

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 27 / 2020



Modern
LABORATORY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ЛАБОРАТОРИЯ (2)



- Фундаментальные основы лабораторной медицины
- Разработка, производство, технологии
- Лабораторное оборудование
- Реагенты
- Новые методы
- Практика
- Экспресс-диагностика
- Организация лабораторной службы
- Конгрессы и конференции

SARSTEDT – новая производственная площадка в России



Церемония закладки первого камня ООО «САРШТЕДТ» Россия, 22 июля 2019 года, Санкт-Петербург, Марьино

На следующий год после подписания Меморандума о совместной деятельности, заключенного между Санкт-Петербургом, банком ВТБ и компанией Sarstedt, 22 июля в индустриальном парке «Марьино» состоялась церемония закладки первого камня в строительство завода медицинской техники SARSTEDT.

Объем инвестиций в проект со стороны SARSTEDT составит около 1,5 млрд рублей / 21,1 млн евро. Завершение строительства этого производства запланировано на май 2020 года.

Эти достаточно высокие темпы строительства нового производственного комплекса площадью более 9 000 кв. м отражают ту динамику, с которой шло развитие бизнеса семейной компании SARSTEDT в России с 1991 года.

Новая производственная площадка всемирно известного поставщика лабораторного и медицинского оборудования будет обеспечивать потребности медицинских учреждений Санкт-Петербурга и других регионов России.

Кроме того, на заводе будет создано 40 высокопроизводительных рабочих мест.

На новом заводе, сертифицированном в соответствии с высочайшими стандартами качества и оснащенном современными производственными мощностями, будут работать две линии по производству систем взятия крови.



Денис Бортников, Юрген Сарштедт, Александр Беглов

S-Monovette® – Система взятия венозной крови

Изобретение S-Monovette® было революцией в технологии взятия венозной крови, существенно улучшившей качество и безопасность преаналитики.

S-Monovette® - первая система в мире, сочетающая два метода взятия крови – шприцевую и вакуумную техники в одном продукте.

Microvette® – Система взятия капиллярной крови

Идеальный продукт для взятия капиллярной крови при любом состоянии и у любых пациентов. В зависимости от требований доступны системы Microvette® с цилиндрической или конической внутренней пробиркой и объемом от 100 до 500 мкл. Капиллярную кровь можно собирать либо с помощью встроенного капилляра «end-to-end», либо самотеком с верхнего края пробирки.



Серии журналов для специалистов № 27 (441)
Серия «Современная лаборатория» (2)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед», тел. (495) 616-48-00,
e-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции: 129515, г. Москва, а/я 94,
ООО «Альфмед»

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит»
А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., проф.
Амхадова Молкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, д.м.н., проф.
Путилина Марина Викторовна, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Председатель редакционного совета журнала
«Медицинский алфавит» серии «Современная
лаборатория» С. Н. Щербо

Руководитель отдела рекламы и маркетинга
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения Редакция
оставляет за собой право сокращения и стилистической правки
текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение
редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опу-
бликованных материалов. Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным использованием
информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За
содержание рекламы ответственность несет рекламодатель.
За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответствен-
ность несет автор.

Подписан в печать 01 октября 2020 года.

Содержание

- 5 Оценка вклада персонала в затраты на лабораторное исследование
К. А. Конюхова, Т. В. Вавилова, Е. В. Растеряева, В. С. Берестовская
- 8 Методические аспекты формирования парасипативного направления
медицины на примере использования различных видов биоматериала
для диагностики COVID-19
Д. Г. Денисов, Д. Ю. Нохрин, В. С. Эмануэль, В. Л. Эмануэль
- 11 Значимость нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин
в определении тяжести внебольничной пневмонии
К. Ю. Николаев, О. В. Цыганкова, С. С. Байрамова
- 14 Возможности применения новой тест-системы для скрининга антител
к гепатиту С производства компании «Алкор Био» методом ИФА
при проведении сравнительных лабораторных испытаний
Т. Д. Григорьева, М. Ю. Фалилеева, Е. П. Шаргородская
- 21 Случай вторичного гнойного менингита на фоне сепсиса
И. Б. Барановская, И. П. Сысоева
- 25 Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации
и цистатина С у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения при лечении
симвастатином
В. Ю. Копылов, Ю. Н. Копылов, Н. Э. Артемова, Б. Т. Турмухамбетова
- 28 Опыт применения теста Colon View в программе скрининга колоректального
рака у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС
Л. Б. Дрыгина, О. М. Астафьев
- 32 Механизмы формирования дисфункции эндотелия при
инсулинорезистентных состояниях
С. С. Байрамова, О. В. Цыганкова, К. Ю. Николаев, А. А. Старичкова
- 36 Проблема интерпретации результатов определения IgG к вирусу кори
методом иммуноферментного анализа
А. А. Ерещенко, О. А. Гусякова, С. И. Мурский, А. В. Халиулин,
А. И. Габрильчак, Т. Р. Никитина
- 40 Реактивные эозинофилии у детей при пищевой аллергии
(клинические наблюдения)
Н. А. Соколова, Л. В. Павлушкина, О. С. Шохина, Н. А. Горшкова
- 43 Количественное определение препаратов для терапии COVID-19 в сыворотке
и плазме крови с помощью жидкостной хроматомасс-спектрометрии
Д. А. Фармаковский
- 48 Поиск критериев качества различных вакуумных систем для сбора крови
по оценке влияния на преаналитические и аналитические характеристики,
клиническое значение лабораторных показателей (пилотное исследование)
С. П. Казаков, Л. А. Суслова, Е. Н. Степанова, Л. М. Скиунь
- 56 Метаболический синдром: регуляция метаболизма у мужчин
(обзор литературы)
Л. Б. Дрыгина
- 62 Подписка

Contents

- 5 Assessment of personnel's contribution to laboratory costs
K. A. Konyukhova, T. V. Vavilova, E. V. Rasteryaeva, V. S. Berestovskaya
- 8 Methodological aspects of formation of parapsipative direction of medicine on example of using
various types of biomaterial for COVID-19 diagnosis
D. G. Denisov, D. Yu. Nochrin, V. S. Emanuel, V. L. Emanuel
- 11 Significance of new semi-quantitative express-test on procalcitonin in determining severity
of community-acquired pneumonia
K. Yu. Nikolaev, O. V. Tsygankova, S. S. Bayramova
- 14 Possibilities of using new test system for screening antibodies to hepatitis C produced by
Alkor Bio company by ELISA during comparative laboratory tests
T. D. Grigorieva, M. Yu. Falileeva, E. P. Shargorodskaya
- 21 Case of secondary purulent meningitis in background of sepsis
I. B. Baranovskaya, I. P. Sysoyeva
- 25 Dynamics of glomerular filtration rate indicators and cystatin C in patients with dyslipidemia
on background of obesity in simvastatin treatment
V. Yu. Kopylov, Yu. N. Kopylov, N. E. Artyomova, B. T. Turmuhambetova
- 28 Experience of using Colon View test in colorectal cancer screening program for liquidators
of Chernobyl accident's consequences
L. B. Drygina, O. M. Astafiev
- 32 Mechanisms for forming endothelium dysfunction in insulin-resistant conditions
S. S. Bayramova, O. V. Tsygankova, K. Yu. Nikolayev, A. A. Starichkova
- 36 Problem of interpreting results of determination of IgG to measles virus by enzyme immunoassay
A. A. Ereshchenko, O. A. Gussyakova, S. I. Murskiy, A. V. Khaliulin, A. I. Gabrielychak, T. R. Nikitina
- 40 Reactive eosinophilia in children with food allergies (clinical observations)
N. A. Sokolova, L. V. Pavlushkina, O. S. Shokhina, N. A. Gorshkova
- 43 Quantitative determination of drugs for therapy of COVID-19 in serum and plasma using liquid
chromatography – mass-spectrometry
D. A. Farmakovskiy
- 48 Search for quality criteria for various vacuum systems for blood collection to assess impact
on preanalytic and analytical characteristics, on clinical value of laboratory parameters (pilot study)
S. P. Kazakov, L. A. Suslova, E. N. Stepanova, L. M. Skuin
- 56 Metabolic syndrome: regulation of metabolism in men (literature review)
L. B. Drygina
- 62 Subscription

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Современная лаборатория»

Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный ученый секретарь ассоциации «Федерация лабораторной медицины», г. Москва

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, г. Уфа

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., врач высшей категории, рук. отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», президент ассоциации «Федерация лабораторной медицины», г. Москва

Долгих Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., секретарь профильной комиссии по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, г. Москва

Косырев Александр Борисович, к.м.н., доцент кафедры биохимии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», ген. директор ООО ТПО «Медиолаб», г. Москва

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института, г. Стокгольм (Швеция)

Первухин Юрий Владиславович, к.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь

Рысулы Мустафа Рысулович, д.м.н., проф., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, президент Казахской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, г. Алматы (Казахстан)

Терехина Наталья Александровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Шипулин Герман Александрович, к.м.н., рук. отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Editorial Board

The Editor in Chief

Shcherbo S.N., MD, DMSci, professor, Russian National Research Medical University n. a. N.I. Pirogov, Moscow

Vavilova T.V., MD, DMSci, professor, North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Gilmanov A. Zh., MD, DMSci, professor, Bashkir State Medical University, Ufa

Godkov M. A., MD, DMSci, Research Institute of Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow

Dolgikh T.I., MD, DMSci, professor, Omsk State Medical Academy, Omsk

Kosyrev A. B., PhD, associate professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Mediоlab, Moscow

Padyukov L. N., professor of Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Pervushin Y. N., PhD, professor, Stavropol State Medical University, Stavropol

Rysuly M. R., MD, DMSci, professor, Kazakh National Medical University, president of Kazakh Medical Laboratory Diagnostics Association, Almaty, Kazakhstan

Terekhina N. A., MD, DMSci, professor, Perm State Medical Academy n.a. acad. E.A. Wagner, Perm

Shipulin G. A., PhD, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Emanuel V.L., MD, DMSci, professor, First State Medical University of St. Petersburg n. a. I.P. Pavlov, St. Petersburg

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Пименов М.С., Васильев А.В., Садовников П.С., Ляшенко О.В., Севрук З.В., Копеева Л.Б., Скибо И.И., Вавилова Т.В. Определение порогового значения (cut-off) нормализованного отношения для определения волчаночного антикоагулянта на нормальной плазме доноров – здоровых добровольцев (результат исследования крупной сетевой лаборатории). *Медицинский алфавит*. 2020; (5): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-34-37>

For citation: Pimenov M.S., Vasilyev A.V., Sadovnikov P.S., Lyashenko O.V., Sevruk Z.V., Kopeeva L.B., Skibo I.I., Vavilova T.V. Determination of cut-off threshold of normalized ratio for determining lupus anticoagulant in normal plasma of donors – healthy volunteers (large network laboratory study results). *Medical alphabet*. 2020; (5): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-34-37>

Оценка вклада персонала в затраты на лабораторное исследование

К. А. Конюхова, гл. врач¹

Т. В. Вавилова, д.м.н., проф.²

Е. В. Растеряева, зам. гл. врача по экономическим вопросам¹

В. С. Берестовская, к.м.н., доцент²

¹ГБУЗ Тверской области «Центр специализированных видов медицинской помощи имени В. П. Аваева», г. Тверь

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Assessment of personnel's contribution to laboratory costs

K.A. Konyukhova, T.V. Vavilova, E.V. Rasteryaeva, V.S. Berestovskaya

Centre for Specialized Medical Care n.a. V.P. Avaev, Tver; National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

В последние десятилетия здравоохранение встретилось с вызовом оказания качественной помощи в условиях ограниченного финансирования. В связи с тем, что медицинские лаборатории широко используют современные технологические решения, оценка рентабельности лаборатории в целом и вклад каждого вида затрат на проведение исследований представляются актуальными. Прямые расходы на тест преимущественно формируются за счет затрат на реагенты и персонал. Создание крупных лабораторных центров с высоким уровнем автоматизации позволяет увеличить технологическую эффективность оборудования и значительно снизить вклад персонала в выполнение исследований. Инновационные технологические решения снимают со специалиста лаборатории с высшим образованием функции исполнителя большинства тестов и способствуют возрастанию его значимости в процессах организационно-методического обеспечения лаборатории, управления качеством и проведения медицинских консультаций.

Ключевые слова: лабораторная автоматизация, прямые расходы, технологическая эффективность, персонал.

Summary

In recent decades, healthcare has faced the challenge of providing quality care with limited funding. Due to the fact that medical laboratories widely use modern technological solutions, assessing the profitability of the laboratory as a whole and the contribution of each type of cost to measurement are relevant. The direct costs of the test are mainly generated by the costs of reagents and personnel. The high level of automation in large laboratory centres allows increasing the technological efficiency of equipment and significantly reducing the contribution of personnel to doing research. Innovative technology solutions shift the role of the laboratory physician from performing measurement to managing laboratory processes, quality assurance, and medical advice.

Key words: laboratory automation, direct costs, technological efficiency, personnel.

Клинические лаборатории стремительно развиваются с 1990-х годов в основном за счет технологических достижений в области автоматизации и информатизации различных этапов лабораторного исследования. Создание крупных лабораторных центров является одним из ключевых направлений современного здравоохранения. Консолидация автоматизируемых исследований на одной производственной площадке повышает клиническую ценность лабораторного обследования за счет доступности широкого перечня тестов, комплексной оценки результатов пациента и сокращения времени выполнения заказа (комплекса тестов) по пациенту [15].

Лабораторное тестирование относится к тому виду диагностики, который может быть выполнен без присутствия пациента в момент вы-

полнения исследования и обладает многими чертами производственного цикла. Современные аналитические системы позволяют создавать эргономичные пространственные решения, внедрять принципы бережливого производства, стандартизировать внутрिलाбораторные процессы, что в итоге приводит к снижению частоты случайных ошибок и выбросов, связанных с человеческим фактором [10, 12].

Также важно помнить, что медицинские лаборатории имеют высокий уровень биологической опасности. Полная автоматизация способствует сокращению контактов персонала с биологическим образцом, в частности на этапах сортировки, внутрिलाбораторного перемещения проб, при аналитических операциях и утилизации отходов. Кроме того, использова-

ние автоматизированного архива проб обеспечивает целостность образцов и защищает их от несанкционированного доступа [10, 12].

Помимо снижения профессиональных рисков, лабораторная автоматизация сокращает утомительный ручной труд, повышает производительность каждого сотрудника и позволяет высвободить персонал для внедрения новых технологий, управления качеством и решения клинических задач.

Несмотря на это, вклад фонда оплаты труда (ФОТ: зарплата, налог на доходы физических лиц, страховые взносы и другие выплаты в пользу работников) в затраты на проведение лабораторных исследований в государственных медицинских организациях Российской Федерации составляет 60–70 % [2, 8],

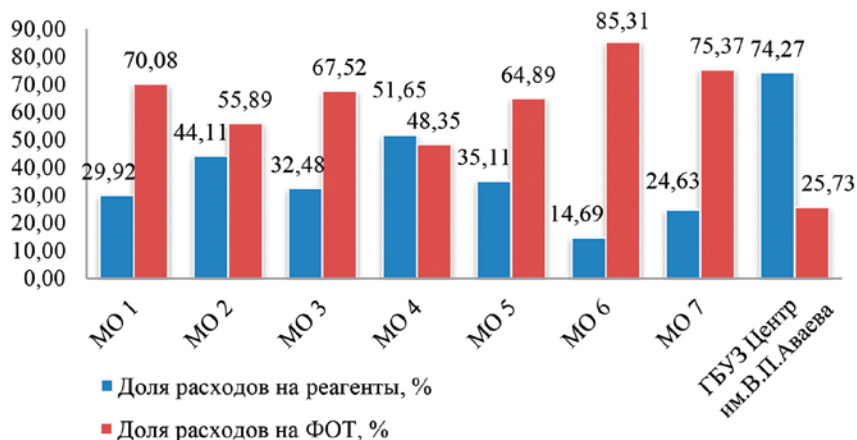


Рисунок 1. Распределение прямых затрат на проведение лабораторных исследований в медицинских организациях Тверской области в 2019 году.

данных по изменению этого показателя при реализации крупных автоматизированных проектов на сегодня недостаточно. При учете издержек на оказание лабораторного исследования выделяют прямые и косвенные затраты. Прямые издержки связаны с непосредственным выполнением теста и стоимостью материалов, используемых в процессе его проведения. К ним относятся: ФОТ, реагенты и расходные материалы, запчасти, сервис, амортизация оборудования и материалы для контроля качества. В большинстве литературных источников, посвященных оценке изменений при реорганизации медицинских лабораторий, изучаются расходы на ФОТ, реагенты и расходные материалы, поскольку они составляют около 90 % всех расходов на КДЛ [8].

На базе ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи имени В. П. Аваева» (г. Тверь) функционирует централизованная клиничко-диагностическая лаборатория (ЦКДЛ), в то же время ряд медицинских организаций Тверской области выполняют исследования в своих клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ). Для того чтобы оценить вклад расходов на персонал в затратах на проведение лабораторных исследований, мы проанализировали стоимость приобретенных реагентов и расходных материалов, а также выплаты ФОТ как в семи медицинских организациях Тверской области, имеющих собственные лаборатории, так и в ЦКДЛ в 2019 году. Данные представлены на рис. 1.

Полученные нами результаты согласуются с данными по соотношению вклада расходов на персонал, которые отмечены для малопроизводительных КДЛ и его изменению при создании крупных лабораторных центров. Медиана и межквартильный размах (25-й и 75-й перцентили) для доли ФОТ в структуре затрат на проведение лабораторных исследований в собственных КДЛ медицинских организаций составили 67,52 % (60,39–71,45 %) при проценте на ФОТ в ЦКДЛ в объеме 25,73 %. Аналогичные показатели для вклада реагентов и расходных материалов в стоимость проведения лабораторных исследований в отдельных КДЛ составили 32,48 % (27,28–47,8 %), в то время как ЦКДЛ выделяет на реагенты 71,45 % от затрат на лабораторию.

Известно, что при внедрении проектов лабораторной автоматизации одним из разделов для оптимизации расходов на выполнение исследований являются затраты на ФОТ. В лаборатории Госпиталя короля Фейсала в г. Эр-Рияде (Саудовская Аравия) был реализован проект полной автоматизации для 73 % общего числа тестов (гематологические, биохимические и иммунохимические виды исследований). Кроме улучшения производственных процессов и сокращения времени обработки заказа на 32 %, изменения в укомплектованности штатов привели к снижению затрат на персонал на 1,14 млн саудовских риялов в год [13]. При реструктуризации клиничко-диагностической службы Сухоложской районной больницы

в Свердловской области оптимизация штатного расписания на 11,25 штатных должности позволила сэкономить 1 061,1 тыс. рублей в год. Высвобожденные ресурсы были направлены на внедрение новых высокоспециализированных лабораторных тестов для полноценной диагностики [3].

Лаборатория в Общем госпитале Сингапура (Singapore General Hospital), стационара третьего уровня, представляющая собой пример полной автоматизации, увеличила объем выполняемых тестов с 9 млн в 2016 году до двузначных цифр в миллионах в 2018 году без необходимости увеличения числа сотрудников [14]. При консолидации исследований, выполнявшихся в четырех отдельных КДЛ на площадке одной лаборатории в крупном стационаре итальянского города Брешиа, расходы на персонал снизились на 14,64 % по сравнению предшествовавшим периодом. Показательно, что в этом случае уже имеющееся оборудование было перемещено на одну площадку и соединено транспортной линией. При снижении числа технического персонала, то есть специалистов, работающих на анализаторах, количество выполняемых тестов возросло. Кроме того, был изменен режим работы лаборатории, и выполнение лабораторных исследований в полном объеме перешло в круглосуточный режим. [11].

В исследовании М. Alinejhad, основанном на анализе технологической эффективности (методы DEA – data envelopment analysis и SFA – stochastic frontier analysis), показано, что 76 % иранских лабораторий используют имеющиеся аналитические системы экономически неэффективно [10]. Активное оснащение отечественных лабораторий автоматическими анализаторами также не привело к значительному повышению производительности медицинских специалистов, а доминирующими группами продолжают оставаться гематологические и общеклинические исследования [7]. Эти данные согласуются с оценкой профессиональных компетенций сотрудников отечественных КДЛ. П. Н. Золотаревым и соавт. было установлено, что владение, выполнение и пассивное владение различными

видами исследований не зависит от специфики высшего образования специалиста. Так, большинство сотрудников лабораторий с высшим медицинским образованием выполняют рутинные исследования, в том числе с использованием автоматических анализаторов, тогда как это может быть отнесено к трудовым функциям специалиста со средним медицинским образованием [5]. Специалисты с высшим образованием в региональных лабораториях выполняют химико-микроскопические (63,86%), гематологические (72,29%) и биохимические (66,27%) исследования. При этом не владеют иммунологическими, инфекционно-иммунологическими, цитологическими, гистологическими, микробиологическими, молекулярно-биологическими и генетическими методами более 50% опрошенных специалистов с высшим образованием [1].

В последние десятилетия мировая лабораторная медицина претерпевает значительные изменения, продиктованные, с одной стороны, технологическими достижениями, а с другой – необходимостью оказывать качественную помощь в условиях ограниченного финансирования. В связи с этим оценка эффективности затрат на КДЛ является актуальной темой для организаторов здравоохранения и профессионального сообщества. Можно констатировать, что отечественные клиничко-диагностические лаборатории обладают очень высоким потенциалом для повышения эффективности производственных процессов и оптимального использования человеческого капитала.

Сотрудники лабораторий должны углубить свои клинические знания и стать неотъемлемой частью оказания медицинской помощи пациентам, работая бок о бок с клиническими специалистами. Их роль перемещается от процедур выполнения исследований в область клинического менеджмента. В соответствии с профессиональным стандартом специалист в области клинической лабораторной диагностики с высшим образованием должен взаимодействовать с руководством и структурными подразделениями медицинской организации, управлять системой менеджмента качества в лаборатории, а также проводить анализ и оценку показателей деятельности лаборатории. Необходимо расширять специальные программы обучения для специалистов медицинских лабораторий, чтобы они соответствовали инновационным преобразованиям, проводимым в лабораториях в настоящее время.

Развитие высокотехнологичной медицинской помощи является стратегическим направлением развития нашего здравоохранения до 2025 года [9]. Высокотехнологичные (инновационные) методы развиваются на основе научных и технологических знаний, и при этом традиционные рабочие или производственные процессы трансформируются настолько, что предыдущие подходы оказываются нежизнеспособными. Особая роль в успехе инноваций принадлежит знаниям и компетенциям специалистов, то есть персоналу с высоким уровнем интеллектуального потенциала. Именно люди разрабатывают но-

вые технологии, создают нейронные сети и наполняют знаниями системы поддержки принятия решения [6].

Список литературы

1. Золотарев П. Н., Баева Е. С., Красота О. С. Оценка характера труда сотрудников клиничко-диагностических лабораторий. Медицинский альманах, 2015, № 3 (38), с. 15–18.
2. Мануковский Р. И., Ендовицкая А. В., Митина И. Н. Совершенствование контрольно-распределительного механизма управленческого учета затрат в медицинских учреждениях. Социально-экономические явления и процессы, 2017, т. 12, № 6, с. 177–189.
3. Ошкордина А. А., Цвиренко С. В., Зайцева Н. В. Эффективности медицинских учреждений при реструктуризации клиничко-лабораторной службы. Региональные проблемы преобразования экономики, 2018, № 11, с. 90–98.
4. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 145н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики».
5. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.07.2020. № 473н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области лабораторной диагностики со средним медицинским образованием».
6. Рябков О. А. Высокотехнологичное производство – основа инновационной экономики. Управление экономическими системами: электронный научный журнал, 2017, 16.03.17. <http://uecs.ru/innovacii-investicii/item/4304-2017-03-06-07-41-42>.
7. Свешинский М. Л. Статус и проблемы лабораторной централизации в России. Лаборатория, 2013, № 4, с. 7–10.
8. Свешинский М. Л. и соавт. Анализ фактического использования ресурсов лабораторными службами больничных учреждений в РФ. Менеджер здравоохранения, 2017, № 2, стр. 30–39.
9. Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254. «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».
10. Alinnejad M., et al. The economic efficiency of clinical laboratories in public hospitals: A case study in Iran. J Clin Lab Anal. 2020; 34 (2): e23067.
11. Archetti C. L., et al. Clinical laboratory automation: a case study. Journal of Public Health Research. 2017; 6: 881; 31–36.
12. Elbireer A., et al., Cost of Quality at a Clinical Laboratory in a Resource-Limited Country, Laboratory Medicine. 2010; 41: 7: 429–433.
13. Ellison T. L., et al. Implementation of total laboratory automation at a tertiary care hospital in Saudi Arabia: effect on turnaround time and cost efficiency. Ann Saudi Med. 2018; 38 (5): 352–357.
14. Ng W. Y., Automation and productivity in the clinical laboratory: experience of a tertiary health care facility. Singapore Med J. 2018; 59 (11): 597–601.
15. Schop A., et al., The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anaemia in general practice. Annals of Clinical Biochemistry, 2018, 55 (5): 535–542.

Для цитирования: Конюхова К. А., Вавилова Т. В., Растеряева Е. В., Берестовская В. С. Оценка вклада персонала в затраты на лабораторное исследование. Медицинский алфавит. 2020; (27): 5–7. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-5-7>.

For citation: Konyukhova K. A., Vavilova T. V., Rasteryaeva E. V., Berestovskaya V. S. Assessment of personnel's contribution to laboratory costs. Medical alphabet. 2020; (27): 5–7. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-5-7>.



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Онлайн-конференция

«Разработка и совершенствование аналитики в оценке „постковидальной“ инфекции и при социально значимых неинфекционных патологиях»

29 октября 2020 г.

Уважаемые коллеги!

Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики приглашает вас принять участие в работе онлайн-конференции «Разработка и совершенствование аналитики в оценке „постковидальной“ инфекции и при социально значимых неинфекционных патологиях». Трансляция конференции намечена на 29 октября с 10 до 16 часов. По окончании трансляции конференция будет выложена на ютуб-ка-

нале РАМЛД. На сайте вы можете найти приглашение, научную программу конференции и анкету для регистрации. Конференция аккредитована по линии НМО с начислением баллов обучающимся. Просим разослать приглашение и всю информацию заинтересованному вашему коллегам.

С уважением, правление РАМЛД

Методические аспекты формирования парсипативного направления медицины на примере использования различных видов биоматериала для диагностики COVID-19

Д. Г. Денисов, мед. директор¹

Д. Ю. Нохрин, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета²

В. С. Эмануэль, ординатор³

В. Л. Эмануэль, д.м.н., проф., акад. Метрологической академии, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины³

¹ООО «НПФ „Хеликс“», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Methodological aspects of formation of parsipative direction of medicine on example of using various types of biomaterial for COVID-19 diagnosis

D. G. Denisov, D. Yu. Nochrin, V. S. Emanuel, V. L. Emanuel

Helix Co., Saint Petersburg; Chelyabinsk State University, Chelyabinsk; First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

Развитие лабораторной диагностики осуществляется не только технологической модернизацией, но и расширением объема неинвазивных исследований с активным участием пациентов при сборе биоматериалов. Результаты исследования у 68 пациентов показали, что наиболее эффективная верификация SARS-CoV-2 осуществляется при активном участии пациента при сборе биоматериала. Повышение информативности исследований развивают методы логического анализа, позволяющие получать новое знание о предметной области.

Ключевые слова: преаналитический этап, слюна, ПЦР, SARS-CoV-2, медицинская информатика.

Summary

The development of laboratory diagnostics is carried out not only by technological modernization, but also by the expansion of the volume of non-invasive studies with the active participation of patients in the collection of biomaterials. According to the results of the study with 68 patients the most effective verification of SARS-CoV-2 is carried out with the active participation of the patient in the collection of biomaterials. Increasing the information content of research is being developed by methods of logical analysis, which allow obtaining new knowledge about the subject area.

Key words: preanalytical stage, saliva, PCR, SARS-CoV-2, medical informatics.

Введение

Возрастающая информативность данных о составе и свойствах биологических материалов из организма человека за счет расширения спектра и технологической глубины, а также повышения качества исследований позволяет рассматривать это направление как одно из лидирующих в трансформации парадигмы здравоохранения, в том числе расширения партисипативной составляющей, то есть активного участия объекта исследования. Одним из компонентов этой проблемы являются методические вопросы при расширении спектра биологических материалов, особенно в современной тенденции увеличения роли неинвазивных технологий и активной роли пациентов по сбору биоматериалов. Особенно актуальным решение этой задачи становится в условиях существенного перегруза медперсонала, проявившегося при пандемии COVID-19.

Материал и методы

Материал – 68 пациентов: 16 мужчин и 52 женщины в возрасте от 20 до 93 лет, у которых вирус определялся одновременно в четырех биоматериалах: 1) мазок из носа (сбор осуществлял медперсонал); 2) мазок из зева (сбор осуществлял медперсонал); 3) мазок из зева (сбор осуществлял испытуемый самостоятельно); 4) слюна (сбор осуществлял испытуемый самостоятельно). Сбор биоматериала осуществлялся в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020. Пациент перед самостоятельным сбором биоматериала из зева получал инструктаж в форме памятки, иллюстрирующей необходимые манипуляции и поясняющий текст (схема 1).

Верификация SARS-CoV-2 проводилась методом ОТ-ПЦР на автоматических детектирующих амплификаторах DTrime фирмы «ДНК-Технология» с использованием наборов реагентов для РТ-ПЦР-ОТ SARS-CoV-2/SARS-CoV производства «ДНК-Технология». Положительный результат был подтвержден в дополнительных тестах путем повторного выделения генетического материала из первичного образца и повторной постановки ОТ-ПЦР на тест-системах другой серии.

В ходе статистического анализа использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений и анализа диагностической эффективности. Для возраста рассчитывали: минимум и максимум; медиану и квартили; среднее с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ), вычисленным процедурой непараметрического бутстрэпа (метод процентилей; $n = 99999$). Для всех ка-

качественных показателей рассчитывали абсолютные (в шт.) и относительные (в процентах) частоты с 95%-м ДИ, вычисленные по Джеффрису (байесовский априорный интервал) [1]. Для оценки величины эффекта различий по возрасту рассчитывали разность средних, а по соотношению качественных признаков (пол, градации возраста) – относительный риск *RR* и отношение шансов *OR*. Сравнения групп по возрасту проводили с помощью рандомизационного варианта *U*-критерия Манна–Уитни, а по полу – рандомизационной техникой Монте-Карло ($n = 99999$) для таблицы сопряженности 2×2 .

В ходе анализа диагностической эффективности наличие или отсутствие верифицированного диагноза учитывалось на момент проведения исследования, независимо от истории болезни пациента, и использовалось в качестве критерияльного («золотого») стандарта для расчетов чувствительности, специфичности и ROC-анализа. Сравнения результатов диагностики по разным биоматериалам между собой проводили с помощью точного биномиального критерия на симметрию таблицы 2×2 (точный вариант критерия Макнемара) и по разности между ROC-кривыми.

Расчеты выполнены в пакетах EpiTools [2], PAST 4.01 [3], и MedCalc 13.0. Статистически значимыми признавали различия при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$, в промежуточных случаях обсуждали тенденции к различиям.

Результаты

Отрицательный результат теста отмечен у 57 (83,8%) пациентов, положительный – у 11 (16,2%). Среди положительных результатов чаще всего верификация SARS-CoV-2 была получена из проб слюны (в 10 из 11 случаев). По другим биоматериалам положительные результаты распределились следующим образом: мазок из зева при самостоятельном заборе – 5; мазок из зева при сборе медперсоналом – 4; мазок из носа при сборе медперсоналом – 3. Верификация по всем четырем биоматериалам получена у 2 из 11 пациентов с положительным результатом на COVID-19.

Возрастные и гендерные различия

В ходе анализа на сопоставимость групп лиц с положительными и отрицательными результатами на наличие

ЗАБОР МАТЕРИАЛА

1. Мазки берут сухими стерильными зондами
2. Зонд вводят легким движением
3. **ПО НАРУЖНОЙ СТЕНКЕ** полости носа на глубину 2-3 см до нижней носовой раковины
4. Затем зонд слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход
5. под нижнюю носовую раковину, и удаляют вдоль **НАРУЖНОЙ СТЕНКИ** полости носа, производя вращательные движения (3-4 см у детей и 5-6 см у взрослых)
6. Конец зонда отламывают с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть крышку пробирки.
7. Пробирку с раствором и рабочей частью зонда закрывают.



Нельзя обрезать зонды ножницами!

Схема 1. Памятка для испытуемого по сбору биоматериала для ПЦР исследования.

Таблица 1
Гендерные различия в частоте положительных результатов теста на COVID-19

Пол	Абсолютная (относительная) частота результата [95% ДИ]		Величина эффекта [95% ДИ]	Значимость различий
	Положительный	Отрицательный		
Мужчины ($n = 16$)	6 (37,5%) [17,4; 61,7]	10 (62,5%) [38,3; 82,6]	$RR = 3,91$ [1,37; 11,1] $OR = 5,65$ [1,43; 22,2]	$P_{\text{Монте-Карло}} = 0,016$
Женщины ($n = 52$)	5 (9,6%) [3,8; 19,8]	47 (90,4%) [80,2; 96,2]	$RR = 0,26$ [0,09; 0,73] $OR = 0,18$ [0,05; 0,70]	

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые эффекты.

Таблица 2
Возрастные различия выборок пациентов с разными результатами теста на COVID-19

Характеристики	Результат		Значимость различий
	Положительный (n = 11)	Отрицательный (n = 57)	
Минимум – максимум	23–93	20–62	$U_{(11; 57)} = 184$ $P = 0,029$
Медиана (квартили)	38 (28–60)	31 (28–36)	
Среднее [95% ДИ]	44,3 [34,2; 56,5]	32,3 [30,6; 34,2]	
Разность средних [95% ДИ]	12,0 [5,3; 18,7]		

вируса по возрасту и полу были обнаружены заметные различия, результаты представлены в табл. 1, 2 и на рис. 1.

В выборке больных COVID-19 статистически значимо преобладали мужчины: 37,5% всех мужчин в исследовании против 9,6% всех женщин. Полученные различия можно рассматривать как косвенный признак того, что относительный риск заболевания для мужчин был в 3,9 раза выше.

Пациенты с положительным результатом на COVID-19 были статистически значимо старше в среднем на 12 лет. При использовании возраста в качестве прогностического показателя в ROC-анализе было установлено, что максимальные значения чувствительности и специфичности достигаются при использовании в качестве точки отсечения значения в 36 лет, что косвенно указывает на увеличение риска заболевания после этого возраста.

Расчет показал, что у лиц старше 36 лет относительный риск заболевания выше в 6,4 раза – $RR = 6,4$ (95%-й ДИ: 1,89–21,70), а шансы в 10 раз – $OR = 10,0$ (95%-й ДИ: 2,30–43,60).

Различия между биоматериалами

Для оценки диагностической эффективности (в широком смысле) тестов на COVID-19 с использованием различных биоматериалов были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, диагностической эффективности (в узком смысле как среднее между чувствительностью и специфичностью), а также площади под ROC-кривой (*AUC*), которая для нашего случая качественного альтернативного показателя строилась только по трем точкам. Как видно из табл. 3, минимальной диагностической эффективностью характеризовалась процедура со взятием мазка из носа, а максимальной – с анализом слюны.

Таблица 3
Диагностическая эффективность тестов на COVID-19 с использованием различных биоматериалов

Показатели	Мазок из носа (медперсонал)	Мазок из зева (медперсонал)	Мазок из зева (самостоятельно)	Слюна
Чувствительность, % [95% ДИ]	27,3 [8,3; 56,5]	54,5 [27,0; 80,0]	81,8 [53,3; 96,0]	90,9 [64,7; 99,0]
Специфичность, % [95% ДИ]	98,2 [92,1; 99,8]	100,0 [95,7; 100,0]	100,0 [95,7; 100,0]	100,0 [95,7; 100,0]
Диагностическая эффективность, %	62,75	77,25	90,90	95,45
Площадь под ROC-кривой [95% ДИ]	0,628 [0,502; 0,742]	0,773 [0,655; 0,866]	0,909 [0,814; 0,965]	0,955 [0,875; 0,990]
Значимость диагностики	$P = 0,072$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$

Таблица 4
Значимость парных различий между биоматериалами в результатах диагностики COVID-19 по точному биномиальному критерию (верхняя треугольная матрица) и по площади под ROC-кривой (нижняя треугольная матрица)

	Мазок из носа (медперсонал)	Мазок из зева (медперсонал)	Мазок из зева (самостоятельно)	Слюна
Мазок из носа (медперсонал)	–	$P = 0,688$	$P = 0,180$	$P = 0,070$
Мазок из зева (медперсонал)	$P = 0,138$	–	$P = 0,250$	$P = 0,219$
Мазок из зева (самостоятельно)	$P = 0,007$	$P = 0,053$	–	$P > 0,999$
Слюна (самостоятельно)	$P < 0,001$	$P = 0,074$	$P = 0,576$	–

Если оценивать идентичность данных, полученных с использованием разных биоматериалов, то следует использовать статистические критерии симметрии или критерии краевой однородности. В случае слабонасыщенных таблиц (с малым количеством данных) более предпочтительным является точный биномиальный критерий, который не требует введения поправок на непрерывность. Результаты сравнения биоматериалов с его помощью приведены в верхней части табл. 4. Согласно им имеется лишь тенденция к различию крайних по эффективности вариантов (мазок из носа – слюна). Если же относиться к сравнению методов с использованием различных биоматериалов именно как к сравнению диагностических процедур, то можно задействовать сравнение площадей под ROC-кривыми. Как видно из нижней части табл. 4, в этом случае статистически значимо различались методики с анализом мазка из носа, с одной стороны, и мазка из зева или слюны – с другой.

Заключение

В ходе исследования между группами пациентов с положительным и отрицательным результатом теста на COVID-19 были обнаружены статистически значимые различия по полу (у мужчин риск выше) и возрасту (у лиц старше 36 лет риск

выше). Наибольшей диагностической эффективностью характеризуется методика с самостоятельным сбором и последующим лабораторным исследованием слюны, наименьшей – с анализом мазка из носа. Также были выявлены статистически значимые отличия по показателям чувствительности и диагностической специфичности между вариантами взятия мазка из ротоглотки (зева) медицинским работником и самостоятельным взятием данного вида материала пациентом. По вышеуказанным показателям самостоятельное взятие материала превосходило методику взятия аналогичного мазка медицинским работником.

Следует отметить, что, несмотря на обнаружение статистически значимых эффектов, которые с высокой вероятностью будут воспроизведены в аналогичных исследованиях в границах, задаваемых доверительными интервалами, проведенное исследование характеризуется низкой мощностью. При оценке результатов исследований с ограниченным количеством измерений необходимо вносить коррекцию, основанную на законы математической статистики, в частности согласно формуле Бернулли [4].

В целом поиск, описание и структурирование закономерностей в данных о системно сложных объектах требуют особых математических

подходов, а также критериев оценки диагностических и прогностических моделей. Наиболее активно такие подходы в настоящее время развиваются в рамках направления, получившего название «Интеллектуальный анализ данных». Методы логического анализа, что очень важно, предоставляют возможность интерпретировать результаты анализа, получать новое знание о предметной области.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности модуляции преаналитического этапа введением принципов партисипативной медицины, то есть при активном участии пациента. Иначе говоря, психологическая ориентация пациента на участие в получении истинных результатов лабораторного исследования, соответствующий инструктаж позволяют улучшать качество преаналитического этапа исследования и одновременно снизить профессиональные риски медперсонала.

Список литературы

1. В. А. Дюк, В. А. Эмануэль. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб.: Питер. 2003. 528 с., ил.
2. Sergeant E. S.G. Epitools epidemiological calculators. Ausvet Pty Ltd., 2020. URL: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=CIPProportion> (дата обращения: 20.06.2020).
3. O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. // *Paleontologia Electronica*. 2001. № 1. P. 1–9.
4. Методические рекомендации по порядку проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности медицинских изделий. / ВНИИИМТ и ЦМИКЭ Росздравнадзора, 14.11.2013. 58 с.

Значимость нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии

К. Ю. Николаев, д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии¹

О. В. Цыганкова, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией², с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний¹

С. С. Байрамова, м.н.с. лаборатории неотложной терапии¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Significance of new semi-quantitative express-test on procalcitonin in determining severity of community-acquired pneumonia

K. Yu. Nikolaev, O. V. Tsygankova, S. S. Bayramova

Institute for Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russia

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциаций показателей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин и традиционных маркеров тяжести внебольничной пневмонии с двусторонним поражением легких при этом заболевании. Материалы и методы. В проведенном нами одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 123 пациента. По результатам обследования все участники были условно разделены на две подгруппы: пациенты с односторонней внебольничной пневмонией ($n = 103$) и двусторонней внебольничной пневмонией ($n = 20$). Средний возраст пациентов в подгруппе с односторонней пневмонией составил $49,0 \pm 21,0$ ($M \pm SD$) года, в подгруппе с двусторонней пневмонией – $54,0 \pm 22,0$ ($M \pm SD$) года; $p = 0,56$. Результаты. Двусторонняя внебольничная пневмония в сравнении с односторонней пневмонией протекала с более выраженным повышением уровня экспресс-теста на прокальцитонин ($p = 0,001$), в то же время традиционные маркеры (лейкоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген) не ассоциировались с тяжестью внебольничной пневмонии и не различались между собой в обеих подгруппах ($p = 0,124$, $p = 0,082$, $p = 0,814$ и $p = 0,258$ соответственно).

Ключевые слова: двусторонняя внебольничная пневмония, экспресс-тест на прокальцитонин, биомаркеры, прогноз.

Summary

The aim of this study was to investigate the association of a new semi-quantitative indicators express-test on procalcitonin and traditional markers of severity of community-acquired pneumonia with bilateral lung involvement in this disease. Materials and methods. In our one-stage comparative study, 123 patients took part. According to the survey, the participants were divided into two subgroups: patients with unilateral community-acquired pneumonia ($n = 103$) and two-way community-acquired pneumonia ($n = 20$). The average age of patients in the subgroup with unilateral pneumonia was 49.0 ± 21.0 ($M \pm SD$) years, in the subgroup with bilateral pneumonia 54.0 ± 22.0 years ($M \pm SD$), $p = 0.56$. Results. Bilateral community-acquired pneumonia in comparison with unilateral pneumonia proceeded with more pronounced increased level procalcitonin rapid test ($p = 0.001$), while traditional markers (leukocytes, ESR, CRP, fibrinogen) were not associated with the severity of pneumonia and did not differ among themselves in both groups ($p = 0.124$, $p = 0.082$, $p = 0.814$ and $p = 0.258$ respectively).

Key words: bilateral community-acquired pneumonia, rapid test for procalcitonin, biomarkers, prognosis.

Общее число больных внебольничной пневмонией (ВП) в Российской Федерации (РФ) ежегодно превышает 1,5 млн человек, при этом она диагностируется лишь у трети пациентов. ВП являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире и РФ. Официальная регистрация пневмоний по форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» введена в РФ только с 1 января 2011 года, по данным которой, в РФ заболеваемость ВП (бактериальной и вирусной этиологии) колебалась от 315,1 на 100 тыс. человек в 2011 году до 418,29 в 2016-м [2].

Определение новых маркеров тяжести ВП является актуальным направлением в современной медицинской науке. Это связано с нерешенностью проблемы прогноза течения этого заболевания на ранних его этапах и выработке тактики лечения. Многие авторы выделяют прокальцитонин (ПКТ) в качестве одного из таких маркеров, отражающих тяжесть бактериальной инфекции [5, 8]. Вместе с тем в доступной нам научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные определению диагностического значения ПКТ в сравнении с другими биомаркерами воспаления у больных ВП [3]. Практически отсут-

ствует сравнительная характеристика диагностической значимости уровней ПКТ и СРБ у больных ВП, крайне мало информации о возможности использования комплекса данных показателей для оценки степени тяжести пневмонии, прогнозирования течения и исхода заболевания. В связи с этим изучение оценки возможностей использования комплекса биомаркеров активности воспалительного процесса для прогнозирования течения ВП имеет большое практическое значение.

Цель исследования заключается в оценке ассоциаций показателей нового полуколичественного экс-

Таблица 1
Характеристика пациентов с односторонней и двусторонней пневмонией

Показатели	Односторонняя пневмония	Двусторонняя пневмония	p
Мужчины, n (%)	50 (48,5)	8 (40,0)	0,484
Возраст (M ± SD)	49,0 ± 21,0	54,0 ± 22,0	0,313
АД систолическое Me (25%; 75%)	120,0 (110,0; 130,0)	120,0 (94,0; 140,0)	0,453
АД диастолическое Me (25%; 75%)	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 89,0)	0,877
ЧСС (M ± SD)	85,0 ± 10,0	90,0 ± 14,0	0,132
ЧДД Me (25%; 75%)	17,0 (17,0; 18,0)	18,0 (17,0; 19,0)	0,004
НВО ₂ Me (25%; 75%)	95,0 (94,0; 97,0)	94,0 (89,0; 95,0)	0,001
Температура тела Me (25%; 75%)	37,4 (37,0; 38,0)	37,0 (37,0; 38,0)	0,237
Лейкоциты Me (25%; 75%)	9,1 (6,7; 13,1)	7,5 (5,4; 10,5)	0,124
Эритроциты (M ± SD)	4,1 ± 0,6	3,6 ± 0,6	0,004
Гемоглобин (M ± SD)	124,0 ± 18,0	115,0 ± 17,0	0,029
Лимфоциты (M ± SD)	21,0 ± 11,0	19,0 ± 10	0,722
Тромбоциты Me (25%; 75%)	228,0 (160,0; 274,0)	169,5 (125,0; 203,0)	0,018
СОЭ Me (25%; 75%)	17,0 (11,5; 32,0)	29,5 (16,0; 40,5)	0,082
СРБ Me (25%; 75%)	0 (0,0; 18,0)	0 (0,0; 24,0)	0,814
Фибриноген Me (25%; 75%)	4,7 (3,8; 6,3)	4,7 (4,0; 6,8)	0,258
Общий белок (M ± SD)	70,0 ± 10,0	69,0 ± 12,0	0,480
Альбумин (M ± SD)	37,0 ± 5,0	34,0 ± 7,0	0,062

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЧДД – частота дыхательных движений; НВО₂ – сатурация крови кислородом.

пресс-теста на прокальцитонин и традиционных маркеров воспаления у больных с двусторонней внебольничной пневмонией.

Материалы и методы

В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 123 пациента, госпитализированные в стационар с подтвержденным диагнозом «внебольничная пневмония» и не получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. В первые сутки с момента поступления в стационар всем участникам проводились физикальное, лабораторное и рентгенологическое обследования. По результатам рентгенологического обследования все участники были условно разделены на две подгруппы: пациенты с односторонней внебольничной пневмонией ($n = 103$) и двусторонней внебольничной пневмонией ($n = 20$). Подгруппа пациентов с односторонней внебольничной пневмонией состояла из 53 (51,5 %) женщин и 50 (48,5 %) мужчин. Группа пациентов с двусторонней внебольничной пневмонией была представлена 12 (60 %) женщинами и 8 (40 %) муж-

чинами. Также в первые сутки после поступления в стационар при помощи полуколичественного экспресс-теста «Прокальцитонин Тест» (ПКТ-ЭТ) (НПО «БиоТест», Россия) определен уровень прокальцитонина плазмы. Интерпретация результатов этого экспресс-теста осуществлялась по степени окрашивания тестовой полосы от 0 до 10 нг/мл, высокими считались его значения более 2 нг/мл. Наряду с ПКТ-ЭТ определена концентрация ПКТ в плазме количественным методом (набор реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа «Прокальцитонин ИФА-Бест»), а также всем пациентам проведены общеклинические исследования. Обзорная рентгенография органов грудной клетки выполнена на аппарате Siemens (Германия). Различия нормально распределенных переменных оценивались с помощью параметрического критерия Стьюдента. Для переменных с отличным от нормального распределения применялся непараметрический U -критерий Манна–Уитни (%). Связи между количественными переменными оценивались с помощью парциального корреляционного анализа с использованием кри-

терия Спирмена. При сопоставлении качественных признаков использовался критерий χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Определено, что сравниваемые группы не различались по полу и возрасту, показателям артериального давления и частоты сердечных сокращений. Анализ клинико-лабораторной картины выявил статистически значимые различия в следующих показателях: уровень эритроцитов и гемоглобина в общем анализе крови, частота дыхательных движений, сатурация крови кислородом. Так, в группе больных с двусторонней пневмонией (ДСП) уровни эритроцитов ($p = 0,004$) и гемоглобина ($p = 0,029$) были существенно ниже, нежели у пациентов с односторонней пневмонией (ОСП). У пациентов с ДСП, по сравнению с больными ОСП, выявлены более высокие значения ЧДД и меньшие сатурации, что отражает большую выраженность острой дыхательной недостаточности. В доступной нам литературе не обнаружено сведений о связи ПКТ с острой дыхательной недостаточностью при ВП. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований представлены в табл. 1.

Выявлено, что у пациентов с ДСП чаще встречались высокие показатели ПКТ-ЭТ, чем у больных с ОСП (табл. 2). Аналогичные результаты получены при оценке количественных показателей ПКТ ($p = 0,019$). Таким образом, значительное повышение ПКТ-ЭТ и ПКТ прямо связано в двусторонним поражением легочной ткани при ВП. Анализ традиционных биомаркеров воспаления (лейкоциты, СОЭ, СРБ, фибриноген) не выявил различий в сравниваемых группах.

Вероятно, определенная нами прямая связь между ПКТ-ЭТ и ДСП объясняется тем, что микробная инфекция индуцирует увеличение экспрессии гена CALC-1, а ПКТ является полипептидным продуктом трансляции данного гена. Вследствие этого ПКТ поступает в кровь и обнаруживается в ней через 2–4 часа после инфицирования, а пик его концентрации определяется в течение 6–24 часов [4].

Таблица 2

Показатели ПКТ-ЭТ и ПКТ у пациентов с односторонней и двусторонней пневмонией

Показатели	Односторонняя пневмония	Двусторонняя пневмония	P
ПКТ-ЭТ, n (%)	74 (71,8)	9 (45,0)	0,001
Уровень 0 нг/мл			
ПКТ-ЭТ, n (%)	22 (21,4)	3 (15,0)	
Уровень 0,0–0,5 нг/мл			
ПКТ-ЭТ, n (%)	2 (1,9)	2 (10,0)	0,019
Уровень 0,6–2,0 нг/мл			
ПКТ-ЭТ, n (%)	5 (4,9)	6 (30,0)	0,001
Уровень 2,0–10,0 нг/мл			
ПКТ-ЭТ положительный, n (%)	29 (28,2)	11 (55,0)	
ПКТ Me (25%; 75%)	0,13 (0,09; 0,60)	7,8 (0,4; 14,3)	

Примечание: ПКТ-ЭТ – экспресс-тест на прокальцитонин; ПКТ – прокальцитонин.

Схожие результаты получены в проведенном ранее многоцентровом проспективном исследовании [9]. По его результатам установлена прямая связь между значениями ПКТ и степенью тяжести ВП. Так, при концентрации ПКТ 10 нг/мл и выше риск инвазивной респираторной и вазопрессорной поддержки пациентов с ВП составлял 22,4%.

Оценка тяжести пневмонии и стратификация рисков посредством ПКТ также рассмотрена в работе П. А. Зубаировой (2010) [1]. Установлено, что высокая концентрации ПКТ тесно ассоциирована с риском летального исхода. При наличии повышенной концентрации ПКТ в течение 48 часов летальность возрастала до 61%, что свидетельствует о высокой диагностической и прогностической значимости данного биомаркера.

Несмотря на обилие данных, свидетельствующих о пользе применения ПКТ, существует ряд неоднозначных мнений, опровергающих его преимущество. В проспективном одноцентровом обсервационном исследовании (Elena Titova, Норвегия, 2018) рассмотрена значимость ПКТ, СРБ и лейкоцитов в общем анализе крови у больных с ВП. Ценность данных биомаркеров изучалась путем их комплексного применения, а также в качестве самостоятельных тестов. По результатам данного исследования установлено, что ПКТ не имел преимуществ перед СРБ и лейкоцитами. Данные биомаркеры имели близкую диагностическую и прогностическую ценность у больных с ВП [10].

Тем не менее существует ряд исследований по ПКТ, выполненных в различных исследовательских центрах, по результатам которых ПКТ является не только маркером, определяющим степень тяжести ВП, но и характеризующим этиологическую принадлежность (вирусную или бактериальную) [6]. По мнению ряда авторов, показатели ПКТ способны своевременно дать сигнал о необходимости смены антибактериальной терапии, а также предотвратить избыточное назначение антибактериальных препаратов у больных с ВП [7].

Таким образом, вопросы изучения свойств и области применения ПКТ остаются открытыми и дискуссионными. Необходим дальнейший поиск наиболее информативных комбинаций биологических маркеров, обеспечивающих более точный прогноз течения ВП.

В нашем исследовании впервые в клинических условиях оценен новый экспресс-тест на ПКТ и определены его возможности в определении тяжести ВП. Выявлена прямая связь высоких уровней показателей ПКТ-ЭТ с ДСП, что, по нашему мнению, может способствовать выбору тактики ведения пациентов, поступающих в стационар по поводу ВП, и, следовательно, предотвратить развитие у них тяжелых осложнений.

Заключение

Показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин («Прокальцитонин Тест») выше у пациентов с двусторонней пневмонией по сравнению с больными с односторонней пневмонией, что аналогично результатам оценки количественных значений прокальцитонина. Высокие показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин наряду с традиционными маркерами тяжести – увеличением частоты дыхательных движений и снижением сатурации крови кислородом прямо ассоциированы с наличием двусторонней внебольничной пневмонии.

Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТТМ-филиал ИЦиН СО РАН «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» АААА-А17-117112850280-2.

Список литературы

1. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е., Зубаирова П. А. и др. Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2010; 2: 49–55.
2. Биличенко Т. Н., Чучалин А. Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. Терапевтический архив. 2018; (1): 22–26.
3. Кочегарова Е. Ю., Колосов В. П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии. Бюллетень. 2011. (40): 48–51.
4. Davies J. Procalcitonin. J Clin Pathol. 2015; 68(9): 675–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202807.
5. Finch S., Keir H. R., Dicker A. J. et al. The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? Respiriology. 2017. 22: 1062–1072. DOI: 10.1111/resp.13106.
6. Karhu J., Ala-Kokko T., Vuorinen T. et al. Interleukin-5, interleukin-6, interferon induced protein-10, procalcitonin and C-reactive protein among mechanically ventilated severe community-acquired viral and bacterial pneumonia patients. Cytokine. 2019; 113:272–276. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.07.019.
7. Liu G. B., Cui X. Q., Wang Z. B. et al. Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis. J Biol Regul Homeost Agents. 2018; 32 (5): 1165–1169.
8. Pantzaris N. D., Spilioti D. X., Psaromaylou A. et al. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. J Clin Med Res. 2018; 10 (7): 545–551. DOI: 10.14740/jocmr3458w
9. Shaddock E. J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan). 2016; 8:17. DOI: 10.1186/s41479-016-0017-7.
10. Titova E., Christensen A., Henriksen A. H. Comparison of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count and clinical status in diagnosing pneumonia in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD: A prospective observational study. Chronic Respiratory Disease. 2019; 16: 1–9. DOI: 10.1177/1479972318769762.

Для цитирования: Николаев К. Ю., Цыганкова О. В., Байрамова С. С. Значимость нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии. Медицинский алфавит. 2020; (27): 11–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-11-13>.

For citation: Nikolaev K. Yu., Tsygankova O. V., Bayramova S. S. Significance of new semi-quantitative express-test on procalcitonin in determining severity of community-acquired pneumonia. Medical alphabet. 2020; (27): 11–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-11-13>.

Возможности применения новой тест-системы для скрининга антител к гепатиту С производства компании «Алкор Био» методом ИФА при проведении сравнительных лабораторных испытаний

Т. Д. Григорьева, к.м.н., зав. ГКДЦ (вирусологический)

М. Ю. Фалилеева, врач клинической лабораторной диагностики ГКДЦ (вирусологический)

Е. П. Шаргородская, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ГКДЦ (вирусологический)

СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина», г. Санкт-Петербург

Possibilities of using new test system for screening antibodies to hepatitis C produced by Alkor Bio company by ELISA during comparative laboratory tests

T. D. Grigorieva, M. Yu. Falileeva, E. P. Shargorodskaya

Clinical Infectious Diseases Hospital n.a. S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время, несмотря на большое разнообразие методов и тестов для скрининга сывороток крови на антитела к ВГС, нет надежных критериев, гарантирующих получение достоверного результата. На сегодняшний день интерпретация результатов детекции антиВГС в образцах с низкими значениями КП (невысокой оптической плотностью в ИФА) остается серьезной задачей лабораторной диагностики. Одной из приоритетных задач для производителей современных тест-систем остается постоянное повышение аналитической чувствительности и специфичности лабораторных тестов. Целью данной статьи являлась оценка специфичности и чувствительности новой тест-системы «ГепатитИФА-анти-НСВ» производства «Алкор Био» при сравнении с тест-системами других производителей в постановках с сыворотками реальных пациентов и в серии контрольных сероконверсионных панелей. Статья предназначена для врачей клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, вирусологов, инфекционистов, студентов медицинских и биологических вузов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, маркеры гепатита С, иммунологические и молекулярно-генетические методы диагностики, чувствительность тест-системы, коэффициент позитивности, иммуноферментный анализ.

Summary

Currently, despite the wide variety of methods and tests for screening blood serum for antibodies to HCV, there are no reliable criteria that guarantee a reliable result. To date, the interpretation of the results of anti-HCV detection in samples with low CP values (low optical density in ELISA) remains one of the major tasks of laboratory diagnostics. Continuous improvement of analytical sensitivity and specificity of laboratory tests remains one of the priority tasks for manufacturers of modern test systems. The purpose of this article was to assess the specificity and sensitivity of the new Hepatitis ELISA-anti-HCV test system produced by Alkor Bio when compared with test systems from other manufacturers in settings with sera from real patients and in a series of control seroconversion panels. The article is intended for doctors of clinical laboratory diagnostics, epidemiologists, virologists, infectious disease specialists, students of medical and biological universities.

Key words: hepatitis C virus, hepatitis C markers, immunological and molecular and genetic methods of diagnostics, test system sensitivity, positivity coefficient, linked immunosorbent assay.

Вирусный гепатит С до настоящего времени остается серьезной эпидемиологической проблемой. Ежегодно, по данным ВОЗ, от осложнений данной инфекции умирают около 700 тысяч человек. Эпидемиологический процесс характеризуется как острыми, так и хроническими (преимущественно) формами гепатита, а также манифестным или скрытым течением инфекции [13].

Для лабораторной диагностики вирусного гепатита С используются серологические и молекулярно-биологические методы исследования.

Серологическим методом в сыворотке крови определяют наличие антител класса G к ВГС. Этот метод является самым доступным и экономически выгодным. Современные наборы для ИФА-диагностики на сегодняшний день отличаются высокой

специфичностью и чувствительностью, однако при использовании любого ИФА-теста может быть получен как ложноположительный, так и ложноотрицательный результат, причем удельный вес ложноположительных результатов будет зависеть от многих факторов (специфичности теста, обследуемого контингента, качества анализируемого образца и т.д.) [3].

Для подтверждения положительного результата согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.311213 «Профилактика вирусного гепатита С» обязательным является определение антител к индивидуальным белкам ВГС (core, NS3, NS4, NS5) с помощью тест-систем на основе ИФА или метода иммуноблота. При проведении иммуноблота используются нитроцеллюлозные полоски, на которых адсорбированы рекомбинантные

белки и (или) синтетические пептиды. В связи с более низкой чувствительностью данного метода ряд авторов отмечают вероятность появления ложноотрицательных результатов [4].

В настоящее время нет надежных критериев, гарантирующих получение достоверного результата на антиВГС ни методом ИФА, ни методом ИХЛА, ни методом иммунного блота. По многочисленным литературным данным, при исследовании образцов, содержащих низкие концентрации антиВГС или антитела с низкой авидностью, в тест-системах разных производителей разница в результатах исследования может достигать значительных величин (20–30% [6, 7]). Это может быть связано с тем, что при производстве тест-систем для ИФА или иммунного блота используются разные рекомбинантные белки и синтетические

Таблица 1
Результаты сравнительного тестирования сывороток пациентов**

№ п/п	ГепатитИФА-анти- HCV, Алкор Био	ИФА-АНТИ-HCV, АС	Вектор-Бест		Анти-HCV Abbott Diagnostics	Лайн-Блот ВГС, Эколаб	Anti-HCV II, Cobas Elecsys	ПЦР
			БЕСТ анти-ВГС-спектр	БЕСТ анти-ВГС				
1	0,0		Core+/-		3,5	Core 1, 2 +		
2	0,0	1,5	Core +	5,9	3,9		Отриц.	
3	0,4	1,1	Core +			Core 1, 2, NS 4 +	Отриц.	Отриц.
4	0,1	1,9	Core +		1,6		Отриц.	Отриц.
5	0,0	1,3	Core +	3,0	1,9			
6	0,1	1,2	Core		0,9			Отриц.
7	0,1	2,5		0,3	1,1	Core 1, 2, NS 4 +		
8	0,1	2,6	Core +			Core 1, 2 +		Отриц.

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе; ** – для ИФА и ИХЛА приведены коэффициенты позитивности, для анти-ВГС-спектр и иммуноблоттинга перечислены белки, с которыми образец оказался реактивным.

пептиды, адсорбируемые в качестве антигенов, а также с феноменом так называемого неспецифического связывания рекомбинантных антигенов и синтетических белков с белками крови пациентов [10, 11, 12]. Таким образом, результаты лабораторных обследований могут интерпретироваться следующим образом: «позитивный/положительный», «негативный/отрицательный» и неопределенный (в соответствии с соглашением, достигнутым на Российском консенсусе по вирусному гепатиту С, 2000) [5, 3].

Анализируя инструкции производителей разных тест-систем, можно проследить, какие полипептиды или рекомбинантные белки используют чаще. Это АГ core, NS 3, NS 4. Российские производители, как правило, в этот список включают и АГ NS 5, в то время как такие крупные и признанные компании, как Roche Diagnostics (тест-система «Анти-HCV-II» для анализатора cobas Elecsys) и Abbott Diagnostics (тест-система «Анти-HCV для анализатора Architect») не имеют данного пептида в составе своих тест-систем. Сероконверсия при гепатите С редко начинается с появления первых антител к АГ-NS 5, однако такое встречается

и существуют сероконверсионные панели, где наличие антител в образцах подтверждено с помощью иммунного блота и сероконверсия начинается с антител к АГ-NS 5, при этом инфицирование подтверждено методом ПЦР (панель производства SeraCare PHV922). Поэтому не всегда корректно, получив положительный результат в российской тест-системе, а затем отрицательный для того же образца в тест-системе, например, Anti-HCV II cobas Elecsys или «Анти-HCV Abbott Diagnostics», считать первоначальный результат ложноположительным.

Целью данной работы была попытка оценить специфичность и чувствительность новой тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV» производства «Алкор Био» при сравнении с тест-системами других производителей в постановках с сыворотками реальных пациентов и в серии контрольных сероконверсионных панелей.

Материалы и методы

Скрининг сывороток крови на антитела к ВГС проводился с использованием следующих наборов для ИФА («ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био», «ИФА-АНТИ-HCV Диагностические

системы», «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-ГМ Диагностические системы»), «БЕСТ анти-ВГС Вектор-Бест», «БЕСТ анти-ВГС-спектр Вектор-Бест») и для ИХЛА («Анти-HCV Abbott Diagnostics», «Anti-HCV II cobas Elecsys»). Подтверждающий тест также дополнялся иммунным блотом ЗАО «ЭКОлаб». Пробы тестировали в течение 72 часов или аликвотировали и замораживали для дальнейших исследований (повторное замораживание не допускалось). Часть проб тестирована в ПЦР. Для уточнения специфичности тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» использовались клинические образцы, отрицательные в тест-системе «Анти-HCV Abbott Diagnostics», и в нескольких случаях получали положительный результат в тест-системе «ГепатитИФА-анти-HCV» производства «Алкор Био», который затем подтверждался в тестах других производителей.

Пример 1

В клинко-диагностической лаборатории было отобрано 89 образцов, положительных по результатам тестирования одной из тест-систем производства «Диагностические системы» (ДС) и (или)

Таблица 2
Результаты сравнительного исследования дискордантных образцов

№ образца	Anti-HCV II Cobas Elecsys	Подтверждение диагноза				Бест анти-ВГС-авто, Вектор-Бест	ГепатитИФА-анти-HCV, Алкор Био
		ДС ИФА анти-HCV спектр					
		Core	NS3	NS4	NS 5		
30	0,00	0,0	0,10	7,00	0,00	1,6	0,5
55	36,4	0,0	0,02	0,08	0,03	0,1	0,3
56	2,90	0,0	0,00	0,00	0,00	13,2	0,8
57	2,30	0,0	0,00	4,60	0,00		0,3

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе. ** – для ИФА и ИХЛА приведены коэффициенты позитивности.

Abbott Diagnostics с подтверждением в тест-системах «БЕСТ анти-ВГС-спектр Вектор-Бест2 и (или) в иммуноблоттинге («Лайн-Блот ВГС» компании «ЭКОлаб»). Данные образцы в дальнейшем были проанализированы в тест-системе «ГепатитИФА-анти-НСV» производства «Алкор Био». Для 81 образца результаты совпали с заключением лаборатории. Для 8 (8,9%) образцов результаты исследования были отрицательными и не совпали с данными, полученными при постановке проб на тест-системах других производителей (так называемая дискордантная проба). В дальнейшем те образцы, количество клинического материала в которых было достаточным, были дополнительно протестированы методом ПЦР и в тест-системе Anti-НСV II cobas Elecsys. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Пример 2

В клинико-диагностической лаборатории было отобрано 57 образцов (30 отрицательных и 27 положительных) по результатам исследований в тест-системе cobas Elecsys Anti-НСV II. Дополнительно образцы были протестированы в тест-системах других производителей. Получено 4 дискордантных образца (7,01%), результаты исследований которых представлены в табл. 2.

Пример 3

В лаборатории ГКДЦ (вирусологической) были отобраны 42 образца, охарактеризованных как слабоположительные и сомнительные при тестировании набором «МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV Диагностические системы» в подтверждающем тесте «Бест анти-ВГС-спектр Вектор-Бест», часть в дальнейшем исследовалась в «Лайн-Блоте ВГС»

ЭКОлаб и методом «ИХЛА Анти-НСV Abbott Diagnostics». При постановке ИФА набором «ГепатитИФА-анти-НСV Алкор Био» 10 образцов были охарактеризованы как отрицательные.

Зачастую при валидации новых тест-систем клинические лаборатории используют в сравнительных постановках слабоположительные образцы от пациентов, чей статус в отношении заболевания вирусным гепатитом С неизвестен, и опираются только на значения, полученные в постановках на тест-системах, имеющихся в наличии. Из приведенных примеров видно, что без окончательного клинического диагноза в некоторых случаях довольно бессмысленно сравнивать тест-системы между собой. Для уточнения чувствительности тест-системы методически верным будет оперировать чувствительностью по сероконверсионным панелям, а при сомнительном диагнозе – дополнительно тестиро-

Таблица 3
Результаты сравнительного исследования слабоположительных сывороток

№ п/п	МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV ДС (ОП крит. 0,302)	Бест-анти-ВГС-спектр Вектор Бест (COR- NS3-NS4-NS5)	Анти-НСV Abbott Diagnostics	Иммуноблот Лайн-Блот ВГС ЭКОлаб (cor1-cor2-NS3-NS4-NS5)	ГепатитИФА-анти-НСV, Алкор Био (ОП крит. 0,197)
1	0,683	+++	1,40		0,720
2	0,732	+++	1,31		0,651
3	0,562	+++		++---	1,536
4	0,344	+++		+/-+---	0,380
5	0,659		10,16		0,230 (+/-)
6	0,566	+++		++---	0,515
7	0,584	+++			0,800
8	1,164	-+-	4,82	---+-	1,256
9	0,546	+++	0,88(-/+)	+/----	0,746
10	0,694	++-	2,30		0,042 (-)
11	0,358	--+		--+-	0,571
12	-	+/----	3,48	++---	0,022 (-)
13	0,540	+++		++---	0,596
14	0,461	+++	3,89		0,020 (-)
15	0,719	+++	2,12		0,513
16	0,370	++/----	1,27		0,747
17	0,532	+++	3,95	++---	0,648
18	0,520	+++	3,23		0,398
19	0,329	+		+++--	0,091(-)
20	0,522	++/---	1,15		0,967
21	0,380	+-+	10,12		0,726
22	0,586	+++	1,59		0,035 (-)
23	0,400	+++	1,87		0,022 (-)
24	1,280	+++	1,58		0,645
25	0,581	+++	1,47		0,668
26	0,680	+++	1,21		0,449

Продолжение таблицы 3

27	0,672	+---	0,87(-/+)		0,841
28	1,000	+---			0,817
29	0,508	+---	1,73		0,826
30	0,476	+---	0,97(-/+)		1,029
31	0,652	+---	1,00		1,272
32	0,351	+---	0,91(-/+)		0,041 (-)
33	0,519	+---	2,27		0,639
34	0,368	+---	1,68		0,811
35	-	+---	2,55		0,485
36	0,772	+---	3,60		0,556
37	0,831	----	0,05		0,019
38	0,400		2,03	+++-	0,483
39	0,764		1,14	+++-	0,030 (-)
40	0,984	-+-	3,27	---++	0,308
41	0,777	+---		++---	0,702
42	0,798	+---		++---	0,024 (-)

Примечание: * – строка не заполнена, если образец не тестировали в данной тест-системе. ** – для ИХЛА приведены коэффициенты позитивности, для ИФА – ОП образца, для анти-ВГС-спектр и иммуноблоттинга перечислены белки, с которыми образец оказался реактивным.

Таблица 4
Результаты исследования слабopоложительных сывороток

№ панели	№ обр.	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV Алкор Био (сер.)*	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV (N) Алкор Био**	Abbott Diagnostics антиHCV	ORTHO® HCV Version 3.0 ELISA
SC панель слабopолож. образцов 810	1	1,1	3,0	3,60	4,90
	2	1,5	3,9	4,90	4,90
	3	1,2	4,0	6,70	4,90
	4	4,9	12,5	11,70	4,90
	5	4,7	12,5	11,10	4,90
	6	2,5	13,0	12,90	4,90
	7	2,5	8,4	6,87	4,90
	8	2,4	4,2	5,20	4,90
	9	1,3	4,4	8,50	4,90
	10	1,8	1,3	1,20	2,12
	11	0,0	0,0	0,06	0,01

Примечание: * – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» предыдущей версии; ** – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» последней версии; *** – КВ для данной серии измерений – 5%, ОП крит. – 0,205.

Таблица 5
Результаты исследования панелей сывороток с различными генотипами ВГС

№ панели	№ обр.	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV Алкор Био (сер.)*	Кпоз ГепатитИФА-анти- HCV (N) Алкор Био**	Анти-HCV Abbott Diagnostics	ORTHO® HCV Version 3.0 ELISA
SC 250 генотип. панель	1 (1b)	6,8	13,8	> 6,5	> 4,9
	2 (1a)	6,0	16,3	> 6,5	> 4,9
	3 (2b)	6,5	14,9	> 6,5	> 4,9
	4 (2b)	6,6	15,2	5,9	> 4,9
	5 (3a)	5,9	14,8	6,2	> 4,9
	6 (1a)	7,6	13,8	> 6,5	> 4,9
	7 (3a)	6,8	15,6	5,9	> 4,9
	8 (1b)	8,4	16,3	> 6,5	> 4,9
	9 (3a)	6,4	14,4	6,5	> 4,9
	10 (2b)	0,1	0,2	0,3	0,1

Примечание: * – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» предыдущей версии; ** – коэффициент позитивности, полученный при постановках набором «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» последней версии; ***КВ для данной серии измерений – 5%, ОП крит. – 0,205.

вать пациента некоторое время спустя, как прописано в санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.311213 «Профилактика вирусного гепатита С». В исследованиях других авторов отмечается, что скрининг, проведенный с применением двух и более тест-систем ИФА, может приводить к появлению образцов, для которых невозможно установить окончательный серологический диагноз [11]. При двухэтапном тестировании, предложенном ВОЗ, предлагается последовательное использование двух ИФА тест-систем, сравнимых по чувствительности и специфичности, причем второй используется только для положительных в первичном тестировании образцов. [12]

«ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» – тест, известный короткими стадиями основных инкубации (двух-стадийный тест за час), и тем, что все реагенты в нем готовы к использованию, их не надо предварительно разводить. В 2020 году в «Алкор Био» завершилось обновление тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV», а основной характеристикой для улучшения являлась специфичность набора. Известный факт, что при нанесении на планшет структурного Core и неструктурных белков NS3, NS4, NS5 огромную роль играют соотношения этих компонентов на планшете для обнаружения всех основных форм и стадий гепатита С и равномерность их нанесения на планшет, именно в этом состоит искусство разработки скринингового теста на гепатит С [9]. Довольно часто сами системы для получения пептидов и рекомбинантных белков могут вносить интерференцию и служить источником неспецифического сигнала, поэтому качественная очистка самих антигенов играет ключевую роль в повышении специфичности, и соответственно большая часть работ посвящены именно очистке антигенов. Поэтому компанией «Алкор Био» были проведены многократные постановки, позволяющие четко откорректировать концентрации, влияющие на баланс чувствительности и специфичности и открытие разных видов и типов панелей. Также хорошие результаты

равномерного нанесения антигенов на планшет были получены благодаря использованию высокотехнологичных автоматических линий нанесения производства США, установленных на производственной площадке компании.

Еще одной задачей, которую поставила компания «Алкор Био», явилась работа по повышению чувствительности тест-системы «ГепатитИФА-анти-HCV». Чтобы ее улучшить, необходимо было повысить число ковалентных связей АГ–АТ, что в конечном итоге должно привести к усилению основного сигнала. Для решения этой проблемы большую роль играет аналитический буфер, а именно его способность максимально создавать для выделения оптимальную среду. Обновленный состав буфера дополнительно оказал влияние и на элиминацию ревматоидного фактора, что позволило осуществить более полное выделение антител и повысить специфичность теста (табл. 4). В качестве примера приведены результаты сравнительных постановок панелей слабоположительных образцов двумя вариантами набора «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био» (предыдущей версии и набора с улучшенными характеристиками).

Также при постановке в панелях образцов отмечено следующее: в целом имеется увеличение КП при работе набором «ГепатитИФА-анти-HCV» улучшенной версии, что позволяет в ряде случаев судить об образце не как о сомнительном, а как о положительном, что подтверждается в постановках на тест-системах других производителей (табл. 5).

Таким образом, в новой версии набора оказался выравнен баланс между чувствительностью и специфичностью, и теперь чувствительность и специфичность, прописанные в инструкции к «ГепатитИФА-анти-HCV Алкор Био», полностью соответствуют заявленным.

Заключение

На сегодняшний день интерпретация результатов детекции антиВГС в образцах с низкими значениями КП (невысокой оптической плотностью

в ИФА) остается одной из серьезных задач лабораторной диагностики. Постоянное повышение аналитической чувствительности и специфичности лабораторных тестов остается одной из приоритетных задач для производителей современных тест-систем. Постановка окончательного серологического диагноза может потребовать более углубленного обследования пациента и подразумевать комплексный подход. Тест-система «ГепатитИФА-анти-HCV» производства компании «Алкор Био» отвечает современным требованиям по специфичности и чувствительности и может быть рекомендована к использованию в качестве скрининговой для диагностики антиВГС в рутинной практике.

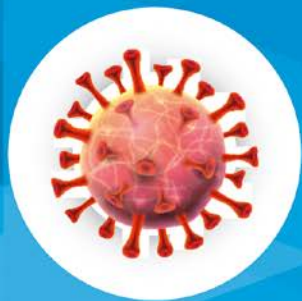
Список литературы

1. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С»: Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. № 58.
2. World Health Organization. Global hepatitis report. 2017. P. 83.
3. Потапова А. А. Диагностическая значимость и интерпретация неоднозначных результатов исследования серологических маркеров вирусного гепатита С: Автореф. дис... д-ра биол. наук. Москва, 2015. 45 с.
4. Pereira F. M., Zarife M. A., Reis E. A. et al. // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2014. V. 47. N1. P. 12–17.
5. Кузина Л. Е., Ястребова О. Н., Садикова Н. В. и др. // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49. № 6. С. 41–44.
6. Евлова И. А., Быстрова Т. Н., Ефимов Е. И., Сенигина Н. Е. Сравнительная сероэпидемиологическая характеристика больных хроническим гепатитом С и лиц с «неопределенным» результатом на антитела к вирусу гепатита С. // Вестник Рос. военно-медиц. акад. 2008. № 2 (22). С. 434–435.
7. Потапова А. А., Шульгина М. М., Ермолаева М. И., Сюч Н. И. Алгоритм применения тестов для подтверждения результатов скрининга антител к вирусу гепатита С. // Новости «Вектор-Бест». 2017. № 1 (83). С. 8–11.
8. Москалев А. В., Астапенко П. В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С. Оптимизация диагностики. // Вектор-Бест. 2009. С. 7–11.
9. Ястребова О. Н. Гепатит С. // Информационно-методическое пособие. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. 44 с.
10. Le Page A. K., Robertson P., Rawlinson W. D. // J. Clin. Virol. 2013. V. 57. N1. P. 19–23.
11. Кузина Л. Е., Ястребова О. Н., Садикова Н. В. и др. // Вопросы вирусологии. 2004. № 6. С. 41–44.
12. Потапова А. А., Ковальчук Л. В., Редченко Е. Б. и др. // Росс. алергологический журн. 2007. № 3, приложение 1. С. 270.
13. Шахигильдяев И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. 384 с.
14. Рукой А. С., Москалев А. В., Астапенко П. В. Особенности иммунопатогенеза и диагностики латентных форм вирусных гепатитов В и С. // Медицинская иммунология. 2009. № 4–5. С. 394.
15. Мамедов М. К., Михайлов М. И. К истории открытия и изучения вируса гепатита С. // Мир вирусных гепатитов. 2010. № 2. С. 5–8.

Для цитирования: Григорьева Т. Д., Фалилеева М. Ю., Шаргородская Е. П. Возможности применения новой тест-системы для скрининга антител к гепатиту С производства компании «Алкор Био» методом ИФА при проведении сравнительных лабораторных испытаний. Медицинский алфавит. 2020; (27): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-14-18>.

For citation: Grigorieva T. D., Falileeva M. Yu., Shargorodskaya E. P. Possibilities of using new test system for screening antibodies to hepatitis C produced by Alkor Bio company by ELISA during comparative laboratory tests. Medical alphabet. 2020; (27): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-14-18>.





БОРОТЬСЯ ВМЕСТЕ! COVID-19



3 ПРИЧИНЫ РАБОТАТЬ НА ЛУЧШЕМ COVID-ТЕСТЕ:

- № 200-72 **SARS-CoV-2ИФА-IgG** (кач/полуколич)
- № 200-73 **SARS-CoV-2ИФА-IgM** (кач, "capture")
- № 200-74 **SARS-CoV-2ИФА-суммарные антитела IgA +IgM+ IgG** (кач)

100% ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ!

Отсутствие матричного эффекта и перекрёстных реакций

- ✔ С другими типами респираторных вирусов
- ✔ Другими возбудителями бактериальной пневмонии и туберкулеза
- ✔ С ревматоидным фактором

АНАЛИЗ ЗА 1 ЧАС, ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЗА 30 МИНУТ

SARS-CoV-2ИФА-IgG (2 стадии: 20+40)

SARS-CoV-2ИФА-IgM (2 стадии: 30+30)

SARS-CoV-2ИФА-суммарные антитела (1 стадия: 30 минут)

- ✔ Нет предварительного разведения сывороток
- ✔ Все реагенты готовы и не требуют дополнительного разведения

ВИЗУАЛЬНЫЙ ЦВЕТОВОЙ КОНТРОЛЬ И УДОБСТВО

- ✔ Яркая индикация внесения образца
- ✔ Цветная кодировка реагентов
- ✔ Дробные постановки
- ✔ Проведение анализов в дублях и монопликатах
- ✔ Возможность титрования
- ✔ Ручная постановка и постановка на автоматических анализаторах открытого типа



Направьте поток COVID-19 в Alisei Q.S.

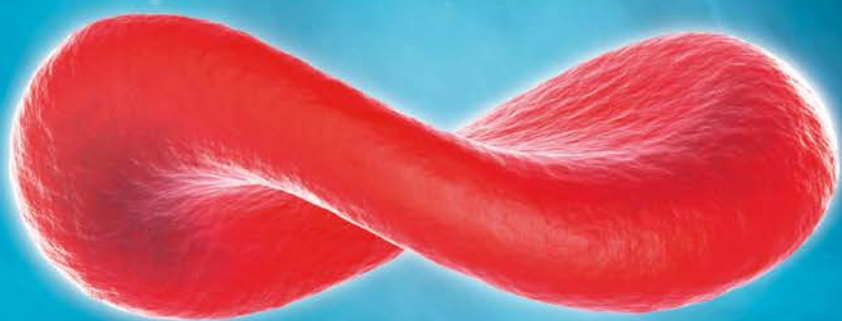
Протоколы постановок "SARS-CoV-2" внесены в анализатор Alisei Q.S.
Определение антител IgG и IgM к "SARS-CoV-2" у 240 пациентов за 1 сессию

Узнайте больше о тестах на антитела к SARS-CoV-2 на сайте Алкор Био!

ХN-серия

Уверенность в полученных
результатах

Высококчувствительное обнаружение
лейкозов и лимфом



Случай вторичного гнойного менингита на фоне сепсиса

И. Б. Барановская, к.б.н.
И. П. Сысоева, зав. КДЛ

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Case of secondary purulent meningitis in background of sepsis

I. B. Baranovskaya, I. P. Sysoyeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Резюме

Актуальность работы связана с выявлением диагностических возможностей автоматизированного анализа биологических жидкостей (кровь и ликвор) при сепсисе, осложненном бактериальным менингитом. Цель работы. Анализ результатов динамического мониторинга спинномозговой жидкости и образцов венозной крови с позиций поиска маркеров неблагоприятного прогноза. Материалы и методы. Работа проведена на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Краснодар). Ретроспективно проанализирована история болезни пациента с основным клиническим диагнозом «вторичный гнойный менингит на фоне сепсиса». Образцы биологических жидкостей многократно исследовались на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония). Оценивались ряд традиционных и новых параметров общего анализа крови. В частности, проанализирована динамика следующих показателей: содержание лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$), количество незрелых гранулоцитов (IG, %); абсолютное количество ретикулоцитов (Ret, $10^{12}/\text{л}$); уровень дельта-гемоглобина (D-He, pg); относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (HFCL, %). Что касается ликвора, то проанализированы все параметры автоматизированного анализа биологических жидкостей: показатель общего цитоза (TCN, $10^9/\text{л}$), содержание лейкоцитов (WBC-BF, $10^9/\text{л}$), количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (HF, % и HF, $10^9/\text{л}$), абсолютное и относительное количество лейкоцитарных популяций. Согласно полученным данным, в качестве лабораторных маркеров, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, можно выделить следующие: отсутствие положительной динамики, касающейся абсолютного содержания нейтрофилов в спинномозговой жидкости; нейтрофильный лейкоцитоз без значительного левого сдвига в общем анализе крови; увеличение количества ретикулоцитов, не сопровождающееся приростом ретикулоцитов незрелых фракций.

Ключевые слова: автоматизированный анализ, показатели гемограммы, ликвор, сепсис, менингит.

Summary

The relevance of the work is associated with the identification of diagnostic capabilities of the automated analysis of biological fluids (blood and cerebrospinal fluid) in sepsis, complicated by bacterial meningitis. The purpose of the work is to analyze the results of dynamic monitoring of cerebrospinal fluid and venous blood samples from the perspective of searching for markers of an unfavorable prognosis. Materials and methods. The work was carried out on the basis of Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar city, Russia). The patient's medical history was retrospectively analyzed with the main clinical diagnosis of the secondary purulent meningitis against sepsis. Samples of biological fluids were repeatedly tested on a Sysmex XN-1000 analyzer (Sysmex, Japan). A number of traditional and new parameters of the general blood test were evaluated. In particular, the dynamics of the following indicators was analyzed: the content of leukocytes (WBC, $10^9/\text{l}$), the number of immature granulocytes (IG, %); the absolute number of reticulocytes (Ret, $10^{12}/\text{l}$); delta hemoglobin level (D-He, pg); relative number of high fluorescent lymphocytes (HFCL, %). As for the cerebrospinal fluid, all parameters of the automated analysis of biological fluids were analyzed: total cytosis index (TCN, $10^9/\text{l}$), leukocyte count (WBC-BF, $10^9/\text{l}$), number of mononuclear cells with high fluorescence (HF, % and HF, $10^9/\text{l}$), the absolute and relative number of leukocyte populations. According to the data obtained, the following can be distinguished as laboratory markers associated with an unfavorable prognosis: lack of positive dynamics regarding the absolute neutrophil content in cerebrospinal fluid; neutrophilic leukocytosis without a significant left shift in the general analysis of blood; an increase in the number of reticulocytes, not accompanied by an increase in reticulocytes of immature fractions.

Key words: automated analysis, hemogram indicators, cerebrospinal fluid, sepsis, meningitis.

Введение

Не всегда клинические симптомы менингита имеют манифестный характер из-за сопутствующих заболеваний. Еще сложнее обстоит дело с диагностикой гнойного менингита на фоне выраженной септической реакции. При этом клиницист, как правило, решает вопрос о векторе направленности первично-следственной взаимосвязи: какое заболевание было первичным, а какое – вторичным.

Общий анализ крови (ОАК) – обязательное исследование, которое проводят пациенту, поступающему в стационар. В свою очередь, исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) является неотъемлемой составляющей диагностического алгоритма для пациентов с подозрением на менингит. При этом считается, что результаты данных тестов предоставляют информацию прежде всего о содержании и соотношении клеточных популяций в соответствующих биологических жидкостях.

Действительно, так оно и есть. Однако в настоящее время в связи с внедрением новых технологий, реализованных в анализаторах серии Sysmex XN, диагностические возмож-

ности автоматизированного анализа биологических жидкостей (к ним относится и кровь) существенно расширились.

Что касается ОАК, то из года в год наблюдается увеличение спектра показателей. Часть из них (например, дельта-гемоглобин, лейкоцитарные показатели воспаления) мало известны клиницистам и нуждаются в дальнейшем научно-практическом обосновании.

Наибольшие изменения коснулись исследования ликвора. Появилась возможность автоматизированного подсчета как показателя общего цитоза, так и основных клеточных популяций. Причем речь идет не только об относительных, но и абсолютных величинах. Естественно, в условиях автоматизации исследования СМЖ такое понятие, как «плеоцитоз», уходит в прошлое. Лаборатория предоставляет точную цифру сколь угодно высокого цитоза, что важно при динамическом мониторинге сложных пациентов. Появилась возможность в режиме реального времени (время выполнения анализа – 1 минута) дифференцировать бактериальный и вирусный характер процесса на основании информации о соотношении лейкоцитов разных фракций (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, эозинофилы).

Цель работы: анализ результатов динамического лабораторного мониторинга спинномозговой жидкости и крови, полученных с помощью анализатора Sysmex XN, применительно к случаю вторичного гнойного менингита на фоне генерализованной септической реакции (и других сопутствующих патологий).

Материалы и методы

Работа проведена на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2 (г. Краснодар). Ретроспективно проанализирована история болезни пациента *М-ова* с основным клиническим диагнозом «вторичный гнойный менингит на фоне сепсиса».

Образцы крови и ликвора исследовались на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония).

Анализировались следующие параметры автоматизированного анализа СМЖ: показатель общего цитоза (*TCN*, $10^9/\text{л}$); содержание лейкоцитов (*WBC*, $10^9/\text{л}$), количество эритроцитов (*RBC*, $10^{12}/\text{л}$); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток (*MN*, $10^9/\text{л}$ и *MN*, %); абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток (*PMN*, $10^9/\text{л}$ и *PMN*, %); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией (*HF*, $10^9/\text{л}$ и *HF*, %); абсолютное и относительное количество нейтрофилов (*NE*, $10^9/\text{л}$ и *NE*, %); абсолютное и относительное количество лимфоцитов (*LY*, $10^9/\text{л}$ и *LY*, %); абсолютное и относительное количество моноцитов (*MO*, $10^9/\text{л}$ и *MO*, %); абсолютное и относительное количество эозинофилов (*EO*, $10^9/\text{л}$ и *EO*, %).

Концентрация общего белка (г/л) в СМЖ определялась на анализаторе «Белур» («Техномедика», Россия). Уровень глюкозы (ммоль/л) измерялся с помощью анализатора Architect c8000 (Abbott, США).

Оценивались ряд традиционных и новых параметров общего анализа крови. В частности, проанализирована динамика следующих показателей: содержание лейкоцитов (*WBC*, $10^9/\text{л}$), количестве незрелых гранулоцитов (*IG*, %); абсолютное количество ретикулоцитов (*Ret*, $10^{12}/\text{л}$); уровень дельта-гемоглобина (*D-He*, pg); относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (*HFCL*, %).

Анамнез болезни

61-летний пациент *М-ов* экстренно госпитализирован в неврологическое отделение стационара с предварительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения, острый период, сенсомоторная афазия, правосторонняя пирамидальная недостаточность». В неадекватном состоянии *М-ова* обнаружила жена (перебирал воздух руками, отсутствие продуктивного контакта). Из-за речевых нарушений больной жалоб не предъявлял.

В анамнезе: злоупотребление алкоголем (практически каждый день употреблял пиво). В 2014 году у *М-ова* выявлен гепатит С, по поводу которого пациент не лечился.

За 2 недели до госпитализации больной упал. После ушиба жаловался на боли в спине и верхней половине живота, а также на нарастающую слабость. Самостоятельно принимал диклофенак и новокаин, но за медицинской помощью не обращался.

Результаты инструментальных исследований

При поступлении в стационар *М-ову* были выполнены ряд инструментальных исследований (компьютерная томограмма головы, компьютерная томограмма органов грудной клетки, эхография с цветным картированием, триплексное транскраниальное сканирование брахиоцефальных артерий).

КТ головного мозга: очаговой патологии не обнаружено. Данных за острое нарушение мозгового кровообращения нет.

УЗИ ЖКТ: УЗ-признаки диффузных изменений печени (хронический гепатит? цирроз?), гидроперионеума, диффузных изменений в поджелудочной железе. Хронический вирусный гепатит с трансформацией в цирроз, асцит.

Обзорное КТ брюшной полости: Абсцесс брюшной полости и забрюшинного пространства? Перфорация полого органа? Новообразование желудка?

Результаты лабораторных исследований

В ОАК – воспалительная реакция: лейкоцитоз – $12,78 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 84,2%, лимфопения – 5,3%, анемия (эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитопения (*PLT* – $121 \times 10^9/\text{л}$)).

Биохимическое исследование крови: СРБ – 258,47 мг/л, альбумин – 33 г/л, АЛТ – 15 Ед/л, АСТ – 114 Ед/л, общий билирубин – 32,6 ммоль/л (острый воспалительный процесс, гепатит?).

Результаты молекулярно-генетических тестов (ПЦР): в СМЖ обнаружена ДНК *Str. pneumoniae*, что свидетельствовало о бактериальной природе менингита. В образце крови выявлен вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в титре $1,57 \lg$ ДНК EBV, копии 10^5 клеток (вероятнее, неспецифический результат).

Общий анализ ликвора (2-й день лечения): количество 1,9 мл, цвет до центрифугирования желтый, цвет после центрифугирования желтый, ксантохромия положительная, прозрачность до центрифугирования неполная, прозрачность после центрифугирования полная, белок – 6,6 г/л, глюкоза – 0,28 ммоль/л, цитоз – $357 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 85%, лимфоциты – 5%, моноциты – 10%.

На основании данных анамнеза, клинического (неврологического) осмотра в динамике и параклинических (лабораторно-инструментальных исследований) заключений консультантов выставлен клинический диагноз. Основной: «вторичный острый гнойный менингоэнцефалит, моторная афазия, правосторонняя пирамидальная недостаточность». Сопутствующий: «цирроз печени смешанной этиологии: вирусный гепатит С (АТ HCV сум обнаружены), алиментарно-токсический, с декомпенсированным синдромом портальной гипертензии (асцит), субкомпенсированным синдромом гипеспленизма (анемия, тромбоцитопения), субкомпенсированным синдромом печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипербилирубинемия, коагулопатия), класс которого требует уточнения».

Обсуждение результатов

Результаты лабораторного мониторинга ликвора представлены в табл.

В соответствии с данными таблицы в ликворе пациента *М-ова* изо дня в день регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз. Со 2-го по 4-й день лечения показатель общего

цитоза (*TC-BF*) увеличился в семь раз, снизившись к 10-му дню лечения до исходных величин. Лейкоцитарная формула не претерпевала значительных изменений. Количество нейтрофилов росло сопряженно с увеличением лейкоцитов. К концу периода наблюдения абсолютное содержание нейтрофилов (*NE-BF[#]*) сопоставимо со значением показателя до лечения. В целом лабораторный мониторинг ликвора свидетельствовал о недостаточной эффективности антибактериальной терапии.

Рис. 1 демонстрирует динамику содержания лейкоцитов (*WBC*) и незрелых гранулоцитов (*IG*).

В соответствии с *рис. 1* в период наблюдения значения анализируемых показателей в целом возрастают. При этом имеет место нарушение сопряженности между числом лейкоцитов и незрелой фракцией нейтрофилов. Так, на 10-й день лечения на фоне низкого числа незрелых гранулоцитов ($0,9\%$) зарегистрирован пик лейкоцитоза ($35,37 \times 10^9/\text{л}$). Что же касается незрелых гранулоцитов, то показатель *IG* флуктуирует в диапазоне $0,6\text{--}1,9\%$ (норма: $0\text{--}1\%$) вплоть до 11-го дня наблюдения. Выраженный нейтрофильный лейкоцитоз без значительного сдвига, как известно, – неблагоприятный признак, свидетельствующий об истощении гранулоцитарного костно-мозгового резерва [1–6].

Что касается картины красной крови, то и здесь, в свою очередь, можно отметить нарушение механизмов, отвечающих за поступление на периферию незрелых клеток. В качестве примера *рис. 2* демонстрирует динамику относительного содержания ретикулоцитов (*Ret*), а также их незрелых фракций (*IRF*) у пациента *М-ова*.

Согласно *рис. 2*, на фоне более чем 100% -ного прироста ретикулоцитов (амплитуда колебаний: $1,24\text{--}2,64\%$) значение показателя *IRF* остается, по сути, неизменным.

В условиях функционально активного костного мозга увеличение числа незрелых ретикулоцитов на 1–3 дня опережает возрастание непосредственно ретикулоцитарной популяции.

В нашем же случае, как следует из *рис. 2*, картина прямо противоположная: прирост ретикулоцитов не сопровождается притоком из костного мозга незрелых клеток. Речь, очевидно, идет об истощении резервов кроветворения на фоне мобилизации его ресурсов (интоксикация? печеночная недостаточность?)

Рис. 3 демонстрирует динамику двух относительно новых показателей общего анализа крови: *D-He* и *HFLC*. Дельта-гемоглобин (*D-He*) представляет собой разницу между содержанием гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах. В норме у взрослых людей значение дельта-гемоглобина всегда положительно ($2\text{--}4\text{ пг}$) [2]. Отрицательные величины *D-He* принято отождествлять с анемией хронических заболеваний и (или) бактериемией. Здесь задействован целый каскад механизмов, но мы остановимся на двух из них. Первый связан с выработкой печенью гепсидина, блокирующего перенос железа трансферрином, как следствие, возникает дефицит железа, доступного для эритропоэза [7]. Второй обусловлен конкурентной экстракцией микроэлемента бактериями, при этом железо выступает в качестве одного из факторов роста и размножения патогена [3–6].

Таблица
Результаты автоматизированного анализа ликвора у пациента М-ова

День лечения	2-й	3-й	4-й	10-й
WBC-BF, $10^9/\text{л}$	0,356	1,424	2,383	0,319
RBC-BF, $10^{12}/\text{л}$	0,000	0,002	0,002	0,001
TC-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,357	1,449	2,483	0,320
MN [#] , $10^9/\text{л}$	0,052	0,381	1,066	0,020
PMN [#] , $10^9/\text{л}$	0,304	1,043	1,317	0,299
MN, %	14,6	26,8	44,8	6,3
PMN, %	85,4	73,2	55,2	93,7
HF-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,001	0,025	0,100	0,001
HF-BF, %	0,3	1,8	4,2	0,3
NE-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,304	1,037	1,313	0,299
NE-BF, %	85,4	72,8	55,6	93,7
LY-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,017	0,065	0,061	0,016
LY-BF, %	4,8	4,6	2,6	5,0
MO-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,035	0,316	1,005	0,004
MO-BF, %	9,8	22,8	42,2	1,3
EO-BF [#] , $10^9/\text{л}$	0,000	0,006	0,004	0,000
EO-BF, %	0,0	0,4	0,2	0,0
Белок, г/л	6,6	7,2	8,3	1,9
Глюкоза, ммоль/л	0,3	0,0	6,9	2,1

Примечание: TCN – показатель общего цитоза ($10^9/\text{л}$); WBC – содержание лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), RBC – количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$); MN – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и MN – относительное (%) количество мононуклеарных клеток; PMN – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и PMN – относительное (%) количество полисегментоядерных клеток; HF – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и HF – относительное (%) количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией; NE – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и NE – относительное (%) количество нейтрофилов; LY – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и LY – относительное (%) количество лимфоцитов; MO – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и MO – относительное (%) количество моноцитов; EO – абсолютное ($10^9/\text{л}$) и EO – относительное (%) количество эозинофилов.

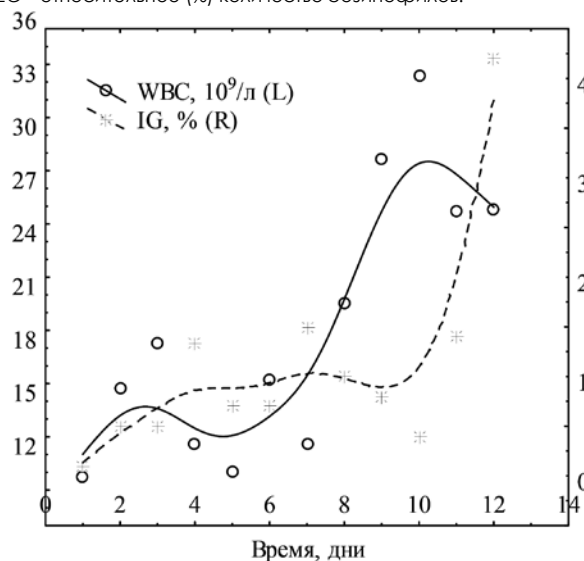


Рисунок 1. Динамика содержания лейкоцитов и незрелых гранулоцитов у пациента *М-ова*. Примечание: WBC – содержание лейкоцитов ($10^9/\text{л}$); IG – содержание незрелых гранулоцитов (%); L – левая ось координат; R – правая ось координат.

Высокофлуоресцентные лимфоциты (*HFLC*, %) принято отождествлять с антителосинтезирующими В-лимфоцитами [7]. То есть, по сути, речь идет о плазматических клетках, не обнаруживаемых в норме у взрослых людей.

В соответствии с *рис. 3*, динамика анализируемых показателей (*D-He* и *HFLC*) положительна. Отрицательные

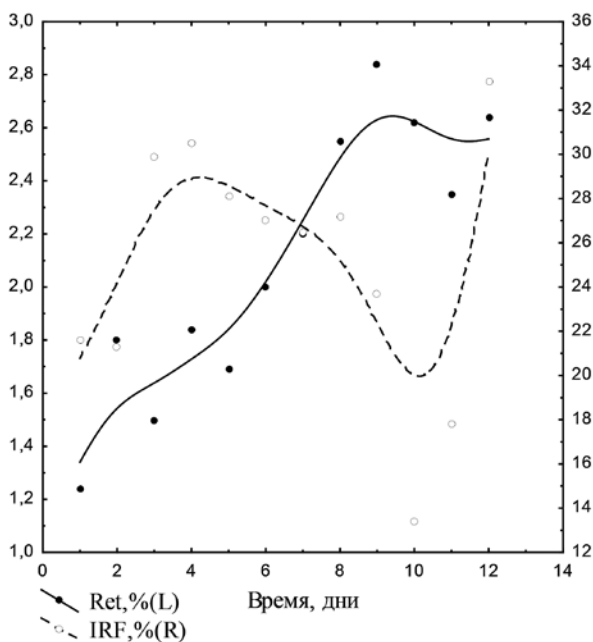


Рисунок 2. Динамика показателей относительного количества ретикулоцитов и незрелых ретикулоцитов у пациента М-ова. Примечание: Ret – относительное количество ретикулоцитов (%); IRF – относительное количество незрелых ретикулоцитов (%); L – левая ось координат; R – правая ось координат.

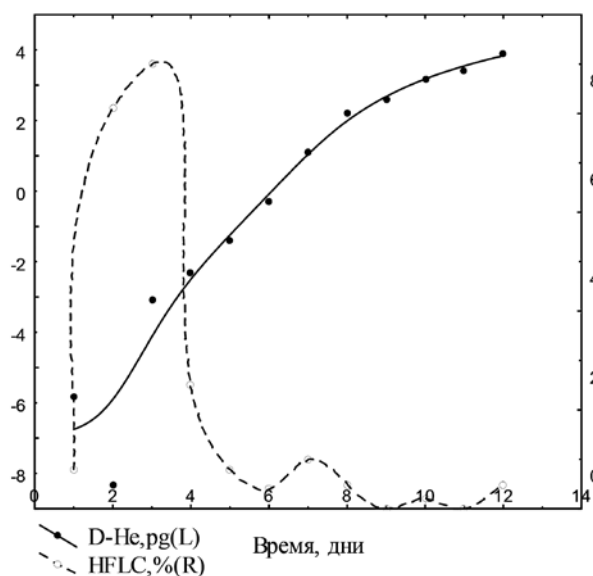


Рисунок 3. Динамика показателей дельта-гемоглобина и высокофлуоресцентных лимфоцитов у пациента М-ова. Примечание: D-He – содержание дельта-гемоглобина (пикограммы) (pg); HFLC – относительное количество высокофлуоресцентных лимфоцитов (%); L – левая ось координат; R – правая ось координат.

значения дельта-гемоглобина (экстремум – минус 7,3 пг) сменились положительными уже на 6-й день наблюдения, что, вероятно, обусловлено эффектом антибиотикотерапии.

Что касается высокофлуоресцентных лимфоцитов, то на 3-й день лечения уровень плазматических клеток достиг 9%, что свидетельствовало о выраженной иммунной реакции (наличие сопутствующей острой вирусной инфекции). И действительно, согласно вышесказанному, в крови пациента М-ова обнаружена РНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Установлено, что у уже на 5-й день лечения значение HFLC (%) снизилось в 10 раз, составив 0,8%, колеблясь в дальнейшем в диапазоне 0,5–1,0%. Предположительно, вирус самостоятельно элиминирован из периферического кровотока. Очевидно, инфицирование носило неспецифический характер и было обусловлено иммунодефицитом на фоне основного заболевания.

Заключение

В работе проанализированы лабораторные данные, относящиеся к случаю вторичного гнойного менингита на фоне сепсиса, сопровождающемуся рядом сопутствующих заболеваний (активный гепатит С, цирроз печени, инфицирование вирусом Эпштейна-Барр). Проанализированы диагностические возможности ряда показателей общего анализа крови, а также спинномозговой жидкости, получаемых при помощи анализатора Sysmex XN.

Представленный клинический случай дополняет имеющиеся сведения о картине красной крови, а также цитогамме спинномозговой жидкости в условиях генерализованной воспалительной реакции.

В качестве лабораторных маркеров, ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом, можно выделить следующие особенности:

- отсутствие положительной динамики, касающейся абсолютного содержания нейтрофилов в спинномозговой жидкости;
- нейтрофильный лейкоцитоз без значительного левого сдвига в общем анализе крови;
- увеличение количества ретикулоцитов, не сопровождающееся приростом ретикулоцитов незрелых фракций.

Авторы заявляют, что вся статья, а также ее части не были ранее опубликованы. Источники финансирования, а также любые формы конфликта интересов отсутствуют.

Список литературы

1. Антонов В.С., Волков А.С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы. Часть 3 // Лабораторная служба. 2014; (2): 6–28 [Antonov V.S., Volkov A.S. Automation of hematology assay. Hemogram interpretation. Part 3. // Laboratory service. 2014; (2): 6–28 (In Rus).]
2. Барановская И.Б., Зенцова О.А., Самохина О.Ф., Демидченко Г.А., Тен Ф.П. Новые показатели общего анализа крови в клинической практике. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (12): 19–23. [Baranovskaya I.B., Zentsova O.A., Samokhina O.F., Demidchenko G.A., Ten F.P. The new indicators of total blood test in clinical practice. Clinical laboratory diagnostics. 2013; (12): 19–23 (In Rus).]
3. Henriot I, Launay E, Boubaya M, Cremet L, Illiaquer M, Caillon H, Desjonquères A, Gillet B, Béné MC, Eveillard M. New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections // International journal of laboratory hematology. 2016; 39 (1): 14–20. DOI: 10.1111/ijlh.12562.
4. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y., Kim Y.J., Cho YU, Jang S. Sepsis aspects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. International journal of laboratory hematology. 2015; 37 (2): 190–8. DOI: 10.1111/ijlh.12261.
5. Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, Han MY, Cho YU, Jang S. Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. Annals of laboratory medicine. 2016; 36 (3): 2449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.3.244.
6. Urrechaga E., Bóveda O., Aguirre U. Role of leucocytes cell population data in the early detection of sepsis. Journal of clinical pathology. 2018; 71 (3): 259266. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204524.
7. Weiman A., Weiman K., Lun A. Hämatologische Veränderungen in der intensivmedizin – Das erweiterte Blutbild // Anästhesiologische Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerzther. 2009. Vol. 44. N36. P. 164–170.



Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации и цистатина С у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения при лечении симвастатином

В. Ю. Копылов, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии
Ю. Н. Копылов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики
Н. Э. Артемова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии
Б. Т. Турмухамбетова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Dynamics of glomerular filtration rate indicators and cystatin C in patients with dyslipidemia on background of obesity in simvastatin treatment

V. Yu. Kopylov, Yu. N. Kopylov, N. E. Artyomova, B. T. Turmuhambetova
 Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценить изменение фильтрационной способности почек и функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с дислипидемией при терапии симвастатином. **Материалы и методы.** В исследовании участвовало 86 человек. Все обследуемые были разделены на три группы: группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин); группу сравнения (11 мужчин и 16 женщин); основную группу (14 обследуемых) – лица, страдающие сахарным диабетом второго типа (СД2) (7 мужчин и 7 женщин), и 15 обследуемых без СД2 (5 мужчин и 10 женщин). Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев. Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастатином, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета второго типа. **Выводы.** 1. Симвастатин в суточной дозе 20 мг эффективен при приеме с целью коррекции дислипидемии, при этом у пациентов, не страдающих СД2, улучшение всех показателей липидного спектра статистически достоверно. 2. Прием симвастатином в течение 3 месяцев в дозе 20 мг/сут не влияет на показатели фильтрационной способности почек у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, но при этом наблюдается статистически достоверный рост концентрации цистатина С в моче обследуемых, что говорит об усугублении дистрофии эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с начальной стадией ХСН как без СД2, так и на фоне текущего СД2.

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, скорость клубочковой фильтрации, цистатин С, симвастатин.

Summary

Purpose of research. To evaluate changes in the filtration capacity of the kidneys and the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in patients with dyslipidemia during simvastatin therapy. **Materials and methods.** The study involved 86 people. All subjects were divided into three groups: a group of practically healthy individuals (14 men and 16 women), a comparison group (11 men and 16 women), the main group (14 subjects), were persons suffering from type 2 diabetes (DM2) (7 men and 7 women), and 15 subjects without DM2 (5 men and 10 women). Patients in the main group were prescribed simvastatin at a daily dose of 20 mg for 3 months. Treatment of patients in the main group, in addition to the appointment of simvastatin, was carried out according to clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes. **Conclusions.** 1. Simvastatin in a daily dose of 20 mg is effective when taking it for the purpose of correcting dyslipidemia, while in patients who do not suffer from type 2 diabetes, the improvement of all indicators of the lipid spectrum is statistically significant. 2. Receiving simvastatin for 3 months at a dose of 20 mg per day does not affect performance of the filtration ability of the kidneys in patients with dyslipidemia associated with obesity, but observed a statistically significant increase in the concentration of cystatin C in the urine specimen, which indicates the worsening degeneration of the proximal tubular epithelium in patients with early stage CHF without DM2 and in the background of the current DM2.

Key words: obesity, dyslipidemia, glomerular filtration rate, cystatin C, simvastatin.

Введение

В настоящее время одной из важнейших проблем медицинской науки и практики является проблема диагностики и лечения заболеваний почек, занимающих в структуре заболеваемости одно из ведущих мест. Исход многих заболеваний почек – хроническая почечная недостаточность, которая является наиболее трагичным патологическим состоянием. В связи с этим актуальны работы по исследованию и совершенствованию методов диагностики, используемых в клинической лабораторной диагностике

и в первую очередь выделение наиболее диагностически надежных маркеров функций почек. Это обусловлено введением в практику понятия «хроническая болезнь почек» [2, 3, 7, 9].

Степень снижения функции почек весьма тесно коррелирует с другими клиническими или метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования хронических нефропатий. Исходный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент наблюдения, наряду с другими факторами, позволяет довольно надежно оценивать прогноз

заболевания у конкретного индивидуума. В настоящее время известно несколько способов оценки СКФ: методы косвенной оценки величины СКФ, основанные на однократном заборе крови; методы, связанные с однократным забором крови и сбором мочи; методы, основанные на определении клеточной массы тела с помощью биоэлектрического импеданса. Однако широкое распространение получили расчетные способы определения СКФ (формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault, MDRD, CKD-EPI и др.).

Несмотря на то что проблема оценки СКФ в клинике разрабатывается десятки лет, многие вопросы остаются нерешенными. Все это заставляет постоянно совершенствовать методы определения данного параметра, модифицируя как известные способы, так и выдвигая новые подходы.

В последние годы при изучении механизмов прогрессирования нефропатий все большее внимание привлекает к себе роль тубулоинтерстициальных изменений. Было замечено, что уровень креатинина сыворотки у больных с гломерулонефритом (ГН) больше коррелирует с тубулоинтерстициальными изменениями, чем с клубочковыми. В течение многих лет ведущую роль тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ГН отстаивают М. Я. Ратнер с соавт. и А. Bohle [1, 4].

По выражению А. Bohle, ахилловой пятой почечной функции является не клубочек, а постгломерулярные капилляры. При этом подчеркивается, что даже тяжелое поражение клубочков не приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН) в отсутствие тубулоинтерстициальных изменений.

В повреждении канальцев и интерстиция играют роль целый ряд факторов – протеинурия, трансферинурия, активация альтернативного пути комплемента, вызванная повышением продукции аммония в остаточных нефронах, избыток образования в канальцах свободных радикалов кислорода из-за повышенной метаболической нагрузки, а также ухудшение кровоснабжения канальцев.

Для установления выраженности нарушений функции почек следует выбрать вещество, которое соответствует нескольким условиям. Оно должно выделяться из организма только почками. Данное вещество должно свободно фильтроваться в сосудистых клубочках, но при этом полностью подвергаться канальцевой реабсорбции. Оно не может также метаболизироваться в организме. Таким условиям отвечает цистатин С – эндогенный индикатор СКФ.

Цистатин С – основной пептид, состоящий из 122 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 13 кДа (13 343–13 359 Да).

Продукция цистатина С считается мало зависящей от различных факторов – возраста, пола, воспаления, опухолевого роста, мышечной массы и степени гидратации организма [6, 10, 11]. При попадании в тубулярный просвет и в процессе реабсорбции в проксимальном извитом канальце цистатин С практически полностью метаболизируется.

Как уже отмечалось, цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем подвергается полной канальцевой реабсорбции и катаболизации (без секреции). И поэтому, как ранее предполагалось, цистатин С в значимых количествах в моче обнаруживаться не должен. Оказалось, что в действительности это не так: при нарушении канальцевой функции концентрации цистатина С в моче могут возрастать в 200 раз, особенно при остром повреждении почек [8].

Специальные измерения цистатина С в моче здоровых лиц, проводимые каждые 2 часа, выявили референтный интервал, который составлял 0,03–0,18 мг/л и не зависел от времени суток. Таким образом, изменение цистатина С в моче является корректным [5].

Существенно, что уровни цистатина С мочи были хорошим показателем, отражающим эффективность реабсорбции цистатина С в проксимальных канальцах, и точно отражают фильтрационные функции клубочков [12].

Цель исследования

Оценить фильтрационную способность почек с помощью вычисления скорости клубочковой фильтрации и функциональное состояние эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения концентрации цистатина С в моче у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН I) на фоне сахарного диабета второго типа и дислипидемии, а также их изменение при терапии симвастатином.

Материалы и методы

Отбор пациентов производился на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ

«Оренбургская областная клиническая больница». Критериями отбора были уровень общего холестерина крови выше 6,0 ммоль/л, отсутствие грубой дисфункции органов и систем (тиреотоксикоз, терминальная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность), отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем).

В исследование было включено 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин), средний возраст – $20,67 \pm 0,18$ года, индекс массы тела – $21,36 \pm 0,40$ кг/м². Группу сравнения составили 27 обследуемых (11 мужчин и 16 женщин), средний возраст – $22,38 \pm 0,76$ года, индекс массы тела – $31,48 \pm 0,56$ кг/м². Основную группу составили 14 обследуемых, страдающих сахарным диабетом второго типа (СД2) (7 мужчин и 7 женщин), средний возраст – $46,15 \pm 3,61$ года, индекс массы тела – $30,37 \pm 1,11$ кг/м², а также 15 обследуемых без СД2 (5 мужчин и 10 женщин), средний возраст – $56,80 \pm 1,80$ года, индекс массы тела – $30,28 \pm 1,11$ кг/м². Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев.

Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастатином, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета второго типа.

Всем обследуемым проводилось определение показателей липидного спектра крови – общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триацилглицеридов (ТАГ), индекса атерогенности (ИАГ), СКФ по формуле Cockcroft-Gault, уровня цистатина С в моче с учетом коэффициента пересчета в начале исследования, а пациентам основной группы – еще и после 3 месяцев приема симвастатином.

До начала отбора пациентов было получено разрешение локально-этического комитета ФГБОУ ВО «ОргМУ»

Минздрава России, и от каждого обследуемого получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

В результате проведенной работы были получены данные, которые указаны в *таблицах*.

Выводы

1. Симvastатин в суточной дозе 20 мг эффективен при приеме его с целью коррекции дислипидемии, при этом у пациентов, не страдающих сахарным диабетом второго типа, улучшение всех показателей липидного спектра статистически достоверно. Отсутствие статистически достоверного улучшения у большей части показателей липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом второго типа, по-видимому, обусловлено коротким сроком наблюдения и сочетанным нарушением липидного и углеводного обменов.
2. Прием симvastатина в течение 3 месяцев в дозе 20 мг/сут не влияет на показатели фильтрационной способности почек у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, но при этом наблюдается статистически достоверный рост концентрации цистатина С в моче обследуемых, что говорит об усугублении дистрофии эпителия проксимальных почечных канальцев у пациентов с начальной стадией ХСН как без СД2, так и на фоне текущего СД2.

Список литературы

1. Ратнер М. Я., Серов В. В., Розенфельд Б. И. и соавт. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита. Тер. арх. 1983; 6: 14–9.
2. Смирнов А. В. Превентивный подход в современной нефрологии. // А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, Л. М. Есаян, В. А. Добронравов, А. Т. Кучер, Ф. А. Тугунова // Нефрология – 2004. Т. 8, № 3. С. 7–14.
3. Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. // А. В. Смирнов, Л. М. Есаян, И. Г. Каюков. // Нефрология – 2002. – Т. 6.
4. Bohle A., Mutter G., Webmarm W. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. Kidney Int. 1996; 331: 371–374.

Для цитирования: Копылов В. Ю., Копылов Ю. Н., Артемова Н. Э., Турмухамбетова Б. Т. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации и цистатина С у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения при лечении симvastатином. Медицинский алфавит. 2020; (27): 25–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-25-27>.

For citation: Kopylov V. Yu., Kopylov Yu. N., Artyomova N. E., Turmuhambetova B. T. Dynamics of glomerular filtration rate indicators and cystatin C in patients with dyslipidemia on background of obesity in simvastatin treatment. Medical alphabet. 2020; (27): 25–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-25-27>.

Таблица 1
Показатели липидного спектра в исследуемых группах в начале исследования (ммоль/л)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,31* ± 0,17	6,27* ± 0,23
ЛПВП	1,05 ± 0,05	0,91 ± 0,05	1,20* ± 0,08	1,11 ± 0,06
ЛПНП	3,16 ± 0,18	3,31 ± 0,13	3,74* ± 0,19	3,78* ± 0,34
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,13* ± 0,27	2,29* ± 0,37
ИАГ	3,46 ± 0,14	4,56 ± 0,25	4,62* ± 0,74	4,06 ± 0,46

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2
Показатели липидного спектра основной группы после терапии симvastатином (ммоль/л)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
ОХС	6,31 ± 0,17	5,15* ± 0,20	6,27 ± 0,23	5,18* ± 0,18
ЛПВП	1,20 ± 0,08	1,52* ± 0,10	1,11 ± 0,06	1,20 ± 0,06
ЛПНП	3,74 ± 0,19	2,90* ± 0,17	3,78 ± 0,34	3,16 ± 0,16
ТАГ	2,13 ± 0,27	1,62* ± 0,21	2,29 ± 0,37	1,80 ± 0,16
ИАГ	4,62 ± 0,74	2,54* ± 0,20	4,06 ± 0,46	3,45 ± 0,28

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с началом исследования.

Таблица 3
Показатели СКФ в исследуемых группах в начале исследования (мл/мин)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
СКФ	106,93 ± 5,70	149,71 ± 4,90*	100,54 ± 4,79	112,96 ± 6,72

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4
Показатели СКФ основной группы после терапии симvastатином (мл/мин)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
СКФ	100,54 ± 4,79	102,42 ± 6,05	112,96 ± 6,72	115,33 ± 7,06

Таблица 5
Уровень цистатина С в исследуемых группах в начале исследования (мг/л)

Показатели	Группы			
	Контрольная	Сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
Цистатин С	0,59 ± 0,07	0,67 ± 0,06	1,46 ± 0,07*	1,41 ± 0,08*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6
Уровень цистатина С после терапии симvastатином (мг/мин)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	Начало	Через 3 месяца	Начало	Через 3 месяца
Цистатин С	1,46 ± 0,07	1,72 ± 0,05*	1,41 ± 0,08	1,69 ± 0,08*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с началом исследования.

5. Confi M, Zater M, Lallali K. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary Samples. Clin Chem 2005; 51, 1, 272–3.
6. Dhamidharka V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. V. R. Dhamidharka, C. Kwon, Stevens Am. J. Kidney. Dis. N2. Vol. 40. N2. P. 221–226.
7. Levey A. S. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). A. S. Levey, K. U. Eckardt, Y. Tsukamoto et al. Kidney Int. 2005. Vol. 67. N6. – P. 2089–I DO.
8. Lofberg H, Grubb A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. Scand J Clin Lab Invest 1979; 39: 619–26.
9. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am. J. Kidney. Dis. 2012. Vol. 39. P. 1–266.
10. Rodrigo E. Measurement of renal function in pre-ESRD patients E. Rodrigo, A. L. Martin de Francisco, R. Escallada, et al. Kidney Int. – 2002. Vol. 61. P. 11–17.
11. Takuwa S. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during dehydration. S. Takuwa, Y. Ito, K. Ushijima, K. Uchida. // Pediatr. Int. 2002. Vol. 44. N1. P. 28–31.
12. Uchida K, Cotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clin Chim Acta 2002; 323: 121–128.

Опыт применения теста Colon View в программе скрининга колоректального рака у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Л. Б. Дрыгина, д.б.н., проф., в.н.с. НИО организации научной деятельности
О. М. Астафьев, к.м.н., доцент, зав. НИО «Медицинский регистр МЧС России»

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова»
 МЧС России, г. Санкт-Петербург

Experience of using Colon View test in colorectal cancer screening program for liquidators of Chernobyl accident's consequences

L. B. Drygina, O. M. Astafiev

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Динамика заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР) в нашей стране, как и во всем мире, имеет тенденцию к росту. В структуре онкологической заболеваемости мужчин колоректальный рак занимает третье место. Представленные данные по наблюдению за состоянием здоровья ликвидаторов подтверждают необходимость организации скрининга колоректального рака среди этой категории лиц. Цель исследования: оценка эффективности скрининга КРР на основе фекального теста Colon View среди мужчин – ликвидаторов аварии на ЧАЭС старше 50 лет. В скрининге в 2019 году приняли участие 122 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст 65,7 года). Все обследованные ликвидаторы были жителями г. Санкт-Петербурга и г. Сосновый Бор Ленинградской области. Всем ликвидаторам проводилось исследование кала на скрытую кровь с применением антител методом FIT Colon View (BIOHIT, Финляндия). Предварительные результаты скрининга колоректального рака дали результаты уже при проведении первого этапа. Рак толстой кишки на ранней стадии диагностирован у 2 из 23 пациентов с положительным фекальным тестом Colon View. Ложноположительные результаты Colon View, не связанные с кровотечением, были только у двоих пациентов. В работе представлена верифицированная при скрининге патология толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, ликвидаторы, последствия аварии на ЧАЭС, фекальный тест Colon View.

Summary

The dynamics of morbidity and mortality from colorectal cancer in our country, as well as throughout the world, tends to increase. In the structure of cancer incidence in men, colorectal cancer takes the third place. The presented data on monitoring the health status of liquidators confirm the need to organize colorectal cancer screening among this category of individuals. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CRR screening based on the Colon View fecal test among male Chernobyl accident liquidators aged over 50 years. The screening in 2019 involved 122 liquidators of the consequences of the Chernobyl accident aged 50 to 83 years (average age 65.7 years). All the liquidators surveyed were residents of Saint Petersburg and Sosnovy Bor, Leningrad region. All liquidators were tested for fecal occult blood using the FIT Colon View method (BIOHIT, Finland). Preliminary results of colorectal cancer screening have already given their results during the first stage. Colon cancer was diagnosed at an early stage in 2 out of 23 patients with a Positive fecal Colon View test. False positive Colon View results not related to bleeding were found in only two patients. The paper presents a colon pathology verified during screening.

Key words: colorectal cancer, screening, liquidators, consequences of Chernobyl accident, fecal Colon View test.

Введение

Колоректальный рак (КРР) – один из наиболее часто диагностируемых видов рака и ведущая причина онкологической смертности. В регионах России ежегодно регистрируется от 50 до 60 тыс. новых случаев заболевших КРР [5]. Динамика заболеваемости и смертности от КРР в нашей стране, как и во всем мире, имеет тенденцию к росту, причем наиболее неблагоприятная ситуация в 2005–2015 годах выявлена в Северо-Западном регионе [5]. Заболеваемость мужчин г. Санкт-Петербурга в 2017 году раком прямой кишки (ПК) составила 23,87; ректосигмоидного соединения – 5,01; заднего

прохода и анального канала – 1,16 случая на 100 тыс. мужчин, при этом за 4 года заболеваемость раком ПК выросла на 6,8% [12].

Согласно данным Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы и Всемирного гастроэнтерологического общества, лица старше 50 лет относятся к группе высокого риска развития КРР. Основной возраст пациентов с КРР – это лица старше 65 лет, а самый высокий уровень заболеваемости КРР регистрируется после 70 лет [11].

Имеется четкая зависимость уровня заболеваемости КРР мужчин г. Санкт-Петербурга от возраста [12].

Так, наиболее интенсивный рост показателя рака ПК по 5-летним интервалам происходит в возрастной группе 55–59 лет, чей показатель превышает таковой предыдущей возрастной группы (50–54 года) при раке ПК в три раза. Далее происходит менее интенсивный рост, и в возрасте 65–69 и 70–74 лет уровень заболеваемости раком ПК практически остается на одном уровне: 85,85 и 89,30 на 100 тыс. мужчин соответственно. Максимальная частота заболевания раком ПК имеет место в возрастной группе 75–79 лет: 137,12 случая на 100 тысяч человек, то есть в 10,5 раза больше,

чем в возрасте 50–54 лет. Аналогичная ситуация наблюдается и при раке ректосигмоидного соединения, показатель заболеваемости которого в тех же возрастных группах различается в 10,3 раза.

Рост заболеваемости КРР подтверждают данные В. М. Мерабишвили [6]. Так, заболеваемость мужчин г. Санкт-Петербурга в 1998–2002 годах составила по раку ПК 22,1 случая на 100 тыс. мужчин. Заболеваемость раком ПК, сигмоидного сочленения и ануса за указанный период выросла в 1,3 раза (с 17,4 до 22,9 на 100 тыс. мужчин), и этот рост был относительно равномерным [2, 3, 4].

По данным Северо-Западного регионального центра Национального радиационно-эпидемиологического регистра (НРЭР), функционировавшего с 1994 по 2012 год на базе ФГБУ Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова МЧС России (ВЦЭРМ), среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (ЛПА) из г. Санкт-Петербурга выявлено всего девять случаев рака ПК и ни одного случая рака ректосигмоидного соединения на ежегодную численность ЛПА в городе – 3 785–3 722 человека. Среднегодовой показатель заболеваемости ЛПА из г. Санкт-Петербурга раком ПК за 19 лет наблюдения составил в среднем 12,7 случая на 100 тыс. человек. При этом заболевания выявлялись только в восьми годах из 19, из них в семи годах по одному случаю за год и в одном году – два случая за год. Распространенность рака ПК среди ЛПА из г. Санкт-Петербурга за тот же период составила в среднем 57,7 случая на 100 тыс. человек в год, и за 19 лет она последовательно выросла в 8,2 раза: с 29,5 в 1994 году до 241,8 на 100 тыс. человек в 2012-м. В итоге по состоянию на 01.01.2013, по имеющимся в медицинском регистре ВЦЭРМ сведениям, заболеваемость раком ПК в среднем за год составила 12,7; в 2012 году – 26,9; распространенность рака ПК – в среднем 57,7; в 2012 году – 241,8 случая на 100 тыс. человек. В 2019 году по базе данных регионального сегмента НРЭР среди

ЛПА из г. Санкт-Петербурга впервые выявленных случаев заболеваний раком ПК, ректосигмоидного соединения, заднего прохода и анального канала не зарегистрировано. Распространенность среди ЛПА из г. Санкт-Петербурга в 2019 году злокачественных новообразований составила: рака ректосигмоидного соединения – 44,1; рака ПК – 154,2 случая на 100 тыс. человек.

Представленные данные по наблюдению за состоянием здоровья ЛПА на ЧАЭС, учитывая продолжающийся рост заболеваемости КРР мужской популяции и старение когорты ЛПА, подтверждают необходимость организации активного скрининга этой патологии среди ЛПА, поскольку бессимптомное начало заболевания приводит к тому, что КРР выявляется уже на поздних стадиях, что не дает возможности проводить эффективное лечение.

Для КРР характерен длительный доклинический период, начинающийся с появления колоректальной аденомы. Чаще всего КРР развивается из перерожденных аденоматозных полипов. Большинство случаев КРР являются спорадическими (80–95 %) и только 5–20 % имеют семейную предрасположенность [13]. У населения развитых стран опухоли в два раза чаще локализируются в прямой кишке, чем в ободочной, у населения развивающихся стран это соотношение одинаково. В России с 2002 по 2012 год среднегодовой темп прироста рака ободочной кишки составлял 2,28 %, общий прирост – 26,08 %; рака прямой кишки – 1,66 % и 18,30 % соответственно [7].

Медленное развитие КРР из предраковой аденомы создает большое окно возможностей для ранней диагностики рака. Разрабатываются национальные скрининговые программы, цель которых – снижение заболеваемости раком толстой кишки у населения в целом. Такие программы для населения с 2002–2005 годов начали действовать в США, странах Латинской и Центральной Америки, Юго-Восточной Азии, Азиатско-Тихоокеанского региона, в ОАЭ и Из-

раиле, а с 2015 года – в 24 странах Европы и охватывают население в возрасте 50–74 лет.

Программы скрининга КРР предполагают регулярное (раз в год либо в два года) обследование пациентов на скрытую кровь в кале (тест gFOBT или FIT) с последующим проведением колоноскопии при положительных результатах фекальных тестов. Применяются два типа тестов на скрытую кровь в кале – гваяковая проба (guaiac fecal occult blood test, gFOBT) и иммунохимические тесты (fecal immunochemical test, FIT). Получены убедительные данные, что скрининг КРР способен снизить заболеваемость на 60–90 %, а летальность – на 90 %, пожизненный риск КРР для населения снижается на 4,4 % и относится к числу экономически эффективных скринингов [14, 15].

Россия только готовится к принятию национальной программы онко-скрининга, поэтому в настоящее время обобщенные данные по колоректальному раку пока отсутствуют [10], опубликованы первые результаты и выводы по проведению региональных программ скрининга КРР [1].

Понятие «скрининг» подразумевает использование простых доступных методов диагностики в бессимптомной популяции. Различают популяционный скрининг (организованный по определенным программам) и оппортунистический (проведение скрининговых исследований в обычной медицинской практике при обращении к врачу по другим причинам).

Программа скрининга КРР дает возможность раннего обнаружения аденоматозных полипов при положительном исследовании на фекальную кровь (на первом этапе скрининга) и инструментальном исследовании кишечника (на втором этапе скрининга).

На первом этапе рекомендуется использовать лабораторные тесты, позволяющие выявлять гемоглобин в кале в концентрации от 2 до 50 мкг/мл буферного раствора, то есть в диапазоне, который не различается человеческим глазом. Более высокая чувствительность тестов не оправдана в связи с тем, что небольшие

количества крови (около 2 мл) выделяются с калом в норме [9]. Этим требованиям соответствуют два типа тестов – гваяковая проба (качественный тест) и иммунохимический метод (качественный или количественный тест).

Гваяковая проба gFOBT основана на выявлении гемоглобина в кале по пероксидазной активности гема. Основным недостатком метода является низкая специфичность, он дает положительную реакцию не только с гемоглобином человека, но и гемоглобином животного и пероксидазами растительного происхождения. По этой причине прежде чем назначать исследование gFOBT, необходимо придерживаться диеты и исключать из рациона мясные продукты, некоторую растительную пищу (редис, шпинат, брокколи, хрен и др.). Высокое содержание витамина С ингибирует пероксидазу, если пациент принимает витамин С, это может привести к ложноотрицательному результату. Метод gFOBT имеет низкую аналитическую чувствительность, по этой причине необходимо проводить забор пробы как минимум трех дефекаций. Несомненным преимуществом гваяковой пробы являются простота (тест качественный, не требуется оборудование) и низкая стоимость анализа. Тест gFOBT широко использовался в программах скрининга КРР ряда стран, однако в связи с его недостатками в странах Европы и США начался переход на более чувствительный и специфичный метод FIT [8].

Иммунохимические тесты FIT основаны на определении гемоглобина человека в кале с помощью моноклональных антител. Высокая специфичность этих методов не требует придерживаться диеты перед проведением исследования, так как выявляется гемоглобин человека, а не животного происхождения, и не определяется растительная пероксидаза. Однако ложноположительные и ложноотрицательные реакции также могут быть, например, при применении препаратов ацетилсалициловой кислоты либо препаратов железа, способных вы-

зывать кровотечение. Наблюдается снижение чувствительности метода FIT при несоблюдении условий транспортировки образцов в лабораторию либо неправильном сборе образцов.

В последнее время был разработан вариант качественного иммунохроматографического метода Colon View для обнаружения в кале свободного гемоглобина и комплекса гемоглобина с гаптоглобином (hHb/Hp). Разрушенный гемоглобин не определяется gFOBT. Разрушенный гемоглобин связывается с гаптоглобином с образованием комплекса, более стабильного по сравнению со свободным гемоглобином. Комплекс hHb/Hp не разрушается пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в связи с чем появляется возможность выявлять кровотечение не только из нижних (по уровню Hb), но и верхних отделов ЖКТ (по уровню hHb/Hp). Для популяционного скрининга КРР метод FIT является предпочтительным, в то же время пока отсутствуют данные по эффективности FIT на основе hHb/Hp для этого вида скрининга [9].

Цель исследования: оценка эффективности скрининга КРР на основе фекального теста Colon View среди мужчин – ЛПА на ЧАЭС старше 50 лет.

Материалы и методы

Программа колоректального скрининга ЛПА на ЧАЭС состояла из двух этапов: лабораторного и инструментального исследований.

В скрининге в 2019 году приняли участие 122 ЛПА на ЧАЭС в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст 65,7 года). 54 человека были обследованы в рамках оппортунистического скрининга, то есть все они обратились за медицинской помощью в указанный период по поводу других заболеваний; 68 человек были подвергнуты популяционному скринингу. Все обследованные ЛПА были жителями г. Санкт-Петербурга и г. Сосновый Бор Ленинградской области.

В исследование не вошли пациенты, имеющие в анамнезе язвенную болезнь желудка, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Программа скрининга КРР у ЛПА на ЧАЭС была подготовлена при непосредственном участии доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой хирургии и инновационных технологий института ДПО «Экстремальная медицина» ВЦЭРМ Алексея Валентиновича Хохлова.

Все участники скрининга КРР получили комплекты Colon View для сбора образцов кала в домашних условиях, которые затем передавались в лабораторию ВЦЭРМ для проведения анализа. Образцы кала были стабильны в течение 5 дней при комнатной температуре и 11 дней при температуре 2–4 °С. Исследование кала на скрытую кровь проводилось тестом Colon View с применением антител (качественный иммунохроматографический экспресс-тест обнаружения гемоглобина человека [Hb] и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса [Hb/Hp] в образцах кала) FIT методом Colon View (BIONIT, Финляндия). Аналитическая чувствительность метода была 40 мкг/мг буферного раствора.

Второй этап скрининга КРР включал в себя проведение колоноскопии пациентам с положительными результатами теста Colon View. Этим же пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия для исключения эрозивных процессов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Результаты и обсуждение

У 23 из 122 ЛПА (18,8 %) получен положительный результат фекального теста Colon View, из них у половины обследованных выявлен только свободный гемоглобин (hHb), у других одновременно был выявлен hHb и hHb/Hp.

При интерпретации результатов исследования Colon View учитывалось следующее:

- положительный результат анализа не всегда указывает на наличие предраковых заболеваний

или рака толстой кишки. Он может быть ложноположительным при других источниках кровотечения (например, геморроидальные узлы, ангиодисплазия, анальная трещина; применение лекарственных препаратов – аспирин, варфарин, любых средств для использования *per rectum*);

- отрицательный результат анализа не позволяет полностью исключить предраковые заболевания или рак толстой кишки. Это связано с тем, что некоторые новообразования кровоточат не постоянно, а периодически, а также с тем, что кровь может быть неравномерно распределена в образце кала.

Все пациенты с положительным результатом исследования FIT Colon View направлялись на второй этап скрининга KPP.

Полипы толстой кишки выявлены у 12 (52,2 %) из 23 пациентов.

По количеству:

- 1–2 полипа – 8 пациентов;
- множественные полипы (более двух) – 4 пациента.

По размерам полипов:

- до 1 см – 9 пациентов;
- более 1 см – 3 пациента.

По гистологическому строению:

- гиперпластические полипы – 5 пациентов;
- полип зубчатого типа – 3 пациентов;
- тубулярная аденома – 14 пациентов;
- тубуло villous аденома – 4 пациента;
- в том числе с дисплазией низкой степени – 6 пациентов;
- с дисплазией высокой степени – 2 пациента.

Всем пациентам с выявленной доброкачественной патологией толстой кишки выполнена петлевая полипэктомия.

У 6 (26,1 %) из 23 пациентов выявлены другие заболевания толстой кишки, вероятно, ставшие источником кровотечения: комбинированный геморрой – 5 пациентов, сигмоидит – 3, дивертикулез – 2 пациента.

У 2 (4,5 % от числа пациентов с положительным тестом кала на скрытую кровь) пациентов при колоноскопии патологии не выявлено.

У 2 (4,5 % от числа пациентов с положительным тестом кала на скрытую кровь, 1,6 % от общего числа ЛПА) пациентов диагностирован рак толстой кишки.

Пациент Л., 78 лет: стенозирующая высокодифференцированная (G1) аденокарцинома печеночного изгиба ободочной кишки pT2N0(0/13) M0.

Пациент Г., 69 лет: язвенно-инфильтративная умеренно дифференцированная (G2) аденокарцинома восходящей ободочной кишки pT3N1(2/12) M0.

Можно заключить, что результаты скрининга KPP среди ЛПА на ЧАЭС старше 50 лет показали эффективность уже при проведении первого этапа. Рак толстой кишки диагностирован у 2 из 23 пациентов с положительным фекальным тестом Colon View. Новообразования кишечника были выявлены на ранних стадиях. Данные по вновь выявленным случаям KPP среди ЛПА на ЧАЭС из г. Санкт-Петербурга будут переданы в базу данных регионального сегмента НРЭР. Ложноположительные результаты Colon View, не связанные с кровотечением, были только у двоих пациентов.

Проведение Colon View не требует соблюдения диеты при подготовке к тесту, что существенно повышает комплаентность пациентов к скринингу KPP.

Очень часто карциномы и полипы кровоточат с разной интенсивностью, поэтому Colon View следует повторять регулярно не реже раза в год, что позволит повысить эффективность метода анализа при диагностике периодически кровоточащих образований кишечника.

Данным методом анализа можно выявлять и другие заболевания толстого кишечника, которые служат источником кровотечений, что значительно расширяет область применения теста Colon View.

Список литературы

1. Десятков Е. Н. Колоректальный скрининг: первые результаты и выводы. / Е. Н. Десятков, Ф. Ш. Алиев, В. Ю. Кузнецов и др. // Медицинская наука и образование Урала – 2016. – № 4. – С. 69–73.
2. Здравоохранение в России. 2015. Стат. сб. / Росстат. М. 2015. С. 40.
3. Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. / Росстат. М. 2017. С. 40.
4. Здравоохранение в России. 2019. Стат. б. / Росстат. М. 2019. С. 40.
5. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. М., 2015. 250 с.
6. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. / В. М. Мерабишвили. – СПб: Часть I, 2015. С. 55.
7. Мещангина А. А. Анализ заболеваемости колоректальным раком в различных регионах России на современном этапе и видимые перспективы в решении вопроса улучшения в лечении данной патологии. / А. А. Мещангина, Д. Е. Милячков // ЕЕJ – 2016. № 11. С. 110–114.
8. Никонов Е. Л. Международный опыт скрининга колоректального рака / Е. Л. Никонов, В. А. Аксенов, С. В. Кашин, В. Н. Нехайкова. // Докладная гастроэнтерология. 2017. № 3. С. 30–35.
9. Никонов Е. Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака. / Е. Л. Никонов. // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2018. № 3 (147). С. 16–22.
10. Никонов Е. Л. Подготовка к созданию национальной программы скрининга колоректального рака. / Е. Л. Никонов, З. В. Гакова, С. В. Кашин и др. // Доктор.Ру. Кардиология Терапия. 2019. № 10 (165). С. 23–29.
11. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (WGO) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы: скрининг колоректального рака. WGO, 2008. 17 с.
12. Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28 июня 2019 года № 21-рп «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы» – электронный ресурс: [https://www.gov.spb.ru/statistic/writable/ckeditor/uploads/2019/09/17/09/Об утвержении Региональной программы Санкт-Петербурга.pdf](https://www.gov.spb.ru/statistic/writable/ckeditor/uploads/2019/09/17/09/Об%20утверждении%20Региональной%20программы%20Санкт-Петербурга.pdf).
13. Циммерман Я. С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. / Я. С. Циммерман. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2012. Т. 22, № 4. С. 5–16.
14. Kronborg O. Randomized study of biennial screening with a fecal occult blood test: results after nine screening rounds / O. Kronborg, O. D. Jorgensen, C. Fenger, M. Rasmussen // Scand. J. Gastroenterol. 2004. N39. P. 846–851.
15. Marth C. Cervical cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, et al. // Ann. Oncol. 2017. N28 (suppl. 4). P. 72–83.

Механизмы формирования дисфункции эндотелия при инсулинорезистентных состояниях

С. С. Байрамова, м.н.с. лаборатории неотложной терапии¹

О. В. Цыганкова, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией², с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний¹

К. Ю. Николаев, д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии¹

А. А. Старичкова, лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией²

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Институт цитологии и генетики“» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Mechanisms for forming endothelium dysfunction in insulin-resistant conditions

S. S. Bayramova, O. V. Tsygankova, K. Yu. Nikolayev, A. A. Starichkova

Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – a Branch of Federal Research Centre of Institute for Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University; Novosibirsk, Russia

Резюме

В патогенезе и клинике артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета (СД) и их осложнений одним из важных аспектов считается нарушение структуры и функции эндотелия. При этих заболеваниях он предстает в роли первоочередного органа-мишени, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. В настоящее время ЭД рассматривается в качестве универсального механизма формирования и прогрессии любой сосудистой патологии, особенно у пациентов с СД второго типа. В рутинной клинической практике выявление ЭД не проводится, однако нужно понимать, что нарушение функции эндотелия является одним из первых проявлений сосудистой патологии, появляющимся задолго до клинической манифестации кардиоваскулярных заболеваний. В обзоре приведены данные о функциях и дисфункции сосудистого эндотелия, а также представлена современная концепция ЭД как центрального звена многих хронических болезней.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, сахарный диабет второго типа, инсулин, микроциркуляция.

Summary

In pathogenesis and clinic of arterial hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus and their complications, one of the important aspects is the violation of the structure and function of the endothelium. In these diseases, it appears as the primary organ of the target, as the endothelial lining of the vessels participates in the regulation of vascular tone, hemostasis, immune response, migration of blood cells to the vascular wall, the synthesis of inflammatory factors and their inhibitors, and performs barrier functions. Endothelial dysfunction (ED) is characterized by a shift in the endothelium towards decreasing vasodilation, proinflammatory state and prothrombotic properties. Currently, ED is considered as a universal mechanism for the formation and progression of any vascular pathology, especially in patients with type 2 diabetes. In routine clinical practice, the detection of ED is not carried out, but it must be understood that endothelial dysfunction is one of the first manifestations of vascular pathology, which appears long before the clinical manifestation of cardiovascular diseases. The review provides data on the functions and dysfunctions of the vascular endothelium, and also presents the modern concept of ED as the central link in many chronic diseases.

Key words: literary review, endothelial dysfunction, atherosclerosis, type 2 diabetes, insulin, microcirculation.

У больных сахарным диабетом (СД) сосудистая патология занимает лидирующее место в структуре смертности и сопутствующих осложнений [4]. При СД поражаются сосуды как мелкого, так и крупного калибра, что впоследствии приводит к развитию ретинопатии, нейропатии, нефропатии, а также к ускоренному развитию атеросклероза с поражением сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов [6]. В основе патогенеза микрососудистых осложнений лежат метаболические, гемодинами-

ческие и генетические факторы. Согласно метаболической теории первопричиной изменений являются хроническая ГТ и ассоциированные с ней нарушения – неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез гликозаминогликанов и факторов свертывания [5]. Основываясь на гемодинамической теории, можно объяснить механизм формирования склеротических изменений в почках (нарушение внутривисцеральной гемодинамики приводит к развитию

внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации). Атеросклероз у больных СД является следствием множества факторов, среди которых большое значение имеют взаимодействия между ГТ, гиперлипидемией, оксидантным стрессом, ГИ и гиперпроинсулинемией, изменения в системах коагуляции и фибринолиза. Актуальной задачей в управлении СД является прекращение или замедление прогрессирования макрососудистых осложнений и связанных с ними кардиоваскулярных событий [4].

Цель обзора – представить современные взгляды на патогенез ЭД у больных при СД второго типа и состояниях, лежащих в его основе, – гипергликемии (ГГ), гиперинсулинемии (ГИ), инсулинорезистентности (ИР).

Эндотелиальная дисфункция как пусковой фактор в развитии атеросклероза

Современная гипотеза развития атеросклеротического процесса предполагает, что первичным звеном повреждения является эндотелий сосудов и, таким образом, ЭД, ассоциированная с окислительным стрессом, рассматривается как ранний предиктор кардиоваскулярных заболеваний.

Функции эндотелия:

- 1) регуляция тонуса сосудов (синтез сосудорасширяющих веществ – оксида азота [NO], простагличина PGI₂, брадикинина, эндотелий-продуцируемого гиперполяризующего фактора [EDHF]; вазоконстрикторов – эндотелина 1, простагличина H₂, супероксида аниона, местного синтеза ангиотензина II, тромбосана A₂);
- 2) регуляция свертываемости крови (образование активаторов и ингибиторов фибринолиза, про- и антитромботических факторов);
- 3) регуляция проницаемости стенки сосудов (свободные радикалы, протеинкиназа C);
- 4) ремоделирование сосудов за счет тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста, фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста;
- 5) адгезивные свойства стенки сосудов (образование молекул адгезии – ICAMs, VCAMs, E-селектин, P-селектин).

Результатом изменения физических, химических и гуморальных параметров среды является выработка эндотелиоцитами целого ряда биологически активных веществ. Данные биоактивные соединения поддерживают тонус нижележащих

гладкомышечных клеток сосудов, сохраняют неадгезивность интимы, при их помощи осуществляется влияние на воспалительные и иммунные процессы в сосудистой стенке. Одним из главных веществ, синтезируемых эндотелием, является оксид азота [1]. В 1980 году R. Furchgott и J. Zawadzki в своих работах отобрали, что для расслабления изолированных артерий в ответ на ацетилхолин необходимо наличие эндотелиальных клеток. Этот вид релаксации называется эндотелий-зависимый и обусловлен, по мнению авторов, высвобождением релаксирующего фактора, который в дальнейшем получил название EDRF. В 1986 году EDRF был идентифицирован как NO. NO, являясь основным фактором, определяет сосудистый тонус и способен регулировать, а также распределять кровотоки в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол. Вазодилатация осуществляется путем стимуляции гуанилатциклазы и увеличения внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, снижает внутриклеточную концентрацию кальция (Ca²⁺). Помимо обеспечения сосудистого тонуса, NO обладает множеством других уникальных функций, что и делает его основным аспектом антиатерогенеза (табл. 1).

NO – основной мощный вазодилатор, препятствующий тоническому сокращению сосудов нейронально-го, эндокринного или локального происхождения. Синтезируется NO из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода тремя основными изоформами NO-синтазы:

двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO путем диффузии проникает в соседние гладкомышечные клетки и там стимулирует растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация CaI в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят релаксация сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [2, 3].

Простагличин – конечный продукт метаболизма арахидоновой кислоты, образующийся в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов под действием гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают синтез NO. Простагличин является первым из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов. В физиологических условиях он минимально воздействует на вазодилатацию, его основной эффект связан с ингибированием агрегации тромбоцитов.

Натрийуретический пептид C-типа является одним из трех членов семейства натрийуретических пептидов. В основном этот фактор образуется в эндотелии и некоторых клетках крови и, по-видимому, участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса. Менее всего изучен адреномедулин – вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы. Способность к его секреции недавно обнаружена у эндотелиальных клеток человека. Адреномедулин действует как прямой вазодилатор гладкомышечных

Таблица 1
Роль NO в сосудистом гемостазе

Функции NO	Эффекты NO
Расслабление гладкомышечных клеток	Вазодилатор, снижение общего периферического сосудистого сопротивления
Ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	Торможение ремоделирования сосудов
Торможение адгезии и агрегации тромбоцитов	Антиагрегационный эффект
Ингибирование адгезии и миграции моноцитов	Антиатерогенный и противовоспалительный эффекты

клеток за счет увеличения продукции циклического АМФ в результате активации аденилатциклазы [5, 8].

Эндотелины – одни из наиболее мощных вазоконстрикторов. Семейство эндотелинов состоит, по крайней мере, из трех идентичных по структуре пептидов – эндотелина-1, -2 и -3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях эндотелин, воздействуя на эндотелиальные рецепторы, вызывает высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкий сосудосуживающий эффект. Эндотелины действуют на специфические эндотелиновые рецепторы клеток сосудистой стенки, которые делятся на два типа – ЭТа и ЭТб. Стоит упомянуть также 20-гидроксиэйкозотетраеновую кислоту (20HETE), которая является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути и синтезируется в различных клетках организма, в том числе в эндотелии, обладая широким спектром биологической активности, включая вазоконстрикторный эффект.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) занимает отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди сосудов. Основным фактором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента. По-видимому, данный фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что и обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Вазоконстрикция и пролиферация АТ II осуществляются через так называемый первый тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [7, 8].

Тромбосан-Ф2 – еще один представитель вазоконстрикторов, является метаболитом арахидоновой кислоты. Основным источником тромбосана А2 – тромбоциты, однако его небольшое количество можно обнаружить в эндотелии. Сокращение гладкомышечных клеток при стимуляции тромбоцитов обусловлено уменьше-

нием активности аденилатциклазы и повышением содержания внутриклеточного кальция [4].

По мнению ряда авторов, можно выделить две основные позиции, объясняющие причину эндотелиопатии при МС [6, 9]. Согласно первой гипотезе, ЭД вторична по отношению к имеющейся ИР, то есть является следствием ГГ, АГ, дислипидемии. Под влиянием ГГ в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Помимо этого, ГГ путем активации процессов перекисного окисления угнетает сосудорасширяющую функцию эндотелия.

Вторая гипотеза предполагает, что ЭД является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний. Очевидно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и проникнуть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиваться ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к ЭД [3].

Место гипергликемии в механизме формирования дисфункции эндотелия

Гипергликемия (ГГ) при сахарном диабете (СД) является пусковым механизмом активации множества механизмов, которые неизбежно приводят к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и развитию атеросклеротических изменений [14, 15]. Механизм деструктивного действия ГГ на сосудистое русло многогранен. Главное, на что необходимо обратить внимание, – образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Процесс гликирования белков – это способность глюкозы взаимодействовать с аминокетогруппами с образованием веществ, которые, вступая в химические реакции, образуют необратимые соединения. Количество КПГ прямо пропорционально уровню глюкозы в крови; показано, что даже умеренная ГГ (7–8 ммоль/л) достоверно приведет к их увеличению.

КПГ, соединившись со специфическими рецепторами, участвуют в формировании ряда патологических процессов. Данные соединения, взаимодействуя с белками базальной мембраны, вызывают ее утолщение, вследствие чего снижается эластичность сосудистой стенки и уменьшается ответ на действие оксида азота. КПГ, накапливаясь в тканях, образуют свободные радикалы кислорода и усиливают окислительный стресс. В плазме КПГ способствуют формированию окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые беспрепятственно проникают в субэндотелий и участвуют в атерогенезе [18]. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы для интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что приводит к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Не менее важным механизмом формирования сосудистых осложнений на фоне ГГ является активация полиолового пути окисления глюкозы (под воздействием фермента альдозоредуктазы) [19]. В норме этот фермент необходим для инактивации токсических альдегидов алкоголя. У здоровых лиц метаболизм глюкозы по этому пути минимальный, однако в условиях хронической ГГ происходит его значимая активация. В результате этого глюкоза под воздействием фермента альдозоредуктазы превращается в сорбитол, что приводит к истощению NADPH. NADPH – коэнзим, участвующий в регенерации антиоксидантных молекул (глутатиона, токоферола), является важной составляющей NO-синтазы, образующейся в эндотелиальных клетках и необходимой для синтеза NO, следовательно, в условиях истощения коэнзима NADPH происходят угнетение антиоксидантной защиты, усиление выработки свободных радикалов и подавление образования одного из главных компонентов эндотелия – NO.

Под действием фермента сорбитолдегидрогеназы сорбитол усиленно превращается во фруктозу, тем самым повышая синтеза диацилглицерола (DAG). Этот важный клеточный

регулятор активирует протеинкиназу C, особенно изоформу β (которая больше представлена в сердце и аорте). Протеинкиназа C является составляющей множества негативных процессов, вызывающих ЭД, включающих активацию ферментов, образующих супероксид (NADPH оксидаза), расщепление эндотелиальной NOS и ингибирование PI3 киназы, приводящее к снижению eNOS и уменьшению продукции NO в эндотелии. Также при ГГ происходит повышенное включение глюкозы в гексозаминный путь, в результате чего увеличивается транскрипция генов воспалительных цитокинов, что также вносит свой вклад в формирование сосудистого воспаления и проатерогенного состояния [13].

Окислительный стресс как предиктор эндотелиальной дисфункции и других осложнений при сахарном диабете

В настоящее время окислительный стресс (ОС) рассматривается как основа универсальной теории развития всех осложнений при СД, в том числе в результате нарушения ЭД [20]. Более того, ОС, индуцированный ГГ и глюкозотоксичностью, запускает механизмы истощения β -клеток и тем самым усугубляет прогрессирование СД [14, 20]. ОС способствует выработке свободных радикалов – молекул, имеющих на внешней орбите неспаренный электрон, что придает им повышенную реакционную способность. Цель свободных радикалов – заполучить второй электрон от других молекул, приводя тем самым к нарушению их структуры и функции. Свободные радикалы разнородны по своему происхождению, но подавляющее их число относится к соединениям реактивного кислорода. Окисление глюкозы приводит к образованию частиц активного кислорода (ROS): супероксида ($\cdot\text{O}_2^-$), гидропероксила ($\cdot\text{HRO}_2^-$), гидроксила радикала ($\cdot\text{OH}$), пероксила радикала ($\cdot\text{RO}_2$). Также образуются частицы активного азота: окись азота ($\cdot\text{NO}$), диоксид азота ($\cdot\text{NO}_2$), пероксинитрит (ONOO^-).

В условиях СД образование активных форм кислорода происходит за счет ряда процессов:

- 1) истощение NADPH путем активации полиолового пути окисления глюкозы и, как следствие, снижение активности важного антиоксиданта – глутатиона;
- 2) повышенное количество диацилглицерола активирует протеинкиназу C. Далее под действием протеинкиназы C происходит индукция фермента, образующего супероксид NADPH оксидазы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках;
- 3) образование КППГ вызывает продукцию ROS;
- 4) активация NADPH оксидазы в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, как известно, является одним из самых важных источников ROS. Этот фермент активируется под воздействием протеинкиназы C, конечных продуктов гликирования, инсулина и ангиотензина II;
- 5) важным местом гиперпродукции ROS является дыхательная цепь митохондрий. В нормальных условиях подавляющая часть кислорода расходуется в митохондриях для синтеза АТФ и только 1–2 % идет на синтез активных форм кислорода для физиологических потребностей. В условиях СД это соотношение сдвигается в сторону синтеза супероксида.

Повышенное количество активных форм кислорода (особенно супероксида аниона) вызывает нарушение синтеза и активности NO – главного антиатерогенного вещества эндотелия. При соединении с NO супероксид анион образует сильный оксидант – пероксинитрит (ONOO^-), в результате чего NO теряет свою биологическую активность и антипролиферативные свойства. Пероксинитрит путем нитрирования белков вызывает деструкцию клеток, нитрирование, в свою очередь, угнетает работу калиевых каналов, которые ответственны за вазорелаксацию. Также пероксинитрит имеет свойство повреждать ДНК. Повреждение ДНК – неотъемлемый стимул для активации нуклеарного фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) [11, 12]. Данный фермент истощает резервы внутриклеточного

NAD⁺, тем самым понижает уровень гликолиза, тормозит транспорт электронов и образование АТФ, блокирует активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы GAPDH, что приводит к ЭД и развитию диабетических осложнений.

Также на фоне ОС в результате разобщения eNOS происходит снижение синтеза NO. В физиологических условиях eNOS является димером и продуцирует NO. Для синтеза NO необходимо действие кофактора – тетрагидробиоптерина BH₄, при дефиците этого вещества действие фермента смещается в сторону синтеза супероксида. Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, что вызывает разобщение eNOS и продуцирование супероксида аниона вместо NO. Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП [11, 18, 20].

Заключение

Таким образом эндотелиальные клетки являются мишенью при диабете, а ЭД играет ведущую роль в развитии сосудистой патологии при этом заболевании. Особенно рельефно представлены процессы ЭД у лиц с ранней (микроальбуминурия) или поздней (протеинурия) нефропатией. У таких пациентов редуцирована вазодилатация, обусловленная NO, значительно повышены уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина, селектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, четвертого типа коллагена, что приводит к органическим изменениям в сосудистой стенке и прогрессированию васкулопатии. Вероятно, ЭД является и следствием диабетического процесса, и триггером сосудистого поражения. Остается актуальным изучение ее детерминант и прогностического значения, характера сосудистой реактивности, липидных, гемостатических, микроэлементных, а также генетических аспектов у пациентов с СД второго типа. Дальнейшее изучение данной проблемы позволит уточнить клинические особенности, оценить взаимосвязь этих процессов и позволит разработать новые терапевтические подходы лечения.

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., Giorgino 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., Тотолян 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 противокоревых иммунитета среди медицинских работников [4], военных [5], детей [6] и новорожденных [7]. Целью этих исследований, как правило, являлась оценка гуморального специфического противокоревых 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, с 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>.

Реактивные эозинофилии у детей при пищевой аллергии (клинические наблюдения)

Н. А. Соколова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹

Л. В. Павлушкина, зав. клинко-диагностической лабораторией²

О. С. Шохина, зав. клинко-диагностической лабораторией³

Н. А. Горшкова, ординатор I года обучения кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова ДЗМ», г. Москва

³ГБУЗ «ДГП № 7 ДЗМ», г. Москва

Reactive eosinophilia in children with food allergies (clinical observations)

N. A. Sokolova, L. V. Pavlushkina, O. S. Shokhina, N. A. Gorshkova

Pirogov Russian National Research Medical University, State Budgetary Public Health Institution "N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry", State Budgetary Public Health Institution "Children's City Clinic №7 of Moscow Healthcare Ministry"; Moscow, Russia

Резюме

Представлены два клинических наблюдения – эозинофилия у 2-летней пациентки и 10-летнего больного, связанная с пищевой аллергией. Сопоставлены результаты гемограммы и клинические проявления заболеваний у этих больных. Рассмотрены причины реактивных эозинофилий.

Ключевые слова: общий анализ крови, эозинофилы, эозинофилия, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия.

Summary

The article presents two clinical observations: eosinophilia in a 2-year-old patient and a 10-year-old child associated with food allergy. We analyzed hemogram's values and discussed hematological alterations. The reasons for reactive eosinophilia are considered.

Key words: complete blood count, differential count, eosinophil, eosinophilia, food allergy, eosinophilic oesophagitis.

Введение

Пищевая аллергия (ПА) обычно наблюдается в раннем детстве, чаще в первые 2 года жизни [1]. ПА – иммунологически опосредованное клиническое проявление гиперчувствительности сенсibilизированного организма, возникающее после поступления пищевого антигена в пищеварительный тракт [2]. Незначительная часть белков или крупных пептидов может проникать через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в неизмененном виде. При попадании в организм чужеродных белков наблюдается иммунный ответ, однако в ЖКТ чаще всего не развивается полный иммунный ответ на белок пищи, а формируется иммунологическая толерантность [1]. Но если белок в малозмененном виде достигает терминальных отделов подвздошной кишки, подвергается процессингу микроворсинчатыми эпителиальными клетками, то тогда его антигенные структуры представляют дендритными клетками в комплексе с молекулами второго класса системы гистосовместимости, что ведет к запуску процесса, который в конечном итоге приводит к активации всей иммунной

системы и проявляется развитием клинической картины ПА [1]. ПА может реализоваться по любому типу иммунологических реакций – как по иммуноглобулин Е (IgE) – зависимому, так и клеточно-опосредованному. Первый тип реакции (IgE-зависимый) наиболее изучен у больных с пищевой аллергией – это реакции немедленного типа. Эозинофилы принимают участие в реакциях гиперчувствительности немедленного типа, осуществляя инактивацию гистамина, гепарина, угнетая дегрануляцию тучных клеток и т.д. [3]

ПА в Европе страдают от 11 до 26 млн, а в мире болеют около 220–520 млн человек [4]. По данным А. Н. Пампуры (2016), частота гиперчувствительности к белкам коровьего молока, сои, куриному белку, рыбе и другим пищевым аллергенам у детей в Москве встречается в 6–10 % случаев [5].

Основная функция эозинофилов – это участие в противогельминтном иммунитете, но также эти клетки обладают слабой фагоцитарной активностью: могут уничтожать бактерии, грибы, продукты распада, иммунные комплексы.

Клиническое наблюдение 1

Мать больной А. обратилась к педиатру Детской городской поликлиники № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы в связи с тем, что у девочки после употребления в пищу мороженого появились высыпания на коже, потом очаги шелушения, выраженный зуд. Возраст пациентки – 2 года, ранее наблюдалась в другом городе, медицинские документы предоставлены матерью не были. После проведения осмотра лечащим врачом среди прочих исследований были назначены клинический и биохимический анализы крови.

Данные общего анализа крови (ОАК). Исследование было выполнено с помощью 3-diff-гематологического анализатора и методом световой микроскопии окрашенных мазков периферической крови. Гемоглобин – 124,0 г/л, эритроциты – $4,71 \times 10^{12}/л$, МСН = 26,5 пг, MCV = 77 фл, лейкоциты – $19,8 \times 10^9/л$, тромбоциты – $393 \times 10^9/л$, СОЭ – 8 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).

Лейкоцитарная формула. Палочкоядерные нейтрофилы составили 1 %; сегментоядерные нейтрофилы –

Концентрация эозинофилов	Степень эозинофилии
0,5–1,5 × 10 ⁹ /л	Слабо выраженная, малая
1,5–5,0 × 10 ⁹ /л	Умеренно выраженная
Более 5 × 10 ⁹ /л	Резко выраженная, тяжелая

8 %; эозинофилы – 59 %; лимфоциты – 31 %; моноциты – 1 %. У пациентки А. абсолютная концентрация эозинофилов равна $11,7 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует резко выраженному повышению числа эозинофилов согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 1) [6].

Основными причинами эозинофилии в периферической крови у детей являются паразитарные и аллергические заболевания [6, 7]. Было выполнено биохимическое исследование крови, патологических изменений выявлено не было.

На основании анамнеза и данных общего анализа крови было предположено наличие у больной А. ПА. Возможность паразитарного заболевания, а также протозооза была исключена рядом тестов: копроовоскопическим методом яйца гельминтов в кале не были обнаружены, также при исследовании нативных препаратов кала и препаратов с раствором Люголя вегетативных форм и цист простейших не было найдено; не были также выявлены в сыворотке крови антитела к антигенам наиболее часто встречающихся на территории проживания пациентки возбудителей паразитарных заболеваний. У больной А. была обнаружена высокая концентрация общего иммуноглобулина класса Е (IgE) 929,00 кЕ/л (референсные интервалы: 0–60 кЕ/л), что характерно для аллергических заболеваний.

Через 2 недели у больной А. после первого обращения на фоне соблюдения диеты и приема антигистаминных препаратов состояние значительно улучшилось, только на коже наблюдались остаточные очаги гиперемии.

В дальнейшем у пациентки А. неоднократно при нарушении диеты (употребление в пищу мороженого, конфет, цитрусовых) вновь появлялись признаки атопического дерматита и в общем анализе крови также регистрировали резкий подъем числа эозинофилов (40–60 %) на фоне лейкоцитоза.

Заболеваемость ПА ежегодно растет, что связано с появлением новых технологий переработки продуктов, широким использованием различных добавок, красителей, консервантов, ароматизаторов, уже известны более 170 пищевых продуктов, способных вызвать развитие аллергических реакций и заболеваний [8].

Клиническое наблюдение 2

В Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы детскую городскую клиническую больницу имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы поступил в плановом порядке пациент Л., 10 лет, для проведения обследования и лечения с жалобами на боли в животе без четкой связи с приемом пищи, тошноту, рвоту и трудности при глотании, а также на сухость кожи, особенно в зимнее время, высыпания в виде эритемы на сгибах рук, зуд умеренной степени. В течение первого года жизни мать ребенка отмечала нечастые срыгивания у ребенка, кожные высыпания на щеках в виде покраснения и умеренно выраженного зуда. С 5 лет пациента начали мучить неясные боли в животе, приступы тошноты и рвоты. Наследственность больного Л. отягощена – у обоих родителей наблюдается поллиноз. При осмотре пациент Л. нормального телосложения, психомоторное развитие соответствует возрасту, с помощью методов пальпации, перкуссии и аускультации патологических изменений выявлено не было, в том числе живот мягкий, безболезненный, эластичный, печень – по краю реберной дуги, патологические пузырьные симптомы отрицательные, селезенка не пальпируется; сигмовидная кишка мягкая, безболезненная, подвижная. Кожные покровы чистые, сухие.

Данные ОАК (исследование выполнено на 5-diff гематологическом анализаторе, подсчет лейкоцитарной формулы проведен также и методом световой микроскопии). Результаты: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, МСН – 25,5 пг, MCV – 77,5 фл, лейкоциты – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $240 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты – 2 %, СОЭ – 10 мм/ч (исследование выполнено методом Вестергрена).

Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 3 %, сегментоядерные нейтрофилы – 58 %, эозинофилы – 9 %, базофилы – 1 %, лимфоциты – 25 %, моноциты – 4 %.

У пациента Л. выявлена абсолютная эозинофилия слабой степени выраженности – $0,65 \times 10^9/\text{л}$.

Были выполнены биохимический анализ крови, а также ряд исследований, направленных на выявление паразитологических заболеваний и протозоозов, но патологические изменения в них не обнаружили. При выполнении аллергологического лабораторного обследования были получены следующие результаты: повышен уровень специфических IgE к клещам домашней пыли (*Derm. pteronyssinus*, *Derm. farinae* – III класс); пыльце деревьев (V класс); пыльце трав (луговых и полыни – III класс), к эпителию и шерсти собаки (II класс); плесневому грибу *Alternaria alternata* (IV класс). Такой широкий диапазон сенсibilизации встречается довольно часто, поскольку ПА у детей нередко сопутствует сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, пыльцевым и лекарственным аллергенам [8].

Учитывая наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями, клиническую картину круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и аллергию на пыльцу деревьев (перекрестную – в виде орального аллергического синдрома на фрукты), а также гастроинтестинальные симптомы (особенно наличие дисфагии) и данные лабораторного обследования, лечащий врач предположил наличие у пациента Л. эозинофильного эзофагита. Аллергический эозинофильный эзофагит может быть как IgE-опосредованным, так и не IgE-опосредованным, а также сочетанным, характеризуется эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода и периферической эозинофилией (до 50 %) [2]. Верифицировать диагноз эозинофильного эзофагита можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением.

Пациенту Л. было выполнено эндоскопическое исследование, и получен биопсийный материал тканей пищевода. В ходе изучения гистологического материала было выявлено, что

слизистая оболочка пищевода представлена многослойным плоским эпителием с зонами десквамации клеток поверхностных слоев; межклеточные пространства расширены, в них часто встречаются эозинофильные гранулоциты (от 15 до 35 эозинофилов в поле зрения); подслизистая основа отекает и неравномерно инфильтрирована лейкоцитами. Патоморфологическое заключение: эозинофильный эзофагит.

Обсуждение

Референтный интервал содержания эозинофилов – $0,35\text{--}0,50 \times 10^9/\text{л}$ [6]. Верхняя референтная граница концентрации эозинофилов несколько варьирует, согласно различным источникам, наиболее часто указываются пределы $0,45\text{--}0,50 \times 10^9/\text{л}$ [6,9]. При увеличении уровня эозинофилов свыше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ для описания данного патологического состояния нередко используется термин «гиперэозинофилия» [9].

У обоих пациентов было выявлено увеличение концентрации эозинофилов на фоне аллергических процессов, но разной степени выраженности: у пациентки А. – гиперэозинофилия, а у больного Л. – незначительное повышение. Эозинофилы циркулируют в периферической крови от 18 до 24 часов [6], согласно другим данным, – 6–12 часов [10], прежде чем перейти в ткани, в том числе и в слизистую оболочку ЖКТ. В тканях эозинофилы распределены неравномерно, наибольшее их количество наблюдается в тех областях, которые соприкасаются с внешней средой: подслизистый слой дыхательного, пищеварительного, частично мочеполового тракта [10]. Эозинофилы могут весьма быстро переходить из сосудистого русла в очаг поражения в ткани, что сначала ведет к эозинопении, поскольку эозинофилы не образуют пристеночного пула, но под действием ростовых факторов выработка эозинофилов увеличивается, и постепенно их число в периферической крови будет расти, что в конечном итоге приведет к состоянию эозинофилии.

У пациента Л. – высокое содержание специфических IgE к антигенам плесневого гриба *Alternaria alternata*. *In vitro* было показано, что эозинофилы могут активироваться при распозна-

нии β -глюкана (компонент клеточной стенки гриба) с помощью антигенной структуры CD11b или при расщеплении рецептора PAR-2 протеазами гриба *Alternaria alternata*. Под действием этих стимулов эозинофилы секретируют провоспалительные и цитотоксические соединения (например, большой основной протеин), а также ряд хемокинов (CCL2, CCL3, ИЛ-8) [9]. Таким образом, доказано активное участие эозинофилов в патологическом процессе, связанном с данным плесневым грибом.

При атопическом дерматите, который характеризуется эпителиальной дисфункцией, наблюдается нарушение эпителиального барьера и более легкое проникновение различных антигенов в организм человека, что увеличивает нагрузку на иммунную систему пациента, ведет к дальнейшей дерегуляции ее работы [9]. Роль эозинофилов при атопическом дерматите не установлена до конца, однако выявлена четкая прямая положительная связь между тяжестью течения атопического дерматита и уровнем эозинофилии у больного (иллюстрацией к данному утверждению является клинический случай 1) [9].

Между эозинофильным эзофагитом и атопией, связанной с пищевыми аллергиями, существует выраженная сильная связь, однако элиминационная диета помогает только части больных [9]. Согласно современным представлениям, основным маркером эозинофильного эзофагита является интраэпителиальное присутствие активированных эозинофилов, которые выделяют большой основной белок, играющий ключевую роль в активации мастоцитов [4, 9]. Известно, что на поздних стадиях данного заболевания развивается фиброз, что ведет к сужению пищевода. Формирование стеноза также связывают с выделяемым эозинофилами эозинофильным катионным белком, который, возможно, обуславливает стимуляцию секреции профибротического цитокина – трансформирующего фактора роста (β TGF- β) фибробластами [4, 9].

Несмотря на то что строение и функции эозинофилов давно и хорошо известны, вовлечение эозинофилов в патогенез многих заболеваний, точная их роль в нем изучены не до конца. Поскольку

содержимое гранул эозинофилов чрезвычайно агрессивно и может повреждать собственные клетки организма, то на любую длительную эозинофилию следует обращать пристальное внимание, учитывая тот факт, что в тканях этих клеток может быть гораздо больше. При интерпретации результата ОАК необходимо оценивать абсолютную концентрацию эозинофилов, а не их относительное содержание; учитывать присутствие незрелых клеток, в том числе бластов в периферической крови, а также изменения в других клеточных ростках, особенно цитопении и диспластические явления. При реактивных эозинофилиях чаще наблюдается транзиторное повышение числа эозинофилов, наличие четкой связи с клиническими проявлениями инфекционного или аллергического заболевания. Подозрение на неопластический процесс при эозинофилии должно возникнуть при появлении молодых форм лейкоцитов, особенно с признаками нарушения созревания клеток, резкого изменения числа лейкоцитов, эритроцитов или тромбоцитов [7].

Список литературы

1. Шумилов П. В., Дубровская М. И., Юдина О. В., Мухина Ю. Г., Тертычный А. С. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; Т. 6 (№ 4): 44–53. [Shumilov P. V., Dubrovskaya M. I., Yudina O. V., Mukhina Yu. G., Terlychny A. S. Eosinophilic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and food allergy in children. Questions of modern pediatrics. 2007; Т. 6 (№ 4): 44–53.]
2. Печкуров Д. В., Тяжева А. А., Коновалова А. М., Липатова Е. С. Маски пищевой аллергии у детей. Практическая медицина. 2018; № 2 (113): 5–10. [Pechukov D. V., Tyazheva A. A., Konovalova A. M., Lipatova E. S. Masks of food allergy in children. Practical medicine. 2018; No. 2 (113): p. 5–10.]
3. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. Под ред. Воробьева А. И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед. 2002; 280 с. [Guide to hematology: in 3 volumes. Vol. 1. Ed. A. I. Vorobyov, 3rd ed., Rev. and add. M.: Newdiamed. 2002; 280 p.]
4. Захарова И. Н., Османов И. М., Бережная И. В., Майкова И. Д. Почему так редко и так плохо диагностируется эозинофильный колит у детей? Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; № 2 (53): 13–21. [Zakharova I. N., Osmanov I. M., Berezhnaya I. V., Maikova I. D. Why is eosinophilic colitis in children so rare and so poorly diagnosed? Allergy and immunology in pediatrics. 2018; No. 2 (53): 13–21.]
5. Пампура А. Н., Ворламов Е. Е., Конюкова Н. Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2016; Т. 95 (№ 3): 152–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-3-152-157. [Pampura A. N., Varlamov E. E., Konnyukova N. G. Food allergy in young children. Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. 2016; Т. 95 (№ 3): 152–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-3-152-157.]
6. Larsen R. L., Savage N. M. How I investigate Eosinophilia. International journal of laboratory hematology. 2019; 41: 153–161. DOI: 10.1111/ijlh.12955.
7. Chabal-Richards D. S., George T. I. Leukocytosis. Int. Jnl. Lab. Hem. 2014; 36: 279–288. DOI: 10.1111/ijlh.12212.
8. Балаболкин И. И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; № 3: 36–46. [Balabolkin I. I. Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prevention. Immunopathology, Allergy, Infectology. 2013; No. 3: 36–46.]
9. Ramirez G. A., Yacoub M.-R., Ripa M., Mannina D., Cariddi A., Saporiti N., Ciceri F., Castagna A., Colombo G., Dagna L. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. BioMed Research International. 2018. Article ID 9095275: 28 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
10. Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. М. Тверь: ООО «Издательство «Тридада». 2006; 224 с. [Lugovskaya S. A., Morozova V. T., Postman M. E., Dolgov V. V. Laboratory hematology. M. Tver: Triada Publishing. 2006; 224 p.]



Количественное определение препаратов для терапии COVID-19 в сыворотке и плазме крови с помощью жидкостной хроматомасс-спектрометрии

Д. А. Фармаковский

Shimadzu Europa GmbH

Quantitative determination of drugs for therapy of COVID-19 in serum and plasma using liquid chromatography – mass-spectrometry

D. A. Farmakovskiy

Shimadzu Europa GmbH

Резюме

Разработаны методы количественного определения в плазме крови лекарственных препаратов, которые обладают потенциальной эффективностью при лечении заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией. Используя жидкостную tandem-масс-спектрометрию, можно количественно определять с высокой точностью от 1 до 9 препаратов в широком терапевтическом диапазоне концентраций. Метод демонстрирует хорошую воспроизводимость результатов, он может быть использован при разработке новых лекарственных средств, при клинических исследованиях, а также для терапевтического лекарственного мониторинга реальных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, гидроксихлорохин, фавипиравир, хроматомасс-спектрометрия, терапевтический лекарственный мониторинг.

Summary

There was developed a method for quantitation of the drugs which could be effective for COVID-19 treatment. Using tandem liquid mass-spectrometry it is possible to simultaneously quantify with high accuracy and precision up to 9 medicines in human plasma. This method could be used for new drug development as well as for clinical trials and therapeutic drug monitoring in real clinical practice.

Key words: COVID-19, hydroxychloroquine, favipiravir, mass-spectrometry, therapeutic drug monitoring.

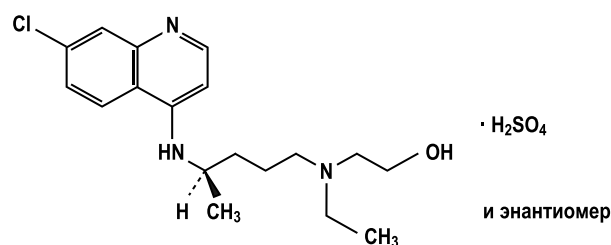
Во многих лабораториях и лечебных учреждениях во всем мире проводятся интенсивные исследования по поиску решения для терапии заболеваний, связанных с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19. Ряд препаратов, таких как фавипиравир, ремдесивир, фидоксидхлорохин, дезетилхлорохин, хлорохин, азитромцин, ритонавир, лопинавир, используемых отдельно или в сочетании с другими препаратами, демонстрируют многообещающие результаты. Однако для отработки максимально эффективных схем лечения, например выбора оптимальной дозировки, требуется всестороннее исследование фармакокинетики препаратов в условиях протекания заболеваний, вызванных коронавирусной инфекцией.

Корпорация Shimadzu, один из ведущих мировых производителей медицинского и аналитического оборудования, в текущей ситуации прикладывает все возможные усилия, чтобы помочь исследователям решить эту проблему максимально эффективным образом.

Ниже приведен пример использования аналитического оборудования Shimadzu для разработки методов количественного определения потенциально эффективных лекарственных препаратов для терапии COVID-19.

Количественное определение сульфата гидроксихлорохина

Сульфат гидроксихлорохина (HCQ), широко известный препарат для профилактики и лечения малярии, рассматривается также и как средство для терапии заболеваний, вызванных новым коронавирусом (COVID-19). Ниже представлен метод количественного определения HCQ в плазме крови с использованием высокоэффективной



Сульфат гидроксихлорохина

$C_{18}H_{28}ClN_3O_5S$

MW 433.95

CAS#: 747-36-4

Рисунок 1. Структурная формула сульфата гидроксихлорохина.

жидкостной хроматографии в сочетании с tandem-масс-спектрометрией. С помощью этого метода концентрацию HCQ в плазме можно точно определить в течение 10 минут после простого осаждения белка ацетонитрилом. Метод может быть успешно использован в реальной клинической практике. Он отличается простотой, демонстрирует высокую чувствительность, широкий динамический диапазон и хорошую воспроизводимость получаемых результатов.

Инструменты и методы

Использовали tandemный квадрупольный жидкостный хроматомасс-спектрометр LCMS-8050 (Shimadzu) в сочетании с системой ультравысокоэффективной хроматографии Nexera X2 (Shimadzu) (рис. 2). Условия анализа приведены в табл. 1, параметры работы масс-спектрометра в режиме регистрации множественных переходов (MRM) — в табл. 2.



Рисунок 2. Тандемный квадрупольный жидкостный хромато-масс-спектрометр LCMS-8050 (Shimadzu) в сочетании с системой ультравысокоэффективной хроматографии Nexera X2 (Shimadzu).

Таблица 1
Условия хроматографического разделения
и параметры работы масс-спектрометра

Хроматографическая колонка	Shim-pack GIST C18-AQ, 100 × 2,1 мм, 1,9 мкм
Подвижная фаза	(А) 0,1% муравьиная кислота + 50 мМ ацетата аммония в воде (Б) ацетонитрил + метанол (1:1)
Поток подвижной фазы	0,5 мл/мин
Температура колонки	40 °С
Режим элюирования	Изократический поток, 20% фазы (Б)
Режим ионизации	Электрораспыление, положительная ионизация
Напряжение на интерфейсе МС	4,5 кВ
Поток газа-распылителя	Азот, 3 мл/мин
Поток горячего газа	Воздух, 10 мл/мин
Поток газа-осушителя	Азот, 10 мл/мин
Температура источника ионизации	400 °С
Температура линии десольватации	250 °С

Таблица 2
Параметры определения сульфата гидроксихлорохина
в режиме регистрации MRM-переходов

Аналит	CAS №	m/z иона- предшественника [M+H] ⁺	m/z фрагментного иона
Сульфат гидроксихлорохина	747-36-4	336,20	247,10* 158,15
Дифосфат хлорохина	50-63-5	320,20	247,10

Примечание: * – для количественной оценки.

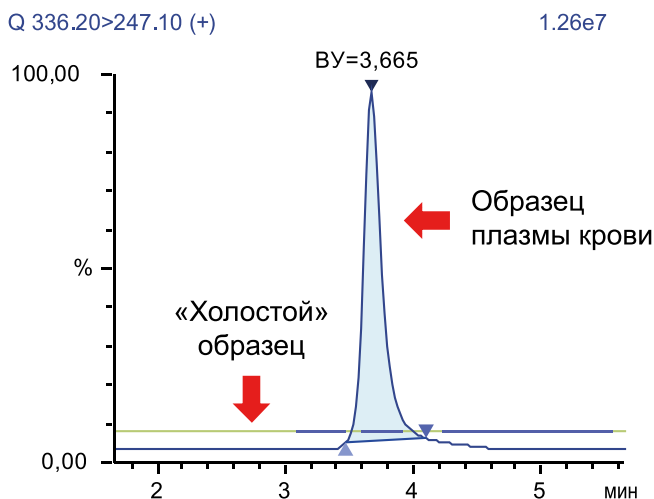


Рисунок 3. MRM-хроматограмма HCQ в «холостой» пробе и в образце плазмы крови.

Приготовление образцов

Для приготовления подвижной фазы использовали реактивы класса chromatography grade, которые хранились при комнатной температуре.

Маточный раствор гидроксихлорохина (10 мкг/мл) готовили путем растворения навески HCQ в смеси ацетонитрил/вода (1:1 v/v), полученный раствор хранили при температуре –20 °С. Рабочие растворы HCQ (5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1 000, 2 000, и 5 000 нг/мл) готовили путем соответствующего разведения маточного раствора смесью ацетонитрил/вода и также хранили при –20 °С. Аналогично готовили маточный (10 мкг/мл) и рабочий (1 мкг/мл) растворы внутреннего стандарта, дифосфата хлорохина (CQ). Маточный раствор CQ хранился при –4 °С, а рабочий — при –20 °С.

Для приготовления калибровочных стандартов 5 мкл рабочего раствора HCQ соответствующей концентрации смешивали с 95 мкл плазмы крови человека, тщательно перемешивали, доводили до финального объема (500 мкл) ацетонитрилом и далее центрифугировали в течение 10 мин при 14000 об./мин. Для калибровки использовали 2 мкл полученного супернатанта. По аналогичной схеме готовили контрольные и холостые образцы. В первом случае использовали рабочие растворы HCQ с концентрацией 5, 200 и 4000 нг/мл, во втором — 5 мкл смеси ацетонитрила и воды. Для оценки эффекта матрицы готовили две серии образцов. Первую серию готовили аналогично контрольным образцам с использованием тех же концентраций рабочего раствора HCQ, при приготовлении второй серии вместо плазмы крови использовали деионизованную воду. Влияние матрицы оценивали по формуле

$$\text{Matrix effect (\%)} = \frac{\text{Peak area in spiked human plasma sample}}{\text{Peak area in spiked Milli-Q® water sample}} \times 100\%$$

$$\text{Эффект матрицы} = \frac{\text{Площадь пика (образец плазмы)}}{\text{Площадь пика (образец с деионизованной водой)}} \times 100\%$$

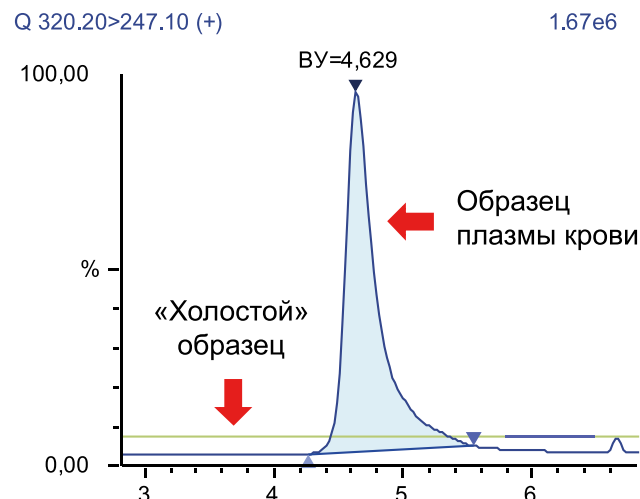


Рисунок 4. MRM-хроматограмма CQ в «холостой» пробе и в образце плазмы крови.

Результаты

Селективность

Как видно из рис. 3 и 4, ни HCQ, ни CQ не идентифицируются в холостых пробах. Также не наблюдается интерференции между исследуемым соединением и внутреним стандартом.

Диапазон линейности

Концентрации калибровочных стандартов составили 0,5; 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 20,0; 50,0; 100,0; 200,0 и 500,0 нг/мл соответственно. В табл. 3 представлены результаты калибровки, а на рис. 5 приведен калибровочный график.

Влияние матрицы образца

Результаты исследования влияния матрицы образца на результаты анализа (повторность измерений равна 3) представлены в табл. 4.

Как видно из таблицы, влияние матрицы на точность получаемых результатов находится в пределах 98,31–108,17%.

Точность и воспроизводимость результатов

Точность результатов анализа и их воспроизводимость оценивалась по результатам девяти измерений в течение дня с использованием трех контрастных концентраций HCQ. Полученные данные приведены в табл. 5.

Стабильность

Стабильность результатов оценивали после 10 часов после проведения первой серии анализов. В течение этого времени исследуемые образцы хранились в термостате автодозатора при 6 °С. Результаты приведены в табл. 6.

Заключение

Был разработан метод количественного определения сульфата гидроксихлорохина в плазме крови, демонстрирующий точные и воспроизводимые результаты в тера-

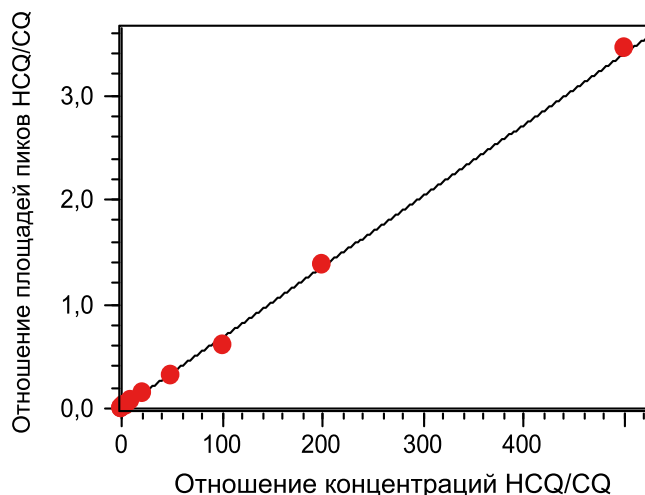


Рисунок 5. Калибровочный график HCQ, полученный с помощью образцов плазмы крови.

певтическом диапазоне концентраций 0,5–500,0 нг/мл. Метод может быть использован как в ходе клинических исследований новых лекарственных препаратов для терапии COVID-19, так и для терапевтического лекарственного мониторинга пациентов.

Метод одновременного количественного определения девяти препаратов

Входящий в состав корпорации Shimadzu французский производитель высококачественных реагентов и стандартов для медицины и аналитической химии — компания Alsachim недавно представила решение для одновременного определения девяти потенциально эффективных для терапии COVID-19 препаратов. Во всем мире данный метод был использован более чем в 50 % клинических исследований, проведенных с пациентами, инфицированными новой коронавирусной инфекцией.

Таблица 3
Результаты количественного определения сульфата гидроксихлорохина

Аналит	Формула	Линейный диапазон (нг/мл)	Точность, %	Коэффициент корреляции, r
Сульфат гидроксихлорохина	$Y = (0,00140144) X + 0,000398161$	0,5–500,0	90,6–110,0	0,9988

Примечание: Y – отношение площади пика HCQ к площади пика CQ; X – отношение концентраций HCQ и CQ.

Таблица 4
Влияние матрицы образца (плазмы крови) на результаты количественного определения HCQ

Уровень концентрации	Концентрация, нг/мл	Эффект матрицы, %	
		Внутренний стандарт	Сульфат гидроксихлорохина
LOQ	0,50		108,17
MQC	20,00		105,52
HQC	400,00		98,31
Внутренний стандарт		105,72	

Таблица 5
Результаты количественного определения сульфата гидроксихлорохина

Аналит	Концентрация, нг/мл	Воспроизводимость, RSD%	Точность, %
Сульфат гидроксихлорохина	0,50	8,33	106,02
	20,00	5,19	101,83
	400,00	1,57	97,91

Таблица 6
Результаты, полученные после 10-часовой инкубации образцов в автодозаторе

Аналит	Концентрация, нг/мл	Воспроизводимость, RSD%	Точность, %
Сульфат гидроксихлорохина	0,50	7,33	94,72
	20,00	4,56	98,01
	400,00	1,76	96,30

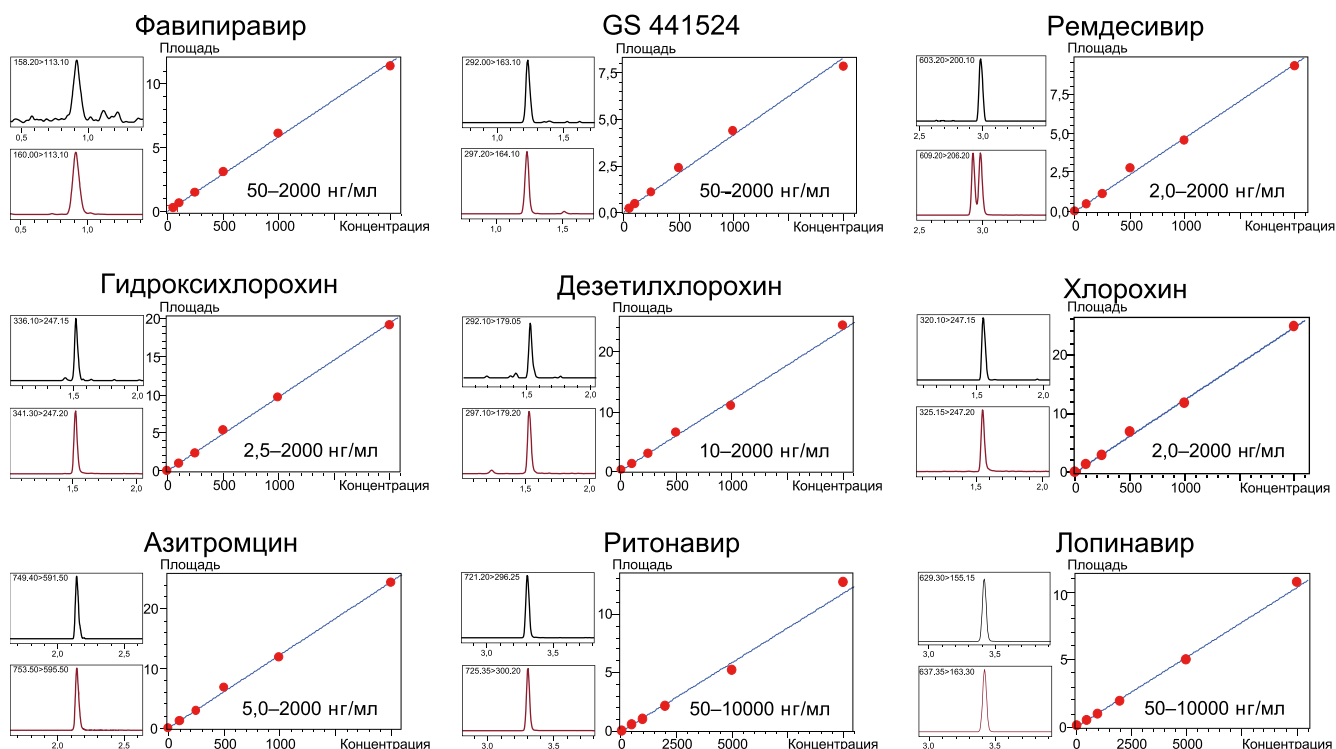


Рисунок 6. Калибровочные графики для 9 препаратов.

Инструменты и методы

Метод анализа был разработан с использованием девяти препаратов активных ингредиентов (фавипиравир, GS 441524, ремдесивир, гидроксихлорохин, дезетилхло-

рохин, хлорохин, азитромцин, ритонавир, лопинавир) и их меченых стабильными изотопами аналогов, используемых в качестве внутренних стандартов. Так же, как и в примере выше, для анализа использовали связку жидкостного тандемного квадрупольного масс-спектрометра LCMS-8050 и ВЭЖХ Nexera X2. Условия анализа приведены в табл. 7, параметры градиентного элюирования — в табл. 8, а режимы работы масс-спектрометра — в табл. 9.

Таблица 7
Условия хроматографического разделения
и параметры работы масс-спектрометра

Хроматографическая колонка	С 18, 50,0 × 2,1 мм, 5,0 мкм
Подвижная фаза	(А) 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде (Б) 0,1 % раствор муравьиной кислоты в метаноле
Поток подвижной фазы	0,5 мл/мин
Температура колонки	30 °С
Режим ионизации	Электрораспыление, положительная ионизация
Поток газа-распылителя	Азот, 2 мл/мин
Поток горячего газа	Воздух, 10 мл/мин
Поток газа-осушителя	Азот, 10 мл/мин
Температура источника ионизации	300 °С
Температура линии десольватации	200 °С

Таблица 8
Параметры градиентного элюирования

Время, мин	Концентрация подвижной фазы (Б)
0,00	1
3,00	99
4,00	99
4,50	1
6,00	1

Таблица 9
Параметры определения девяти препаратов в режиме
регистрации MRM-переходов

Аналит	m/z иона-предшественника	m/z фрагментного иона
Фавипиравир	158,20	113,10 85,10
GS 441524	292,00	163,10 147,10
Ремдесивир	603,20	200,10 402,20
Гидроксихлорохин	336,10	247,15 179,10
Дезетилхлорохин	292,10	179,05 114,20
Хлорохин	320,10	247,15 142,20
Азитромцин	749,40	591,50 158,20
Ритонавир	721,20	296,25 228,25
Лопинавир	629,30	155,15 447,30

Таблица 10
Результаты количественного определения девяти лекарственных препаратов

	Фавипиравир			GS441524			Ремдесивир		
Концентрация, нг/мл	50	100	1000	50	100	1000	25	100	1000
Среднее измеренное значение, нг/мл	49,8	99,8	1092,5	47,6	99,6	1035,2	23,1	97,8	988,9
RSD, %	4,4	8,6	5,90	10,60	6,9	4,6	4,1	3,7	1,9
	Гидроксихлорохин			Дезетилхлорохин			Хлорохин		
Концентрация, нг/мл	25	100	1000	50	100	1000	25	100	1000
Среднее измеренное значение, нг/мл	24,4	96,6	1003,0	47,6	95,2	949,2	24,2	95,6	963,2
RSD, %	3,6	3,0	2,4	4,4	2,2	5,6	3,3	3,0	1,8
	Азитромцин			Ритонавир			Лопинавир		
Концентрация, нг/мл	25	100	1000	100	500	1000	100	500	1000
Среднее измеренное значение, нг/мл	24,9	97,2	962,2	98,3	498,6	891,3	92,1	503,7	917,2
RSD, %	6,6	2,5	2,0	3,2	2,0	3,1	2,0	0,8	1,3

Приготовление образцов

50 мкл плазмы крови помещали в микропробирку объемом 1,5 мл, добавляли 200 мкл метанола с предварительно добавленным внутренним стандартом, перемешивали в течение 1 минуты. Полученную смесь центрифугировали при 15000 об./мин. К 50 мкл супернатанта добавляли 100 мкл подвижной фазы (Б). 1 мкл финальной смеси использовали для анализа.

Результаты

Калибровочные графики (коэффициент корреляции более 0,99) в диапазоне концентраций до 20 мкг/мл для семи аналитов и до 10 мкг/мл для ритонавира и лопинавира представлены на рис. 6, а данные по воспроизводимости результатов — в табл. 10.

навира представлены на рис. 6, а данные по воспроизводимости результатов — в табл. 10.

Заключение

Разработанное решение позволяет быстро (время анализа менее 10 минут) и надежно определять одновременно до девяти лекарственных препаратов, используемых для терапии COVID-19. Компания Shimadzu может предложить законченное решение, включающее как аппаратное обеспечение, полный набор стандартов и реактивов для проведения анализа, так и всестороннюю методическую поддержку пользователей.

Для цитирования: Фармаковский Д. А. Количественное определение препаратов для терапии COVID-19 в сыворотке и плазме крови с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Медицинский алфавит. 2020;(27):43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-43-47>.

For citation: Farmakovskiy D. A. Quantitative determination of drugs for therapy of COVID-19 in serum and plasma using liquid chromatography-mass spectrometry. Medical alphabet. 2020; (27): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-43-47>.



Разработана технология создания антибактериальных масок

Ученые НИТУ «МИСиС» разработали и запатентовали технологию, которая позволяет наделять тканевые медицинские маски антибактериальным эффектом. Такие свойства достигаются благодаря пропитке изделий в растворе наночастиц серебра.

Тканевые медицинские маски используются не только как часть экипировки врачей в случае оперативного вмешательства, но и для дополнительной защиты при медицинских осмотрах, а также в условиях стационара. Сложная эпидемиологическая ситуация вынудила людей использовать маски и в бытовых условиях – во время передвижения на общественном транспорте, для похода в магазин, на прогулках.

Несмотря на то что тканевые маски задерживают определенную часть загрязнений, они слабо препятствуют проникновению в организм патогенов. Решить эту проблему можно при помощи дополнительной обработки масок, которая позволит наделять их бактерицидными свойствами.

Ученые НИТУ «МИСиС» разработали и запатентовали (пат. РФ № RU 2426484C 1 от 20.08.2011) технологию создания в тканевых масках защитной антибактериальной мембраны из наночастиц серебра, так как оно обладает бактерицидными свойствами и при взаимодействии с клетками патогенов разрушает их оболочку.

В целом разработка антибактериальных масок – не первичная цель коллектива, и основная задача – изучение поведения металлов под наносекундным лазерным воздействием. Тем не менее, по словам ученых, здесь есть куда двигаться дальше: например, можно попробовать осаждать на ткани наночастицы золота, палладия и платины – материалов, также обладающих бактерицидными свойствами.

Поиск критериев качества различных вакуумных систем для сбора крови по оценке влияния на преаналитические и аналитические характеристики, клиническое значение лабораторных показателей (пилотное исследование)

С. П. Казаков, д.м.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант¹, зав. кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии²

Л. А. Суслова, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, зав. лабораторией контроля качества центра клинической лабораторной диагностики¹

Е. Н. Степанова, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей

квалификационной категории, доцент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии²

Л. М. Скуинь, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, доцент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Search for quality criteria for various vacuum systems for blood collection to assess impact on preanalytic and analytical characteristics, on clinical value of laboratory parameters (pilot study)

S. P. Kazakov, L. A. Suslova, E. N. Stepanova, L. M. Skuin

Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education; Moscow, Russia

Резюме

Цели исследования – поиск критериев качества вакуумных систем российского и иностранного производства для сбора крови на преаналитическом и аналитическом этапах, их сравнение и исследование возможного влияния на результаты некоторых биохимических и иммунохимических анализов. Материал и методы. Исследовано 88 гелевых вакуумных систем для сбора крови разных производителей: Vacuette (Австрия), BD Vacutainer SST (США), GL 795 (Китай), «Здравмедтех» (Россия) на преаналитические характеристики в соответствии с требованиями российских ГОСТов. Визуально оценивалась частота встречаемости дефектов в клинических отделениях и после центрифугирования в лабораторном отделении. На аналитическом этапе проведена сравнительная характеристика индексов гемолиза, липемии и иктеричности в гелевых вакуумных системах для сбора крови. Исследовали влияние индекса гемолиза на биохимические анализы – аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), прямой билирубин, сывороточный калий (K⁺) и иммунохимические анализы – фолиевую кислоту и нейронспецифическую енолазу (НСЕ) в референсных и патологических интервалах. Результаты. Представлен суммарный анализ дефектов вакуумных систем разных производителей на преаналитическом этапе. В пробирках, находившихся в клинических отделениях, наибольшее количество дефектов этикеток, внешнего вида, разделительного геля было выявлено у производителей из США, Китая и России. Анализ суммарных дефектов вакуумных систем в лабораторном отделении показал наибольшее количество выявленных дефектов в пробирках китайского (35%) и российского (34%) производства, наименьшее – в пробирках производства Австрии (16%) и США (16%). Количество гемолизированных образцов от 10 до 50 Н составило: у производителей из Китая – 5, из Австрии – 4, из США – 6, из России – 8 проб. Индекс гемолиза выше 10 и < 50 составил 4,54% у австрийских производителей. Остальные производители показали значения индекса гемолиза выше целевых – 5,2% (WG LEPS). Проведена сравнительная характеристика индексов липемии и иктеричности в гелевых вакуумных системах для сбора крови разных производителей. Для группы измерения АЛТ, ЛДГ и K⁺ расхождения были минимальны,

Summary

The objectives of the study were: to search for quality criteria for vacuum systems for collecting blood of Russian and foreign production at the preanalytic and analytical stages, to compare them and to study the possible impact on the results of certain biochemical and immunochemical analytes. Material and methods. 88 gel vacuum systems for blood collection from different manufacturers were studied: Vacuette (Austria), BD Vacutainer SST (USA), GL 795 (China), Zdravmedtech (Russia) for preanalytic characteristics in accordance with the requirements of Russian state standards. The frequency of defects in clinical departments and after centrifugation in the laboratory Department was visually evaluated. At the analytical stage, the comparative characteristics of hemolysis, lipemia and ictericity indices in gel vacuum systems for blood collection were carried out. The effects of the hemolysis index on biochemical analytes – alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDG), direct bilirubin, serum potassium (K⁺), and immunochemical analytes – folic acid and neuron-specific enolase (NSE) in reference and pathological intervals was studied. Results. A summary analysis of defects in vacuum system from different manufacturers at the preanalytic stage is presented. In test tubes located in clinical departments, the largest number of defects in labels, appearance, and separation gel was detected in manufacturers from the USA, China, and Russia. The analysis of total defects of vacuum systems in the laboratory department showed the largest number of detected defects in tubes of Chinese (35%) and Russian (34%) production, the smallest number – in tubes manufactured in Austria (16%) and the USA (16%). The number of hemolyzed samples from 10 to 50H was: manufacturers from China – 5, from Austria – 4, from the USA – 6, from Russia – 8 samples. The hemolysis index above 10 and <50 was 4.54% for Austrian manufacturers. Other manufacturers showed values of the hemolysis index above the target – 5.2% (WG LEPS). The comparative characteristic of lipemia and ictericity indices in gel vacuum systems for blood collection from different manufacturers is carried out. For the ALT, LDG, and K⁺ measurement

максимальное отклонение в показателях АЛТ – 2%. При определении АСТ положительное максимальное смещение (12,47%) было отмечено в пробирках российского производства. Наибольшее отклонение между разными производителями пробирок наблюдалось при определении конъюгированного билирубина. Так, в пробирках китайского производства – минус 12,25%, российского – плюс 9,15%. Установлено, что индекс гемолиза более 19 условных единиц (у.е.) в гелевых вакуумных системах разных производителей оказывал влияние на уровни ЛДГ. Выявлены факты повышения в части пробирок показателей НСЕ без увеличения индекса гемолиза, что свидетельствует о наличии иного механизма повышения НСЕ, который необходимо изучить. Заключение. Предложены некоторые направления поиска критериев качества вакуумных систем у разных производителей по оценке изучаемых биохимических (ЛДГ) и иммунохимических (НСЕ) анализов. Представляется возможным, что некоторые биохимические (ЛДГ) и иммунохимические (НСЕ) анализы, находящиеся в патологических значениях, могут служить, если провести более тщательную проверку этих данных, критериями качества гелевых вакуумных систем.

Ключевые слова: анализ крови, пробирки для сбора крови, безопасность пациентов, преаналитика, дефекты, плазма, качество плазмы, индекс гемолиза, индекс липемии, индекс иктеричности, АСТ, АЛТ, К*, прямой билирубин, ЛДГ, фолаты, НСЕ, вакуумные пробирки.

Введение

Использование критериев качества преаналитического этапа лабораторных исследований в настоящее время является одной из важнейших задач клинической лабораторной диагностики [1, 2]. В рамках данного процесса имеет большое значение использование качественных вакуумных систем для забора крови, что в немалой степени обеспечивает сохранение биологического материала [3, 4]. Сравнительная характеристика влияния разных типов вакуумных систем иностранных и отечественных производителей на преаналитический процесс и лабораторные анализы до сих пор недостаточно изучена. В отечественной и зарубежной литературе предпринимаются попытки осуществить оценку качества преаналитического этапа забора крови, сравнивая качество различных пробирок по индексу гемолиза, и в некоторых случаях предоставляется информация о дефектах, выявленных в процессе сбора крови в вакуумные системы [7, 8, 9, 12].

В настоящее время в России используются вакуумные системы не только известных европейских производителей, но и китайских, корейских, отечественных компаний, выводящих на российский рынок свои разработки. В рамках Федерального закона № 44-ФЗ от 05.04.2013 государственные органы стоят на стороне отечественных производителей, давая им широкие преимущества перед импортными аналогами, при этом поддержка отечественных производителей со стороны государства должна осуществляться на конкурентной основе, а значит, отечественные системы по качеству не должны уступать лучшим импортным образцам. Для этого необходимо проанализировать и сравнить вакуумные системы наиболее распространенных зарубежных производителей и дать информацию отечественным компаниям о выявленных дефектах. Исследование и поиск критериев качества вакуумных систем в настоящее время остаются одной из наиболее непростых задач, а их сравнительный анализ, получаемые результаты и влияние на различные лабораторные тесты в научных публикациях представлены в ограниченном количестве [7, 10, 11, 12].

group, the discrepancies were minimal, and the maximum deviation in ALT values was 2%. When determining the AST, a positive maximum offset (12.47%) was observed in Russian-made test tubes. The greatest deviation between different tube manufacturers was observed when determining conjugated bilirubin. So, in test tubes of Chinese production – minus 12.25%, Russian production – plus 9.15%. It was found that the hemolysis index of more than 19 conventional units in gel vacuum systems from different manufacturers had an effect on LDG levels. The facts of increasing NSE indicators without increasing the hemolysis index were revealed, which indicates that there is another mechanism for increasing NSE that needs to be studied. Conclusion. Some directions for searching for quality criteria for evaluating vacuum systems from different manufacturers for evaluating certain biochemical (LDG) and immunochemical (NSE) analytes are suggested. It is possible that some biochemical (LDG) and immunochemical (NSE) analytes that are in pathological values can serve as criteria for the quality of vacuum systems if these data are checked more thoroughly.

Key words: blood analyses, blood collection tubes, patient safety, preanalytical, preanalytical hemolysis, defects, plasma, plasma quality, hemolysis index, lipemia index, isferichnost index, ALT, AST, K*, DBil, LDG, folates, NSE, vacuum tubes.

Материал и методы

Для медицинского персонала лабораторий является давно устоявшейся практикой проводить визуальный анализ образцов на их качество. Для проведения работы по забору крови выбор был сделан в пользу отделений, где процент отбракованных образцов (гемолиз, липемия) в течение последних лет был минимален, а квалификация процедурных медсестер была подтверждена предварительно проведенным внешним аудитом сторонней компании.

Для исключения фактора транспортировки и внешних воздействий на образец все отделения, выбранные для участия в испытаниях, находились в шаговой доступности от лабораторных подразделений. Качество исследований в лабораториях госпиталя в течение многих лет контролируется процедурами внутреннего контроля качества, а также участием в программах BOK (EQAS, RIQAS). Аналитические характеристики тестов, выбранных для проведения исследований, соответствовали целевым значениям базового уровня жесткости контроля по ГОСТ Р ИСО 53022.2–2008 [14]. Выбор анализов для исследования осуществлялся на основании данных производителей реагентов в отношении тестов, наиболее чувствительных к наличию свободного гемоглобина в сыворотке (плазме) крови. Образцы крови забирались в вакуумные системы при однократной венепункции в каждом отделении одной процедурной медсестрой, подвергались центрифугированию в течение часа и исследовались в тот же день в течение 2 часов. Последовательность забора крови в разные типы пробирок процедурными сестрами не соблюдалась.

В процессе исследования было испытано 100 образцов вакуумных пробирок с гелевыми наполнителями четырех различных производителей: Vacuette (Австрия), GL 795 (Китай), BD Vacutainer SST (США), «Здравмедтех» (Россия) объемом от 2,0 до 2,5 мл. Забор крови в пробирки проводился одноразовыми иглами размером G-19A07C производства компании Vacuette (Австрия), которые позволяли отбирать биологический материал с использованием всех вышеуказанных систем.

В окончательном варианте исследовано по 88 гелевых пробирок каждого из производителей. В кожных отделениях госпиталя процедурными медсестрами проводилось визуальное сравнение пробирок, удобство работы с ними.

Чек – лист медсестры

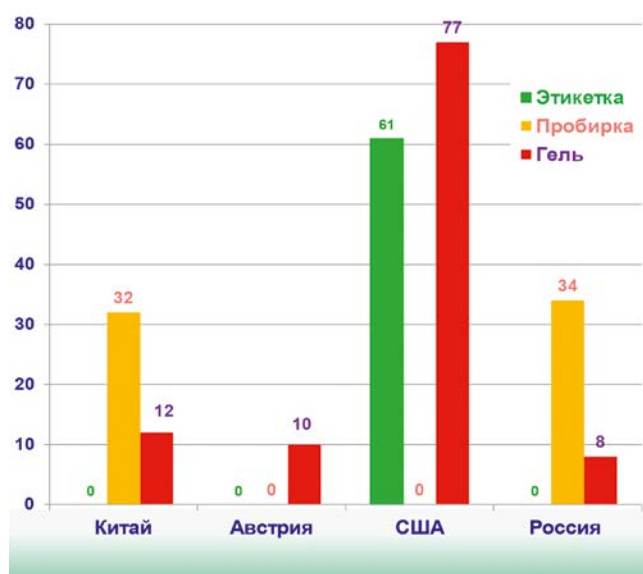


Рисунок 1. Чек-лист медсестры.

В лабораторном отделении клинической химии врачами клинической лабораторной диагностики оценивалось качество получаемого биологического материала в соответствии с критериями ГОСТ ИСО 6710–2011 [3] и ГОСТ ИСО 10993–4–2011 [4]. Центрифугирование образцов проводили согласно ГОСТ Р 53079.4–2008 [15] 15 минут при ускорении 1500 g на центрифуге лабораторной медицинской ОС-6м (Россия). Анализ результатов проводили на приборах cobas 6000, модуль E-170 (компания Roche Diagnostic, США) и Architect ST 1000i (компания Abbott, США).

Аналитическая фаза исследования включала количественные расчеты сыровоточных индексов: гемолиза (H), где 1 у.е. соответствовала 1 мг/дл гемоглобина в сыворотке, иктеричности (I) и липемии (L) спектрофотометрическим способом по методике, разработанной производителем прибора Cobas 6000, с анализом биохимических (АЛТ, АСТ, ЛДГ, прямой билирубин, сыровоточный К+) и иммунохимических (фолиевая кислота, HCE) аналитов.

Представленные для испытания образцы вакуумных систем имели как минимум полугодовой временной промежуток до окончания сроков их годности, однако материалы по правильности их хранения и транспортировки предоставлены не были.

Результаты

На этапе работы в кожном отделении процедурными медсестрами пробирки оценивались по внешнему виду, креплению крышки, особенности изменения резиновой пробки, наличию достаточного количества вакуума, наличию маркировки.

Согласно критериям оценки по ГОСТ 6710–2011 [3] замечания, сделанные процедурными медсестрами, были нами суммированы и выражены в виде так называемого чек-листа медсестры, в котором указывались дефекты этикеток, пробирок, геля и наличие остатков крови в ямке на пробке пробирки (рис. 1).

Итоговый результат выявленных дефектов отражен в табл. 1.

В обобщенном виде по результатам данного этапа, представленного в табл. 1, выявлено:

Таблица 1
Сравнительная характеристика вакуумных систем и выявленных дефектов на этапе работы в кожных отделениях процедурными медсестрами (n = 88)

№ п/п	Производители	Критерии оценки							
		Внешний вид				Резиновая пробка		Уровень заполнения пробирки	Итого дефектов
		Крышка	Этикетка	Пробирка	Разделительный гель	Прокол			
1	Китай	–	–	32	14	–		2	48
2	Австрия	–	–	–	10	–		–	10
3	США	–	61	–	85	1		2	149
4	Россия	–	–	34	8	1		1	44

Таблица 2
Сравнительная характеристика вакуумных систем разных производителей лабораторными сотрудниками на этапе работы в отделении клинической биохимии центра клинической лабораторной диагностики (n = 88)

№ п/п	Производители	Критерии оценки												Итого де- фектов, %	
		До центрифугирования			После центрифугирования										
		Внешний вид		Вакуум	Внешний вид		Раздели- тельный гель	Качество сыворотки: фибриновый столбик, включения и микросгустки, лентовидный сгусток, следы кровяных клеток на стенке, гемолиз							
		Крышка и проб- ирка	Ямк на проб- ке		Уровень заполне- ния пробир- ки	Крышка и проб- ирки		От- крытие крышки	Отсут- ствие среза- ния пла- стика	1	2	3	4		5
1	Китай	1		43	1	61	–	55	–	1	3	5	1	11,4	35,0
2	Австрия	–		38	2	11	–	32	1	9	3	15	1	33	16,0
3	США	2		10	4	4	–	51	–	15	10	41		75	15,0
4	Россия	23		28	47	1	–	60	–	4	1	23	3	35	34,0

Таблица 3

**Сравнение результатов исследований некоторых биохимических и иммунохимических тестов
в зависимости от типа вакуумных систем**

№ п/п	Показатели	Производители систем				Средние значения
		Китай	Австрия	США	Россия	
1	АЛТ, U/L (n = 88)	28,83	29,84	29,48	29,57	29,43
2	АСТ, U/L (n = 88)	24,55	25,48	25,56	29,57	26,29
3	Прямой билирубин, mkmol/L (n = 88)	5,37	6,18	6,24	6,68	6,12
4	ЛДГ, U/L (n = 88)	218,75	214,84	221,36	219,8	218,69
5	Калий, mmol/L (n = 88)	4,27	4,34	4,28	4,27	4,29
6	Фолаты ng/ml, (n = 47)	7,03	6,67	7,21	6,72	6,91
7	HCE, ng/ml (n = 47)	10,97	11,4	12,94	11,59	11,73

- 1) отсутствие этикетки или необходимой информации на ней о сроке годности, составе содержимого пробирки, наименовании производителя – только в изделиях производства США (61 шт.);
- 2) замечания о наличии механических дефектов и отсутствии на стенках реагента отмечены у производителей из Китая (32 шт.) и России (34 шт.);
- 3) значительное количество замечаний о растекании разделительного геля по стенке и наличии пузырей отмечено у производителей из США;
- 4) в единичных случаях отмечалось значительное количество крови в ямке прокола у всех производителей;
- 5) затрудненный прокол пробки и отсутствие вакуума были единичными.

Сравнительная характеристика систем на этапе лабораторной обработки образцов до центрифугирования проводилась по критериям внешнего вида пробирки, уровню ее заполнения, а после центрифугирования оценивались состояние и целостность крышки, трудность ее открытия, качество разделительного геля и полученного биологического материала. Этот этап работы отображен в *табл. 2*.

После центрифугирования отмечено увеличение количества дефектов (скошенность крышки, открытие с усилием) в пробирках российского производства.

Дефекты, связанные с уровнем заполнения и косвенной оценкой вакуума, в пробирках до центрифугирования показывают, что наибольшее количество дефектов, связанных с отклонением забора крови в пределах 10%, были выявлены в 43 образцах пробирок, произведенных в Китае, в 38 – в Австрии, в 10 – в США, в 28 образцах, произведенных в России, и могут считаться допустимыми. Более значительные дефекты, связанные с трудностью открытия крышки, обнаружены у китайских производителей в 61 образце, у австрийских производителей – в 11 образцах, у американских производителей – в 4 образцах, у российских производителей – в 1 образце.

Значительное количество замечаний сделано по качеству разделительного геля: скошенный, растекался по стенкам или образовал «щупальца» в зоне сыворотки или форменных элементов крови. Подобный дефект был выявлен в 55 случаях у китайских производителей, в 32 случаях – у производителей из Австрии, в 51 случае – у производителей из США и в 60 случаях – у российских производителей.

Возможно, наличие данного дефекта связано с качеством производимого геля, на что следует производителям обратить самое пристальное внимание.

Суммарный анализ, связанный с наличием дефектов качества сыворотки, на лабораторном этапе показывает, что наибольшее количество дефектов выявляется в пробирках китайского (35 %) и российского (34 %) производства, наименьшее – в пробирках производства Австрии (16 %) и США (15 %).

Для клинического подтверждения возможного interfering влияния (гемолиз, липемия, иктеричность) разных типов вакуумных систем на некоторые аналиты были проведены сравнительные исследования биохимических и иммунохимических показателей. В исследования были включены такие рутинные биохимические параметры, как АСТ, АЛТ, ЛДГ, прямой билирубин, калий и два иммунохимических теста – фолевая кислота и HCE. Полученные результаты представлены в *табл. 3*.

Данные в группе исследования (*табл. 3*) были оценены относительно среднего значения совокупных средних соответствующих массивов показателей. Для группы измерения АЛТ, ЛДГ и K⁺ расхождения были минимальны, максимальное отклонение в показателях АЛТ – 2 %. При определении АСТ положительное максимальное смещение (12,47 %) было отмечено в пробирках российского производства. Наибольшее отклонение между различными производителями пробирок наблюдалось при определении конъюгированного билирубина. Так, в пробирках китайского производства – минус 12,25 %, российского – плюс 9,15 %. То есть данные в диапазоне референсного интервала не показывают сколько-нибудь клинически значимых различий, способных повлиять на интерпретацию результатов пациентов.

При измерении фолатов (47 исследований) существенных различий в пробирках разных производителей выявлено не было, но в двух случаях наличия значительного гемолиза (*табл. 4*) наблюдалось снижение результатов проб пациентов во всех типах пробирок в сравнении со средним значением групп.

Из 47 измеренных проб HCE в 7 (15 %) случаях наблюдалась значительная разница в показаниях между пробирками разных производителей, максимальная разница значений одного ряда пробирок составила 90,8 %, а значения колебались от референсных до патологии (по результатам ВКК в лаборатории воспроизводимость

Таблица 4

Сравнение двух результатов исследований уровня фолатов и индекса гемоллиза в зависимости от типа вакуумных систем

№ п/п	Показатели	Производители систем			
		Китай	Австрия	США	Россия
1	Фолиевая кислота, нг/мл	4,3	4,1	4,2	4,3
	Индекс гемоллиза (усл. ед.)	145	43	–	18
2	Фолиевая кислота, нг/мл	3,1	2,5	3,2	2,9
	Индекс гемоллиза (усл. ед.)	31	1	19	39

в серии для данного теста не превышала 2,26%). Следует отметить, что во всех случаях патологических результатов индекс гемоллиза фиксировался ниже 10 усл. ед., а в двух случаях проб с гемоллизом (31 и 145 усл. ед.) наблюдали некоторое снижение результатов относительно среднего значения референсного диапазона (табл. 5).

Анализ средних значений НСЕ показал, что наибольшее количество образцов с патологическими значениями НСЕ имели место в вакуумных системах американского производства (табл. 6). Эти результаты согласуются с данными литературы [16] и, возможно, свидетельствуют о том, что, возможно, материал, гель или какие-либо другие компоненты вакуумных систем имели негативное

Таблица 5

Сравнительная характеристика результатов нейронспецифической енолазы, находящихся в референсных значениях, и разных типов вакуумных систем для забора крови

№ п/п	Производители систем	Количество измерений	Средние значения по группе исследований, нг/мл
1	Китай	n = 43	10,08
2	Австрия	n = 38	10,74
3	США	n = 30	11,77
4	Россия	n = 40	10,65

влияние на результаты НСЕ, что подтверждает необходимость дальнейшего поиска критериев и изучения механизма влияния на данный показатель.

В табл. 6 приведена выборка параллельных измерений НСЕ (17 наблюдений) в вакуумных системах разных производителей, где отмечался факт большой разницы показаний НСЕ (№ 1, 2, 4, 5, 9, 14, 15). В инструкции к реагентам для данного теста заявлено: «НСЕ в эритроцитах и тромбоцитах приводит к повышению результатов для гемолизированных образцов». Во всех случаях повышенных значений маркера индекса гемоллиза, определяемый на приборе cobas, не достигал значений 10 усл. ед.. При этом лишь в одном исследовании (№ 2) был зафиксирован повышенный (но различный) уровень НСЕ в четырех типах вакуумных систем одновременно, при этом индекс гемоллиза в них не превышал 4 у.е. Нами были также проанализированы результаты, полученные при измерениях НСЕ при высоких значениях индекса гемоллиза – 145 и 39 усл. ед. (табл. 6) (№ 18, 19).

В данном примере вследствие малого числа исследований однозначного вывода сделано быть не может, но в продемонстрированных случаях отмечается факт более низких значений НСЕ относительно средних значений по группе выборки нормы (референсные значения 0,0–16,3 нг/мл). Соотнести данный факт с разрушением

Таблица 6

Анализ связанных показателей некоторых значений нейронспецифической енолазы и индекса гемоллиза (IH) при использовании вакуумных систем для забора крови разных производителей

№ п/п	(Китай)		(Австрия)		(США)		(Россия)	
	Значение НСЕ	IH	Значение НСЕ	IH	Значение НСЕ	IH	Значение НСЕ	IH
1	10,99	6	15,68	0	19,42	3	10,56	12
2	32,50	4	18,19	3	30,47	2	44,32	0
3	12,70	4	12,45	3	14,81	5	12,26	4
4	23,08	2	9,15	2	24,04	3	9,04	5
5	16,19	0	22,89	0	14,33	0	12,00	2
6	10,01	3	10,50	2	13,65	4	10,62	1
7	10,63	2	11,82	1	14,63	2	11,93	4
8	12,07	5	12,62	5	15,22	5	15,67	7
9	10,05	2	16,75	1	15,40	4	12,12	2
10	9,17	4	11,57	4	13,90	5	10,06	4
11	10,64	1	14,79	1	–	–	13,45	1
12	12,94	1	15,60	2	15,30	6	15,96	0
13	11,82	0	14,14	1	13,80	1	13,90	1
14	13,70	4	14,11	3	16,36	3	14,28	2
15	12,82	0	15,52	0	19,06	0	13,60	0
16	10,82	2	14,30	1	15,50	4	13,00	4
17	10,93	0	12,48	0	14,24	0	12,46	0
18	9,41	31	10,79	1	12,70	19	11,42	39
19	6,36	145	7,22	43	9,97	–	6,67	18

Таблица 7
Сравнительная характеристика сывороточных индексов иктеричности (I) и липемии (L) в вакуумных системах различных производителей (n = 88)

№ п/п	Производители систем	Средние значения	
		Сывороточного индекса I	Сывороточного индекса L
1	Китай	1,09	7,01
2	Австрия	1,1	6,55
3	США	1,09	7,08
4	Россия	1,08	6,80

эритроцитов не представляется возможным: по-видимому, для иммунохимических исследований такое простое заключение неприменимо и требуется изучение и проведение дальнейших углубленных исследований.

Нами отмечено, что во втором случае в табл. 6 было зафиксировано большое расхождение патологических значений НСЕ от среднего показателя (31,37 нг/мл) в зависимости от типа вакуумной системы в среднем на $\pm 41,5\%$. Полученные результаты позволяют предположить, что значения НСЕ, находящиеся в патологических значениях, могут быть теми направлениями, детальное изучение которых, возможно, позволит использовать их в качестве критерия оценки качества разных тест-систем.

В соответствии с ГОСТ ИСО 10993–4–2011 [4], где указывается, что «гемолиз является наиболее важным скрининг-тестом, потому что высокий уровень гемоглобина в плазме, являющийся показателем гемолиза, отражает реакцию лизиса эритроцитов при контакте с материалами и изделиями», нами проведены исследования уровня гемолиза. Кроме того, согласно рекомендациям WG LEPS (рабочая группа по преаналитике «Лабораторные ошибки и безопасность пациента» Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины) нами была оценена не только количественная характеристика уровня гемолиза (H), но и иктеричности (I) и липемии (L) на приборе cobas 6000.

При этом анализ среднего значения сывороточных индексов (табл. 6) всего массива результатов (n = 88) показывает, что уровни липемии и иктеричности во всех исследуемых пробах пациентов и типах вакуумных систем находились в пределах минимальных значений: индекс иктеричности во всех исследуемых пробах колебался от 0 до 4 усл.ед., а уровень липемии 87 усл.ед. зафиксирован только в одном образце, что не могло оказать влияния на исследуемые тесты, согласно данным производителей реагентов.

Количество гемолизированных образцов от 10 до 50 усл.ед. составило: у производителей из Китая – 5, из Австрии – 4, из США – 6, из России – 8 проб.

Согласно данным WG LEPS, индекс гемолиза в диапазоне 10–50 усл.ед. должен составлять менее 5,2%. Как видно из результатов (рис. 2), этим критериям соответствуют только вакуумные системы австрийского производства. Гемолиз с концентрацией 145 усл.ед. встретился только в одном образце производства Китая, что составило 1,1% всего числа пробирок китайского производства. У других производителей вакуумных систем данного дефекта обнаружено не было.

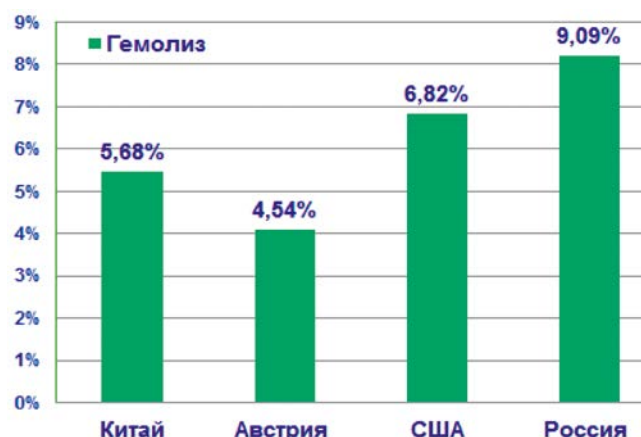


Рисунок 2. Величина гемолиза 0–50 усл.ед. в проанализированных пробах по типам вакуумных систем (n = 88).

На рис. 2 отображено количество гемолизированных проб со значениями индекса гемолиза от 10 усл.ед. каждого производителя пробирок. Как видно, наибольшее количество гемолизированных проб было выявлено в пробирках российского производства.

Поскольку отечественные и зарубежные авторы свидетельствуют о том, что свободный гемоглобин в диапазоне до 50 мг/дл также может влиять на результат, были проанализированы все образцы с индексом гемолиза выше 10 и их влияние на показатели ЛДГ. Полученные данные продемонстрированы на рис. 3.

В проанализированных пробах достаточно четко выявлено повышение концентрации ЛДГ, начиная с уровня H = 19 усл.ед..

Изменений концентраций АСТ и калия при индексе гемолиза до 50 усл.ед. за пределы референсных значений не было зафиксировано. Следует также отметить, что при значениях индекса гемолиза 39 и 145 усл.ед. (всего два случая) повышенных значений АСТ также не наблюдалось.

Обсуждение

Дефекты внешнего вида были выявлены у пробирок производства Китая и России. Существенными недостатками являются дефект маркировки у производителей из США и трудность доступа к биологическому материалу у производителей пробирок из Китая и России.

Дефекты со стороны разделительного геля не обеспечивают качественного состава сыворотки, легкости извлечения ее и должны быть устранены в изделиях всех производителей.

Анализ индексов ННЛ выявил наибольшее количество проб с недопустимым (согласно критериям рабочей группы Международной федерации клинической химии) гемолизом от 10 до 50 усл.ед. в пробирках российского производства и наименьшее их количество в изделиях производства Австрии.

На сегодняшний день отсутствует какая-либо оценка качества пробирок для взятия крови, и проблемы, связанные с данными системами, могут остаться незамеченными лабораторией, ибо методы штатного контроля качества этих вопросов не касаются.

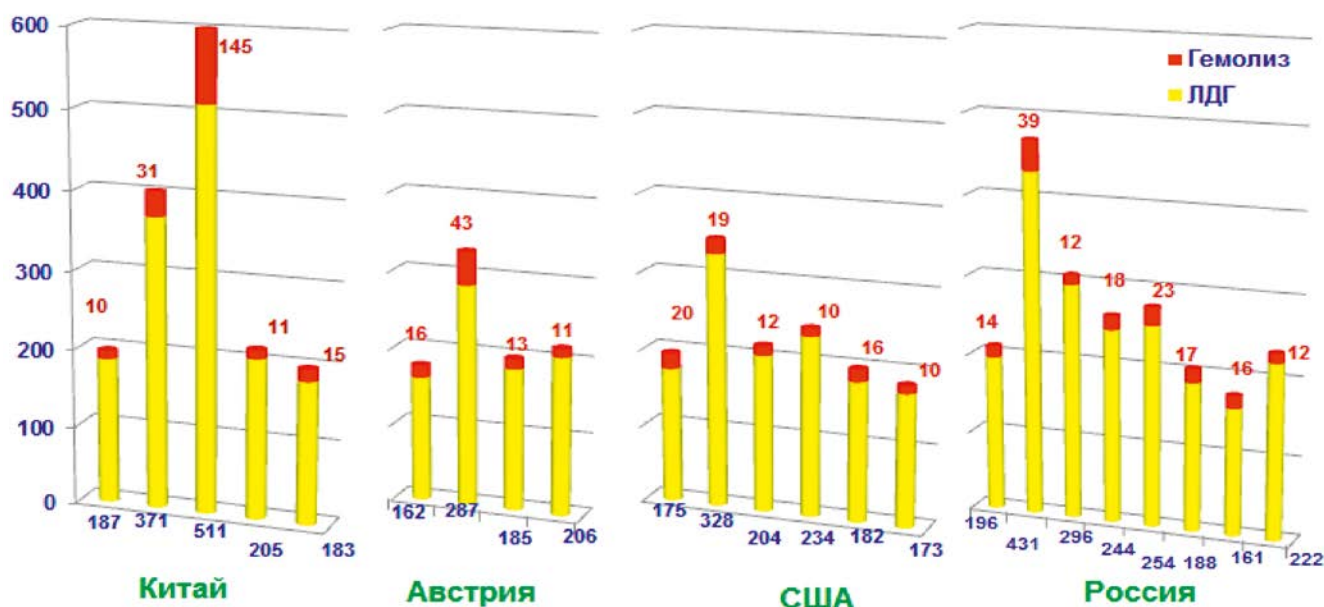


Рисунок 3. Соотношение уровня гемолиза с концентрацией лактатдегидрогеназы по количеству гемолизированных образцов (n = 88).

Оценка влияния гемолиза на исследуемые аналиты показала, что гемолиз оказывает интерферирующее влияние не некоторые тесты, в частности выявленное повышение уровня ЛДГ при значении уровня гемолиза 19 усл.ед. (гемолиз визуально неопределяемый). Для детального изучения данного факта необходимо исследовать более широкий перечень тестов с набором большей статистической группы. Кроме того, учитывая значительный зарубежный опыт относительно лабораторных ошибок, связанных с гемолизом в пробах пациентов (70 % всех ошибок, по данным авторов) [1, 2, 5, 9], и значимость его влияния на некоторые виды исследований [6], необходимо в дальнейшем учесть правильность определения сывороточных индексов на конкретной автоматизированной системе, так как производители биохимических анализаторов не представляют характеристик качества работы модуля определения сывороточных индексов. Поэтому для корректного обнаружения и управления в работе с сывороточными индексами требуется проведение адекватного внутрилабораторного контроля качества с ежедневным измерением контрольного материала, применяющегося с этой целью за рубежом, в частности контроль Ликвичек «Сывороточные индексы» компании «Био-Рад» (США).

Вывод

Исследования показали взаимосвязь гемолиза и его несомненное влияние на некоторые биохимические и иммунохимические тесты, однако, учитывая обнаруженную разницу уровня гемолиза в пробирках разных производителей и небольшие группы (статистическая достоверность) исследований, считаем необходимым и дальше продолжать исследования. Это позволит выявить негативные факторы интерференций в отношении чувствительных к гемолизу тестов, особенно в отношении иммунохимических исследований, а новые данные

будут полезными не только в практике врачей клинической лабораторной диагностики, но и врачей-клиницистов. Несомненно, выявленные дефекты преаналитической фазы будут особенно интересны отечественным производителям вакуумных гелевых систем для сбора крови.

Благодарность

Выражаем искреннюю благодарность за работу по данной теме сотрудникам центра клинической лабораторной диагностики (ЦКЛД): заведующему отделением клинической химии (ОКХ) ЦКЛД Сергею Константиновичу Кудряшову, заведующей лабораторией автоматизированных методов исследований ОКХ ЦКЛД Екатерине Игоревне Кибалко, врачу КЛД этой же лаборатории ОКХ ЦКЛД Анне Вячеславовне Дмитриевой, заведующему отделением клинических и инфекционно-иммунологических исследований ЦКЛД Станиславу Борисовичу Путкову, врачу ЦКЛД Александру Сергеевичу Изгородину, старшему фельдшеру-лаборанту ЦКЛД Елене Валерьевне Паршаковой, а также процедурным медсестрам кожных отделений и фельдшерам-лаборантам ЦКЛД ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко», участвовавшим в проведении данного исследования.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы, а также заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бугров А. В., Долгов В. В., Казаков С. П., Луговская С. А., Миронова И. И., Почтарь М. Е., Ракова Н. Г., Ройтман А. П., Романова Л. А., Селиванова А. В., Соснин Д. Ю., Шабалова И. П., Шевченко О. П., Шетникович К. А. Клиническая лабораторная диагностика. Под ред. Долгова В. В. М.: ООО «Лабдиаг»; 2017. [Bugrov A. V., Dolgov V. V., Kazakov S. P., Lugovskaya S. A., Mironova I. I., Pochtchar M. E., Rakova N. G., Roitman A. P., Romanova L. A., Selivanova A. V., Sosnin D. Yu., Shabalova I. P., Shevchenko O. P., Schetnikov K. A. Clinical laboratory diagnostics. M.: Labdiag; 2017] (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=38495001>. ISBN: 978-5-7249-2608-9
2. Кудряшов С. К., Канищев Ю. Н., Путков С. Б., Эсауленко Н. Б., Карпов В. О., Овчаренко В. П., Изгородин А. С., Жукова Э. Э., Суслова Л. А., Паршакова Е. В. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных

исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. Под. ред. Казакова С. П. М.: «Эко-Пресс»; 2016. [Kudryashov S. R., Kanishev Yu. N., Putkov S. B., Esaulenko N. B., Karpov V. O., Ovcharenko V. P., Izgorodin A. S., Jukova E. E., Suslova L. A., Parshakova E. V. Instructions for the preanalytic stage (the procedure for taking, storing and transporting) with biomaterial for laboratory research in the center of clinical laboratory diagnostics of the MMCH named after academician N. N. Burdenko. M.: Eco-Press; 2016] (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_36285301_31554849.pdf

3. ГОСТ ISO-6710-2011 «Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. N 1379-ст. [State standard ISO-6710-2011 Single-use containers for venous blood specimen collection. Technical requirements and test methods (State Standard is put into effect by the Order of Federal Agency for Technical Regulation and Metrology, dec. 13, 2011. N 1379-st)]
4. ГОСТ ISO 10993-4-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью. [State standard ISO 10993-4-2011 Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 4. Selection of tests for interactions with blood]
5. Хоровская Л. А., Данилова Д. Г., Шмидт И. О. Опыт валидации вакуумных пробирок Univac в условиях медицинской лаборатории. Справочник заведующего КЛА. 2017; 9: 3–16. [Horovskaya L. A., Danilova D. G., Shmidt I. O. Experience in Validation of UNIVAC vacuum tubes in a medical laboratory. Handbook of the head of CLD = Spravochnik zaveduyuschego CLD. 2017; 9: 316. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=29947592>
6. Мошкин А. В. Оценка степени гемолиза на биохимическом анализаторе VITROS. 5.1FS – возможный индикатор качества взятия и транспортировки проб. Лаборатория. 2011; 3: 18–19. [Moshkin A. V. Assessment of the degree of hemolysis on the biochemical analyzer VITROS. 5.1FS – a possible indicator of the quality of sampling and transportation. Laboratory = Laboratoriya. 2011; 3: 18–19. (In Russ.)]
7. Plebani M., Chiozza M. L., Sciacovelli L. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. Clin. Chem. Lab. Med. 2013; 51 (1): 187–195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023884>. DOI: 10.1515/cclm-2012-0582.
8. Gawrila G., Tillmar L., Landberg E. A comparison of stability of chemical analytes in plasma from the BD Vacutainer® Baccor™ tube with mechanical separator versus tubes containing gel separator. J. Clin. Lab. Anal. 2019 Oct 11; e23060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31605419>. doi: 10.1002/jcla.23060.
9. Клименкова О. А., Берестовская В. С., Ларичева Е. С. Индекс гемолиза: от обсуждения – к решению проблем преаналитического качества. Современная лаборатория. 2013; 3 (16): 38–40. [Klimenkova O. A., Berestovskaya V. S., Laricheva E. S. The index of hemolysis: from discussion to decision by the breakdown of pre-analytical quality. Modern laboratory = Sovremennaya laboratoriya. 2013; 3 (16): 38–40. (In Russ.)] https://elibrary.ru/download/elibrary_20726036_38002450.pdf
10. Клименкова О. А., Эмануэль А. В. Индикаторы качества: условия для бенчмаркинга лабораторных услуг. Вестник Росздравнадзора. 2014; 1: 14–229. [Klimenkova O. A., Emanuel A. V. Quality indicators: the conditions for the benchmarking of laboratory services. Bulletin of Roszdravnadzor = Vestnik roszdravnadzora. 2014; 1: 14–229. (In Russ.)] https://elibrary.ru/download/elibrary_21243683_88811471.pdf
11. ГОСТ Р ИСО 53022.2-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 2. Оценка аналитической надежности методов исследования (точность, чувствительность, специфичность). [State standard R ISO 53022.2-2008 Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory research. Part 2. Evaluation of analytical reliability of research methods (accuracy, sensitivity, specificity)]
12. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. [State standard R 53079.4-2008 Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests. Part 4. Rules for conducting of preanalytical stage]
13. Raffick AR Bowen, Alan T. Remaley. Interferences From Blood Collection Tube Components on Clinical Chemistry Assays. Biochem. Med. (Zagreb). 2014; 24 (1): 31–44. DOI: 10.11613/BM.2014.006.
14. Меньшиков В. В. Клиническая безопасность пациента и достоверность лабораторной информации (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 6: 29–36. [Menshikov V. V. Clinical patient safety and reliability of laboratory information (lecture). Clinical laboratory diagnostics = Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 6: 29–36. (In Russ.)] https://elibrary.ru/download/elibrary_20237178_19722573.pdf
15. Хоровская Л. А., Шмидт И. О., Ковалевская С. Н. Сравнение результатов биохимических исследований крови пациентов при использовании вакуумных пробирок Lind-vac (Эстония) и Greiner (Австрия). Справочник заведующего КЛА. 2015; 2: 9–19. [Horovskaya L. A., Shmidt I. O., Kovalevskaya S. N. Comparison of results of biochemical blood tests of patients using vacuum tubes Lind-vac (Estonia) and Greiner (Austria). Handbook of the head of CLD = Spravochnik zaveduyuschego CLD. 2015; 2: 9–19. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=23609803>
16. Kavsak PA., Mansour M., Wang L., Campeau S., Clark L., Brooks D., Trus M. Assessing pneumatic tube systems with patient-specific population and laboratory derived criteria. Clin. Chem. 2012; 58: 792–795. DOI: 10.1002/jcla.23060.

Для цитирования: Казаков С. П., Суслова Л. А., Степанова Е. Н., Скуинь Л. М. Поиск критериев качества различных вакуумных систем для сбора крови по оценке влияния на преаналитические и аналитические характеристики, клиническое значение лабораторных показателей (пилотное исследование). Медицинский алфавит. 2020; (27): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-48-55>.

For citation: Kazakov S. P., Suslova L. A., Stepanova E. N., Skuin L. M. Search for quality criteria for various vacuum systems for blood collection to assess impact on pre-analytic and analytic characteristics, on clinical value of laboratory parameters (pilot study). Medical alphabet. 2020; (27): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-48-55>.



MG МЕДИКАЛ ГРУПП

Партнерство во имя здоровья

ООО «Медикал Групп»
195043, г. Санкт-Петербург, ул. 6-я Жерновская, д. 17, стр. 1, пом. 5Н

8(812) 643-36-10, 643-36-15
моб. 8-931-543-68-85

info@medgroup.ru

www.medgroup.ru

Метаболический синдром: регуляция метаболизма у мужчин (обзор литературы)

А. Б. Дрыгина, д.б.н., проф., вед.н.с. НИО организации научной деятельности

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»
МЧС России, г. Санкт-Петербург

Metabolic syndrome: regulation of metabolism in men (literature review)

L. B. Drygina

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представлен обзор современной литературы о патогенетических путях формирования метаболического синдрома у мужчин разных возрастных групп, спортсменов, студентов вузов, а также лиц, по профессиональной деятельности относящихся к экстремальным профессиям (военнослужащие, спасатели, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС). Обсуждается роль инсулинорезистентности, лептинорезистентности, хронического вялотекущего воспаления, десинхронизации и ожирения. Представлены литературные данные о взаимосвязи микробиоты кишечника, уровня витамина D с ожирением. Проведен анализ патентных исследований в области клинико-лабораторной диагностики метаболического синдрома. Показана роль стресса в развитии метаболического синдрома у лиц опасных профессий. Анализ опубликованных в литературе данных позволяет считать, что гиперлептинемия, низкий уровень андрогенов могут рассматриваться в качестве дополнительного лабораторного маркера МС у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Ключевые слова: **метаболический синдром, мужчины, лица экстремальных профессий, дополнительные критерии диагностики, гиперлептинемия.**

Summary

The review of modern literature on pathogenetic ways of formation of metabolic syndrome in men of different age groups, athletes, University students, as well as persons related to dangerous professions (military personnel, rescuers, liquidators of the consequences of the Chernobyl accident) is presented. The role of insulin resistance, leptin resistance, chronic sluggish inflammation, desynchronization, and obesity is discussed. Literature data on the relationship of the gut microbiota and vitamin D levels with obesity are presented. The analysis of patent research in the field of clinical and laboratory diagnostics of metabolic syndrome. The role of stress in the development of metabolic syndrome in dangerous professions is shown. Analysis of data published in the literature suggests that hyperleptinemia and low androgen levels can be considered as an additional laboratory marker of MS in liquidators of the Chernobyl accident.

Key words: **metabolic syndrome, men, persons of dangerous professions, additional diagnostic criteria, hyperleptinemia.**

В настоящее время, по данным многочисленных научных источников, примерно у четверти населения выявлен метаболический синдром (МС), который характеризуется абдоминальным ожирением (АО) и резистентностью к инсулину [3]. МС значительно повышает риск развития инсулинонезависимого сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии и дислипидемии – повышенного содержания жиров в крови, а следовательно, болезней сердечно-сосудистой системы – коронарной болезни и состояний, обусловленных артериосклерозом и смертностью населения. Как правило, МС возникает намного раньше будущих болезней и является обратимым состоянием. Однако при развернутой клинической картине заболеваний МС усугубляет их течение. В связи с этим актуальной задачей является своевременное выявление и лечение МС.

МС включает шесть основных компонентов. Наиболее тесно связаны с МС: абдоминальная форма

ожирения, которая клинически проявляется увеличением объема талии (ОТ); дислипидемия – лабораторный показатель, в основном характеризуется повышением уровня триглицеридов (ТГ) и снижением уровня холестерина высокой плотности; инсулинорезистентность (ИР) или нарушение толерантности к глюкозе; повышение артериального давления; сосудистое воспаление – проявляется повышением концентрации в крови С-реактивного белка, в том числе из-за избытка жировой ткани; предрасположенность к тромбозам, которая проявляется повышением содержания ингибитора активатора плазминогена первого типа и фибриногена в плазме крови [41]. Фибриноген так же, как и С-реактивный белок, является белком острой фазы воспаления. Таким образом, имеется взаимосвязь между повышенной склонностью к тромбозам и вялотекущим воспалением, между АО, повышенной выработкой цитокинов жировой тканью, которые повыша-

ют концентрацию С-реактивного белка, и сосудистым воспалением.

Существующие критерии диагностики МС согласно международным рекомендациям 2009 года (совместное заключение IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO) включают: инсулинорезистентность (ИР) (повышенный уровень гликемии натощак: выше 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и более 7,8 ммоль/л через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или прием сахароснижающей терапии) и (или) сахарный диабет второго типа; АО (окружность талии [ОТ] более 94 см у мужчин и 80 см у женщин); уровень артериального давления выше 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе; дислипидемия, проявляющаяся повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) – выше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии; снижение концентрации липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или медикаментозная терапия дислипидемии; ишемическая болезнь сердца, жировой гепатоз, гиперурекемия, гиперкоагуляция, микроальбуминурия [42]. Наличие трех и более признаков позволяет диагностировать МС. Недостатком подобных критериев является то обстоятельство, что они не отражают выраженность метаболических изменений в организме. А. Н. Дмитриев и соавт. (2006) предложили способ диагностики метаболического синдрома, основанный на сочетании классических клинико-лабораторных признаков МС и нового лабораторного показателя – уровня гликозилированного гемоглобина, что позволило раньше выявлять патологические изменения в организме [10]. Авторы предложили следующие диагностические критерии:

- при наличии двух составляющих МС и нормального уровня гликозилированного гемоглобина диагностируют I стадию МС;
- при сочетании клинико-лабораторных признаков МС и уровне гликозилированного гемоглобина больше 6,1 % диагностируют II стадию МС с патогенетически значимым нарушением инсулин-рецепторного связывания, компенсаторной гиперинсулинемией;
- при наличии трех и более составляющих МС, по критериям ВОЗ, с сахарным диабетом второго типа диагностируют III стадию МС.

Дополнительные лабораторные критерии диагностики пока не нашли отражения ни в российских [9], ни международных клинических рекомендациях по МС [42]. Диагноз «метаболический синдром» не входит в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1998) по той причине, что понятие МС и его критерии были опубликованы позднее.

Сочетание факторов риска развития МС определяет особенности патогенеза МС у отдельных категорий больных. Нами проведен анализ публикаций, посвященных диагностике МС у мужчин, в том числе у специалистов экстремальных профес-

сий. В период 1999–2019 годов в базе данных электронного ресурса www.elibrary.ru из 8340 публикаций о МС диагностике МС у мужчин посвящены всего 957, а лицам экстремальных профессий (военнослужащие Вооруженных Сил России, спасатели МЧС России, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС) – 26 статей.

МС чаще развивается у мужчин, в возрасте 40–55 лет частота встречаемости МС составляет 44,4%, в то время как у женщин – всего 20,8% [3]. Ранним признаком развития МС является центральный тип ожирения. Получена положительная корреляционная связь между индексом массы тела (ИМТ) и индексом «вес/талия/рост» (ИВТР) ($r = 0,40$; $p < 0,05$) у мужчин молодого возраста (17–30 лет) 1–2-й группы интенсивности труда (студентов вузов) с начальными признаками МС [13]. Эти антропометрические расчетные показатели предложены в качестве прогностических критериев риска развития МС у молодых мужчин. В работе [34] установлены клинико-биохимические особенности МС у мужчин: так, в молодом возрасте преобладают гипертриглицеридемия и повышение уровня ЛПНП, в среднем возрасте – нарушения углеводного обмена. В 52 % случаев МС протекает на фоне избыточной массы тела в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). У мужчин с впервые выявленным сахарным диабетом второго типа повышен уровень АЛТ, мочевой кислоты. Эти биохимические критерии предложены авторами в качестве маркеров ранней диагностики нарушений углеводного обмена. Мочевая кислота является конечным продуктом окисления пуринов. Она синтезируется в печени, мышечной и жировой ткани и участвует в патогенезе МС [11]. Уровень мочевой кислоты существенно повышается при приеме алкоголя и продуктов с высоким содержанием фруктозы.

При занятиях профессиональным спортом у мужчин также чаще, чем у женщин наблюдаются избыточная масса тела и повышенный индекс атерогенности. В составе тела мужчин-спортсменов при этом преобладает безжировая масса. В группу риска развития МС среди мужчин- спортсме-

нов попадают 21 % от лиц с избыточной массой тела. Для них значимо изменение пяти маркеров МС: ИМТ > 30, ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л, глюкоза > 5,5 ммоль/л, триглицериды > 1,8 ммоль/л и АГ [38]. Избыточная масса тела и высокий индекс атерогенности являются предикторами развития МС у мужчин-спортсменов.

При динамическом обследовании более 3 тысяч офицеров контрактной службы, мужчин, в период 1999–2015 годов установлено нарастание доли лиц с ожирением и заболеваниями, позволяющими верифицировать МС [20]. Доля ожирения I–II степени с 1999 по 2002 год составила 70,6 и 29,4 % соответственно. Далее среди них были зарегистрированы единичные случаи ожирения III степени, а с 2005 года – IV степени. Авторы делают заключение, что развитию МС способствовала специфика труда изучаемого контингента: длительное нахождение в условиях ограниченного пространства, гиподинамия, десинхронизация, психоэмоциональное и физическое перенапряжение. Психоэмоциональный стресс рассматривается как фактор риска развития МС у военнослужащих контрактной службы.

У ликвидаторов аварии на ЧАЭС в 1993–2003 годах регистрировались признаки МС, диагноз «метаболический синдром X», который ставился при наличии пяти симптомов, является ведущей причиной внезапной смерти. К особенностям обмена веществ у ликвидаторов относится установление высоких уровней лептина при МС, впервые показанное в 2004 году [37]. Независимо от возраста у всех ликвидаторов повышено содержание проинсулина и лептина. Уровень лептина и индекс атерогенности повышены у ликвидаторов вне зависимости от массы тела. При повышении концентрации кортизола в сыворотке крови ликвидаторов увеличиваются уровень лептина и индекс атерогенности. Среди воинов-интернационалистов в возрасте до 40 лет с МС (спустя 20 лет после прекращения военных действий в Афганистане) уровень лептина был $6,81 \pm 1,68$ нг/мл, а в возрасте более 50 лет – $10,90 \pm 1,95$ нг/мл. У обследованных воинов-интернационалистов с избыточной массой тела

и ожирением выявлены гипергликемия, гиперурикемия, гипербилирубинемия при повышенном уровне лептина и проинсулина [39]. Автором были разграничены биохимические показатели МС в зависимости от характера экстремального воздействия в прошлом: так, для воинов-интерналистов (хронический стресс) характерны повышение ХС ЛПВП и нормальные значения индекса атерогенности, для ликвидаторов (хронический стресс и радиация) характерны снижение ХС ЛПВП и повышение индекса атерогенности. Развитие адаптационных резервов включает активацию систем синтеза инсулина, лептина и эндогенных антиоксидантов (мочевая кислота, билирубин). У ликвидаторов в отдаленном периоде развиваются специфические метаболические нарушения, включающие сочетанное изменение лептина, проинсулина и ХС ЛПВП. У воинов-интернационалистов выявлены адекватные механизмы адаптации, которые препятствуют повышению ХС ЛПВП [39].

На протяжении многих лет в ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никитова МЧС России изучается состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС. При обследовании ЛПА в 2006, 2008 и 2011 годах было установлено, что треть пациентов с ведущим классом заболеваемости в этой группе (болезнями системы кровообращения) имеют МС, в группе сравнения – ниже в 6,3 раза [28]. Можно предположить, что определенный вклад в формирование МС у ЛПА внесла пострадиационная гиперинсулинемия, механизмы развития которой до конца не установлены [17]. В экспериментальных работах показано, что однократное действие низких доз ионизирующего излучения вызывает длительную лучевую реакцию β -клеток поджелудочной железы. Наряду с синдромом вегетативной дисфункции нервной системы у ЛПА более шести послеаварийных лет сохранялась повышенная продукция сывороточного кортизола [12]. Комплекс гормональных сдвигов, который регистрировали у ЛПА, мог стать основой для формирования МС. При проведении комплексного обследований ЛПА на ЧАЭС с МС установлены менее

выраженное нарушение углеводного обмена (уровень гликемии после углеводной нагрузки), низкие показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПОНП, ЛПНП, триглицериды, ЛПВП), чем у лиц с МС, не имевших контакта с радиацией [28]. Автором показано, что регламентированный объем и кратность диспансеризации ЛПА на ЧАЭС не обеспечивают своевременного и полного выявления и учета признаков МС и нуждаются в усовершенствовании, в том числе с применением новых технологий определения лабораторных показателей.

В работе [39] констатируется, что спустя 20 лет после аварии на ЧАЭС у ЛПА наблюдаются сочетанные изменения концентрации лептина, проинсулина и ХС ЛПВП, а увеличение индекса атерогенности связано со снижением ХС ЛПВП, являются ключевыми для понимания причин развития МС и кардиоваскулярной патологии у ЛПА. Эти данные подтверждаются в работе [15]. При обследовании ЛПА с МС и дисциркуляторной энцефалопатией в 2016 году показано достоверное повышение коэффициента атерогенности до 4,4 [4,0; 5,4] и понижение АпоА/апоВ (1,2 [1,01; 1, 6]) и гиперлептинемия ($16,2 \pm 11,2$ нг/мл) по сравнению с группой без МС. Гиперурикемию и гиперлептинемии предложено рассматривать в качестве дополнительных лабораторных маркеров МС у ЛПА, а гиперфруктоземия и повышение концентрации свободных жирных кислот в плазме у ЛПА являются маркерами нарушения углеводного обмена [31].

В современной научной литературе описаны несколько патогенетических путей развития МС – через висцеральную жировую дисфункцию (ВЖД) и ИР. Механизм формирования МС через ВЖД – более ранний, и он будет сложнее поддаваться коррекции, чем МС, индуцированный потерей чувствительности тканей к инсулину. В связи с этим важно дифференцировать природу возникновения МС.

Сегодня в качестве новой компоненты МС стали рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [1]. НАЖБП тесно связана с ожирением и метаболическими фак-

торами, входящими в МС. У большинства больных НАЖБП представлена в форме относительно доброкачественного стеатоза или дистрофии печени. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени у всех лиц со стеатозом необходимо исключить МС. Высокая частота развития НАЖБП при МС обусловлена общими патогенетическими механизмами, связанными с ИР.

Метаболическая дисфункция жировой ткани отражается с помощью индекса VAI (visceral adiposity index), предложенного М. Amato (2010). Для расчета VAI необходимы значения объема талии пациента, ИМТ, уровень ТГ и ХС ЛПВП. Для установления ИР большую информативность имеет расчетный метаболический индекс (МИ) по Г. Ройтбергу (2014), чем НОМА-IR по D. Matthews (1985) или определение уровней глюкозы и инсулина натощак [18]. МИ устанавливается на основании показателей углеводного (глюкоза натощак) и липидного (ТГ, ХС ЛПВП натощак) спектра.

Для пациентов с НАЖБП важное значение имеет определение индекса НОМА-IR [32].

На течение МС и его патогенез оказывает влияние стресс, в том числе стрессорные факторы, связанные с профессиональной деятельностью. К группе лиц экстремальных профессий относятся военнослужащие Вооруженных Сил России. В работе [23] установлена взаимосвязь хронического стресса и ИР. По результатам многолетнего диспансерного наблюдения установлено, что военнослужащие (мужчины, средний возраст 46,7 года) имеют более выраженную степень дислипидемии и более высокий процент МС по критериям АТР III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [44].

Среди спасателей МЧС России, профессиональной группы лиц в возрасте от 37 до 45 лет, чья деятельность связана с витальным стрессом, МС диагностирован в 24,4 % случаев [29]. У спасателей с МС такие соматометрические показатели, как индекс массы тела (ИМТ), объем талии, соотношение объема талии к объему бедер достоверно ниже, чем у гражданского населения того же

возраста с МС, а показатели систолического и диастолического артериального давления, наоборот, выше. Анализ показателей кардиограммы и данных динамической ультразвуковой холецистографии у спасателей МЧС России свидетельствует о превалировании симпатического тонуса вегетативной нервной системы. МС у спасателей преимущественно связан с холестерозом (31,2 %) и дискенизией желчного пузыря (53,1 %), а у гражданских лиц – с жировым гепатозом печени (36,1 %) и липоматозом поджелудочной железы (30,5 %) [30]. Таким образом, менее выраженное абдоминальное ожирение в группе спасателей, и меньшая частота дистрофических-дисметаболических заболеваний у них свидетельствуют об отличии механизмов развития МС у сравниваемых групп. На фоне менее выраженного АО у спасателей МЧС с МС выявляются более высокие показатели ХС ЛПНП, глюкозы в крови, более низкий уровень ХС ЛПВП и лептина. Высокие показатели уровня кортизола в сыворотке крови отражают влияние стрессогенных факторов профессиональной деятельности спасателей, а перенесенный витальный стресс проявляется высоким уровнем тревоги, фрустрированностью, ухудшением качества жизни, ассоциированных с МС. Автор делает вывод, что в комплексном лечении МС у спасателей целесообразно применять анксиолитики, вегетативные и метаболические корректоры.

Предположение, что при стрессе увеличивается продукция кортизола, вызывающего накопление жира в брюшной полости и ИР, легло в основу наработки способа диагностики на ранних стадиях МС и заболеваний, включающих в себя данный синдром [19]. Способ основан на введении пациенту эффективной дозы агониста кортизола – дексаметазона. Концентрация кортизола в сыворотке крови или слюне определяется дважды: до введения агониста и после. По разнице результатов определяется ингибирующее влияние агониста на аутопродукцию кортизола. Авторы показали, что у лиц с ожирением живота кривая инги-

бирования (эффективная доза для дексаметазона – 0,125 и 0,500 мг) была смещена вправо.

Важно отметить, что базальное содержание кортизола у мужчин с ожирением живота (ИМТ > 25 кг/м²) существенно ниже (менее 400 нмоль/л), чем у мужчин без АО [20, 24]. В исследовании Г. А. Прониной (2014) также показаны достоверно низкие уровни кортизола в сыворотке крови у мужчин с АО [29]. Так, у гражданских лиц с МС при объеме талии 118,3 ± 9,3 см и ИМТ более 35 кг/м² уровень кортизола в сыворотке крови был 324,5 ± 62,4 нмоль/л, а у спасателей МЧС России с МС при объеме талии 99,3 ± 7,4 см и ИМТ более 28 кг/м² уровень кортизола в сыворотке крови – 782,8 ± 92,4 нмоль/л [29]. По данным литературы, противоположная картина наблюдается у женщин [16]. АО, наоборот, у женщин связано с увеличением уровня кортизола в сыворотке крови. Причины подобных метаболических изменений у мужчин и женщин еще предстоит установить.

В жировой ткани широко представлена одна из изоформ 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСД) – 11 β -ГСД1, которая конвертирует активный кортизол из неактивного кортизона. Показана ассоциативная связь экспрессии 11 β -ГСД1, ИР и ИМТ [46]. Усиление действия глюкокортикоидов в жировой ткани может быть одним из звеньев патогенеза МС [24]. Несмотря на доказанную взаимосвязь МС с повышенной продукцией кортизола, связь АО с гиперкортицизмом остается предметом дискуссий [6, 20]. Так, в работе [22] у мужчин в возрасте 20–50 лет с ожирением изменения концентрации общего кортизола сыворотки крови и циркадного ритма его продукции не установлено, однако наблюдается значимое повышение продукции свободного кортизола в слюне в вечернее время. Установлено, что повышение вечернего кортизола связано с соматическими жалобами пациентов ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Висцерально-абдоминальному ожирению при МС сопутствуют и другие гормональные изменения: снижение тестостерона у мужчин, снижение гормона роста, повышение инсулина и норадреналина, которые способ-

ствуют отложению жира и прогрессированию ИР [8]. При МС у мужчин в возрасте до 50 лет, по данным [21], наблюдается изменение циркадного ритма продукции тестостерона, влияющая высокая концентрация кортизола на подавление уровня тестостерона не установлено. При обследовании 111 мужчин с ИБС и верифицированным МС в возрасте до 60 лет установлена отрицательная корреляционная связь между уровнями тестостерона и инсулина, а также тестостерона и ТГ [16]. Ингибирующим эффектом тестостерона на активность ферментов, разрушающих циркулирующие ТГ, может объясняться выявленная автором взаимосвязь ($\rho = -0,19$; $p = 0,047$). Патогенетическая обратная взаимосвязь уровня тестостерона и инсулина до конца не ясна.

Повышенный уровень инсулина при МС вызывает пролиферацию ткани щитовидной железы, что клинически проявляется увеличением ее объема и образования узелков [35]. При МС уровень ТТГ выше ($2,7 \pm 0,4$ мЕд/л), чем у мужчин того же возраста, но без МС ($1,6 \pm 0,1$ мЕд/л, $p < 0,05$). Более высокие концентрации ТТГ были выявлены при АО в сочетании с высокими показателями ТГ и ЛПНП. Авторы [35] рекомендуют проводить определение ТТГ у пациентов с МС для исключения патологии щитовидной железы.

В последние годы получены убедительные данные о том, что МС и сопутствующие ему заболевания взаимосвязаны с десинхронизмом метаболического и энергетического гомеостаза организма, возникающим при нарушении процесса «сон – бодрствование» и дефиците сна [43, 45]. Ведущую роль в синхронизации ритма сна и бодрствования играет мелатонин. Для большинства людей характерно возрастное снижение мелатонина, что способствует формированию возрастного десинхронизма [7]. Жировая ткань регулирует энергетический метаболизм. Адипоциты жировой ткани вырабатывают лептин, адипонектин и PAI-1 – адипонектины, которые способствуют инсулинозависимому поглощению глюкозы мышцами. При МС выявлено повышение лептина, PAI-1 и сниже-

ние адипонектина [15]. PAI-1 подавляет активность плазминогена, таким образом, регулирует гемостаз. Имеются единичные работы, в которых продемонстрировано воздействие мелатонина на рецепторы адипоцитов [15]. Вместе с тем отсутствуют убедительные данные, позволяющие в клинической практике использовать маркеры десинхроноза для формирования групп риска развития МС. У ЛПА на ЧАЭС с МС и дисциркуляторной энцефалопатией выявлены достоверно более низкий уровень экскреции ночного мелатонина и повышение ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), чем у ликвидаторов без МС [15]. По данным О. В. Бобко и соавт. (2019), наибольший риск развития МС связан с повышением PAI-1, активность которого имеет циркадный характер с максимумом в утренние часы и зимние месяцы [4]. Повышение уровня PAI-1 выше 94,2 нг/мл предложено рассматривать в качестве маркера дисфункции адипоцитов и маркера МС. Увеличение PAI-1 формирует основу развития гиперкоагуляционного синдрома и патологических процессов со стороны сердечно-сосудистой системы. Вторым по значимости маркером МС следует считать увеличение соотношения лептина и адипонектина, которое более точно характеризует ИР, чем индекс НОМА-IR. По данным А. С. Саласюк и соавт. (2019), применение препаратов пролонгированного мелатонина в комплексной терапии пациентов с десинхронозом и МС приводит к эффективному снижению массы тела, улучшению качества сна и выраженному снижению общего холестерина, ЛПНП, возрастанию уровня ЛПВП, снижению индекса НОМА-IR на 52,10%, уровня лептина и увеличению концентрации адипонектина на 8,20 и 10,71 % соответственно [33].

Одним из органов-мишеней при МС являются почки, которые в дальнейшем определяют прогноз развития кардиоваскулярной патологии. Среди нетрадиционных предикторов МС в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) стоит гипергомоцистеинемия [36]. Выявленное повышение уровня гомоци-

стеина у мужчин с МС ранними проявлениями ХБП в 90 % случаев было связано с генетическими дефектами в ферментных системах, участвующих в образовании гомоцистеина.

Появились публикации о взаимосвязи ИР с дефицитом витамина D. Высказывается предположение, что ожирение может способствовать снижению уровня циркулирующего витамина D. Содержание витамина D у пациентов (мужчин и женщин) с МС ниже, чем без МС [14]. Однако пока неясно, является ли дефицит витамина D результатом ожирения либо недостаток витамина D приводит к ожирению [26].

Еще одним новым направлением исследований в области изучения механизмов формирования МС является исследование микробиоты кишечника [6]. В ряде работ показано, что от микробиоты кишечника зависит выраженность ИР и системного воспаления при МС [2]. В развитии ИР и МС имеет значение соотношение профиля бактерий *Firmicutes/Bacteroides*. При снижении представительства в толстой кишке бифидобактерий, лакто- и бифидобактерий нарушается метаболизм холестерина, липидов, что взаимосвязано с МС. Эндотоксины, вырабатываемые при дисбиозе в кишечнике, способствуют развитию воспаления при НАЖБП. Подавление патогенной и условно патогенной микрофлоры уменьшает проявления стеатоза печени, то есть положительно влияет на НАЖБП. При обследовании пожарных МЧС России с МС у всех пациентов обнаружили жировой гепатоз I–III степени, ИМТ был более 28 кг/м², объем талии – 106,3 ± 9,4 см. Бактериологическое исследование кала на дисбиоз кишечника выявило у всех обследованных пациентов дисбиоз II (80 %) и III (20 %) степени.

Оксидативный стресс может способствовать развитию дисбиоза кишечника, при котором начинают активно размножаться условно патогенные микроорганизмы при снижении численности бифидобактерий. Дисбиоз и оксидативный стресс часто сопровождают НАЖБП.

Вклад кишечной микробиоты в патогенез ИГ рассматривается в обзоре [5]. Изменение кишечной микробиоты, приводящее к повышению

бактериальных липополисахаридов, влияет на экспрессию провоспалительных цитокинов и поддерживает хроническое вялотекущее воспаление жировой ткани, способствует развитию ожирения. Методика масс-спектрометрии (ГХ–МС), утвержденная в 2013 году, стала новым методом оценки пристеночной микробиоты кишечника по микробным маркерам в крови пациентов [25]. ГХ–МС-анализ основан на прямом извлечении различных липидных соединений из биологического материала, их разделении на газовом хроматографе с последующей идентификацией по времени выхода на селективном масс-спектрометре.

Хроматографическими методами также можно провести оценку параметров оксидативного стресса – конечных продуктов окисления белковых молекул и липидов (8-гидроксисин-2-дезоксигуаназин и малоновый диальдегид в моче) [27] и естественных антиоксидантов, содержащихся в пищевых продуктах (витаминов и ненасыщенных жирных кислот в крови). В исследовании [40] показано, что у пациентов с МС коэффициент отношения полезной микрофлоры к условно патогенной снижен в два раза и увеличен коэффициент анаэробной флоры к аэробной на 30 %. Выявлены различия не только в количественном составе микрофлоры, но и в качественном. Статистически значимо повышен уровень малонового диальдегида на 48 % и 8-гидроксисин-2-дезоксигуаназина – на 39 % у пациентов с МС, достоверно снижена концентрация витамина Е. Вероятно, оксидативный стресс поддерживает воспаление жировой ткани у пациентов с МС.

В заключение следует отметить, что у мужчин, в зависимости от характера профессиональной деятельности, развиваются специфические нарушения метаболизма, влияющие на более частое формирование МС. Метаболический синдром у мужчин 40–55 лет развивается чаще, чем у женщин аналогичного возраста. Диагноз МС устанавливается согласно международным клиническим рекомендациям 2009 года. Основопологающими

маркерами МС остаются ожирение, ИР, АГ. Психосоциальный стресс и десинхронизация, обусловленный характером профессиональной деятельности, рассматриваются как ведущие факторы развития МС. Исследование дополнительных клинико-лабораторных показателей обмена веществ позволит более детально изучить причину метаболических нарушений у лиц отдельных профессиональных групп, открывает возможности персонализированного подхода к коррекции МС.

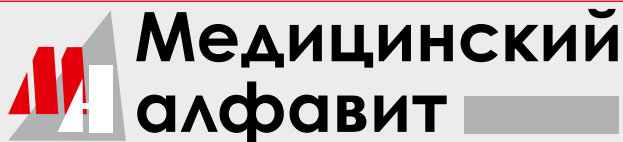
Список литературы

- Бабенко А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. // А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская. // РМЖ. 2018. № 1 (1). С. 34–40.
- Барышникова Н.В. Дисбиоз кишечника и инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? // Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балаукова и др. // Практическая медицина. 2012. 3 (58). С. 11–16.
- Беленков Ю.Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. // Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т. 14, № 5. С. 757–764.
- Бобко О.В. Маркеры десинхронизации в оценке риска развития метаболического синдрома / О.В. Бобко, О.В. Тихомирова, Н.Н. Зыбина, О.А. Клиценко. // Медицинский алфавит. 2019. № 4, Т. 1. Современная лаборатория. С. 21–26.
- Гриневич В.Б. Вклад кишечной микрофлоры в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). // В.Б. Гриневич, О.Н. Ткачева, Л.В. Егштан и др. // Профилактическая медицина. 2015. № 1. С. 54–58.
- Грицака Е.В. Дисэлементозы и состояние кишечной микрофлоры у специалистов федеральной противопожарной службы МЧС России с метаболическим синдромом. // Е.В. Грицака. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 1. С. 47–51.
- Губин Д.Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. // Д.Г. Губин. // Medical Sciences. 2016. № 11. С. 1048–1053.
- Дзеранова Л.К. Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложность дифференциальной диагностики и лечения // Ожирение и метаболизм. 2012. Т. 9, № 2. С. 57–61.
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). ВНОК. Комитет экспертов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 6. Приложение 2. 29 с.
- Дмитриев А.Н. Способ диагностики стадий метаболического синдрома. Описание изобретения к патенту RU2321354С2. // А.Н. Дмитриев, П.А. Сарапулцев, Н.Ю. Трельская. Опубликовано 10.04.2008. Бюл. № 10. 4 с.
- Долгова Л.Н. Метаболические риски гиперуремии. // Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Д.Г. Лутовкина. // Медицинский совет. 2019. № 18. С. 76–84.
- Дрыгина Л.Б. Клинико-лабораторные критерии оценки состояния адапционно-регуляторных систем у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. // Л.Б. Дрыгина. // Автореферат дисс. док. биол. наук. СПб.: ВЦЭРМ. 2002. 37 с.
- Жукова Т.В. Прогноз развития метаболического синдрома у лиц молодого возраста 1–2 группы интенсивности труда. // Т.В. Жукова, С.Н. Белик, Е.С. Атоян и др. // Синергия наук. Международный научный журнал. 2018.
- Зайдиева Я.З. Дефицит витамина D и фертильность: систематический обзор. // Я.З. Зайдиева. // Медицинский алфавит. 2018. Т. 1. Современная гинекология. № 6. С. 24–33.
- Зыбина Н.Н. Маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с дисциркуляторной энцефалопатией. // Н.Н. Зыбина, О.В. Тихомирова, О.В. Бобко, М.Ю. Фролова. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 41–47.
- Зыков М.В. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин. // М.В. Зыков, О.Н. Хрякова, В.В. Кашталап и др. // Сибирское медицинское обозрение. 2018. Т. 4. С. 53–59.
- Коваленко А.Н. Гормональные функции, регулирующие углеводный обмен у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с синдромом нейроциркуляторной дистонии. // А.Н. Коваленко, В.А. Сушко, М.И. Федирко. // Врачебное дело. 1992. № 6. С. 52–55.
- Корноухова А.А. Значение лабораторной оценки печени при определении абдоминального ожирения // А.А. Корноухова, В.А. Эммануэль, Н.Л. Денисов. // Доказательная гастроэнтерология. 2018. № 2. С. 10–16.
- Кортенко А.В. Способ диагностики метаболического синдрома и заболеваний, включающих в себя данный синдром. // А.В. Кортенко, П. Морин. // Патент RU2171471 С2, опубликовано 27.07.2001. Российское агентство по патентам и товарным знакам. // 2001, 8 с.
- Крюков Е.В. Метаболический синдром у военнослужащих контрактной службы. // Е.В. Крюков, В.А. Чернецов, С.П. Казаков и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т. 11, № 4. С. 39–41.
- Кузнецова Е.А. Выбор метода диагностики гипогонадизма при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин. // Е.А. Кузнецова, А.С. Адамчик, Н.П. Гончаров, Г.В. Капля. // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 3. С. 10–6.
- Кузнецова Е.А. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. // Е.А. Кузнецова, А.С. Адамчик. // Андрология и генитальная хирургия. 2016. Т. 17. С. 28–33.
- Кушнарева Ю.Б. Степень выраженности метаболического синдрома и нарушений липидного обмена у лиц опасных профессий. // Ю.Б. Кушнарева, М.Б. Пашенко, О.Ш. Ойроткинова. // Медицина катастроф. 2016. Т. 94, № 2. С. 19–21.
- Мазурина В.Н. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния. // В.Н. Мазурина, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина и др. // Медицинский совет. 2019. № 4. С. 70–77.
- Методика масс-спектрометрии как способ оценки пристеночной микрофлоры кишечника при заболеваниях органов пищеварения. // Под ред. Г.А. Осипова, В.П. Новиковой. СПб., 2013. 96 с.
- Михно А.Г. Роль витамина D в развитии ожирения. // А.Г. Михно, А.В. Солнцева // Педиатрия. Восточная Европа. 2017. Т. 5, № 2. С. 167–176.
- Окислительный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. СПб., 2012. 340 с.
- Племянникова Е.В. Метаболический синдром у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // Е.В. Племянникова // Автореферат дисс. канд. мед. наук. СПб.: ВЦЭРМ. 2011. 23 с.
- Пронина Г.А. Особенности метаболического синдрома у спасателей МЧС России / Г.А. Пронина // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. СПб.: ВЦЭРМ. 2014. 21 с.
- Пронина Г.А. Особенности моторно-эвакуационной функции билиарного тракта у спасателей МЧС России с метаболическим синдромом // Г.А. Пронина, С.С. Башков, Е.Д. Пятитрат, А.В. Гордиенко // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014. № 2. С. 61–67.
- Решетняк М.В. Дополнительные лабораторные маркеры метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. // М.В. Решетняк, Н.Н. Зыбина, В.Н. Хирманов, М.Ю. Фролова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011. № 2. С. 79–83.
- Ройтберг Г.Е. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. // Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шаркун и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. 10 (3). С. 1–11.
- Саласюк А.С. Возможности применения мелатонина для коррекции ожирения у пациентов с метаболическим синдромом. // А.С. Саласюк, В.О. Смирнова, С.В. Недогода, И.Н. Барыкина // <http://rusendo.com/index.php/REC/VIIREC/paper/view/775>
- Соловьев А.В. Клинико-биохимические особенности метаболического синдрома у мужчин // А.В. Соловьев // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2017. Т. 5, № 15. С. 18–24.
- Хамраев Х.Т. Особенности функции щитовидной железы у пациентов с метаболическим синдромом // Х.Т. Хамраев, Д.Х. Хамраева, О.В. Ким // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017. № 3. С. 52–54.
- Худякова Н.В. Гипергомоцистеинемия у мужчин с метаболическим синдромом и ранними стадиями хронической болезни почек // Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин и др. // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 23, № 2. С. 141–149.
- Чиркин А.А. Лептин как маркер радиационного воздействия // А.А. Чиркин, Д.С. Орехова, Н.А. Степанова и др. // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. Витебск: ВГМУ. 2004. Вып. 3. С. 56–61.
- Чиркин А.А. Особенности лабораторной диагностики метаболического синдрома у спортсменов // А.А. Чиркин, Н.А. Степанова, А.Г. Тетерев и др. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2016. Т. 5, № 3. С. 371–375.
- Чиркин А.А. Сравнительная характеристика регуляции метаболизма у ликвидаторов и военных-интернационалистов // А.А. Чиркин, О.М. Балаева-Тихомирова, Е.О. Данченко и др. // Ученые записки УО «ВГУ им. П.М. Машерова». 2008. Т. 8. С. 278–294.
- Шантырь И.И. Состояние микрофлоры кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом. // И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, Ю.А. Фоминых и др. // Экология человека. 2019. № 6. С. 23–29.
- Шевченко О.П. Метаболический синдром. // О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, А.О. Шевченко. М., 2004. 141 с.
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. // Circulation. 2009. Oct 20. 120 (16). P. 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Cardinale D.P. Inflammation, metabolic syndrome and melatonin: A call for treatment studies / D.P. Cardinale, R. Hardeland. // Neuroendocrinology. 2016. May 11 [Epub ahead of print].
- Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 905–910.
- Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillator. // R. Hardeland // J. Pineal. Res. 2016. DOI: 10.1111/jpi.12377.
- Stimson R.H. The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and the metabolic syndrome. // R.H. Stimson, B.R. Walker. // Hormone molecular biology and clinical investigation. 2013. Sep; 15 (2). PP. 2013–2015.

Для цитирования: Дрыгина Л.Б. Метаболический синдром: регуляция метаболизма у мужчин (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (27): 56–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-56-61>.

For citation: Drygina L.B. Metabolic syndrome: regulation of metabolism in men (literature review). Medical alphabet. 2020; (27): 56–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-27-56-61>.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» – 4 выпуска в год (1800 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» – 2 выпуска в год (900 руб. в год) ☐
☐ Спецвыпуск «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» – 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Р/с № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через онлайн-банкинг издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.



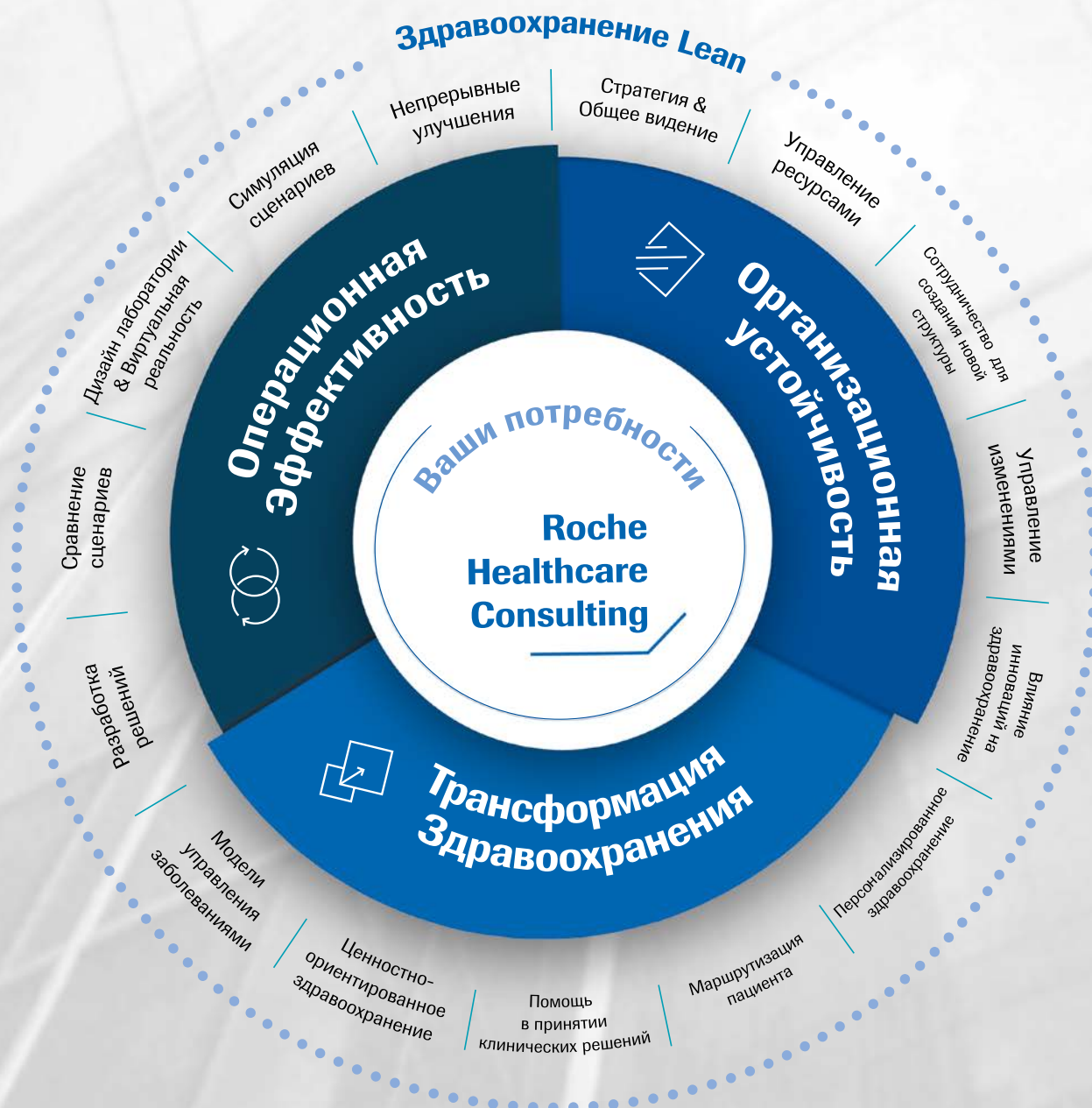
Готовые решения SHIMADZU на базе жидкостных масс-спектрометров для:

- Лекарственного мониторинга и фармакокинетики
- Диагностики наследственных заболеваний
- Качественного и количественного определения биомаркеров
- Токсикологии и судебной медицины

Жидкостные хроматомасс-спектрометры LCMS-8040, LCMS-8050 и LCMS-8060 имеют Регистрационное удостоверение на медицинское изделие Росздравнадзора

**Более ста лет инновационных технологий
для фармацевтической индустрии,
медицинской диагностики и охраны здоровья**





Консалтинг Roche работает по трем направлениям:

- *Операционная эффективность*
- *Организационная устойчивость*
- *Трансформация здравоохранения*

и предлагает достигать эффективности, устойчивости и трансформации через внедрение системы управления Lean (бережливое производство)