

В статье представлены результаты выполнения бюджетного проекта НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН № 0324–2018–0001, рег. № АА-АА-А17–117112850280–2 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Список литературы

- Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция, возможности ранней диагностики. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 11. С. 101–104.
- Багдулина Е.Н., Федорова Е.А., Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Старичков А.А. Взаимосвязи антропометрических характеристик с уровнями фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у женщин молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией. // Электронный журнал «Медицина и образование в Сибири». 2013. № 6. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1174 (15.01.2019)
- Денисенко М.Н., Генкель В.В., Шапошник И.И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий. // Казанский медицинский журнал. 2016. № 5. С. 691–695.
- Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 659–665.
- Николаев К.Ю., Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Лифшиц Г.И. Эндотелий-зависимая сосудистая реактивность при сахарном диабете 2 типа. // Клиническая практика. 2017. № 4. С. 61–65.
- Хрипун И.А., Дзантиева Е.О., Воробьев С.В., Гусова З.Р., Моргунов М.Н., Белоусов И.И., Коган М.И. Маркеры эндотелиальной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и их клиническое значение. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. № 3. С. 470–472.
- Шалимова А.С., Кочуева М.Н. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 2. С. 130–131.
- Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017. Vol. 37. No. 9. P. 108–114.
- Incalza M.A., D'Orta R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giordano F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascular pharmacology. 2018. Vol. 100. P. 1–19.
- Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017. Vol. 956. P. 511–540.
- Исламгалеева З.М., Хусаинова Л.Н., Мингазетдинова Л.Н., Мутаева Э.Г. Оценка эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 123.
- Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Функциональное состояние эндотелия и почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. // Архив внутренней медицины. 2015. № 4. С. 31–33.
- Чухловин А.Б., Елшин Н.Д., Кузубова Н.А., Тотьмян А.А. Эндотелиальная дисфункция: связь с функциональными вариантами клинически значимых генов. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 8. С. 13–21.
- Brownlee M., Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications. Circulation research. 2010. Vol. 107. No. 9. P. 1058–1070.
- Lu Q., Wang W.W., Zhang M.Z., Ma Z.X., Qiu X.R., Shen M., Yin X.X. ROS induces epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β 1/PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic nephropathy. Experimental and Therapeutic Medicine. 2019. Vol. 17. No. 1. P. 835–846.
- Nikula T.D. Development factors of endothelial dysfunction in patients with gout and arterial hypertension. // Modern science. 2017. No. 2. P. 215–222.
- Polovina M.M. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. // Postgraduate Medical. 2014. No. 2. P. 38–53.
- Prentki M., Ruderman N.B., Carling D., Cacicedo J.M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. // Journal of Clinical Investigation. 2013. Vol. 123. No. 7. P. 2764–72.
- Shah M.S., Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. // Circulation Research. 2016. Vol. 118. No. 11. P. 1808–1829.
- Ramana K.V., Srivastava S., Reddy A.B. Immune, Inflammatory, and Oxidative Responses in Cardiovascular Complications. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016. Vol. 2016. P. 6858402. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6858402> (29.08.2019).

Для цитирования: Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Старичкова А.А. Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинорезистентных состояниях. Медицинский алфавит. 2020; [27]: 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-32-36>.

For citation: Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolayev K. Yu., Starichkova A.A. Mechanisms for forming endothelium dysfunction in insulin-resistant conditions. Medical alphabet. 2020; [27]: 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-32-36>.

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-27-36-39

Проблема интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори методом иммуноферментного анализа

А.А. Ерещенко, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

О.А. Гусякова, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

С.И. Мурский, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

А.В. Халиулин, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

А.И. Габрильчак, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

Т.Р. Никитина, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Problem of interpreting results of determination of IgG to measles virus by enzyme immunoassay

A.A. Ereshchenko, O.A. Gusyakov, S.I. Murskiy, A.V. Khaliulin, A.I. Gabrilchak, T.R. Nikitina
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Лабораторная информация является важным инструментом определения показаний для проведения профилактических мер и оценки их эффективности у здоровых лиц. В инструкциях к некоторым наборам по определению IgG к вирусу кори результаты исследования интерпретируются на основании аналитических характеристик набора реагентов и не имеют связи с определением данного показателя у референтной группы. На данный момент не существует документа, устанавливающего защитный уровень противокоревых Ig G. Цель исследования – установление референтных значений IgG к вирусу кори методом иммуноферментного анализа для медицинских работников многопрофильного стационара. Референтная группа была сформирована из 299 человек и разделена на две подгруппы: старше и младше 44 лет. Расчет референтных интервалов проводили в соответствии с протоколом CLSI C28-A3. Установленные референтные интервалы оказались отличными от заявленных производителем значений. Встает вопрос о целесообразности применения значений, установленных производителем, основанных на аналитических характеристиках конкретной тест-системы, при выявлении групп риска лиц с низким уровнем иммунитета.

Ключевые слова: корь, референтные интервалы, иммунитет, иммуноглобулины G.

Summary

Laboratory information is an important tool for determining indications for preventive measures and evaluating their effectiveness in healthy individuals. In the instructions for some test-systems for IgG to measles virus, the results of the study are interpreted on the basis of analytical characteristics of the reagents and have no connection with the determination of this indicator in the reference group. At the moment, there is no document setting the protective level of anti-measles Ig G. The aim of the study is to establish reference values of IgG to measles virus by immuno-enzyme analysis for health care professionals. The reference group was formed of 299 people and divided into two subgroups: older and under 44 years of age. Reference intervals were calculated according to the CLSI C28-A3 protocol. The set reference intervals were different from the manufacturer's stated values. The question arises as to whether the values established by the manufacturer, based on the analytical characteristics of a particular test system, should be used when identifying risk groups of persons with a low level of immunity.

Key words: measles, reference intervals, immunity, immunoglobulins G.

Введение

Традиционно лабораторная информация используется врачами-клиницистами для установления факта наличия конкретной патологии, дифференциальной диагностики между нозологиями, мониторинга течения патологического процесса, для определения тактики лечения или контроля его успешности. Основной целью назначения лабораторного исследования является сравнение полученных результатов с референтными интервалами для разграничения нормы и патологии. Помимо этого, лабораторная информация является также ценным и важным инструментом определения показаний для проведения профилактических мер и оценки их эффективности у здоровых лиц [1].

Важнейшим направлением в профилактике инфекционных заболеваний и их осложнений является клиническая лабораторная иммунология. Известно, что антиHBsAg рассматривается в качестве надежного маркера успешности вакцинации и защиты против вирусного гепатита В [2]; определение специфических антител к инфекциям TORCH-комплекса при планировании беременности позволяет избежать тяжелых пороков развития плода [3]. Кроме того, определение концентрации различных классов специфических антител, наряду с уточнением диагноза инфекционных заболеваний, способствует и выявлению групп риска среди здоровых людей.

Особую важность это направление приобретает в период эпидемической вспышки инфекции, когда необходимо

быстро выявить лиц с отсутствием специфического иммунитета и своевременно организовать противоэпидемические мероприятия, к которым относится и экстренная вакцинация. Одним из таких примеров в мире и в России была вспышка коревой инфекции в 2016–2019 годах. Рост заболеваемости данной инфекцией сделал необходимым массовое обследование лиц из декретированных групп населения. Появилось множество публикаций о состоянии противокорьевого иммунитета среди медицинских работников [4], военных [5], детей [6] и новорожденных [7]. Целью этих исследований, как правило, являлась оценка гуморального специфического противокорьевого иммунитета в данных группах и установление его взаимосвязи с возрастом, полом, прививочным анамнезом и т. д.

Подобное исследование в когорте медицинских работников проводилось авторским коллективом ранее. Помимо пополнения данных о содержании противокоревых IgG в сыворотке крови, решалась задача выявления лиц из группы риска с отсутствием специфических антител для принятия дальнейших профилактических мер. В инструкциях к наборам по определению специфических антител результаты исследования предлагают интерпретировать как отрицательные и положительные, для некоторых тест-систем выделяется сомнительный интервал. Данные границы определены на основании возможности конкретной тест-системы обнаружить или не обнаружить антитела, а значит, основаны

лишь на аналитических характеристиках набора реагентов и не имеют связи с определением данного показателя у референтной группы.

Целью исследования являлось установление референтных значений IgG к вирусу кори методом твердофазного иммуноферментного анализа для медицинских работников многопрофильного стационара.

Материалы и методы

Обследование проводили в рамках медицинского осмотра на базе многопрофильного стационара. Отбор добровольцев для участия в исследовании в возрасте от 18 до 55 лет проводили на основании информированного согласия на обследование и необходимую обработку персональных данных, последующего анкетирования (см. рис.) с учетом результатов общего анализа крови, наличия антител к ВИЧ-1, -2, суммарных антител к *T. pallidum*, суммарных антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к HBcoreAg; HBsAg.

Определение содержания IgG к вирусу кори в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-системы «ВектоКорь-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Для установления референтных интервалов использовали традиционный подход с применением критериев включения и исключения, расчет референтных интервалов проводили в соответствии с протоколом CLSI C28-A3 [8].

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРОЙ В ПРОЦЕДУРНОМ КАБИНЕТЕ

Дата взятия биоматериала ____ / ____ / ____ Время взятия ____ : ____
Температура тела ____ °C

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕМ

ФИО _____

Дата рождения ____ / ____ / ____ Пол: муж. жен.

Для женщин – наличие беременности: нет да

Принимаете ли Вы постоянно какие-либо медикаменты: нет да
если да, укажите какие _____

Придерживаетесь ли Вы особого типа питания: нет да
если да, укажите какого _____

Употребляли в последние 3 дня алкоголь: нет да

Повышалась ли у Вас температура тела за последние 14 дней: нет да

Принимали ли Вы в прошедшие 3 дня какие-либо медикаменты: нет да
если да, укажите название _____ и дату приема _____

Перенесенные инфекционные болезни (какие, когда) _____

Наличие хронических заболеваний (хронические инфекции, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания)

Нахождение в контакте с больным корью и другими экзантемными заболеваниями в течение последнего месяца: нет да

Перенесенная корь в анамнезе: нет да

(Ре)вакцинация к вирусу кори согласно календарю прививок: нет да

Я ознакомлен с условиями проведения исследования и согласен участвовать в нем
Дата ____ / ____ / ____ Подпись участника программы _____

ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ В ЛАБОРАТОРИИ

Лейкоцитоз: ____ СОЭ: ____ HBsAg: отр. пол.

Антитела к ВИЧ-1,-2: отр. пол. АнтиHBcoreAg суммарный: отр. пол.

Антитела к T. pallidum: отр. пол. АнтиHCV суммарный: отр. пол.

Рисунок. Анкета для отбора добровольцев в референтную группу.

Таблица 1

Критерии включения и исключения для референтной группы

Критерии включения	Критерии исключения
Практически здоровые лица	Наличие хронических заболеваний (хронические инфекции, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания)
Наличие документальных сведений о вакцинации и ревакцинации к вирусу кори согласно календарю профилактических прививок*	Отсутствие документальных сведений о вакцинации/ревакцинации к вирусу кори согласно календарю профилактических прививок*
Отсутствие гипертермии в день сдачи анализа и за 14 дней до него	Нахождение в контакте с больным корью и другими экзантемными заболеваниями в течение последнего месяца
	Беременность
	Наличие противопоказаний к вакцинации
	Перенесенная корь в анамнезе
	Лабораторно подтвержденное наличие социально значимых вирусных инфекций (ВИЧ / вирусный гепатит В / вирусный гепатит С / сифилис)
	Лейкоцитоз, повышение СОЭ

* – Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 года N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Всего было обследовано и проанкетировано 316 человек. После

применения критериев включения и исключения была сформирована референтная группа из 299 человек (18–55 лет).

Стандартизация преаналитического внелабораторного этапа была обеспечена инструкциями для обследуемых лиц по подготовке к исследованиям и инструкциями для медицинского персонала по правилам и технике осуществления взятия и транспортировки биопроб. Взятие крови осуществляли в утренние часы (с 8 до 10 часов) натощак. Материалом исследования являлась венозная кровь, полученная путем пункции кубитальной вены в положении обследуемого сидя в пробирки с активатором свертывания крови Vacuette (Австрия) с применением вакуумных систем с последующим аккуратным медленным перемешиванием 8–10 раз. Образцы крови транспортировали в лабораторию в течение 15–20 минут после взятия.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающих биопроб с применением индикаторов качества преаналитического этапа (соблюдение правил транспортировки; правильная маркировка пробирок и направлений на исследование; достаточный объем биопробы для проведения исследования; отсутствие гемолиза, хилеза и иктеричности сыворотки после центрифугирования). Все образцы были исследованы спустя 30–50 минут после доставки в лабораторию с использованием первичной пробирки.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена ежегодным и ежедневным техническим обслуживанием оборудования, использованного при проведении ИФА, ежедневным осуществлением внутрилабораторного контроля качества применяемой тест-системы с использованием сертифицированных контрольных материалов согласно инструкции по эксплуатации прибора, проведением исследования одним и тем же врачом КДЛ, прошедшим специализированное обучение по ИФА, участием лаборатории в системе ФСВОК, наличием лабораторной информационной системы.

Статистическая обработка полученных результатов определения IgG к вирусу кори при обследовании референтной группы проводилась в программе MedCalc 11.3.0.0.

Таблица 2
Статистические результаты расчета референтных интервалов

Референтная группа	X _{ср.}	Min	Max	Критерий д'Агостино-Пирсона	Нижний предел 95%-го ДИ	90%-й ДИ для нижнего предела
До 44 лет включительно (n = 129)	0,613	0,079	2,180	< 0,0001	0,097	0,082–0,121
Старше 44 лет (n = 170)	1,272	0,137	5,000	< 0,0001	0,171	0,155–0,220

Результаты

Поскольку для обнаружения групп риска по заболеванию корью необходимо выявить лиц с низким уровнем специфических противокоревых IgG, целесообразно установить только нижние границы референтных интервалов для данного показателя. Ранее в нашем исследовании и ряде других по оценке иммунитета к вирусу кори у медицинских работников были установлены достоверные различия в содержании IgG к вирусу кори в зависимости от возраста: доля серонегативных лиц преобладает в более молодых возрастных группах [5, 6]. В связи с этим целесообразно разработать референтные интервалы для лиц младше и старше 44 лет (согласно возрастной классификации ВОЗ). Референтная группа 44 лет и младше состояла из 129 человек; референтная группа старше 44 лет – из 170 человек. Полученные результаты представлены в *табл. 2*.

Поскольку полученные значения не подчинялись законам нормального распределения, расчет референтных интервалов проводили в виде 5–95%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10% здоровых лиц – «ненормальные». Нижний референтный интервал для группы 44 лет и младше составил 0,097 МЕ/мл; для группы старше 44 лет – 0,171 МЕ/мл. Согласно инструкции производителя результат исследования интерпретировался как отрицательный при содержании IgG к вирусу кори менее 0,120 МЕ/мл.

Таким образом, рассчитанные границы для интерпретации содержания IgG к вирусу кори составлены для разных возрастных групп с учетом прививочного анамнеза, перенесенных инфекционных заболеваний

и принадлежности обследованных лиц к определенной группе риска (медицинские работники).

Выводы

Установленные нами референтные интервалы оказались отличными от заявленных производителем значений для интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори. Для возрастной группы 44 лет и младше нижняя граница соответствовала 0,097 МЕ/мл, для лиц старше 44 лет – 0,171 МЕ/мл. Каждой лаборатории целесообразно разрабатывать собственные референтные интервалы для конкретных референтных групп [10].

Заключение

В неблагоприятной эпидемиологической обстановке результат определения содержания IgG к вирусу кори для врача-эпидемиолога и инфекциониста является, по сути, единственным основанием для принятия решения о необходимости вакцинации при отсутствии противопоказаний, установленных соответствующим документом (МУ 3.3.1.1095–02. «Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания», утв. главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002). Поскольку на данный момент ни в нашей стране, ни в мире не существует документа, в котором был обозначен порог защитного уровня противокоревых IgG, как правило, врачи-клиницисты вынуждены пользоваться значениями, установленными производителями тест-систем. Для диагностики кори данные РИ не имеют особого значения, поскольку лабораторная диагностика кори основана на кратности возрастания содержания специфических антител в сыворотке

крови. Проблематичным становится интерпретировать результаты у здоровых лиц. Установление защитных титров противокоревых, да и других противoinфекционных антител является длительным и трудоемким исследованием. В то же время встает вопрос, насколько целесообразно опираться на значения, установленные производителем, основанные на аналитических характеристиках конкретной тест-системы, при выявлении групп риска лиц с низким уровнем иммунитета.

Список литературы

1. ГОСТ Р 53022.3–2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов.
2. WHO. Hepatitis B vaccines. // *Weekly epidemiological record*. 2009. Т. 40, N84. С. 405–420.
3. Мерзлова Н.Б., Серова И.А., Ягодина А.Ю. Медико-социологическая экспликация проблемы профилактики инфекций у беременных женщин. // Анализ риска здоровья. 2016. Т. 4, № 16. С. 128–134. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.14.
4. Повиличенко И.П. Итоги реализации в приморском крае программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации их элиминации в Российской Федерации». // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2016. Т. 3, № 66. С. 115–119. DOI: 10.18411/hmes.d-2016-125.
5. Ноздрачева А.В., Гришик А.А., Кузин С.Н., Семенов Т.А. Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита. // *Вестник РГМУ*. 2017. № 5. С. 58–62.
6. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Дубовицкая Е.Л. и др. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 3, № 94. С. 18–25.
7. Тихонова Н.Т., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Басов А.А., Фролов Р.А., Ежлова Е.Б. и др. Состояние специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у новорожденных и их матерей. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 6, № 97. С. 14–20.
8. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
9. Авдонина Л.Г., Пяташина М.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Куликов С.Н. и др. Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в Республике Татарстан. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019. Т. 1, № 18. С. 43–49.
10. Петрова О.В., Шашин С.А., Тарасов Д.Г., Уртаева З.А., Мартиросов М.Ю., Грачева Н.П., Егорова Т.Г., Кирбеков Э.А. и др. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex xt 2000i. // *Астраханский медицинский журнал*. 2016. № 3. С. 117–125.

Для цитирования: Еreshchenko A. A., Gusyakov O. A., Murskiy S. I., Khaliulin A. V., Gabrilchak A. I., Nikitina T. P. Проблема интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори методом иммуноферментного анализа. Медицинский алфавит. 2020; (27): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-36-39>.

For citation: Ereshchenko A. A., Gusyakov O. A., Murskiy S. I., Khaliulin A. V., Gabrilchak A. I., Nikitina T. R. Problem of interpreting results of determination of IgG to measles virus by enzyme immunoassay. Medical alphabet. 2020; (27): 36–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-36-39>.