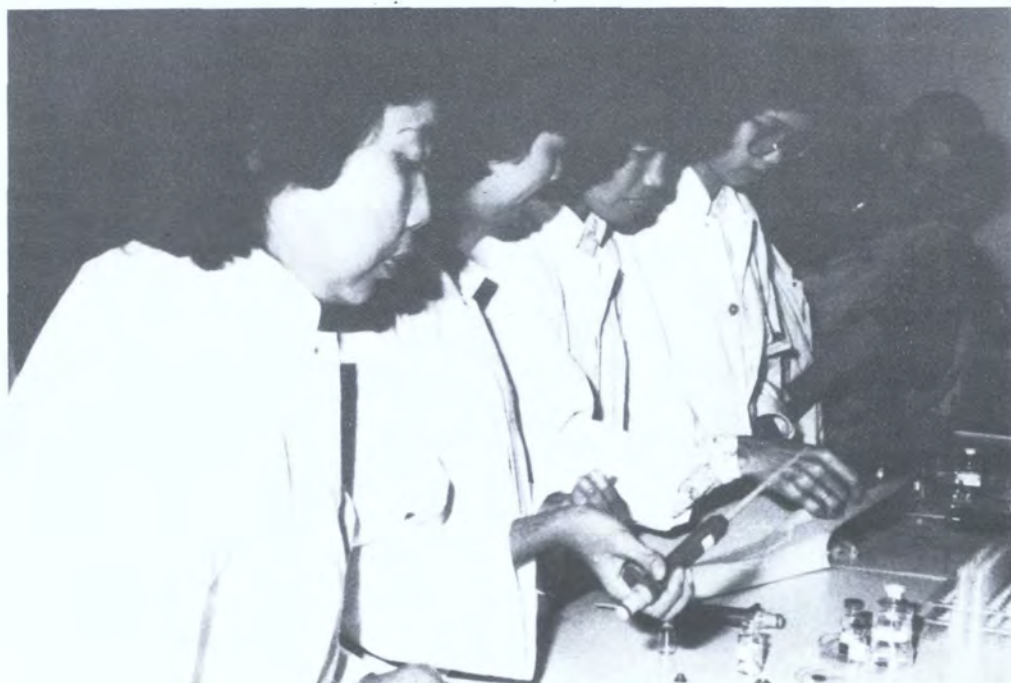




На региональных учебных курсах МАГАТЭ для района Азии и Тихого океана участники знакомятся с использованием компьютеров и программ обработки данных для надежных анализов результатов РИА.

Участники из 16 стран обучались методологии РИА на региональных курсах МАГАТЭ, проходивших в Индонезии.



# Радиоиммунологический анализ для охраны здоровья человека в развивающихся странах

### Проекты сотрудничества МАГАТЭ помогают странам решать некоторые серьезные проблемы

Р.Д. Пайясена, П.Л. Эйрей, Р.Д. Ганатра и М. Нофаль

Радиоиммунологический анализ (РИА) является микроаналитическим методом использования радионуклидов в диагностических тестах для измерения мельчайших количеств вещества, например, гормонов, витаминов и лекарств, в жидкостях организма. Очевидные преимущества чувствительности и точности, характерные для этого метода, дают возможность проводить измерения в пробах малого объема, причем в большинстве случаев не прибегая к трудоемким мерам экстракции и очистки. Измерения радиоактивности, как конечный результат анализа, являются более точными, чем оценки, основанные на химических методах.

Начав применяться в начале 60-х годов, РИА получил широкое распространение как аналитический метод, используемый растущим числом развивающихся стран, поскольку он соответствует возможностям местных инфраструктур. По авторитетным оценкам, в настоящее время свыше 500 больниц, университетов или других учреждений в развивающихся странах, оснащенных лабораториями, в различной степени используют РИА.

В странах третьего мира РИА используется преимущественно для обслуживания пациентов в лечебных учреждениях, однако одновременно, по мере накопления опыта и увеличения ресурсов, расширяется объем исследовательской работы. Большинство проб, взятых у пациентов, обрабатывается в связи с нарушением функций щитовид-

ной железы. Число применений РИА для измерений содержания тироксина ( $T_4$ ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тиротрофина (TSH) превышает другие виды процедур. Однако данный метод широко используется также для исследования других эндокринных нарушений и решения проблем здравоохранения. Ряд развивающихся стран имеют возможности для проведения радиоизотопных микроанализов в таких важных клинических и исследовательских областях, как определение количеств стероидных рецепторов в грудной ткани; диагностика заболеваний, вызванных бактериями и паразитами; исследование бесплодия и стерильности; злоупотребление наркотиками и пересадка органов.

#### Создание инфраструктуры

МАГАТЭ через свои подразделения – Секцию ядерной медицины (прежде Секцию медицинских применений) Отдела естественных наук и Отдел технической помощи и сотрудничества – выполняло роль катализатора для распространения метода РИА во многих странах. Во многих случаях Агентству принадлежит заслуга внедрения РИА в практику. Его усилия в основном направлены на поощрение передачи технологии РИА в развивающиеся страны путем оказания помощи лабораториям в приобретении по низкой цене реактивов и в осуществлении контроля качества анализов.

Основное внимание уделялось созданию необходимой инфраструктуры на основе оценки имеющихся проблем и ограничений, чтобы использовать потенциальные возможности РИА в удовлетворении нужд здравоохранения. Поскольку метод РИА имеет многоцелевое назначение, его внедрение должно рассматриваться в связи с наличием и уровнем развития других лабораторных дисциплин. Как обычно, внедрение технологии зависит от наличия

Г-н Пайясена – эксперт Отдела технической помощи и сотрудничества МАГАТЭ; г-н Эйрей – координатор этого отдела по Региональному соглашению о сотрудничестве (РСС) для Азии и Тихого океана; д-р Нофаль – директор Отдела естественных наук МАГАТЭ; д-р Ганатра – начальник Секции ядерной медицины этого отдела.

оборудования, подготовки персонала и обеспечения реактивами. Необходимым условием успешной работы является также поддержание качества анализов и сопоставимости получаемых результатов.

**Оборудование.** Существенным для оборудования лаборатории РИА является надежный гамма-сцинтилляционный счетчик. Простые одноканальные сцинтилляционные счетчики с ручным управлением, которые первоначально использовались даже в развитых странах, уступили место автоматическим гамма- и жидкостным сцинтилляционным спектрометрам.

Однако одновременно с усложнением оборудования происходит рост его стоимости, и к началу 70-х годов предоставление счетчиков для РИА в необходимых количествах, стало невозможным. Для улучшения ситуации МАГАТЭ способствовало налаживанию более широкого использования сравнительно недорогих гамма-счетчиков коммерческого изготовления, на которых можно производить обработку данных. МАГАТЭ оказало содействие в поставках этой системы в несколько лабораторий РИА в развивающихся странах.

По сравнению с увеличением стоимости оборудования для ядерной медицины *in vivo*, такого как гамма-камеры, счетное оборудование для РИА в последние годы фактически упало в цене. Многоканальные гамма-счетчики, когда в них возникает потребность, теперь выбираются из нескольких коммерческих моделей. Жидкостные сцинтилляционные спектрометры предоставляются только в исключительных случаях, поскольку растущее число веществ, включая стероиды, в современных условиях поддается анализу с использованием йода-125.

Помимо этого для основных процедур РИА необходимо достаточно простое оборудование. Основным элементом — это центрифуга соответствующего размера. Опыт использования центрифуг для целей РИА разнороден по характеру. Например, некоторые из них сломались в ситуациях, когда починка на месте была невозможна. Сознывая это, МАГАТЭ воспользовалось современными разработками, которые обеспечивают РИА методами, в меньшей степени зависящими от наличия центрифуги.

**Подготовка кадров.** МАГАТЭ придает первостепенное значение созданию адекватной базы кадров для проектов РИА. Подготовленный персонал требуется в двух широких по охвату областях: непосредственно для применения РИА с использованием соответствующих методик и для обслуживания, содержания и ремонта приборов. МАГАТЭ предоставляет услуги экспертов по этим двум направлениям, а также организует групповую и индивидуальную подготовку, проводит семинары и симпозиумы.

Как правило, когда в развивающейся стране создается или совершенствуется установка для применения РИА, то туда на определенное время направляется эксперт, в задачу которого входит обеспечение правильной установки оборудования и ознакомление персонала с соответствующей методикой. Подготовка местного персонала всегда рассматривается как очень важная задача. С

1980 г. состоялось примерно 100 командировок экспертов, большинство которых направлялись в районы Азии и Тихого океана и в Латинскую Америку (по 35–40 в каждый регион), около дюжины — в Африку и остальные — в другие районы. Во многих странах освоение РИА еще ждет своего часа. Там же, где это произошло, эксперты добились хороших результатов в совершенствовании методик РИА и в стимулировании производства реактивов на месте.

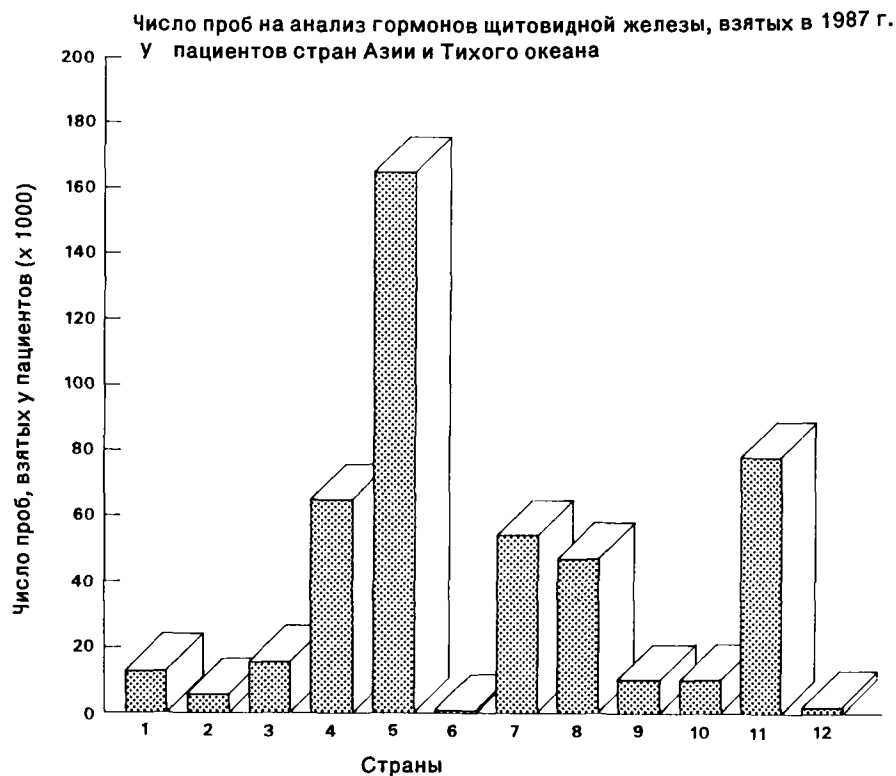
В обучении и повышении квалификации кадров эффективную роль играет групповое обучение в форме межрегиональных и региональных учебных курсов и практических семинаров. В настоящее время такие курсы организуются как „обучение учителей“ с привлечением международного состава преподавателей. После окончания курсов слушатели распространяют полученные знания путем организации национальных или более узких местных курсов под общим контролем Агентства. Такой подход подтвердил свою полезность и эффективность по расходам. Например, на двух региональных курсах в 1987 г. для района Азии и Тихого океана с участием в каждом слушателей из 16 стран изучались вопросы использования реактивов для РИА в балк-форме, контроля качества и обработки данных. В результате проведенных вслед за этим национальных курсов ту же подготовку на месте получили в 10 раз больше слушателей.

Стипендии для индивидуального обучения предоставляются в рамках Программы технического сотрудничества МАГАТЭ. На академическом уровне стипендиаты обычно получают фундаментальную подготовку в передовых лабораториях. Средняя продолжительность стипендии — от трех месяцев до года, причем принимающая организация выбирается в соответствии с потребностями стипендиата. В результате осуществления программы предоставления стипендий в большинстве государств-членов, особенно из районов Азии и Тихого океана и Латинской Америки, ключевой персонал лабораторий РИА прошел подготовку по стипендиям МАГАТЭ. Дополнительно к этому была предоставлена возможность научных визитов продолжительностью до 8 недель, в результате которых научные работники высокого уровня могли ознакомиться с аспектами технологии РИА, представляющими для них интерес.

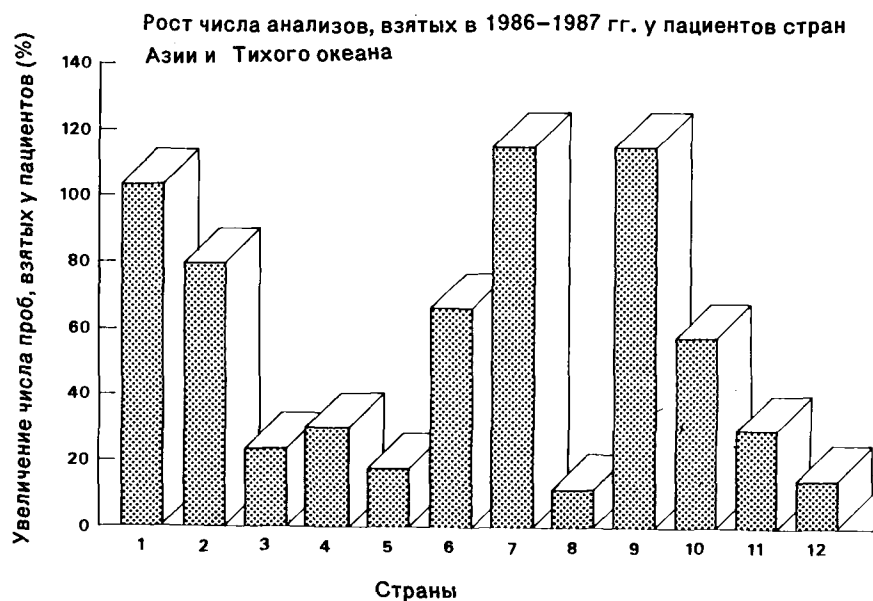
Специалисты и технические работники из развивающихся стран имели возможность, кроме того, ознакомиться с последними достижениями в области РИА благодаря участию в семинарах по специальным вопросам и симпозиумах по применению радиоиммунологического анализа и связанных с ним процедур в медицине, которые организуются примерно через каждые 5 лет, начиная с 1970 г. Эти совещания также служили для них форумом, на котором можно рассказать о собственной работе, а также обменяться мнениями с коллегами.

Еще одна программа, разработанная в течение последнего десятилетия, направлена на обеспечение правильного обращения с приборами и имеет целью поощрять самостоятельность в этом отношении. Предоставляемая помощь включает в себя испытание оборудования, направление экспертов и обучение.

## Главные темы



В рамках регионального проекта МАГАТЭ лаборатории смогли значительно увеличить число анализов проб, взятых у пациентов, используя более дешевое снабжение.



### Решение вопросов поставки и цен

Расходы, особенно когда они должны оплачиваться из скудных запасов иностранной валюты, всегда тормозили прогресс РИА, а также других технологий в развивающихся странах. Существенной проблемой является необходимость приобретения ре-

активов за границей, чаще всего в форме коммерческих наборов. В большинстве наборов отличаются высоким качеством и удобны для использования, поэтому они получили широкое распространение. В 1987 г. из более чем 120 лабораторий, участвующих в проекте для района Азии и Тихого океана, только три не зависели от них полностью.

Однако по мере роста потребности в этих наборах для клинических целей некоторые недостатки этого коммерческого подхода стали оказывать негативное влияние на организацию службы РИА. Большинство лабораторий в развивающихся странах оказались без достаточных финансовых средств для приобретения наборов РИА в нужных количествах, что привело к резко выборочному обслуживанию больных. Например, анализы, потребность в которых испытывается практически повсеместно, такие как на содержание TSH, либо не проводятся совсем, либо применяются с недопустимо низкой частотой. Все лаборатории района Азии и Тихого океана в 1987 г. проводили РИА на  $T_4$ , большинство – на  $T_3$ , однако анализами на TSH занималось менее половины лабораторий.

Помимо высоких цен есть и другие факторы, негативно влияющие на развитие применения РИА, в том числе неопределенности с организацией поставок, таможенные задержки и плохие условия хранения. Суммарным результатом всех трудностей было сокращение количества услуг с использованием РИА по отношению к потребностям и, что более серьезно, снижение качества обслуживания.

Многие лаборатории, пытаясь обходиться тем, что они имеют, перешли к практике, серьезно компрометирующей качество анализов, например, к игнорированию необходимости дублирующих проб и несоблюдению стандартных контрольных процедур, а также требований изготовителя. Только 38 из 120 лабораторий в Азиатском регионе в 1987 г. в достаточной, можно считать, степени выполняли требования контроля качества, тогда как в других лабораториях контроль полностью отсутствовал или осуществлялся на рудиментарном уровне.

Были предприняты шаги к решению этой проблемы. Два проекта МАГАТЭ в районах Азии и Тихого океана и Латинской Америки, начатые в середине 80-х годов, нацелены, в первую очередь, на решение вопроса об источниках поставки реактивов. Учитывая возможность получения реактивов РИА в балк-форме за более низкую цену, первоначальный подход заключался в их приобретении из центрального источника и в стимулировании проведения анализов на местах с использованием этих реактивов. Для этой цели были выбраны анализы для гормонов щитовидной железы, поскольку потребность в них испытывается наиболее остро.

В соответствии с проектами, почти миллион пробирок с реактивами в балк-форме для РИА на  $T_3$  и  $T_4$ , а также иммунорадиометрического анализа на TSH были поставлены из центрального источника более чем в 150 лабораторий районов Азии и Тихого океана и Латинской Америки. Была развернута интенсивная программа по обучению новой методике, процедурам внутреннего контроля качества и современным методам обработки информации через региональные курсы с последующими курсами на национальном уровне. Результаты программы внимательно изучались МАГАТЭ.

Поставка реактивов в счет проекта – через систему национальных координаторов – осуществлялась в течение 12–18 месяцев. Даже за такое короткое время проекты оказали глубокое влияние в трех важнейших направлениях – в освоении новой технологии, сокращении расходов и увеличении объема работы. К концу 1987 г. был очевиден опре-

деленный прогресс: каждая из участвующих в проектах стран в районе Азии и Тихого океана получила возможность проведения анализов на TSH, по крайней мере, в своих главных центрах. В начале 1988 г. такие же результаты были достигнуты в Латинской Америке.

Произошло резкое снижение расходов. По авторитетным оценкам, цена реактива для анализа единичной пробы снизилась в пять раз, до менее 0,50 долл. США вместо прежней средней цены в 2,50 долл. Дополнительным преимуществом явилось соблюдение принятых для РИА стандартов и внутренней практики контроля качества, которая прежде игнорировалась.

По мере снижения стоимости уменьшился разрыв между спросом и предложением в проведении РИА для клинических целей, а иногда наблюдалось двойное увеличение рабочей нагрузки в течение одного года. Например, общее число обработанных проб на содержание гормонов щитовидной железы в шести лабораториях в азиатской стране-участнице проекта в 1986 г. составляло около 25000. В 1987 г. это число возросло до 55000. В другом случае число проб, взятых для анализа на TSH, возросло со 120 в 1986 г. до 1000 в 1987 г. Третий пример – суммарная рабочая нагрузка возросла за эти годы с 6800 до 18000 проб.

#### Поощрение самообеспечения

Региональные проекты направлены также на поощрение самообеспечения в каждой стране-участнице в той степени, в которой это имеет смысл с научной и экономической точки зрения. Соответственно, по рекомендации совещания экспертов, систематически проводилась работа по стимулированию местного производства реактивов.

Успешным результатам в этом начинании способствовали региональные учебные курсы. Из 120 лабораторий в 16 странах-участницах в районе Азии и Тихого океана только 10 (5 в одной стране) пользовались в 1987 г. иммунной сывороткой местного производства для анализов на  $T_4$ ; 8 лабораторий (4 в одной стране) готовили собственные радиоизотопные метки, 11 – собственные стандартные образцы и 18 – собственные сыворотки для контроля качества.

Что касается других лабораторий, участвующих в проектах, то там зависимость от импортных материалов резко сократилась к началу 1988 г. К этому времени РИА на  $T_3$  и  $T_4$  выполнялись с использованием реактивов „домашнего изготовления“ (за исключением йода-125 для приготовления радиоизотопных меток) или полученных с предприятия, расположенного поблизости. Ситуацию в отношении реактивов для иммунорадиометрического анализа на TSH пока нельзя назвать удовлетворительной, но для улучшения положения предпринимаются активные шаги.

Лаборатории в нескольких странах-участницах проектов, в настоящее время близки к достижению самообеспечения в отношении реактивов для РИА на  $T_3$  и  $T_4$ , а другие продолжают двигаться в этом направлении. В некоторых случаях реактивы местного производства после соответствующих испытаний в международно признанных центрах использу-

ются только в национальном масштабе, тогда как реактивы из других центров распространяются в пределах региона. Ожидается, что эта тенденция будет поощряться, поскольку качество реактивов регионального распространения было признано вполне приемлемым.

Наряду с тем, что достижение самообеспечения свидетельствует о научном успехе, основное его практическое преимущество заключается в уменьшении расходов; сами материалы получаются дешевле и, кроме того, достигается экономия транспортных расходов. Например, в азиатской стране стоимость набора из 100 пробирок для анализа на  $T_4$  или  $T_3$  с реактивами из коммерческих источников эквивалентна 180 долл. США, а то же количество с реактивами местного производства предлагается за 45 долл. С ростом участия в проектах других стран в 1989 г. ожидается, что региональная локализация поставки реактивов в сочетании с формализацией схем их регионального распределения приведет к снижению стоимости производства реактивов ниже 0,50 долл. США на одну пробу — уровня достигнутого в 1987 г.

Подобные признаки успешного развития событий наблюдаются в Латиноамериканском проекте, который начал осуществляться на год позже Азиатского. В настоящее время проект в Латинской Америке находится на этапе освоения методики и контроля качества при использовании реактивов в балк-форме. Однако в некоторых странах уже отмечается прогресс в освоении местного производства реактивов.

#### Гарантия качества и надежности

Стандартные процедуры контроля качества РИА отсутствовали в большинстве лабораторий развивающихся стран по двум основным причинам. Во-первых, это объяснялось недостатком знаний и вследствие этого недопониманием важности их роли в применении методов РИА, слабым местом которых при всех их достоинствах является ограниченная стабильность реактивов. Во-вторых, имелось значение фактор стоимости, поскольку каждая проба, используемая для контроля качества, означала, что одной пробой меньше будет для обследования здоровья пациента.

В проектах МАГАТЭ был одобрен бескомпромиссный подход по отношению к этой проблеме. После освоения методики, основанной на реактивах в балк-форме, фактор стоимости, как ограничитель применения процедур контроля качества, был снят, но сохранилась необходимость распространения правильных представлений о важности контроля. На эту проблему обращалось внимание на совещаниях национальных координаторов и во время проведения региональных учебных курсов, где были согласованы минимальные требования к стандартным процедурам РИА. Следование, в первую очередь, этим процедурам с обязательным сообщением о результатах, скорее чем требованиям конкретной методики РИА, было принято в качестве критерия для участия в проекте и условия поддержки со стороны МАГАТЭ. Эти идеи получили широкое признание. Хотя ситуация пока еще не является удовлетворительной, в ней произошли значительные

улучшения. Ни одна из лабораторий не вышла и не была исключена из числа участников проектов по причине невнимания к контролю качества.

**Методы РИА с помощью ЭВМ.** Признанию необходимости контроля качества способствовало параллельное освоение методов анализа данных РИА и внутреннего контроля качества с помощью ЭВМ. Пакеты программ для обработки данных поступили в продажу, по крайней мере, в начале 70-х годов. Но они были дороги, а приобретение самих компьютеров в то время находилось за пределами покупательной способности развивающихся стран.

Одним из первых важных шагов, приблизивших решение этой проблемы, была разработка в МАГАТЭ набора программ обработки данных. Набор основан на передовых концепциях, но может использоваться на недорогом программируемом калькуляторе, соединенном с гамма-счетчиком. К середине 70-х годов эта система стала доступной по цене, намного ниже цены коммерческих моделей.

Такая система обработки данных, которая позволяет проводить надлежащую статистическую оценку результатов, является важным вспомогательным средством для контроля выполнения анализов. При правильном использовании она также служит средством распространения положительного опыта РИА и применения процедур контроля качества. Однако возможности калькулятора при его удовлетворительных технических характеристиках ограничены медленной обработкой данных. В 1987–88 гг. МАГАТЭ усовершенствовало программы на базе преимуществ персональных компьютеров, обладающих лучшим быстродействием и доступными ценами. Программы уже использовались на нескольких учебных курсах и направлены примерно в 100 лабораторий РИА. Около 50 лабораторий были недавно оснащены также компьютерами в рамках различных проектов МАГАТЭ. В настоящее время компьютеры и системы обработки данных имеются почти во всех странах районов Азии и Тихого океана и Латинской Америки, по крайней мере, в крупных центрах, где они применяются с большим энтузиазмом.

#### Применение РИА для исследований в развивающихся странах

Наравне с другими медицинскими дисциплинами, РИА используется в развивающихся странах преимущественно как средство обследования больных. Когда недостаток оборудования, подготовленного персонала и затруднения с получением реактивов мешали выполнению этой функции, препятствия для исследовательской работы были еще большими. Прямая поддержка исследований со стороны МАГАТЭ чаще всего ограничивается несколькими участниками координированных исследовательских программ или отдельными институтами через исследовательские контракты.

Рост масштабов использования технологии РИА за более низкую плату повысил возможности проведения исследований через различные механизмы. Исследования заболеваний, связанных с щитовидной железой, материально поощрялись во многих странах, особенно там, где наличие научных талан-

тов превышало материальные возможности для оплаты их труда. Это подтверждается недавней публикацией нескольких статей в престижных журналах, авторы которых работают в лабораториях Азиатского региона, где по проектам МАГАТЭ применяется методика, основанная на использовании реактивов в балк-форме. В нескольких странах начаты независимые, пользующиеся местной поддержкой исследования заболеваний, связанных с дефицитом йода. Около 10 региональных лабораторий в Азии занимаются с 1988 г. клинической проверкой результатов стратегического подхода для испытаний функции щитовидной железы *in vitro*.

### Перспективные планы и разработки

Опыт последних трех лет показал, что интегрированный подход к проектам на региональной основе приносит успех и обеспечивает эффективность затрат в тех случаях, когда страны имеют общие проблемы. Более того, проекты в состоянии объединить группу хорошо подготовленных и целеустремленных работников. Дух сотрудничества может стимулировать и плодотворно использоваться в нескольких направлениях, из которых наибольшего внимания заслуживает взаимодействие в обеспечении реактивами.

В 1989 г. в регионе Азии и Тихого океана начнет выполняться программа внешней оценки качества для гормонов щитовидной железы, причем наряду с региональным, возможно, будет осуществляться и межрегиональное взаимодействие. Учебные курсы будут посвящены оптимизации местного производ-

ства реактивов и формализации порядка регионального распределения реактивов, начатого в 1988 г. Заканчивается подготовка программ обработки данных РИА для использования в режиме "on-line". Серьезным новшеством будет внедрение в практику методик РИА, не связанных с использованием центрифуги (например, системы, основанные на магнитных связях между частицами), особенно для лабораторий, не имеющих в своем распоряжении этого приспособления. Наличие на местах необходимых материалов, что само по себе является новшеством, делает этот проект реальным и быстро осуществимым.

Гормоны щитовидной железы были выбраны в качестве первого примера возможностей региональных проектов. Национальные координаторы настоятельно требуют, чтобы аналогичные региональные проекты были организованы в других крупных областях здравоохранения. Уже созданная инфраструктура, включающая в себя подготовленных работников и достаточно оборудованные лаборатории, сотрудничающие друг с другом, может быть использована наиболее эффективно. Конкретные предложения на этот счет рассматриваются.

В целом можно ожидать, что РИА будет применяться в течение длительного времени в развивающихся странах, нуждающихся в соответствующей их возможностям практической технологии для использования в медицинских и исследовательских целях. Методики становятся проще и универсальнее, так что рамки применения РИА могут расширяться. Пропаганда РИА со стороны МАГАТЭ должна находить отклик в развивающихся странах, тем более это необходимо для решения серьезных задач в будущем.

