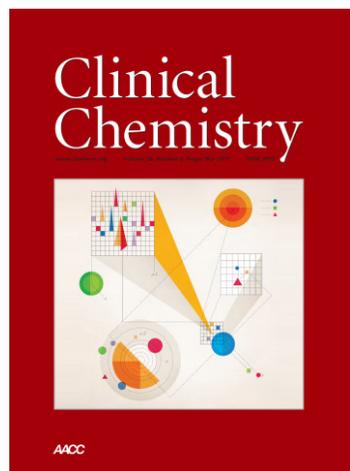
Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09026

January 2010

Экономические аспекты определения кальпротектина

Экономия связана с уменьшением числа ЭИ,
стоимость которых на порядок выше стоимости теста ФК



Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fecal Calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease in Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study

*L. Kok, S.G. Elias, B.J.M. Witteman, J.G. Goedhard,
J.W.M. Muris, K.G.M. Moons, and N.J. de Wit June 2012*

www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full

© Copyright 2012 by the American Association for Clinical Chemistry

Исследование ФК в сочетании с реакцией стула на скрытую кровь и специфическими жалобами позволяет отобрать пациентов для проведения колоноскопии

Таким образом,

ФК - простой маркер дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных гастроинтестинальных расстройств,

результаты которого:

- - легко интерпретируются
- - хорошо воспринимаются клиницистами
- - потенциально высоко востребованы

Исследование ФК в сочетании с реакцией стула на скрытую кровь и специфическими жалобами позволяет отобрать пациентов для проведения колоноскопии

Колоректальный рак (КРР)

- Риск развития колоректального рака зависит как от наследственных, так и от факторов окружающей среды, образа жизни.
- К наследственным формам относятся:
 - семейный аденоматозный полипоз (САП, FAP)
 - неполипозный КРР (HNPCC, синдром Линча).
- Суммарно эти патологии составляют примерно 5-10% всех случаев КРР
- **Возраст развития КРР:**
 - в общей популяции – около 60 лет
 - HNPCC – около 45 лет
 - FAP – уже в 10-12 лет

Скрининг КРР

- Эффективность скрининга КРР с помощью FOBТ/iFOBТ доказана во многих больших международных рандомизированных исследованиях.
- Выполнено более 50 исследований и во всех показано снижение смертности от КРР на 15 - 33% при проведении скрининга КРР с использованием FOBТ/iFOBТ.
- Исследование в Миннесоте – самое длительное:
 - > 30 лет наблюдений
 - > 46 тысяч обследованных в возрасте 50 - 80 лет
 - снижение смертности от КРР в скрининговой группе в среднем на 32%
 - сохранение эффективности скрининга КРР на протяжении как минимум 30 лет.

Скрининг КРР

- Американское онкологическое общество рекомендует начинать скрининг КРР у людей в возрасте 50 лет и старше, до 75 лет.
- В группах высокого риска КРР (семейная история или персональный риск – выявление аденоматозных полипов, КРР в анамнезе, FAP, HNPCC, ВЗК) проведение скрининга необходимо начинать раньше.
- В настоящее время доступны несколько алгоритмов скрининга КРР, включающих проведение теста на скрытую кровь в образцах кала (FOBT/iFOBT), гибкую сигмоидоскопию, колоноскопию и ирригоскопию с двойным контрастированием.
- Частота выполнения исследований может различаться. Чаще всего FOBT/iFOBT рекомендуют выполнять 1 раз в год, сигмоидоскопию – 1 раз в 3-5 лет, колоноскопию – 1 раз в 5-10 лет.

Скрининг КРР

С 1 января 2018 года вступил в силу приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №869н от 26 октября 2017 года

В приказе предусмотрено двухэтапное проведение диспансеризации.

на втором этапе диспансеризации включает в себя в том числе: исследование кала на скрытую кровь **иммунохимическим методом** (для граждан в возрасте от 49 до 73 лет 1 раз в два года).

Противопоказания:

- нецелесообразно применять при наличии видимой крови в кале;
- ближайшие 14 дней после исследования ЖКТ инвазивными методами (например, ФКС, ЭГДС).

Тесты на скрытую кровь

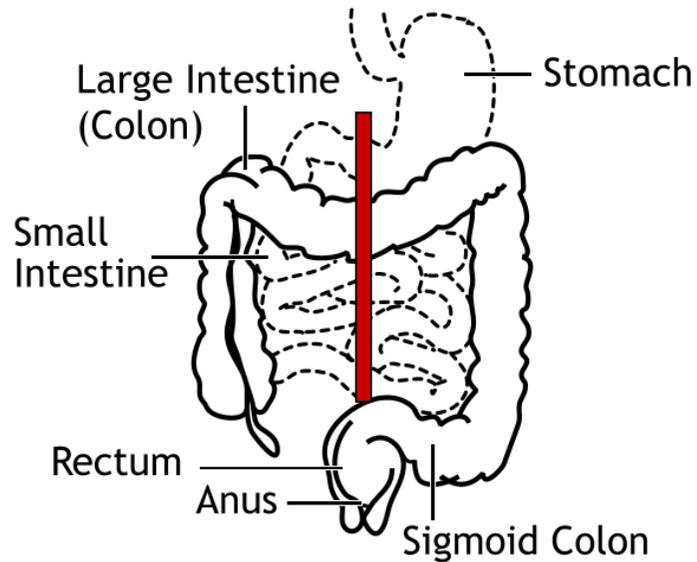
Иммунохимический метод

- ИФА
- Иммунохроматография

Не требуется соблюдать диету перед проведением анализа. Не выявлено интерференций с любыми пищевыми продуктами (витамин С, брокколи, морковь и т.п.). Отсутствуют перекрестные реакции с гемоглобином и трансферрином животных.

Порог чувствительности - 50 нг гемоглобина человека/мл кала.

Гемоглобин/Гаптоглобин комплекс



- Гаптоглобин – белок, синтезируемый печенью
- Присутствует в высокой концентрации в плазме.
- Специфически связывается со свободным гемоглобином, высвобождающимся из эритроцитов и, таким образом, ингибирует его окислительную активность, предотвращает потерю железа и повреждение почек.
- Комплекс гемоглобин/гаптоглобин стабильнее во время пассажа по кишечнику по сравнению со свободным гемоглобином.
- HbHp значительно стабильнее в желудочном соке и в экстрактах кала, чем свободный Hb

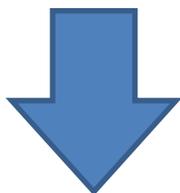
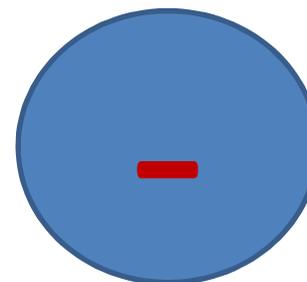
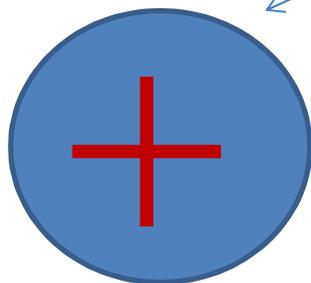
Трансферрин

Трансферрин – плазменный белок переносчик железа

- Гликопротеин с высокой устойчивостью к бактериальной и энзиматической деградации
- Оценка уровня трансферрина в крови:
 - С целью выявления причин анемии
 - С целью оценки метаболизма железа, и др...
- Трансферрин также очень устойчив к микробному или энзиматическому протеолизу в пищеварительном тракте
 - Hb разрушается в кишечнике
 - Определение Tf в образцах кала более информативно для диагностики заболеваний верхнего отдела ЖКТ чем определение Hb.

<i>Трансферрин</i>	<i>Гемоглобин</i>	<i>Интерпретация результата</i>
+	+	Верхний / нижний отдел
+	—	Верхний отдел (желудок и кишечник)
—	+	Нижний отдел (толстая кишка)
—	—	Нет кровотечения в ЖКТ

Анализ кала на скрытую кровь

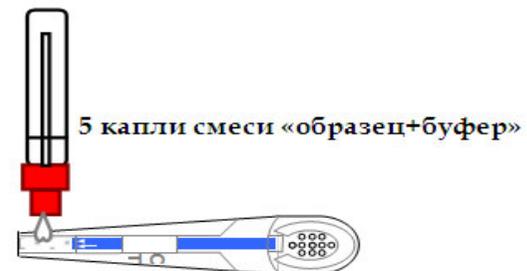
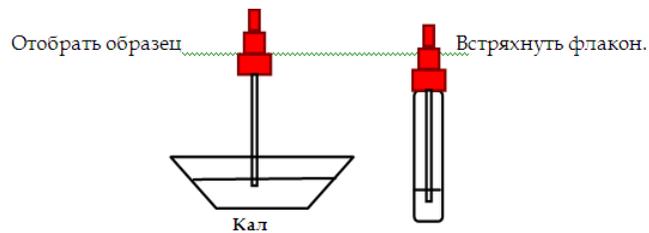


КОЛОНОСКОПИЯ

Экспресс методы выявления инфекционных антигенов



Savyon	Аденовирус (антиген в кале)
Savyon	Ротавирус (антиген в кале)
Savyon	Аденовирус - Ротавирус (антиген в кале)
Vegal	Аденовирус (антиген в кале)
Vegal	Ротавирус (антиген в кале)
Vegal	Аденовирус - Ротавирус (антиген в кале)
Vegal	Астровирус (антиген в кале)
Vegal	Cryptosporidium (антиген в кале)
Vegal	Giardia lamblia (антиген в кале)
Vegal	Cryptosporidium - Giardia lamblia (антиген в кале)
Vegal	E. coli O157:H7 (антиген в кале)
Vegal	Вирус гепатита А (HAV) (антиген в кале)
Vegal	Helicobacter pylori (антиген в кале)



Антиген *H. Pylori*

Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori* (Маастрихт IV (2010 г.):

Утверждено несколько неинвазивных методов:

- Уреазный дыхательный тест (с мочевиной, меченной ^{13}C)
- Новые модификации фекального антигенного теста (ФАТ) с использованием моноклональных антител вместо поликлональных:
 - ✓ 1) лабораторные тесты (ELISA)
 - ✓ 2) экспресс-тесты с использованием иммунохроматографического анализа

• **Проблема серологического анализа:**

Антитела *H. pylori* в крови циркулируют месяцы (!) после лечения, следовательно, тест не может быть использован для контроля терапии

Антиген H. Pylori

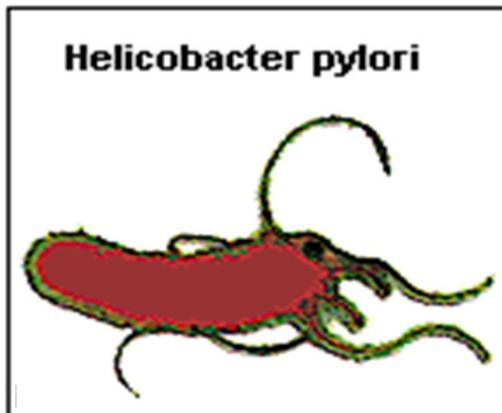
Рекомендации по диагностике и лечению инфекции H.Pylori (Маастрихт IV (2010 г.):

Положение 1. Диагностическая точность фекального антигенного теста (валидированного лабораторного теста с моноклональными антителами) эквивалентна точности уреазного дыхательного теста

Уровень доказательности 1a

Степень обоснованности рекомендаций A

Vegal (Испания) - фекальный антигенный иммунохроматографический тест на основе моноклональных антител



Giardia lamblia



- Встречаемость лямблиоза: 2-7 % в центральной Европе и свыше 50 % в тропических странах.
- В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 100 тысяч больных, из них до 90 тысяч детей.

Клинические симптомы лямблиоза:

синдром интоксикации и вегетативных нарушений (утомляемость, недомогание, пониженное настроение, раздражительность, плаксивость, головные боли, головокружение, боли в области сердца, субфебрилитет);

симптомы поражения желудочно–кишечного тракта (эпизодически – частый жидкий стул, метеоризм, боли в животе различной интенсивности, появление налета на языке, снижение аппетита, тошнота, рвота, нередко – умеренная гепатомегалия);

рецидивирующие проявления дерматита, сопровождающиеся в ряде случаев выраженным кожным зудом, упорный блефарит, приступы бронхиальной астмы, при клиническом анализе крови нередко выявляется эозинофилия;

нарушение питания, как следствие мальдигестии и мальабсорбции. Чаще всего встречается бессимптомное и латентное течение лямблиоза, что при неспецифичности симптомов создает трудности в клинической диагностике.

**МУ 3.2.1882-04. от 3 марта 2004 г ПРОФИЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ. ПРОФИЛАКТИКА ЛЯМБЛИОЗА**

Показанием к обследованию на лямблиоз являются:

- диарея неустановленной этиологии;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- дисбиоз кишечника;
- гипотрофия, отставание в физическом развитии;
- дерматиты, крапивницы, экземы, нейродерматиты;
- иммунодефицитные состояния;
- обструктивные бронхиты, бронхиальная астма;
- аллергии неустановленной этиологии;
- контактные с больным (паразитоносителем) лямблиозом.

МУ 3.2.1882-04. от 3 марта 2004 г ПРОФИЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ. ПРОФИЛАКТИКА ЛЯМБЛИОЗА.

«Серологические исследования при лямблиозе используют в т.ч. и для эпидемиологических целей, т.к. специфические антитела выявляются при манифестной и бессимптомной инфекции у лиц в разгаре болезни или перенесших болезнь в недавнем прошлом. **Эти же обстоятельства затрудняют интерпретацию серологической реакции в каждом конкретном случае и ограничивают диагностическую ценность циркулирующих антител.**

Значительно более высоким диагностическим потенциалом обладают методы обнаружения антигенов лямблий в фекалиях и биоптатах.»

Cryptosporidium

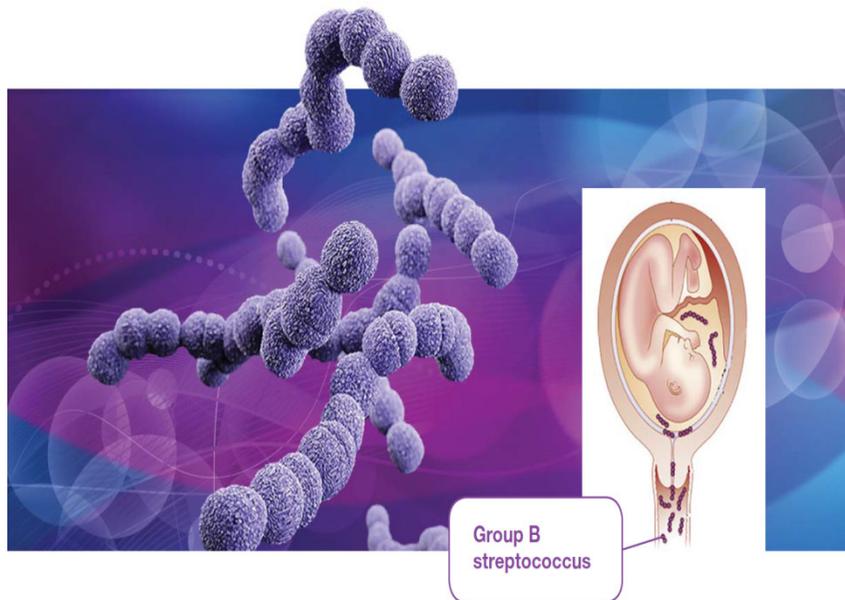
- Эти паразиты поражают в основном 2-5 % детей (особенно от 1 до 5 лет).
- У здоровых людей они вызывают самокупирующуюся диарею, продолжающуюся в среднем 1-2 недели.
- Криптоспоридиоз также является причиной персистирующей диареи у детей и тяжелой длительной диареи у пациентов со СПИД (10-15%).
- Особую группу риска составляют пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (онкологические больные, пациенты после трансплантаций и т.п.).

Лабораторная диагностика *Cryptosporidium*

Клинические признаки заболевания неспецифичны, поэтому решающую роль в установлении диагноза играет лабораторная диагностика.

- Обычно диагноз устанавливают на основании результатов исследования кала или дуоденальной жидкости, интестинальной биопсии. Микроскопическое исследование кала процесс очень трудоемкий. Кроме того, для микроскопии требуется высококвалифицированный персонал, обладающий большим опытом подобных исследований.
- В качестве альтернативы для обнаружения возбудителя используются метод прямой иммунофлуоресценции, иммуноферментный анализ и быстрые иммунохроматографические тесты. Последние характеризуются не только высокой чувствительностью и специфичностью, но и простотой в использовании и быстротой получения результата.
- Для точного установления вида обнаруженного *Cryptosporidium* используют ПЦР.

Прямое выявление стрептококков группы В (СГВ)



- СГВ является комменсалом микробиоты кишечника человека. Колонизируя дистальную часть прямой кишки, СГВ периодически распространяется и на другие локусы (вагиналище, урогенитальный тракт, кожу и пр.
- **СГВ вызывает тяжело протекающие заболевания у новорожденных детей. Показана достоверная связь самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами и т.д.**

Иммунохроматографический анализ

- **Точный результат**
 - Высокая диагностическая чувствительность и специфичность
 - Высокая аналитическая чувствительность
 - Отсутствие перекрестной реактивности с другими возбудителями синдромной группы
- **Возможность анализа единичных образцов**
- **Требуют меньших затрат времени и труда**
 - Одношаговый быстрый тест
 - Минимальное количество манипуляций с образцом
- **Не требуется специальное оборудование**
- **Не требует высококвалифицированного персонала**
 - Экономичнее

Спасибо за внимание!



**тел. (495) 647-2740, 9392421, 9395808,
факс (495) 939-09-97**

info@biochemmack.ru
www.biochemmack.ru