

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 13 / 2021



Modern
LABORATORY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ЛАБОРАТОРИЯ (1)



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

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

Новая высота ваших возможностей

Модульные платформы cobas®

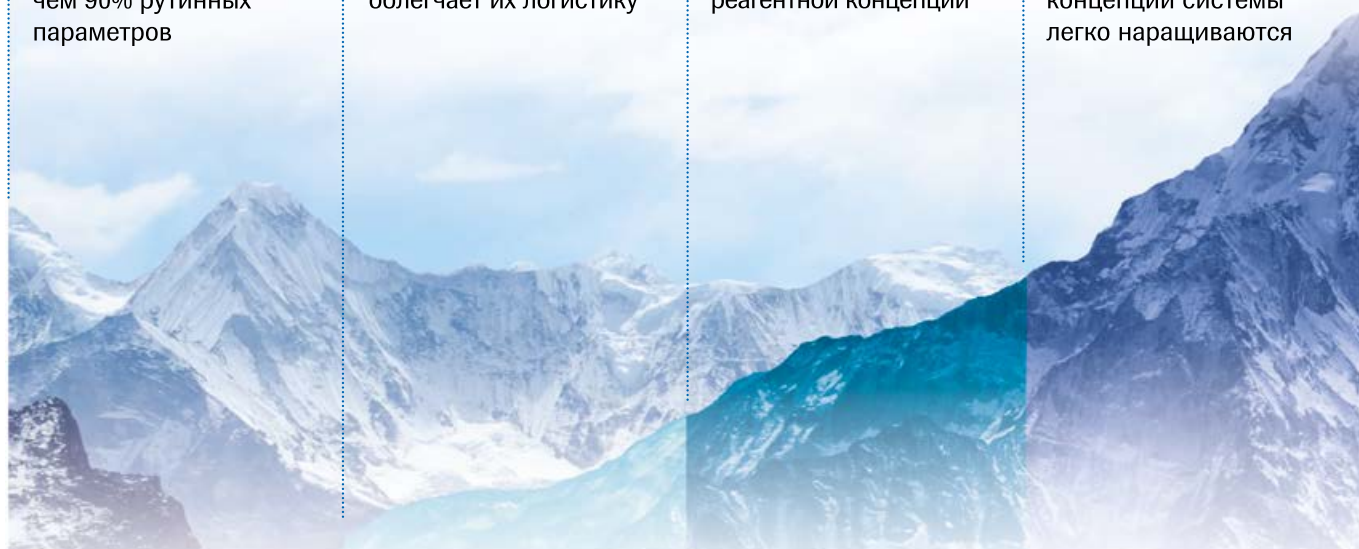
Концепция гибких и индивидуальных решений

Высокая эффективность –
консолидация более чем 90% рутинных параметров

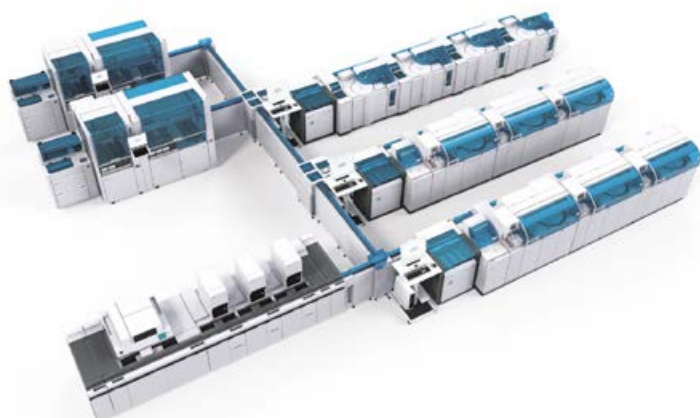
Легкость –
единая концепция реагентов значительно облегчает их логистику

Сопоставимость результатов –
благодаря единой реагентной концепции

Уверенность в будущем –
благодаря модульной концепции системы легко наращиваются



Для разработки эффективных стратегий тестирования на всех этапах оказания медицинской помощи Рош предлагает постоянно расширяющийся перечень лабораторных параметров. Технологические решения Рош позволяют достигать высокой точности и надежности результатов исследований при оптимизации затрат независимо от масштаба вашей лаборатории или сети лабораторий.



Благодаря возможности персонализации и стандартизации процессов в лаборатории Рош помогает вам быстро получать надёжные результаты на всей линейке анализаторов cobas®.

Все товарные знаки, использованные в данном материале, принадлежат их законным владельцам. COBAS и ELECSYS являются товарными знаками Рош.

ООО «Рош Диагностика Рус»
Россия, 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, Бизнес-центр «Вивальди Плаза»
Тел.: +7 495 229-69-99, Факс: +7 495 229-62-64

Медицинские изделия, используемые в данном материале, имеют регистрационные удостоверения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения: <https://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch>

diagnostics.roche.com

© ООО «Рош Диагностика Рус», 2021

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

cobas®

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфомед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта

«Современная лаборатория»
Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 26.04.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. III. Новая коронавирусная инфекция
С. Н. Щербо, Д. С. Щербо, А. Л. Тищенко, М. И. Савина, Т. И. Туркина
- 13 Ключевые характеристики тестов для определения антител к SARS-CoV-2
В. С. Берестовская, Т. В. Вавилова, А. В. Губанова, Н. Ю. Черныш
- 18 Место серологических тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2 в экстренной кардиохирургии
О. В. Петрова, Д. К. Твердохлебова, Д. М. Никулина, Д. Г. Тарасов
- 23 Параметр «ядросодержащие эритроциты» как маркер гипоксии в клиническом анализе крови у больных с коронавирусной инфекцией
О. Ю. Дорн, Ф. М. Орифова, Е. Г. Степанова
- 25 Динамика гематологических показателей у пациентов с бессимптомным и легким течением инфекции COVID-19
Р. Р. Исмаилов, Ф. С. Билалов, Ю. А. Ахмадуллина, М. Н. Ситдикова, А. Ж. Гильманов
- 31 Мультимодальная дифференциальная диагностика вирусной пневмонии в условиях пандемии SARS-CoV-2 (клиническое наблюдение)
А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова, Д. Ю. Вендиктова, А. В. Тиханкова, О. А. Горбатенко, А. А. Ковалев, А. О. Тагиль, А. В. Еремкина, Т. С. Безменова
- 36 Определение антител класса G к SARS-CoV-2 после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи
Н. А. Алхутлова, Н. А. Ковязина, Н. А. Бардышева, Н. М. Калинин, С. С. Алексанин
- 42 Определение референсных значений для анализа агрегации тромбоцитов в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS-5100
Ю. П. Ковальчук, М. И. Кадинская, М. С. Пименов, И. Ю. Ефимова
- 47 Лептотрихин и лептотрикс: лингвистический казус или трудности микробиологической диагностики?
Н. В. Евдокимова, Т. В. Черненькая
- 51 ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения у ребенка (клинический случай)
Н. А. Соколова, М. И. Савина, О. С. Шохина
- 55 Критерии эффективности лабораторного обеспечения клинической диагностики в оценке качества жизни индивидуума и элементов общественного здоровья
И. В. Иванов, И. И. Скибо, Е. В. Аверьянова, Д. С. Буг, В. Л. Эмануэль
- 59 Лабораторные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС
Н. А. Алхутлова, Н. А. Ковязина, В. Ю. Рыбников
- 64 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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 Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Пименов М. С., Васильев А. В., Садовников П. С., Ляшенко О. В., Севрук З. В., Копеева А. 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>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences., Prof.

'Modern Laboratory' Project

Manager

Tatyana Chikmaryova
medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 26 April 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. III. COVID-19**
S.N. Scherbo, D.S. Shcherbo, A.L. Tishchenko, M.I. Savina, T.I. Turkina
- 13 **Key features of tests for detection of SARS-CoV-2 antibodies**
V.S. Berestovskaya, T.V. Vavilova, A.V. Gubanova, N. Yu. Chernysh
- 18 **The Place of serological test-systems for the detection of antibodies to SARS-CoV-2 in emergency cardiac surgery**
O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, D.M. Nikulina, D.G. Tarasov
- 23 **'Nucleated red blood cells' as hypoxia marker in clinical analysis of blood in patients with coronavirus infection**
O. Yu. Dorn, F.M. Orifova, E.G. Stepanova
- 25 **Dynamics of hematological parameters in patients with asymptomatic and mild course of COVID-19 infection**
R.R. Ismagilov, F.S. Bilalov, Yu.A. Ahmadullina, M.N. Sitdikova, A. Zh. Gilmanov
- 31 **Multimodal differential diagnostics of viral pneumonia in SARS-CoV-2 pandemic conditions (clinical case)**
A.V. Borsukov, T.G. Morozova, D. Yu. Venidiktova, A.V. Tikhankova, O.A. Gorbatenko, A.A. Kovalyov, A.O. Tagil, A.V. Eryomkina, T.S. Bezmenova
- 36 **Determination of class G antibodies to SARS-CoV-2 after application of 'Gam-COVID-Vac' or 'Sputnik V' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N.F. Gamaleya**
N.A. Alkhutova, N.A. Kovyazina, N.A. Bardysheva, N.M. Kalinin, S.S. Alexanin
- 42 **Determination of reference ranges for automated platelet aggregometry on Sysmex CS-5100 analyzer**
Yu.P. Kovalchuk, M.I. Kadinskaya, M.S. Pimenov, I. Yu. Efimova
- 47 **Leptotrichia and leptothrix: linguistic incident, or difficulties of microbiological diagnostics?**
N.V. Evdokimova, T.V. Chernenkaya
- 51 **EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in child (clinical case report)**
N.A. Sokolova, M.I. Savina, O.S. Shokhina
- 55 **Efficiency criteria of laboratory support for clinical diagnosis in evaluation of individual life quality and public health elements**
Ivanov I.V., Skibo I.I., Averyanova E.V., Bug D.S., Emanuel V.L.
- 59 **Laboratory markers of premature aging and metabolic syndrome in liquidators of consequences of Chernobyl accident**
N.A. Alkhutova, N.A. Kovyazina, V. Yu. Rybnikov
- 64 **Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Pimenov M.S., Vasilyev A.V., Sadovnikov P.S., Lyashenko O.V., Sevruk Z.V., Kopaeva 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>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

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

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная лаборатория»

Главный редактор серии «Современная лаборатория»

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

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

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

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

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

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

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

Первушин 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., президент Казахской ассоциации медицинской лабораторной диагностики, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы (Казахстан)

Терёхина 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., зам. директора ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» ФМБА России, Москва

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

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., DM Sci, prof., Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I.S. (*Dermatology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, prof., RAS corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, prof., RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RAS acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Laboratory' series

Editor-in-Chief of 'Modern Laboratory' series

Shcherbo S.N., DM, Sci, prof., chief scientific secretary of the Association 'Federation of Laboratory Medicine', head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

Vavilova T.V., DM Sci, prof., chief freelance specialist in clinical laboratory diagnostics of the Ministry of Health of Russia, head of Dept of Laboratory Medicine and Genetics of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Gilmanov A.Zh., DM Sci, prof., vice-president of the Russian Association for Medical Laboratory Diagnostics, head of Dept of Biochemistry and Laboratory Diagnostics Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Godkov M.A., DM Sci, MD of the highest category, president of the Association 'Federation of Laboratory Medicine', head of Dept of Laboratory Diagnostics of Research Institute of Emergency Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Dolgikh T.I., DM Sci, prof., secretary of the Profile Commission for Clinical Laboratory Diagnostics of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

Kosyrev A.B., PhD Med, associate prof. at Dept of Biochemistry of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, CEO of Mediolab Co., Moscow, Russia

Padyukov L.N., prof. at Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Pervushin Yu.N., PhD Med, prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of bacteriology of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Rysuly M.R., DM Sci, prof., president of the Kazakh Medical Laboratory Diagnostics Association, prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Terekhina N.A., DM Sci, prof., head of Biochemistry Dept of Perm State Medical Academy n.a. acad. E.A. Wagner, Perm, Russia

Shipulin G.A., PhD Med, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, FMBA of Russia, Moscow, Russia

Emanuel V.L., DM Sci, prof., director of the Scientific and Methodological Centre for Molecular Medicine of the Ministry of Health of Russia, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of molecular medicine of First State Medical University of St. Petersburg n.a. I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям

III. Новая коронавирусная инфекция

С. Н. Щербо¹, Д. С. Щербо¹, А. Л. Тищенко², М. И. Савина¹, Т. И. Туркина¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются вопросы, связанные с генетической предрасположенностью и устойчивостью к новой коронавирусной инфекции. Обсуждается влияние различных факторов – эпидемиологических, гендерных, этнических, групп крови и микробиоты человека на протекание инфекции. Показана роль молекулярно-генетических методов в диагностике коронавирусной инфекции. Генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе инфекционным: основное влияние уделяется генам, связанным с выработкой белков-интерферонов и ферментов, которые отвечают за борьбу с вирусами, а также воспалительными реакциями в легких. В первую группу входят гены IFNAR2 и OAS1, которые управляют производством противовирусных белков, а во вторую – DPP9, TYK2 и CCR2, которые управляют поведением моноцитов. Рассмотрены некоторые другие генетические полиморфизмы, ответственные за устойчивость и предрасположенность к инфекциям и связанным с ними клиническим последствиям. Знание молекулярно-генетических биомаркеров необходимо для выделения групп риска, проведения предиктивных мероприятий, в частности вакцинации от COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, персонализированная медицина, однонуклеотидные полиморфизмы, лабораторные биомаркеры, ПЦР.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases

III. COVID-19

S. N. Scherbo¹, D. S. Shcherbo¹, A. L. Tishchenko², M. I. Savina¹, T. I. Turkina¹

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The review discusses issues related to genetic predisposition and resistance to the new coronavirus infection including various factors: epidemiological, gender, ethnic and microbiome. The role of molecular genetic methods in the diagnosis of coronavirus infection is emphasized. The genetic factors largely determine the body's susceptibility to various diseases, including infectious ones. The focus is on the genes associated with the production of interferons and enzymes that are responsible for anti-viral responses, as well as inflammatory reactions in the lungs. The first group includes genes IFNAR2 and OAS1, which control the production of antiviral proteins, while the second includes DPP9, TYK2 and CCR2, that control the behavior of monocytes. A number of other genetic polymorphisms responsible for resistance and susceptibility to infections and associated clinical consequences are discussed. The knowledge of molecular genetic biomarkers is necessary to identify risk groups, conduct predictive measures, including vaccination against COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19, personalized medicine, single nucleotide polymorphisms, laboratory biomarkers, PCR.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) поставила перед научным сообществом ряд важных вопросов, связанных с генетическими особенностями, бессимптомным носительством вируса и возможными путями заражения. Так, при рассмотрении происхождения штаммов нового коронавируса проводится секвенирование генома, затем применяются аналитические методы биоинформатики: определяют, у которого из вирусов произошло больше мутаций – и тот является более новым, ранним и первичным. Несмотря на активную циркуляцию по всему миру, SARS-CoV-2 изменился менее чем на 0,1 % по сравнению с вирусом, изначально выделенным в Китае.

Группа ученых Лондонской школы гигиены и тропической медицины и Института Тьюринга обнаружили важную закономерность в распространении НКВИ. Оказалось, что

разные группы больных имеют отличающийся уровень зараемости – некоторые заболевшие практически безвредны для окружающих, а 10 % способны заразить SARS-CoV-2 множество других людей, и они стали причиной заражения 80 % инфицированных («суперраспространители»). Отметим, что у летучих мышей В-клеточное звено, которое производит антитела, очень слабое, а Т-клеточное звено, которое с помощью интерферонов держит вирус под контролем, – более сильное. У некоторых людей бывает более сильный В-клеточный иммунный ответ, а у других – Т-клеточный. Стандартное соотношение 20 к 80 справедливо для многих вирусов, например для ВИЧ, вирусов кори, вируса Эбола, а также других коронавирусов. Сейчас суперраспространители ковида практически все бессимптомные и их невозможно посчитать: доказаны единичные случаи,

когда с помощью эпидемиологического расследования какое-то конкретное событие удавалось связать с определенным человеком и доказать, что именно он заразил 100 человек или больше (Китай, Ю. Корея).

Повышенная способность заражать является биологической особенностью, и некоторые люди способны вырабатывать количество вируса в тысячи раз больше по сравнению со стандартными распространителями. Связь с возрастом у нового вируса тесная, и чем старше человек, тем тяжелее будет протекать заболевание и лучше распространяться НКВИ [1]. Меньше всего клинических проявления НКВИ у детей: в возрастной группе от 10 до 21 лет симптомы болезни проявляются в 21 % случаев, а к 70 годам вероятность увеличивается до 70 % и выше. С возрастом уменьшается количество наивных Т-лимфоцитов, но увеличивается содержание антител, b- и t-клеток памяти, а также противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов), которые запускают воспалительный ответ при встрече с инфекцией, вплоть до гипервоспаления. Адаптивный иммунный ответ у пожилых людей может быть неадекватным: возрастает риск развития цитокинового шторма и, как следствие, разрушение здоровых тканей. На заболеваемость влияют и другие разнообразные факторы. Так, ношение очков может снизить риск заражения коронавирусной инфекцией в пять раз [2], что связывают с тем, что очки не дают людям трогать глаза руками и снижается риск занести инфекцию через слизистую, примерно у 12 % пациентов наблюдается покраснение или отек глаз. Как подсчитали специалисты, среди зараженных коронавирусом люди в очках встречались в 5,4 раза реже, чем среди населения в целом.

Существует три варианта, при которых человек может не заболеть при встрече с коронавирусной инфекцией. В первую очередь у человека должен быть сильный врожденный иммунитет, и при относительно небольшой вирусной нагрузке такой иммунитет сработает на уровне верхних дыхательных путей и не даст инфекции проникнуть дальше в организм. У человека может быть хороший иммунный ответ, что возможно у людей, которые переболели сезонными коронавирусами. В их организме могут сохраниться антитела или иммунные Т-клетки памяти, оставшиеся от предыдущих встреч с сезонными коронавирусами. Третий случай возможен, когда человек, хоть и заразился COVID-19, но иммунный ответ действует в обычном порядке, без неадекватных реакций. В настоящее время в разных странах мира проводится поиск генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью и устойчивостью к НКВИ.

Гендерные различия

Женщины, по сравнению с мужчинами, в целом менее восприимчивы к вирусным инфекциям, что связано с различиями во врожденном иммунитете, стероидных гормонах и факторах, связанных с половыми хромосомами [3], а наличие двух X-хромосом усиливает возможности иммунной системы. Иммунные регуляторные гены, кодируемые X-хромосомой у женщин, приводят к возникновению более низких уровней вирусной нагрузки и меньшей выраженности воспаления, чем у мужчин, в то время как количество CD4⁺ Т-лимфоцитов у женщин выше и лучше иммунный ответ. Кроме того, у женщин обычно отмечается более высо-

кий уровень защитных антител, которые к тому же дольше циркулируют. Ген *TLR7*, работающий как детектор вирусной активности в организме, расположен на X-хромосоме. А поскольку у женщин две X-хромосомы, то у них и две копии гена *TLR7*. Это делает женскую иммунную систему более эффективной в борьбе с коронавирусом, чем мужскую. Уровень активации иммунных клеток у женщин выше, чем у мужчин, и он коррелирует с триггерным фактором TLR7 (Toll-like receptor 7, продукцией интерферона-гамма), биалельная экспрессия которого и приводит к более выраженному иммунному ответу и повышает устойчивость к вирусным инфекциям. TLR7 экспрессируется в иммунных клетках, относящихся к врожденному иммунитету, которые распознают одноцепочечный РНК-вирус, стимулируя выработку антител против вируса и синтез провоспалительных цитокинов, включая цитокины семейства ИЛ-6 и ИЛ-1. Отметим также, что сердечно-сосудистые заболевания чаще встречаются у мужчин, а пациенты без сердечно-сосудистой патологии, инфицированные SARS-CoV-2, имеют лучший прогноз.

Группы крови

В международной практике принято обозначение типов крови в сосудах по системе «AB0», где 0 – это первая группа, А – вторая, В – третья, а АВ – это четвертая. Среди тех, кто дал положительный результат на присутствие вируса, обнаружили меньше людей с группой крови 0 и больше людей с типами А, В и АВ. Разница в группах крови зависит от прикрепления к эритроцитам антигенов, которые могут способствовать проникновению вируса в организм, а группа крови 0 не имеет антигенов, в отличие от всех других групп крови. Результаты исследования, проведенного учеными из Университета Британской Колумбии, показали, что люди с группами крови А и АВ, которые в совокупности составляют чуть менее 45 % населения Великобритании и США, подвержены более высокому риску серьезных симптомов и осложнений, таких как необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), чем те, у которых тип 0 или В. Датские исследователи использовали данные 473 654 человек, протестированных на COVID-19, и отметили [4], что очень важно выбрать правильную контрольную группу, потому что распространенность групп крови может значительно различаться в разных этнических группах и странах. Проверили данные 196 252 человек с группой крови 0 и 277 402 человек с типом А, В или АВ. В то время как 38 % людей с положительным результатом на коронавирус имели кровь типа 0, 62 % имели кровь типа А, В или АВ. У большинства людей в последней группе (202 507) кровь типа А, и гораздо меньше людей имеют тип В (53 735) или АВ (21 160). Уровень инфицирования в этих последних трех группах был примерно равен 1,6 % по сравнению с 1,4 % для пациентов с группой крови 0.

Этнические особенности протекания коронавирусной инфекции

Проанализировали 42 исследования, в которых участвовало более 23 тысяч больных COVID-19 и здоровых людей самых разных национальностей, объединили результаты и попытались найти в этих данных общие закономерности [5]. С одной стороны, их анализ подтвердил, что потеря обоняния и вкуса – это действительно самые распростра-

ненные ранние симптомы НКВИ. Примерно 39% больных теряли способность распознавать запахи, а потеря вкуса была характерна для 30% из них, причем у более чем 50% пациентов появлялись хотя бы одна или обе этих проблемы. Проблемы с обонянием и вкусом по-разному поражали людей разной этнической принадлежности: для выходцев из Африки это лишь 6–15%. С другой стороны, почти половина европейцев и американцев европейского происхождения страдали от потери обоняния (43%), и еще 38% из них при заражении коронавирусом теряли вкус, причем среди людей, которые страдали от самых тяжелых форм COVID-19, эти различия были выражены в меньшей степени по сравнению с носителями легкой формы инфекции.

Предполагается, что подобные расхождения связаны не с тем, какие штаммы *SARS-CoV-2* распространяются в разных регионах мира, а с генетическими особенностями каждой этнической группы. Причиной этого может быть то, что в обонятельных рецепторах европейцев больше молекул ACE2, которые вирус использует для проникновения в клетки, что может также объяснить то, почему по странам Европы и США эпидемия COVID-19 распространялась гораздо быстрее, чем это происходило в Китае и других азиатских странах.

Молекулярно-генетическая диагностика

Методы молекулярно-генетической диагностики позволяют оценить концентрацию вируса в клиническом материале и сделать прогноз по течению и последствиям НКВИ. При проведении ПЦР-диагностики НКВИ чрезвычайно важен преаналитический этап: причинами ложноотрицательных результатов могут являться неправильный забор клинического материала (биоматериал не соответствует стадии инфекционного процесса, и его недостаточное количество, ошибки техники забора проб, потери нуклеиновых кислот при выделении, быстрая деградация РНК [необходим внутренний контрольный образец – молекула РНК, защищенная от действия нуклеаз, которую добавляют в образец, и которая вместе с мишенью проходит все стадии анализа, наличие ингибиторов реакции]), а также низкая чувствительность тест-системы на аналитическом этапе.

Концентрация РНК НКВИ в ПЦР снижается медленнее в мокроте, лаваже и анальном мазке, а результат может оставаться положительным после отрицательного мазка из носоглотки. У пациентов с легкой формой заболевания выявить коронавирус при помощи мазка из зева или носоглотки через 3–5 дней заражения часто не удается. Вирусную нагрузку *SARS-CoV-2* оценивали с помощью пороговых значений (Ct), полученных из назофарингеального мазка методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Внутрибольничная летальность составила 35% из 220 пациентов с высокой вирусной нагрузкой (Ct < 25), 17,6% из 216 пациентов со средней вирусной нагрузкой (Ct 25–30) и 6,2% из 242 пациентов с низкой вирусной нагрузкой (Ct > 30) ($p < 0,001$). Риск ИВЛ также был выше у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (29,1%) по сравнению со средней (20,8%) или низкой (14,9%) степенью ($p < 0,001$) [6]. Очень часто вирусная нагрузка у бессимптомных носителей (особенно в начале заболевания) на несколько порядков превышала таковую у пациентов инфекционного стационара с выраженным

повреждением легочной ткани. Количество вирусных частиц *SARS-CoV-2* может варьировать в широких пределах от очень низких значений (несколько сотен копий в 1 мл) до крайне высоких (более 10^9 копий в 1 мл). Неоднократно наблюдалось развитие инфекционного процесса, когда у пациента после выявления низкокопийного положительного результата буквально через сутки вирусная нагрузка достигала значений 10^6 – 10^8 копий на 1 мл и появлялись признаки поражения легких, требующие немедленной госпитализации.

Для бессимптомных носителей НКВИ важно понимать: либо он находится в инкубационном периоде или субклинической стадии инфекции, или же это хронический бессимптомный носитель вируса. Китайские авторы считают, что о хроническом носительстве можно говорить после трех недель персистенции вируса. У одной из сотрудниц Центра имени Кулакова после первичного выявления вируса в рамках скрининга низкокопийный положительный результат стабильно фиксировался на протяжении 21 дня [7]. При этом, несмотря на то что первый результат свидетельствовал о высокой вирусной нагрузке (около 10^6 копий на 1 мл), никаких клинических проявлений заболевания за весь период не было.

Показана прямая корреляция между наличием РНК *SARS-CoV-2* в сыворотке крови, клинической тяжестью и летальностью, а вирусная нагрузка наиболее высока в момент появления симптомов или в течение нескольких дней после. Примерно через 2–3 недели после этого момента она уменьшается за пределы порога обнаружения. Однако известно, что у бессимптомных и симптоматических пациентов в дыхательных путях вирусная нагрузка схожа, что ставит под сомнение связь между вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания. Было проведено ретроспективное исследование 56 пациентов, поступивших с НКВИ в несколько медицинских центров Японии с 13 апреля по 28 сентября 2020 года, которые были протестированы на вирусную РНК в сыворотке крови. Пациенты классифицировались как бессимптомные, легкие (симптоматические пациенты без пневмонии), умеренные (пациенты с пневмонией, не нуждающиеся в дополнительном кислороде), тяжелые (требуется кислород) и тяжелобольные (требуется ИВЛ или шоковая и [или] множественная органная дисфункция). При среднем возрасте 55 лет (43% мужчин) пациенты в основном имели заболевание умеренной степени тяжести. Около 20% имели РНК *SARS-CoV-2* в сыворотке крови, у этих пациентов средний возраст был выше 78 лет. Пациенты с РНК-немией составляли 4% умеренных случаев (1/25), но половину тяжелых (6/12), в то время как все критические пациенты (4/4) имели в крови вирусную РНК. Ни у одного пациента с бессимптомной или легкой инфекцией РНК-немия не наблюдалась. У пациентов с РНК-немией риск применения кислородной поддержки составлял 90% по сравнению с 13% у остальных, риск попадания в ОРИТ – 82% по сравнению с 7% у остальных, а ИВЛ была необходима для 27% из них по сравнению с 0% у остальных. Риск смерти в стационаре показал тенденцию к увеличению в этой группе, но незначительно, возможно, в связи с небольшим размером группы. Среди больных с вирусной РНК в сыворотке крови медианная вирусная нагрузка была более чем вдвое выше: 5,4 Log10 копий/мл, у критических больных, как и у умеренно

или тяжелобольных, – 2,6 Log10 копий/мл. При сравнении пациентов, умерших от инфекции с выжившими, разница была существенна: 6,2 Log10 против 3,9 Log10 копий/мл. Потребуется дальнейшие исследования для понимания прогностической значимости РНК-немии, а также того, может ли это быть использовано для начала раннего профилактического лечения тех, кто подвержены особо высокому риску прогрессирующего заболевания и смерти.

Проведена апробация двух разработанных наборов реагентов для обнаружения РНК *SARS-CoV-2* по фрагменту гена *ORF1ab* в формате цифровой ПЦР и ПЦР в реальном времени в носоглоточных мазках больных COVID-19 и бессимптомных носителей (1328 образцов). Разработанные наборы реагентов обеспечивали 100%-ную чувствительность и предел детекции в 10^3 копий на 1 мл для ПЦР РВ, и не менее 200 копий на 1 мл вирусной РНК при проведении цифрового ПЦР (фирма Bio Rad: 625 копий на 1 мл). Определение концентрации РНК *SARS-CoV-2* у пациентов с различным клиническим течением заболевания показало, что количество РНК может резко снижаться в первые дни заболевания [8].

Перспективным в диагностике НКВИ является метод изотермической реакции амплификации, которая проходит при постоянной температуре, быстрее ПЦР, может проводиться прямо там, где берут образец – у постели больного и в приемном покое больницы, в аэропорту. Чувствительность одного теста – 1000 копий на 1 мл, специфичность – 99%. Выделение РНК занимает 15 минут, а 20–25 минут – амплификация и детекция по методике ОТ-LAMP. Другой портативный экспресс-тест: от 100 копий на 1 мл, 30 минут (5–10 минут – выделение, 20–30 минут – амплификация). Температура реакции 66 °C, можно совместить обратную транскрипцию и амплификацию, а также возможна детекция ОНП. Мобильная лаборатория – два чемодана: выделения и амплификация с детекцией. Средняя концентрация вируса у больных оценивается как 10^4 – 10^5 копий на 1 мл. Измерение митохондриальной ДНК (мтДНК) в крови пациентов с НКВИ может помочь выяснить, кому из заразившихся грозит более тяжелое течение болезни [9], так как по ее уровню можно сделать выводы о повреждении тканей.

Обследовали 97 заразившихся с НКВИ. В первый день пребывания в больнице у них измерили уровень мтДНК, причем зависимости от возраста, пола или состояния здоровья не обнаружилось. В среднем уровень мтДНК был примерно в десять раз выше у пациентов, у которых возникла дисфункция легких, и которые затем скончались. При повышенном уровне мтДНК вероятность оказаться на аппарате ИВЛ была в шесть раз больше, попасть в отделение интенсивной терапии – в три раза, а умереть – в два раза. Анализ на уровень мтДНК довольно прост, а его результаты можно получить уже через час.

Дважды негативный ПЦР-тест означает только то, что вируса нет в носоглотке, но не более того. Если мы хотим эффективно бороться с лонг-ковидом и отличать его от постковидного синдрома, нужны ПЦР-тест системы для определения РНК *SARS-CoV-2* в кале, моче, слюне, мокроте, спинномозговой жидкости, в желчи, слезной жидкости, вагинальном секрете, сперме и в биоптатах тканей.

Постковидный синдром – это клиническая ситуация, когда иммунная система все-таки справилась с коронавирусом и в организме вируса больше нет, но есть масса

нанесенных им повреждений во многих органах и системах. Лонг-ковид – это персистенция *SARS-CoV-2* в организме человека, то есть иммунная система не смогла полностью уничтожить коронавирус, и вирусная инфекция перешла в хроническую форму. Это не означает, что нужно проводить тотальный скрининг на наличие НКВИ по всем образцам: каждого пациента с лонг-ковидом нужно обследовать прицельно, на основании превалирования тех или иных жалоб и симптомов. Необходимы разработка и развитие новых амплификационных подходов в диагностике НКВИ. Выдвинута гипотеза, что коронавирус находится во внеклеточных пузырьках (экзосомах), а затем выходит наружу [10].

Международная группа ученых дала предположительное объяснение феномену повторного заражения COVID-19. По их гипотезе, коронавирус способен «прятаться» от иммунной системы в пузырьках, содержащихся в межклеточной жидкости, и «выходить наружу» после того, как организм справился с болезнью. В пользу такого предположения говорят положительные результаты ПЦР-теста у людей, которые за несколько дней до этого показали два отрицательных результата, и шансы заразиться вновь были минимальны. Гипотетически теория может оказаться верна, но для ее подтверждения нужны дополнительные эксперименты, считают эксперты. Согласно рекомендациям ВОЗ пациента после перенесенного COVID-19 можно выписать из больницы после двух последовательных отрицательных результатов ПЦР. Анализы нужно проводить с разницей во времени не меньше суток. Но у некоторых людей ПЦР-тест оказывается положительным спустя 4–17 дней после выписки (регламент ВОЗ). При этом их повторное заражение маловероятно, так как они должны были соблюдать строгий карантин две недели.

Международный коллектив ученых из Египта, Саудовской Аравии и России нашел потенциальное объяснение такому феномену. Их заинтересовали данные исследований, показывающих наличие вируса в тканях легких некоторых пациентов, хотя ПЦР-тесты на COVID-19 у них были уже отрицательные. Ученые предположили, что *SARS-Cov-2* может скрываться в экзосомах – микроскопических внеклеточных пузырьках диаметром 30–100 нм (существует несколько групп по размерам). Роль экзосом в организме еще полностью не изучена, хотя установлено участие в межклеточной коммуникации, секреции белков и смягчении иммунного ответа. Многие вирусы проникают в эти пузырьки в процессе распространения внутри хозяина. Что касается *SARS-Cov-2*, гистологический анализ образцов тканей умерших пациентов показал, что он может проникать в пузырьки межклеточной жидкости инфицированных клеток, причем были обнаружены целые массивы вирусных частиц. Основным местом, откуда вирус распространяется на другие ткани, по-видимому, являются легкие. Хотя в крови вирусную РНК обнаруживают нечасто, размер патогена позволяет заразить сначала кровеносные сосуды, затем сами ткани, а далее вирус распространяется по всем органам. Эти выводы свидетельствуют о том, что существует возможность использования *SARS-Cov-2* экзосомального клеточного транспорта в качестве способа распространения, и это служит потенциальным средством для реактивации вируса. Возможно, вирус способствует смерти клеток и тем самым образованию внеклеточных пузырьков.

Однако клетки могут погибнуть и естественным путем, без всякого участия *SARS-Cov-2*. Чтобы вирус начал действовать, ему нужно связаться с рецептором на поверхности клеток, так как в экзосоме он находится под одной или двумя мембранами, что затрудняет воздействие, и выходит, когда экзосома лопается. Однако не совсем понятно, как происходит указанный процесс, а главное – почему лопается сразу много экзосом.

Однонуклеотидные полиморфизмы, предрасположенность и устойчивость к НКВИ

Широкомасштабные исследования проводятся в мире по поиску генетических полиморфизмов предрасположенности и устойчивости к инфекционным заболеваниям. В одной из недавно проведенных работ расшифровали геномы более 2,2 тысячи больных британцев, которые попали в реанимационные отделения британских больниц с диагнозом COVID-19 [11], и сопоставили наборы мутаций в геномах. В результате выделили в ДНК около 15 ранее неизвестных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), особенно сильно влияющих на вероятность гибели или попадания пациента в реанимацию, которые находились в пяти генах – *IFNAR2*, *TYK2*, *OAS1*, *DPP9* и *CCR2*. Все эти гены управляют двумя взаимосвязанными физиологическими процессами – выработкой белков-интерферонов и ферментов, которые отвечают за борьбу с вирусами, а также воспалительными реакциями в легких. В первую группу исследователи включили гены *IFNAR2* и *OAS1*, которые управляют производством противовирусных белков. Во второй были гены *DPP9*, *TYK2* и *CCR2*, которые управляют поведением моноцитов – одного из самых распространенных типов иммунных клеток. Расчеты показали, что вероятность тяжелых форм НКВИ можно уменьшить, если искусственным образом повысить активность *IFNAR2* и подавить *TYK2*. Препараты для этого уже разработали для лечения других болезней.

За последние полгода ученые выделили несколько факторов, которые могут повлиять на повышенный риск заражения и гибель от НКВИ. В частности, НКВИ очень тяжело переносят пожилые люди, диабетики, люди с врожденными болезнями сердца и сосудов или с лишним весом, а также носители мутации в гене *APOE*, которая связана с болезнью Альцгеймера. Как известно, большинство европейцев, азиатов и коренных американцев получили от неандертальцев значительное количество генов – от 1,8 до 2,6% ДНК, часть аллельных форм которых может предопределять легкое течение определенных заболеваний, а другая – тяжелое. Палеогенетики выделили несколько вариаций в ДНК у людей с частыми осложнениями от НКВИ и обнаружили полиморфизм, связанный с геном *SLC6A0* и соседними участками третьей хромосомы человека, который наши предки, предположительно, унаследовали от неандертальцев.

Определен потенциальный механизм, по которому у многих пациентов появляются самые серьезные осложнения. Компания Genomic Project изучила образцы ДНК пациентов с НКВИ почти 200 отделений интенсивной терапии в Великобритании. Исследователи сравнили эти образцы с образцами здоровых людей и обнаружили гены, связанные с риском тяжелого течения НКВИ. Были выявлены, как и в представленных выше работах, отличия в гене *TYK2*. Коронавирус может провоцировать обширную иммунную реакцию, которая мешает борьбе организма с инфекцией и по-

ражает дыхательную систему человека. Другие генетические отличия наблюдались в генах *IFNAR2* и *DPP9* и предполагают, что они являются причиной дефицита интерферона в организме больных коронавирусом. Коронавирусы (кроме *SARS-Cov-2* и *MERS*) проникают в организм человека путем связывания с ферментом дипептидилпептидазой DPP-4, располагающейся на поверхности соответствующих клеток, к которым не относятся клетки сосудистой и легочной систем. *SARS-Cov-2* проникает в клетки на поверхности кровеносных сосудов, легких, дыхательных путей, а также кишечника в результате связывания с ангиотензинпревращающим ферментом ACE-2. Было также известно, что неандертальская версия гена *DPP4* позволяет вирусу коронавируса, вызывавшему ближневосточный респираторный синдром (MERS), проще проникать в человеческие клетки, и ученые решили проанализировать влияние этого фермента на НКВИ. Изучив данные 7885 пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, обнаружили, что неандертальская версия *DPP4* выявлялась у них чаще, чем у контрольной группы. При этом, если у пациента имелась одна копия *DPP4*, риск осложнений удваивался. Если же обе копии были неандертальскими, то этот показатель возрастал в четыре раза (портал *bioRxiv*, декабрь 2020 года). Носители версии другого гена, унаследованного от неандертальцев, имеют более низкий риск госпитализации и смерти от НКВИ. Ген, известный как *OAS1*, был включен в геном человека после того, как наши предки повязались с ныне вымершим родственником человека около 60 тысяч лет назад. Ген *OAS1* контролирует одноименный белок, который участвует в реакции организма на вирусы. Неандертальская версия гена обеспечивает повышенную защиту от коронавируса.

Исследование показало существование двух вариантов ОНП гена *OAS1* в позиции rs10774671. Наиболее распространенной формой является вариант А, но предковая версия неандертальцев получила название G. Предковый вариант (rs10774671-G) является основным аллелем в африканских популяциях и закрепился в геномах неандертальцев и денисовцев. Разница между двумя вариантами гена заключается в том, что А приводит к образованию множества различных типов (или изоформ) белка *OAS1* в разных количествах, тогда как тип G приводит к большому количеству одной специфической изоформы белка *OAS1*, называемой p46, которая длиннее других и обладает более высокой противовирусной активностью, чем другие типы *OAS1*. Данные показывают, что когда люди имеют высокий уровень p46 версии *OAS1*, у них менее одной трети риска заразиться, чем у людей с низким уровнем, всего 9% риска госпитализации и 5% риска развития очень тяжелого заболевания. Обнаружили перекрывающийся ген в геномах больных НКВИ, который, возможно, способствовал его пандемическому потенциалу. В публикации на *eLife* международная группа исследователей объявила об открытии в вирусе гена, который ранее не наблюдался. Имея всего около 15 генов в вирусе, перекрывающийся ген (ранее обнаруженном коронавирусе панголинов), названный *ORF3d*, потенциально может кодировать белок, который длиннее, чем ожидалось. *ORF3d* вызывает сильный ответ антител у пациентов с диагнозом COVID-19, а белок нового гена вырабатывается во время инфицирования человека. Перекрывающиеся гены могут быть многофункциональными, при этом вирусы развиваются, чтобы создать систему сжатия биологических данных, где одна ну-

клеотидная буква (A, U, G или C) может вносить вклад в два или даже три разных гена. Перекрывающиеся гены трудно обнаружить, а большинство биоинформационных программ не предназначены для их поиска, несмотря на то что они распространены в вирусах.

Продемонстрирована связь между кишечной микробиотой и тем, как протекает НКВИ у госпитализированных пациентов. Возможно, микробиом играет роль в затяжном течении болезни: состав микробиоты кишечника обладает уникальными чертами по сравнению с микробиомом здоровых людей и больных гриппом. Изучили микробиоту кишечника 100 человек, которые были госпитализированы по поводу коронавирусной инфекции, а для сравнения они использовали образцы стула 78 здоровых человек [12]. У пациентов с COVID-19 оказалось больше бактерий *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques* и *Bacteroides dorei*. Ранее было известно, что они связаны с нарушением работы иммунной системы и воспалительными болезнями кишечника, но меньше бактерий, которые играют роль в регулировании работы иммунной системы, – *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectal*. Малое количество двух из них, *F. prausnitzii* и *B. bifidum*, в новом исследовании было связано с риском тяжелого течения инфекции. Причем чем больше изменений в микробиоме было у пациентов с НКВИ, тем более высокие концентрации медиаторов воспаления (цитокинов и др.) обнаруживали в крови. Известно, что, когда организм в ответ на инфекцию вырабатывает чрезмерное количество цитокинов, развивается цитокиновый шторм, который приводит к повреждению многих органов и шоку.

За небольшой группой пациентов наблюдали в течение месяца после их выздоровления от COVID-19 и показали, что перечисленные особенности микробиома сохранялись. Указанные изменения микробиоты могут играть роль в сохранении симптомов болезни в течение месяцев – развитии лонг-ковида. Выводы предварительны, и их недостаточно, чтобы делать заключения о том, что изменения кишечного микробиома – причина тяжелого течения НКВИ и лонг-ковида. Они указывают, что изменения микробиома могут оказаться не причиной нарушений со стороны иммунитета, а их следствием. В то же время есть вероятность, что данные о влиянии НКВИ на микробиом могут стать важной ОМИКСной информацией и указать на пути терапии заболевания [13]. Перенесенный НКВИ может привести к нарушению работы кишечника и затяжному восстановлению после заболевания.

Проникнув в организм, вирус убивает часть клеток, замедляя процесс всасывания полезных веществ, необходимых для поддержания работы органов. Больше всех страдают те, кто ошибочно лечит COVID-19 антибиотиками, так как затрудняют восстановление всего организма после заражения корона-вирусом. В целом работа пищеварительной системы после перенесенного заболевания налаживается медленнее, чем обоняние или режим сна. Могут быть аллергические реакции. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, такие как рвота, тошнота и диарея, часто встречаются при тяжелом течении заболевания. Среди 10 тысяч пациентов, болевших коронавирусом, распространенность этих симптомов составила от 10,0 до 17,6% случаев. На их возникновение могут влиять размножение вируса в самом кишечнике и изменение состава и функций микрофлоры в результате гипоксии, вызванной COVID-19.

Список литературы / References

- Davies N.G., Klepac P., Liu Y. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*. 2020. 26. 8. P. 1205–1211.
- Zeng W., Wang X., Li J. et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2020. 16. 138. 11. P. 1196–1199. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906.
- Confi P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020. 34. 2. P. 338–343. DOI: 10.23812/Editorial-Conf-3.
- Barnkob M.B., Pottergard A., Stovring H. et al. Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O. *Blood Adv*. 2020. 4. 20. P. 4990–4993.
- Von Bartheld Ch.S., Hagen M.M., Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem. Neurosci*. 11. 19. P. 2944–2961.
- Magleby R., Westblade L., Trzebucki A., et al. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 30 June 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa851.
- Донников А.Е., Шубина Е.С. Опыт организации ПЦР-скрининга на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Медицинский оппонент. 2020. 2. 10. С. 13–18. Donnikov A.E., Shubina E.S. Experience in organizing PCR screening for the new coronavirus infection COVID-19. *Medical opponent*. 2020.2.10, pp. 13–18.
- Терновой В.А., Лутовский Р.Ю., Пономарева Е.П. и др. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в носоглоточных мазках больных COVID-19 и бессимптомных носителей методами цифровой ПЦР и ПЦР в реальном времени. Клиническая лабораторная диагностика. 2020. 65. 12. С. 785–793.
- Ternovoi V.A., Lutkovsky R. Yu., Ponomareva E. P. et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal swabs of patients with COVID-19 and asymptomatic carriers by digital PCR and real-time PCR. *Clinical laboratory diagnostics*. 2020. 65. 12. P. 785–793.
- Scozzi D., Cano M., Ma L. et al. Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19. *JCI Insight*. Jan. 14, 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.143299.
- Shomuradova A.S., Vagida M.S., Shevtikov S. A. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertoire of human T cell receptors. *Immunity*. 2020. 15. 53. 6. P. 1245–1257. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.
- Pairo-Castineira E., Clohisey S. Et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2020. 591. 7848. P. 92–98.
- Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G. Ch-Y et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021. P. 1–9. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- Шербо С.Н., Шербо Д.С. Персонализированная медицина. Том 1. Биологические основы. М. РВАН. 2016. 224 с. Shcherbo S.N., Shcherbo D.S. *Personalized medicine. Volume 1. Biological foundations*. M. RUFF. 2016. 224 p.

Статья поступила / Received 23.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 26.04.2021
Принята в печать / Accepted 26.04.2021

Сведения об авторах

Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО¹
Д.С. Шербо, к.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹
Тищенко Андрей Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФНМО медицинского института²
Савина Марина Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹
Туркина Татьяна Ивановна, д.б.н., проф., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Шербо Сергей Николаевич. E-mail: indvsm@mail.ru

About authors

Shcherbo Sergey N., Dr Bio Sci, prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹
Scherbo Dmitry S., PhD Bio Sci, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹
Tishchenko Andrey L., MD, DSc, prof., head of Dept of Skin and Venereal Diseases with course of cosmetology at Medical Institute²
Savina Marina I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹
Turkina Tatiana I., Dr Bio Sci, prof., prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia
²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Shcherbo Sergey N. E-mail: indvsm@mail.ru

Для цитирования: Шербо С.Н., Шербо Д.С., Тищенко А.Л., Савина М.И., Туркина Т.И. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. III. Новая коронавирусная инфекция. Медицинский алфавит. 2021; (13): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-7-12>

For citation: Scherbo S.N., Shcherbo D.S., Tishchenko A.L., Savina M.I., Turkina T.I. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. III. COVID 19. *Medical alphabet*. 2021; (13): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-7-12>



Ключевые характеристики тестов для определения антител к SARS-CoV-2

В. С. Берестовская, Т. В. Вавилова, А. В. Губанова, Н. Ю. Черныш

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

РЕЗЮМЕ

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года признала пандемией вспышку заболевания COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) и распространение нового коронавируса (SARS-CoV-2), вызвавшего это заболевание, пандемией. Вирус SARS-CoV-2 стимулирует выработку антигенспецифических антител, для которых разработаны коммерческие тесты. Особенно остро вопрос определения антител к SARS-CoV-2 обозначился в связи с началом массовой вакцинации населения. В связи с тем, что прочтение результата зависит от формата теста, необходимо понимание, каким образом антигенная мишень, состав иммуноглобулинов и способ выражения результата влияют на его интерпретацию. При анализе литературы установлено, что при COVID-19 антитела к нуклеокапсидному антигену SARS-CoV-2 могут обнаруживаться несколько раньше, чем антитела к спайковому антигену, вируснейтрализующие антитела направлены к рецептор-связывающему домену (RBD), сероконверсия иммуноглобулинов M и G начинается одновременно, а тесты на суммарные антитела потенциально более чувствительны за счет возможности улавливать антитела при различных особенностях иммунного ответа. Также отмечается проблема несопоставимости количественных результатов, полученных на разных системах. Эти факторы необходимо учитывать при выборе теста для выявления антител к SARS-CoV-2, которые позволяют адекватно решить конкретную клинико-эпидемиологическую задачу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, серологическое тестирование, антигенные мишени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key features of tests for detection of SARS-CoV-2 antibodies

V. S. Berestovskaya, T. V. Vavilova, A. V. Gubanova, N. Yu. Chernysh

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

On March 11, 2020, the World Health Organization recognized the outbreak of the disease COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) and the spread of the new coronavirus (SARS-CoV-2), which caused this disease, as a pandemic. The SARS-CoV-2 virus stimulates the production of antigen-specific antibodies for which commercial tests have been developed. The issue of diagnosing antibodies to SARS-CoV-2 became especially acute together with the beginning of mass vaccination of the population. Due to the fact that the reading of the result depends on the test format, it is necessary to understand how the antigenic target, the composition of the immunoglobulins and the way of expressing the result affect its interpretation. When analyzing the literature, it was found that with COVID-19, antibodies to the nucleocapsid antigen of SARS-CoV-2 can be detected somewhat earlier than antibodies to the spike antigen; virus-neutralizing antibodies are directed to the receptor-binding domain, seroconversion of immunoglobulins M and G begins simultaneously, and tests for total antibodies are potentially more sensitive due to the ability to capture antibodies with various features of the immune response. The problem of incomparability of quantitative results obtained on different systems is also noted. These factors must be taken into account when choosing a test for detecting antibodies to SARS-CoV-2, which will adequately solve a specific clinical and epidemiological problem.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, serology testing, antigenic targets.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Продолжающаяся пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, приводит к драматическим медицинским, социальным и экономическим последствиям во всем мире. Несмотря на множество стратегий общественного здравоохранения, включая изоляцию, социальное дистанцирование, широкое использование масок и гигиену рук, эпидемиологическая ситуация в мире остается напряженной. На апрель 2021 года число заболевших во всем мире составило более 140 млн человек (по данным сайта www.worldometers.info/coronavirus), в России зарегистрировано более 4,7 млн подтвержденных случаев COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (по данным сайта stopkoronavirus.rf).

Вирус SARS-CoV-2 является новым патогеном, и представления об иммунном ответе на эту инфекцию еще продолжают формироваться. Накопленная за год пандемии информация, противоречащая первым гипотезам или, наоборот, дополняющая их, нуждается в постоянном обобщении, позволяющем поддерживать актуальность накопленных зна-

ний и их адекватное применение на практике. В связи с тем, что результаты серологического тестирования во многом будут зависеть от формата теста, данная работа посвящена систематизации имеющихся данных о тест-системах для определения антител к новому коронавирусу.

Серологическое тестирование

Серологическое тестирование – метод исследования, при котором в крови обнаруживается не сам возбудитель заболевания, а реакция иммунной системы на встречу с ним. Наличие антител позволяет говорить о контакте человека с возбудителем (антигеном), который вызвал активизацию иммунного ответа.

Основные цели определения антител к SARS-CoV-2

1. *Диагностика острой инфекции.* Обнаружение антител, вырабатываемых в организме человека в ответ на заражение вирусом SARS-CoV-2, является одним из критериев подтвержденного случая COVID-19. Определение имму-

ноглобулинов к *SARS-CoV-2* рекомендуется использовать только как дополнительный (факультативный) метод при невозможности исследования мазков методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или отрицательном результате МАНК. Допускается сбор парных образцов и повторное тестирование сыворотки через несколько дней при неясных результатах первого исследования. Выявление сероконверсии или динамика титра антител в парных сыворотках позволяют предположить характер инфекции: острая и (или) недавно перенесенная. Положительный результат исследования в первой пробе и отсутствие нарастания титра во втором образце могут быть связаны с перенесенной инфекцией, не имеющей отношения к текущему заболеванию [1, 2].

2. *Установление факта перенесенной ранее инфекции.* Антитела синтезируются при разном течении COVID-19, в том числе при бессимптомной форме, и появляются после вакцинации. Массовые обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета имеют решающее значение для уточнения рекомендаций по определению случаев заболевания COVID-19, характеристики ключевых эпидемиологических параметров новой коронавирусной инфекции, понимания особенностей ее реального распространения, включая популяционную летальность, и оценки поствакцинального иммунитета на фоне широкомасштабной вакцинации населения [1, 3].

Всемирная организация здравоохранения обращает особое внимание на то, что необходимо осмотрительно подходить к проведению тестов на определение уровня антител и не применять их в качестве самостоятельного средства диагностики острой инфекции или при отслеживании контактов [2].

Антигенные мишени антител к *SARS-CoV-2*

Почти у всех иммунокомпетентных людей после контакта с *SARS-CoV-2* развивается антигенспецифический иммунный ответ. Среди четырех структурных белков *SARS-CoV-2* основными иммуногенами являются S (спайковый или антиген шипа) и N (нуклеокапсидный) белки. Оба являются мишенями для серодиагностики COVID-19, а большинство коммерческих тестов для обнаружения антител к *SARS-CoV-2* разработаны на основе S и (или) N антигена.

1. *Нуклеокапсидный (N) антиген.* Является самым распространенным вирусным фосфопротеином, синтезируемым и выделяемым при инфицировании новым коронавирусом. Он участвует в репликации вирусного генома, сборке вирусных частиц и играет важную роль в синтезе вирусной РНК. N-антиген обладает сильной иммуногенностью в раннем периоде заболевания [4].
2. *Спайковый (S) антиген.* Представляет собой крупный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц (S1 и S2), образующих протеиновый тример на мембране вируса. S1-субъединица формирует головку S-белка, и в ее C-концевой области располагается рецептор-связывающий домен, а в S2 субъединице – пептид слияния, к которому прилегают трансмембранный и цитоплазматический домены [4].
3. *Рецептор-связывающий домен (receptor binding domain, RBD).* RBD используется вирусом для проникновения в клетки хозяина путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 на клетке чело-

века. Обнаружение антител против S-белка, а особенно выявление антител к RBD антигену, дает информацию об эффективном гуморальном ответе. Большинство вируснейтрализующих антител направлены против RBD *SARS-CoV-2*, а обнаружение иммуноглобулинов против RBD при COVID-19 имеет высокую корреляцию со способностью плазмы нейтрализовать вирус [5]. В образцах крови пациентов с подтвержденным случаем COVID-19, собранных в период от 35 дней до 6 месяцев после появления симптомов, в 98,6% проб были обнаружены антитела к RBD *SARS-CoV-2*. Эти пробы показали положительное согласование результатов тестов с реакцией вируснейтрализации в 92,3% случаев. Примечательно, что образцы, отрицательные по антителам к RBD *SARS-CoV-2*, не обладали способностью нейтрализовать вирус [6]. В исследовании T.J. Ripberger и соавт. из 5882 проб был выявлен только один образец, в котором присутствовали антитела к RBD *SARS-CoV-2*, но при этом отсутствовали нейтрализующие антитела к новому коронавирусу [7].

Иммуноглобулины к S-антигену и RBD синтезируются в ответ на перенесенную инфекцию, а также могут возникать в ответ на введение вакцины «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») [8].

Влияние антигенной мишени на динамику антител к *SARS-CoV-2*

1. *Антитела к N антигену SARS-CoV-2 обнаруживаются раньше, чем антитела к S-антигену SARS-CoV-2.*

Показано, что чувствительность тестов, базирующихся на антителах к N-антигену (51%), выше по сравнению с возможностью обнаружения антител к S-антигену (43%) в раннем периоде сероконверсии (до 14-го дня от появления симптомов) COVID-19. Также авторы предположили, что у иммунокомпрометированных пациентов вероятность обнаружения антител к N-белку может быть выше, чем возможность получить положительные результаты на анти-S-тестах [9]. В работе J. Van Elslande и соавт. проводилось сравнение времени появления положительного результата на антитела при COVID-19 в период до 3 недель от момента появления симптомов заболевания. Было установлено, что иммуноглобулины к N-антигену становятся доступными для выявления в среднем на 2 дня раньше, чем иммуноглобулины к S-белку [10]. Аналогичная закономерность была установлена у пациентов с SARS в 2003 году, когда было обнаружено, что сероконверсия иммуноглобулинов к N-белкам наступала раньше, чем выявлялись антитела к S-белку [11].

Вне зависимости от антигенной мишени чувствительность тестов на антитела к *SARS-CoV-2* достигает максимальных значений к 15–21-му дню появления симптомов заболевания. В крупных исследованиях частота сероконверсии колеблется от 91 до 99% [14, 15].

Динамика антител при *SARS-CoV-2* имеет сложную нелинейную кинетику, отражающую выраженную гетерогенность уровня антител в популяции и множество факторов, влияющих на формирование иммунного ответа [7, 16].

2. *Антитела к S-антигену SARS-CoV-2 могут циркулировать более длительное время, чем антитела к N-антигену SARS-CoV-2.*

Таблица 1
Процент положительного согласования для тестов, определяющих антитела к SARS-CoV-2 [19]

Название теста	Период после появления симптомов, дни	Период после положительной ПЦР, дни	PPA*(95% ДИ)
Иммуноглобулины М			
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., Alinity	≤ 7		40,74% (28,7; 54,0)
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT	≤ 7		42,59% (30,3; 55,8)
Access SARS-CoV-2 IgM, Beckman Coulter, Inc.	≤ 7		54,5% (34,7; 73,1)
VIDAS SARS-CoV-2 IgM, bioMérieux SA	≤ 7		36,8% (19,1; 59,0)
LIAISON SARS-CoV-2 IgM Assay, DiaSorin Inc.		≤ 7	64,4% (54,6; 73,0)
Иммуноглобулины G			
SARS-CoV-2 IgG assay, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity	3–7		25,0% (3,19; 65,09)
AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II, Abbott Laboratories Inc., Alinity	≤ 7		49,3% (38,3; 60,4)
Access SARS-CoV-2 IgG, Beckman Coulter, Inc.		≤ 7	75,8% (59,0; 87,2)
Access SARS-CoV-2 IgG II, Beckman Coulter, Inc.	≤ 7		81,8 (52,3; 94,9)
VIDAS SARS-CoV-2 IgG, bioMérieux SA	≤ 7		36,8 (19,1; 59,0)
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin Inc.		≤ 5	25,0 (14,6; 39,4)
Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN US Inc.		< 5	21,7 (16,9; 27,3)
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (COV2G), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.		0–6	56,0 (45,2; 66,4)
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.		0–7	50,9 (45,6; 56,0)
Суммарные иммуноглобулины			
Atellica IM SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0–6		60,7% (49,7; 70,8)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2, Roche Diagnostics	0–6		60,2% (52,3; 67,8)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Roche Diagnostics	0–7		90,6% (74,9; 98,0)
VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.	≤ 8		80,0% (56,3; 94,3)

Примечание: PPA (positive percent agreement) – процент положительного согласования. PPA рассчитывается как процент положительных результатов оцениваемого и референтного метода, при которых результат оцениваемого метода является положительным. При сравнении результатов двух тестов, например ПЦР PHK SARS-CoV-2 и антител к SARS-CoV-2, использование PPA является более корректным, чем чувствительность метода.

Оценка долговечности титров циркулирующих антител проводилась в группе пациентов с подтвержденными случаями COVID-19. Исследуемая когорта была составлена из пациентов с бессимптомным, легким, умеренным и тяжелым течением COVID-19, наблюдение продолжалось с 6-го по 240-й день после появления симптомов заболевания. Титры анти-S антител к SARS-CoV-2 были относительно стабильны от 20-го до 240-го дня, период их полувыведения составил 140 дней (95% ДИ: 89–325), в то время как кинетика иммуноглобулинов к N-антигену SARS-CoV-2 в течение 8 месяцев обнаружила более короткий период полувыведения – 68 дней (95% ДИ: 50–106). Для титров антител к RBD SARS-CoV-2 расчетный период полувыведения был получен как 83 дня (95% ДИ: 62–126). Процент пациентов, сохраняющих серопозитивность от 6 до 8 месяцев (> 178 дней после появления симптомов заболевания) по антителам к S-антигену был 90%, по антителам к RBD – 88%. При этом реакция вирус-нейтрализации в те же сроки была положительна в 90% образцов. Таким образом, вируснейтрализующая способность согласуется с положительными результатами тестов на наличие антител к S-антигену и RBD [16].

Эти данные подтверждаются результатами, полученными Т. J. Rippeger и соавт. в исследовании ортогонального формата, включавшем независимые тесты к N-антигену, к S-антигену и тест вируснейтрализации. Было показано, что антитела к N-антигену чаще становятся неопределяемыми к 5–7-му месяцу, и это более характерно для легкого течения COVID-19. Способность к вируснейтрализации и положительный титр антител к S-антигену и RBD сохраняется не менее 5–7 месяцев, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [7].

Классы антител к SARS-CoV-2

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 гуморальный иммунный ответ включает продукцию антител, включая иммуноглобулины А (IgA), иммуноглобулины М (IgM) и иммуноглобулины G (IgG).

1. Сероконверсия иммуноглобулинов М и G против SARS-CoV 2 происходит одновременно. Клиническое значение IgA при SARS-CoV-2 установлено недостаточно. Предположение о IgM, как раннем маркере инфицирования, не оправдалось. Во множестве исследований было показано, что особенностью иммунологического ответа на новую коронавирусную инфекцию является небольшой временной промежуток между появлением антител IgM и IgG, а иногда и одновременное их формирование [1, 12, 17, 18].

При анализе инструкций к тестам для определения антител к SARS-CoV-2, размещенных в открытом доступе, также не обнаруживаются преимущества IgM на первой неделе появления симптомов COVID-19 по сравнению с тестами, определяющими IgG и суммарные иммуноглобулины (табл. 1) [19].

Метаанализ Cochrane на основе 54 исследований, в которых использовались разные форматы тестов, подтвердил, что на 1-й неделе появления симптомов COVID-19 чувствительность тестов, определяющих IgM, составила 23% (95% ДИ: 15–34), что ниже, чем аналогичная характеристика для IgG 30% (95% ДИ: 22–39) и тестов, содержащих IgM и IgG 30% (95% ДИ: 21–41) [12]. Сероконверсия для всех классов иммуноглобулинов наступает в течение 1–3 недель после заражения [13, 17].

Иммуноглобулины IgM элиминируются быстрее, чем IgG [14]. В работе К. Li и соавт. на когорте из 1850 госпита-

лизированных пациентов с COVID-19 показано, что уровень общего IgM был относительно низким в 1-ю неделю, постепенно увеличивался к 5-й неделе, после чего следовало непрерывное снижение до исходного уровня в течение 12 недель (предел наблюдения). Уровень общего IgG был выше, чем IgM в течение 1-й недели и непрерывно увеличивался до 5-й недели, сохранял плато до 7-й недели, а затем постепенно снижался с 8-й недели, но все еще был значительно повышен в конце 12-й недели [20]. Наблюдаемая стойкость антител может варьироваться в зависимости от метода анализа, а некоторые исследования показали, что примерно у 5–10% пациентов IgG после перенесенной инфекции не обнаруживаются [14, 15]. Динамика антител у отдельных пациентов индивидуальна, и описаны случаи, когда у пациентов с COVID-19 иммунный ответ реализовался только с участием IgM без синтеза IgG [14]. При COVID-19 вероятность положительного результата IgM ниже, чем положительного результата IgG, но IgM могут сохраняться длительное время без активной болезни [20]. ВОЗ отмечает, что в текущих условиях не выявлено преимуществ определения IgM, по сравнению с другими форматами тестов [2], и рекомендует использовать в практическом здравоохранении IgG и суммарные антитела к SARS-CoV-2 [2, 3].

2. *Суммарные антитела к SARS-CoV-2.* В ряде исследований показана более высокая вероятность получения положительного результата у пациентов с подтвержденным COVID-19 при использовании суммарных антител к SARS-CoV-2. Вероятно, что объяснение этого может лежать в гетерогенности кинетики уровня разных классов антител к SARS-CoV-2. В работе С. Ю. Комбаровской и соавт. показано, что уровень IgM к N-антигену резко увеличивается к 3-й неделе заболевания и снижается к 8-й неделе, в то время как незначительный уровень IgG к N-антигену обнаруживается на 1-й неделе и сохраняется до 8 недель. Для антител к RBD отмечена обратная зависимость: плавный рост до невысоких концентраций IgM и резкое увеличение с поддержанием высокого уровня IgG до конца периода наблюдения [13]. Суммарный формат серологических тестов позволяет выявить наличие

антител у большинства пациентов вне зависимости от особенностей их иммунологического ответа. Таким образом, тесты, определяющие как IgM, так и IgG, выглядят более чувствительными, чем тесты для отдельных иммуноглобулинов [21].

Суммарные антитела широко используются в серологической диагностике вирусных инфекций. Определение антител к вирусу гепатита С, антител к ВИЧ, антител к сое-антигену вируса гепатита В проводится в формате тестов с суммарными антителами. Такой же формат тестов используется при оценке поствакцинального иммунного ответа к гепатиту А и гепатиту В. В серологической диагностике COVID-19 суммарные антитела рекомендованы как референтная (верифицирующая) система [1].

Формат результата исследования антител к SARS-CoV-2

Разработанные до настоящего времени методы ИФА и ИХЛ позволяют получать качественные, полуколичественные и количественные результаты. Формат теста определяется производителем и указывается в инструкции к тесту.

1. *Неколичественные тесты.* Неколичественные тесты предполагают результат в формате «отрицательный» или «положительный». Пороговое значение, которое может выражаться как отношение индекса/коэффициент, предназначено для интерпретации результата пациента как положительный или отрицательный в качественных тестах. Данные из инструкций к тестам для определения антител к SARS-CoV-2, размещенных в открытом доступе, демонстрируют разницу в выражении порогового значения для неколичественных тестов (табл. 2).

2. *Количественные тесты.* Количественные тесты характеризуются наличием шкалы измеряемых значений с определяемым нулем и выражением содержания аналита в единице объема. Количественные тесты позволяют надежно определить прирост или снижение титра антител. При этом отмечается значительная разница для тестов с количественным выражением результата как в интервале

Таблица 2
Способы выражения результата для тестов, определяющих антитела к SARS-CoV-2 [19]

Название теста	Диапазон измерений	Пороговое значение для положительного результата
Elecsys Anti-SARS-CoV-2, Roche Diagnostics		≥ 1,00 COI
VITROS Immunodiagnostic Products Anti-SARS-CoV-2 Total Reagent Pack, Ortho Clinical Diagnostics, Inc.		≥ 1,00 S/C
SARS-CoV-2 IgG assay, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity		≥ 1,40 Index (S/C)
Access SARS-CoV-2 IgG, Beckman Coulter, Inc.		≥ 1,00 S/CO
VIDAS SARS-CoV-2 IgG, bioMérieux SA		≥ 1,00 Index
AdviseDx SARS-CoV-2 IgM, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity		≥ 1,00 Index (S/C)
Access SARS-CoV-2 IgM, Beckman Coulter, Inc.		≥ 1,00 S/CO
VIDAS SARS-CoV-2 IgM, bioMérieux SA		≥ 1,00 Index
LIAISON SARS-CoV-2 IgM Assay, DiaSorin Inc.		≥ 1,10 Index
Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN US Inc.		≥ 1,10 Ratio
Atellica IM SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,05–10,00 Index	≥ 1,00 Index
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (COV2G), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,50–20,00 Index	≥ 1,00 Index
Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG), Siemens Healthcare Diagnostics Inc.	0,50–150,00 Index	≥ 1,00 Index
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Roche Diagnostics	0,40–250,00 U/mL	≥ 0,80 U/mL
AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II, Abbott Laboratories Inc., ARCHITECT, Alinity	22,0–25 000,00 AU/mL	≥ 50,00 AU/mL
Access SARS-CoV-2 IgG II, Beckman Coulter, Inc.	2,00–450,00 AU/mL	≥ 10,00 AU/mL
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG, DiaSorin Inc.	До 400,00 AU/mL	≥ 15,00 AU/mL

измерения, так и в пороговом значении для установления положительного результата (табл. 2). На текущий момент гетерогенность тестов для определения антител к *SARS-CoV-2* позволяет сравнивать результаты на разных системах только как положительные или отрицательные.

3. Стандартизация тестов для определения антител к *SARS-CoV-2*. Для своевременной оценки вакцин и методов лечения необходимы надежные исследования. Целью международной стандартизации серологических методов является гармонизация подходов к измерению антител к *SARS-CoV-2*. Это улучшит понимание эпидемиологии пандемии и поствакцинального иммунитета, а также обеспечит возможность сопоставления результатов из разных источников. В конце 2020 года ВОЗ объявила о создании первого международного стандарта ВОЗ для иммуноглобулинов к *SARS-CoV-2* (код NIBSC 20/136) Референсная панель стандарта NIBSC 20/136 содержит антитела ко всем антигенным мишеням и классам иммуноглобулинов к *SARS-CoV-2* [22].

Часть международных производителей провели стандартизацию своих тестов по отношению к первому международному стандарту ВОЗ, что обеспечивает прослеживаемость результата. Однако абсолютное количество иммуноглобулинов к *SARS-CoV-2* зависит от используемого теста.

Серологическая диагностика новой коронавирусной инфекции используется для того, чтобы подтвердить заболевание COVID-19 у отдельного человека. Также эти тесты могут определить долю лиц, ранее инфицированных *SARS-CoV-2* или выработавших антитела после вакцинации. Уровень популяционного иммунитета в значительной мере влияет на разработку мероприятий по контролю и реагированию на пандемию COVID-19, необходимость поддержания строгих ограничительных мер на государственном и международном уровнях. После года пандемии COVID-19 имеется достаточное число исследований, установивших ключевые особенности иммунного ответа на вирус *SARS-CoV-2* с учетом антигенных мишеней и форматов тестов. Сегодня стратегия серологического тестирования в общей популяции должна формироваться с учетом клинической задачи и достоверной информации для интерпретации результатов используемых тестов.

Список литературы / References

1. «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». 10-я версия, 08.02.2021. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D0%80%D0%85%D0%BC%D0%85%D0%BD%D0%88%D0%8B%D0%8C%D0%8D%D0%8E%D0%90%D0%92%D0%93%D0%94%D0%95%D0%96%D0%97%D0%98%D0%99%D0%A1.pdf>, Дата обращения 10.04.2021.
2. Диагностическое тестирование для определения вируса SARS-CoV-2. Временные рекомендации ВОЗ от 11.09. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334254/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-rus.pdf>, Дата обращения 10.04.2021. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance, 11 September 2020.

3. Всемирная организация здравоохранения. Протокол популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования инфекции COVID-19 у человека. Версия: 2.0 от 26.05.2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020-2-rus.pdf>, Дата обращения 10.04.2021.
- WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. 26 May 2020.
4. Li D., Li J. Immunologic testing for SARS-CoV-2 infection from the antigen perspective. J Clin Microbiol. 2020; Dec 14; <https://doi.org/10.1128/JCM.02160-20>.
5. Suthar MS, Zimmerman MG, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med. 2020; Jun 23; 1 (3): 100040.
6. Resman Rus K., Korva M., et al. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. Journal of Clinical Virology (IF 2.777). 2021; Apr 10; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104820>.
7. Ripberger T.J., Uhrlaub J.L., et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. Immunity. 2020; Nov 17;53(5):925–933.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.004>.
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КО-ВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. <https://rosdravnadzor.gov.ru/upload/files/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB%D1%8B%D1%82%D0%88%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%D0%9B%D0%A1.pdf>
- Instructions for the medical use of the drug Gam-COVID-Vak. Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.
9. Burbelo PD, Riedo FX, et al., 2020. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. J Infect Dis. 2020; <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa273>.
10. Van Elslande J., Bram D., et al. Antibody response against SARS-CoV-2 spike protein and nucleoprotein evaluated by four automated immunoassays and three ELISAs. Clin Microbiol Infect. 2020; 26: 1557. e1–1557.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.038>.
11. Woo PC, Lau SK, et al. Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. J Clin Microbiol. 2005; 43: 3054–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3054-3058.2005>.
12. Deeks J., Dinnes J., et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020; Jun 25; 6 (6): CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>.
13. Комбарова С.Ю., Аleshkin A.B. и соавт. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19. <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/67>, Дата обращения 10.04.2021.
- Kombarova S. Yu., Aleshkin A. V., et al. The dynamics of antibodies to other antigens of the coronavirus SARS-CoV-2 in patients with confirmed Covid-19 infection. <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/67>.
14. Petersen L.R., Sami S., et al. Lack of antibodies to SARS-CoV-2 in a large cohort of previously infected persons. Clin Infect Dis. 2020; Nov 4; ciaa1685. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1685>.
15. Kaufman H.W., Chen Zh., et al. Insights from Patterns of SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Serology Test Results from a National Clinical Laboratory, United States, March–July 2020. Popul Health Manag. 2021; Feb; 24 (S1): S35–S42. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0256>.
16. Dan J.M., Mateus J., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. Science. 2021; Feb 5; 371 (6529): eabf4063. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>.
17. Qu J., Wu Ch., et al. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020; Nov 19; 71 (16): 2255–2258. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>.
18. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323 (22): 2249–2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
19. In Vitro Diagnostics EUAs – Serology and Other Adaptive Immune Response Tests for SARS-CoV-2. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas-serology-and-other-adaptive-immune-response-tests-sars-cov-2#stf1>, Дата обращения 10.04.2021.
20. Li K., Huang B., et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. Nat Commun. 2020; Nov 27; 11 (1): 6044. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943>.
21. Колупаев В.Е., Тарасенко О.А. Критерии выбора серологических тестов в лабораторной диагностике COVID-19. Вестник Росздравнадзора. 2020, № 6, с. 53–61. <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-5-1-73-78>.
- Kolupaev V.E., Tarasenko O.A. Selection criteria for serological tests in laboratory diagnostics of COVID-19. Vestnik Roszdravnadzora. 2020; 6: 53–61. <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-5-1-73-78>.
22. WHO/BS. 2020. 2403. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BIS-2020.2403>, Дата обращения 10.04.2021.

Статья поступила / Received 19.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 23.04.2021

Сведения об авторах

Берестовская Виктория Станиславовна, К.М.Н., доцент.
ORCID: 0000-0001-5916-8076

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0001-8537-3639

Губанова Александра Валерьевна, клинический ординатор.

ORCID: 0000-0001-7222-081X

Черныш Наталья Юрьевна, К.М.Н., доцент. ORCID: 0000-0002-3800-2680

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

Автор для переписки: Берестовская Виктория Станиславовна.
E-mail: viksta@inbox.ru

About authors

Berestovskaya Victoria S., PhD Med, associate prof. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Vavilova Tatiana V., DM Sci, prof. ORCID: 0000-0001-8537-3639

Gubanova Alexandra V., clinical intern. ORCID: 0000-0001-7222-081X

Chernysh Natalia Y., PhD Med, associate prof. ORCID: 0000-0002-3800-2680

National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Berestovskaya Victoria S. E-mail: viksta@inbox.ru

Для цитирования: Берестовская В.С., Вавилова Т.В., Губанова А.В., Черныш Н.Ю. Ключевые характеристики тестов для определения антител к SARS-CoV2. Медицинский алфавит. 2021; (13): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-13-17>

For citation: Berestovskaya V.S., Vavilova T.V., Gubanova A.V., Chernysh N. Yu. Key features of tests for detection of SARS-CoV2 antibodies. Medical alphabet. 2021; (13): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-13-17>

Место серологических тест-систем для выявления антител к SARS-CoV-2 в экстренной кардиохирургии

О. В. Петрова^{1,2}, Д. К. Твердохлебова¹, Д. М. Никулина², Д. Г. Тарасов^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

РЕЗЮМЕ

Статья раскрывает необходимость проведения комплексной лабораторной оценки тестирования на антитела к SARS-CoV-2. В работе обращается внимание на возможность получения ложноположительных результатов при серологическом исследовании, вызванных присутствием в сыворотке крови человека антител, перекрестно реагирующих с белками SARS-CoV-2. Сделан вывод о том, что для уменьшения доли ложноположительных результатов исследования необходимо использовать подтверждающие тесты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, тест-системы, иммунохроматография, иммунохемилюминесценция, антитела.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Place of serological test-systems for the detection of antibodies to SARS-CoV-2 in emergency cardiac surgery

O. V. Petrova, D. K. Tverdokhlebova, D. M. Nikulina, D. G. Tarasov

¹Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The article reveals the need for a comprehensive laboratory assessment of testing for antibodies to SARS-CoV-2. In progress it is focused on the possible product of laboratory testing studies of false-positive results caused by the presence of human serum antibodies in that cross reacting with SARS-CoV-2 proteins. It is concluded that in order to reduce the proportion of false positive results of the study require the use of confirmatory test.

KEY WORDS: new coronavirus infection, test systems, immunochromatography, immunochemiluminescence, antibodies.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Острый коронарный синдром (ОКС) – жизнеугрожающее состояние, которое характеризуется тромбозом коронарных артерий, в результате чего происходит повреждение кардиомиоцитов [1].

Основным методом лечения данной патологии является чрезкожная коронарная реваскуляризация (ЧКР) с имплантацией стентов, раннее проведение которой (в первые 12 часов от появления первых симптомов заболевания) позволяет снизить частоту развития неблагоприятных исходов [1].

Пациенты с ОКС поступают в лечебные учреждения в экстренном порядке и без предварительного обследования. В связи со сложной эпидемиологической обстановкой, вызванной массовым распространением вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2; коронавирус типа 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром), поступление этих пациентов в лечебное учреждение является фактором риска развития инфекционного заболевания у персонала лечебного учреждения и пациентов, находящихся на лечении. Поэтому для снижения риска развития новой коронавирусной инфекции (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) необходима ее своевременная и точная диагностика.

Диагностика COVID-19 осуществляется на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования [1, 2, 3].

Клинические признаки инфекции многочисленны и вариабельны. Так, показано, что лихорадка может наблю-

даться в 75 %, слабость – в 50 %, кашель – в 48 %, одышка – в 52 %, нарушение обоняния – в 68 %, энтерит – в 15 %, рвота – в 10 %, миалгия – в 40 %, артралгия – в 30 % случаев. В то же время в литературе имеются данные о малосимптомной и бессимптомной манифестации инфекции [2].

Инструментальные методы исследования (компьютерная томография органов грудной клетки) у пациентов с пневмонией позволяют выявить типичные изменения – уплотнения легочной ткани округлой формы по типу «матового стекла» с различной локализацией. В то же время COVID-19 может протекать без поражения легких [3].

Для лабораторной диагностики COVID-19 используются молекулярно-генетические и серологические методы исследования.

Молекулярно-генетические методы исследования позволяют выделить РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носо-, ротоглотки с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). РНК вируса в мазках носо-, ротоглотки обнаруживается в первые дни появления клинических симптомов COVID-19 и до 9–10-го дня болезни, с пиком количества копий РНК на 4-е сутки заболевания [4].

Серологические методы исследования, основанные на взаимодействии антигена и антитела, позволяют выявлять специфические антитела (АТ) к SARS-CoV-2 [4]. В 2020 году на отечественном рынке было представлено более 100 тест-систем для выявления АТ к SARS-CoV-2 с разными диагностическими характеристиками.

Цель исследования: изучить значение серологических тест-систем для выявления АТ к *SARS-CoV-2* в экстренной кардиохирургии.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань). С июля 2020 года по декабрь 2020 года поступило 495 пациентов с ОКС (225 мужчин, 270 женщин), из них 260 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), 235 пациентов с нестабильной стенокардией. Возраст пациентов варьировал от 40 до 88 лет, в среднем составил $61,68 \pm 2,40$ года.

При поступлении в приемное отделение стационара у каждого пациента был собран эпидемиологический анамнез; каждому были выполнены термометрия, оксиметрия, электрокардиография; у каждого больного произведено взятие биологического материала для ПЦР-исследования на COVID-19 и выявления АТ к *SARS-CoV-2*. Всем пациентам выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

ПЦР исследования на COVID-19 проводились в лаборатории Роспотребнадзора АО.

Для обнаружения АТ к *SARS-CoV-2* у пациентов с ОКС использовали две тест-системы. Обе зарегистрированы

на территории Российской Федерации, в качестве антигена в них использован нуклеокапсидный белок *SARS-CoV-2*.

Первая тест-система (Core Technology, Китай), основанная на иммунохроматографическом анализе (ИХА), позволяла выявлять в крови IgM и IgG к *SARS-CoV-2*. Упаковка состояла из 25 кассет, каждая кассета заключена в индивидуальную упаковку. Определение IgM и IgG производили одновременно на одной диагностической кассете. Биологическим материалом являлась капиллярная кровь. Оценка результатов исследования проводилась визуально через 10 минут после внесения биологического материала и буфера.

Вторая тест-система, использующая иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) на автоматическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics, Германия), позволяла выявлять суммарные АТ к *SARS-CoV-2*. Биологическим материалом являлась сыворотка крови, для получения которой требовалась предварительная пробоподготовка – центрифугирование в течение 10 минут при 1500 об./мин. Оценка результатов исследования на АТ осуществлялась качественно: отрицательный или положительный результат.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты ПЦР-исследования на COVID-19, выявления АТ к *SARS-CoV-2* и примерный объем выявленных изменений легких на КТ представлены в таблице.

Таблица

Результаты ПЦР-исследования на COVID-19, выявление антител к *SARS-CoV-2* и КТ легких у пациентов с ОКС

Пациент	ПЦР-исследования на COVID-19	АТ к <i>SARS-CoV-2</i>			КТ легких, степень поражения легких
		ИХА		ИХЛА	
		Ig M	Ig G	Суммарные АТ	
1	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
2	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
3	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
4	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
5	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
6	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
7	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
8	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
9	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
10	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
11	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
12	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
13	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
14	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
15	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
16	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
17	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
18	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
19	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
20	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
21	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
22	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1-2
23	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2

24	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-1
25	Отрицательный	Положительный	Положительный	Положительный	КТ-2
26	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
27	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
28	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
29	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
30	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
31	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
32	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
33	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
34	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
35	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
36	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют
37	Отрицательный	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отсутствуют

При поступлении в стационар у пациентов с ОКС клинических признаков острого респираторного заболевания не выявлено, тяжесть состояния пациентов была обусловлена клиникой ОКС.

В приемном отделении был проведен ИХА, который позволил выявить у 37 пациентов (22 женщины, 15 мужчин) из 495 Ig M и Ig G к *SARS-CoV-2*, что составило 7,47 % случаев от общего количества больных (см. табл.).

Для минимизации доли ложноположительных результатов мы использовали описанный в литературе алгоритм двухэтапного тестирования [4]: для подтверждения наличия АТ у пациентов с ОКС использовали вторую тест-систему, основанную на ИХЛА. Результаты ИХЛА показали наличие суммарных АТ у 25 пациентов из 37 (см. табл.).

Всем пациентам с ОКС была проведена КТ. У 25 пациентов с ОКС были выявлены изменения в легких: у 10 (40 %) пациентов степень поражения легких составила КТ-1–2, у 8 (32 %) – КТ-2, у 7 (28 %) – КТ-2 (см. табл.). Обращает внимание на себя тот факт, что наличие суммарных АТ в крови коррелировало с поражением легких.

Пациентам была выполнена коронарография, на которой выявлено многососудистое поражение коронарных сосудов, с последующей ЧКР и имплантацией стентов.

Пациенты с положительными результатами на АТ к *SARS-CoV-2* после проведения ЧКР были переведены в «красную зону» до получения результатов ПЦР-исследования, которые были получены через 12–24 часа с момента взятия биологического материала, и у всех пациентов (495) результаты ПЦР были отрицательными.

На основании результатов лабораторного и инструментального обследования больных с ОКС необходимо было определить тактику ведения пациентов. В нашем случае отрицательные результаты ПЦР на COVID-19 стали причиной возникших трудностей в интерпретации результатов серологических исследований и определении тактики ведения пациентов. Учитывая корреляцию между наличием

АТ и поражением легких, 25 пациентам был поставлен диагноз «COVID-19». Пациенты для дальнейшего лечения были переведены в COVID-госпиталь.

У 12 пациентов без поражения легких результат исследования на АТ к *SARS-CoV-2* методом ИХА был оценен как ложноположительный. Повторные ПЦР-исследования на *SARS-CoV-2* были также отрицательными. Пациенты для дальнейшего лечения были переведены в кардиохирургическое отделение, в котором находились в среднем $3,50 \pm 0,86$ дня, и были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Серологические методы исследования (ИХА, ИХЛА) позволяют выявить отдельные (IgA, Ig G, IgM или IgG/IgM) или суммарные АТ к *SARS-CoV-2*. Согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению Covid-19, версия 10», исследование АТ к *SARS-CoV-2* рекомендуется проводить: в качестве дополнительного метода диагностики острой инфекции или при невозможности исследования мазков с помощью МАНК, в том числе при госпитализации в стационар по поводу соматической патологии; для выявления лиц с бессимптомной формой инфекции; для установления факта перенесенной ранее инфекции при обследовании групп риска и проведении массового обследования населения для оценки уровня популяционного иммунитета [5].

Результаты исследования, в том числе результаты выявления АТ к *SARS-CoV-2*, могут повлиять на тактику ведения пациентов. Поэтому при интерпретации результатов серологических исследований следует учитывать вероятность получения ложноположительных результатов. Ложноположительные результаты при определении АТ возможны в случае перекрестной реакции АТ в тесте на *SARS-CoV-2* с АТ к коронавирусам, которые присутствовали в популяции до возникновения COVID-19. Вероятность получения ложноположительного результата связана со специфичностью теста: чем она выше, тем меньше вероятность ложного результата [6]. Также причинами ложноположительных

результатов для любых серологических тестов могут быть заболевания соединительной ткани, эндокринной системы, герпес, новообразования, инфекции верхних дыхательных путей, иммунные антитела системы ABO [7, 8, 9, 10].

Проведенное нами исследование показывает, что для минимизации ложноположительных результатов необходимо использование подтверждающих тестов или алгоритма двухэтапного тестирования [4, 11]. В качестве подтверждающего теста мы использовали набор для определения суммарных АТ с помощью ИХЛА. На сегодняшний день показано преимущество определения суммарных АТ к SARS-CoV-2. Тестирование именно в формате суммарных АТ или IgG к SARS-CoV-2 рекомендуется проводить еженедельно всем медработникам до положительного результата, также при использовании алгоритма последовательного тестирования пациентов тест с возможностью выявления всех классов АТ определен в качестве референтной (верифицирующей) системы. Это связано с тем, что при COVID-19, в отличие от других инфекций, IgM и IgG обнаруживаются в крови практически одновременно, появление их наблюдается в среднем на 8–10-й день от начала появления первых симптомов заболевания [11]. Таким образом, для повышения информационной значимости серологических тест-систем необходимо использовать две тест-системы.

Список литературы / References

1. Грацианский Н. А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Доктор.ру. – 2009. – № 3. – С. 16–19.
Gratsiansky N. A. Non-ST elevation acute coronary syndrome. Doctor.ru. 2009. No. 3. P. 16–19.
2. Старшинов А. А., Кушнарева Е. А., Малкова А. М., Довгалюк И. Ф., Кудлай Д. А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020. № 2. С. 123–131. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v.19i2.2105>
Starshinov A. A., Kushnareva E. A., Malkova A. M., Dovgalyuk I. F., Kudlay D. A. New Coronavirus Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children. Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics. 2020; 19 (2): 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v.19i2.2105.

Сведения об авторах

Петрова Ольга Владимировна, к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией¹, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: students_asma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3544-2266
Твердохлебова Диана Камилевна, врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: tverdiana@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6754-6348
Никulina Дина Максимовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой биологической химии². E-mail: nikulnadina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7401-8671
Тарасов Дмитрий Георгиевич, к.м.н., гл. врач¹, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии². E-mail: students_asma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6065-2487

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань
²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Автор для переписки: Петрова Ольга Владимировна.
E-mail: students_asma@mail.ru

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Никulina Д. М., Тарасов Д. Г. Место серологических тест-систем для выявления антител к SARS-CoV2 в экстренной кардиохирургии. Медицинский алфавит. 2021; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-18-21>

3. Веселова Т. Н., Козлов С. Г., Нозадзе Д. Н. Диагностика новой коронавирусной инфекции с помощью компьютерной томографии легких у пациентов с отрицательным результатом лабораторной диагностики. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020. № 10 (3). С. 8–14.
Veselova T. N., Kozlov S. G., Demchenkova A. Yu., Nozadze D. N. Chest computed tomography in diagnosis of a new coronavirus infection in a patient with a negative result of laboratory testing. REJR 2020; 10 (3): 8–14. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-8-14.
4. Макарова М. А. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Астма и аллергия. 2020. № 2. С. 2–7.
Makarova M. A. Laboratory diagnosis of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. Asthma and allergies. 2020. No. 2. P. 2–7.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 (дата обращения 08.02.2021). www.rosminzdrav.ru.
Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 19), v. 10 (date of access 01.10.2020). www.rosminzdrav.ru. Interim guidelines.
6. Колупаев В. Е., Тарасенко О. А. Критерии выбора серологических тестов в лабораторной диагностике COVID-19. Вестник Росздравнадзора. 2020. № 6. С. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.33576/2070-7940-2020-5-1-73-78>
Kolupaev V. E., Tarasenko O. A. Selection criteria for serological tests Laboratory diagnosis COVID-19. Roszdravnadzor Bulletin. 2020. No. 6. P. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.33576/2070-7940-2020-5-1-73-78>
7. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Мurygina О. И., Никulina Д. М. Оценка качества иммунохимических исследований с помощью сигмометрии. Медицинский алфавит. 2020. Т. 1. № 5 (419). С. 28–29. DOI: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5\(419\)-28-29](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-28-29)
Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Murygina O. I., Nikulina D. M. Assessment of quality of markers of myocardial damage using sigmometry. Medical alphabet. 2020. V. 1. No. 5 (419). P. 28–29. DOI: [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5\(419\)-28-29](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-5(419)-28-29)
8. Петрова О. В., Егорова Т. Г., Мurygina О. И., Вавилова Т. В. Новые возможности диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении у кардиохирургических больных. Медицинский алфавит. 2013. Т. 3. № 16. С. 41–44.
Petrova O. V., Egorova T. G., Murygina O. I., Vavilova T. V. Diagnostics of the heparin-induced thrombocytopenia at cardiosurgical patients. Medical alphabet. 2013. V. 3. No. 16. P. 41–44.
9. Кчибеков Э. А., Никulina Д. М., Журнаджянц В. А. Комплексная программа прогнозирования осложненных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Астраханский медицинский журнал. 2011. № 2. С. 182–184.
Kchibekov A. A., Nikulina D. M., Zurnadzhants V. A. The complex program of forecasting of complications of sharp inflammatory disease of organs of a belly cavity. Astrakhan Medical Journal. 2011. No. 2. P. 182–184.
10. Дабшайте К. А., Абрамович Н. Н., Абрамович А. В., Никulina Д. М. Разработка биохимического способа дифференциальной диагностики мозговых ком. Молодежная научно-практическая конференция «Инновационное предпринимательство». 2015. С. 49–50.
Dabshaite K. A., Abramovich N. N., Abramovich A. V., Nikulina D. M. Development of a biochemical method for the differential diagnosis of cerebral lumps. Youth scientific and practical conference 'Innovative Entrepreneurship'. 2015. P. 49–50.

Статья поступила / Received 14.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 23.04.2021

About authors

Petrova Olga V., PhD Med, head of Clinical Diagnostic Laboratory¹, associate prof. at Dept of Cardiovascular Surgery². E-mail: students_asma@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3544-2266
Tverdokhlebova Diana K., MD of Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: tverdiana@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6754-6348
Nikulina Dina M., DM Sci, prof., head of Dept of Biological Chemistry². E-mail: nikulnadina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7401-8671
Tarasov Dmitry G., PhD Med, chief doctor¹, head of Dept of Cardiovascular Surgery². E-mail: students_asma@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6065-2487

¹Federal Centre of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

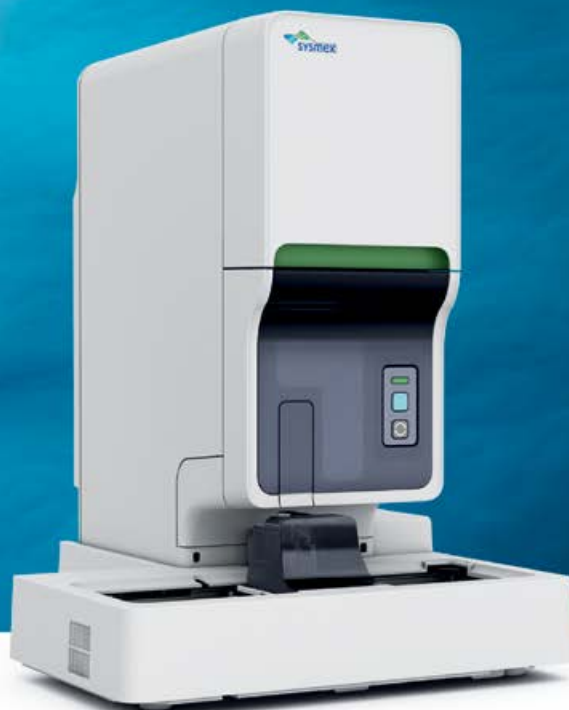
Corresponding author: Petrova Olga V. E-mail: students_asma@mail.ru

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Nikulina D. M., Tarasov D. G. Place of serological test-systems for detection of antibodies to SARS-CoV2 in emergency cardiac surgery. Medical alphabet. 2021; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-18-21>

XN-серия

Уверенность в полученных
результатах

Современная диагностика
инфекционных состояний



Параметр «ядросодержащие эритроциты» как маркер гипоксии в клиническом анализе крови у больных с коронавирусной инфекцией

О. Ю. Дорн^{1,2}, Ф. М. Орифова², Е. Г. Степанова¹

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Оценка состояния пациента с коронавирусной инфекцией является актуальной проблемой в клинической практике. Параметр «ядросодержащие эритроциты» в клиническом анализе крови можно использовать как маркер гипоксии при поражении легких, так как он объективно отражает последствия острого гипоксического стресса в организме пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, ядросодержащие эритроциты, гипоксия, поражение легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

'Nucleated red blood cells' as hypoxia marker in clinical analysis of blood in patients with coronavirus infection

O. Yu. Dorn^{1,2}, F. M. Orifova², E. G. Stepanova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Assessment of the condition of a patient with coronavirus infection is an urgent problem in clinical practice. The parameter 'nucleated erythrocytes' in a clinical blood test can be used in clinical practice as a marker of hypoxia in case of lung damage, since it objectively reflects the consequences of acute hypoxic stress in the patient's body.

KEY WORDS: coronavirus infection, nucleated erythrocytes, hypoxia, lung damage.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

11 февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов тогда же присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжают интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его диагностики, профилактики и лечения [1].

Не менее важно оценить наличие особенностей изменения параметров крови при данной инфекции, которые выявляются при рутинных общедоступных лабораторных исследованиях. В представленном материале анализируются изменения параметров клинического исследования крови у пациентов с коронавирусной инфекцией. Помимо классических показателей, представляет интерес характер изменений новых параметров периферической крови, а именно – NRBC (абсолютное и относительное количество нормобластов в периферической крови). Данный параметр периферической крови определяется на гематологических анализаторах SYSMEX серии XN.

Какие изменения можно ожидать в клеточном составе периферической крови у пациентов с коронавирусной инфекцией? Согласно проведенным ранее исследованиям, у большинства пациентов с COVID-19 наблюдается нор-

мальное число лейкоцитов, у одной трети обнаруживается лейкопения, лимфопения присутствует у 83,2% пациентов. Тромбоцитопения носит умеренный характер, но более отчетлива при тяжелом течении [1, 2]. Однако клинические проявления данной инфекции разнообразны, и, конечно, необходимо это учитывать при интерпретации полученных результатов. Так, например, лабораторными признаками цитокинового шторма будут являться лейкопения, выраженная лимфопения, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови. Лабораторные показатели прогрессирующего синдрома активации макрофагов будут характеризоваться двух-, трехфазной цитопенией [1, 2]. Использование в терапии глюкокортикостероидов приведет к повышению количества лейкоцитов и омоложению нейтрофильного ростка, что будет обусловлено воздействием лекарственных препаратов на работу костного мозга. Все эти изменения имеют неспецифический характер и будут отражать текущее клиническое состояние пациента. Однако представляют интерес параметры периферической крови, позволяющие оценить степень тяжести патологического процесса, например гипоксии.

Наиболее распространенным клиническим проявлением новой коронавирусной инфекции является интерстициальное поражение легких – воспаление перегородок альвеол и находящихся там мелких кровеносных сосудов, из-за чего нарушается нормальный газообмен, развиваются гипоксемия и гипоксия [4]. Наличие гипоксии влечет за собой ответ

Таблица
Частота и уровень NRBC в периферической крови пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией в сравнении с контрольной группой

	1 группа (n = 121)	2 группа (n = 121)	3 группа (n = 30)
SpO ₂ , %	Менее 80	80–94	95 и более
NRBC, % (выявлено в группе)	55% (n = 66)	25% (n = 31)	3% (n = 1)
NRBC (M ± m), %	0,612 ± 0,53	0,152 ± 0,08	0,1

организма, в частности меняется работа костного мозга. При гипоксии за счет повышения синтеза эритропоэтина, которое вызвано снижением в крови парциального давления кислорода, компенсаторно происходит усиление эритропоэза. Однако при коронавирусной инфекции параллельно с нарастанием гипоксии имеет место «функциональный блок» утилизации железа за счет повышенного синтеза белка гепсидина, регулируемого ИЛ-6. Следствием всего этого будет снижение эффективности эритропоэза. И он становится неэффективным, несмотря на его усиление, что можно подтвердить изменениями параметров ретикулоцитарного канала, а также выходом в периферическую кровь нормобластов. Нормобласты в периферической крови в норме не определяются. Их выход из костного мозга в периферическую кровь наблюдается при крайнем усилении эритропоэза, например после массивной кровопотери или при массивном гемолизе, а также может наблюдаться при токсическом воздействии на костный мозг и нарушении нормального эритропоэза.

Цель исследования: оценить прогностическую значимость параметра NRBC в оценке гипоксии у больных с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Исследовалась периферическая кровь двух групп пациентов по 121 человек с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией. Пациенты были разделены по степени тяжести гипоксии, критерием которой служил уровень сатурации кислорода (SpO₂). В первую группу вошли пациенты с уровнем SpO₂ меньше 80%. Во вторую – с уровнем SpO₂ от 80 до 94%. Группу контроля составили 30 человек, не имеющих коронавирусной инфекции и клинических признаков гипоксии. Исследовался параметр NRBC (в норме отсутствуют в периферической крови [3]) в рамках общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN. Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методикам.

Результаты

В первой группе пациентов (с уровнем сатурации кислорода менее 80%) нормобласты в периферической крови были обнаружены у 66 человек, что составляет 55%. Среднее значение обнаруженных нормобластов составило 0,612 ± 0,530%. Во второй группе (с уровнем сатурации от 80 до 94%) нормобласты в периферической крови обнаружены у 31 (25%) пациента, а среднее значение NRBC составило 0,152 ± 0,080%. В группе сравнения NRBC был обнаружен лишь у одного (3%) человека в значении 0,1%. Полученные результаты отражены в таблице.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что частота и уровень NRBC в периферической крови обратно пропорциональны уровню сатурации кислорода крови. Чем ниже сатурация, тем чаще обнаруживаются нормобласты и тем выше их уровень. При изучении корреляции между SpO₂ и NRBC была обнаружена тесная отрицательная корреляционная связь, но только до определенного снижения уровня сатурации кислорода. Это значение SpO₂ составляло 70%. То есть у пациентов первой группы с сатурацией кислорода менее 70% (разброс значений данного параметра по группе составлял 80–46%) не отмечалось дальнейшего увеличения ни частоты, ни уровня NRBC по сравнению с пациентами этой же группы, но с уровнем сатурации 70–80%. Данный факт, возможно, связан с ограничением компенсаторного ответа костного мозга на гипоксию и представляет интерес для дальнейшего изучения.

Таким образом, параметр NRBC, определяемый в рамках клинического исследования крови, представляет прогностическую значимость для оценки тяжести гипоксии и может быть использован в клинической практике при ведении пациентов с коронавирусной инфекцией.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.20). Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/20).
2. Olga Pozdnyakova, Nathan T. Connell, Elisabeth M. Battinelli, Jean M. Connors, Geoffrey Fell, and Annette S. Kim. Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection. J Clin Pathol 2020; XX: 1–11.
3. Воробьев А.И. и соавт. Руководство по гематологии. Том 1. Под редакцией А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 448 с. Vorobiev A.I. et al. Guide to Hematology. Volume 1. Edited by A.I. Vorobiev. 3rd ed., Rev. and add. M.: Medicine, 200. 448 p.
4. Mueller et al., Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients. Cell Reports Medicine (2020). <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2020.100144>

Статья поступила / Received 12.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Дорн Ольга Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики НГМУ¹, врач клинической лабораторной диагностики². E-mail: olga_dom@ngs.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810

Орифова Фарзона Муножотовна, врач клинической лабораторной диагностики². E-mail: orifovaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4338-4740

Степанова Елена Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kld54@ngs.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Автор для переписки: Дорн Ольга Юрьевна. E-mail: olga_dom@ngs.ru.

Для цитирования: Дорн О.Ю., Орфова Ф.М., Степанова Е.Г. Параметр «ядросодержащие эритроциты» как маркер гипоксии в клиническом анализе крови у больных с коронавирусной инфекцией. Медицинский алфавит. 2021; (13): 23–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-23-24>

About authors

Dorn Olga Yu., PhD Med, assistant at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics². E-mail: olga_dom@ngs.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810

Orifova Farzona M., doctor of clinical laboratory diagnostics². E-mail: orifovaf@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4338-4740

Stepanova Elena G., PhD Med, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: kld54@ngs.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Dorn Olga Yu.. E-mail: olga_dom@ngs.ru.

For citation: Dorn O. Yu., Orifova F. M., Stepanova E. G. 'Nucleated red blood cells' as hypoxia marker in clinical analysis of blood in patients with coronavirus infection. Medical alphabet. 2021; (13): 23–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-23-24>



Динамика гематологических показателей у пациентов с бессимптомным и легким течением инфекции COVID-19

Р. Р. Исмагилов², Ф. С. Билалов¹, Ю. А. Ахмадулина¹, М. Н. Ситдикова³, А. Ж. Гильманов¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ООО «МедиаЛаб», г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района», г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Мы изучили изменения показателей общего (клинического) анализа крови в динамике у амбулаторных пациентов с бессимптомным течением и легкой степенью тяжести COVID-19. В исследовании участвовали 67 пациентов. Было обследовано 30 мужчин и 37 женщин, их средний возраст составил 35 лет. Все опрошенные пациенты не принимали специфических противовирусных препаратов. Проводилась оценка клинических проявлений на момент опроса на 1-й и 7-й дни от дня получения положительного результата ПЦР. Показатели общего (клинического) анализа крови определяли методом проточной цитометрии в режиме CBC + 5Diff на гематологическом анализаторе Unicel® DxH 800 (Beckman Coulter, США) в динамике на 1-е и 7-е сутки наблюдения. Особенности клинических проявлений у пациентов с бессимптомным течением и легкой степенью тяжести совпадали с данными других авторов. Гематологические сдвиги в основном характеризовались изменениями количества лейкоцитов и их субпопуляций. На 7-е сутки наблюдения просматривалась значимая тенденция к нарастанию количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и тромбоцитов в пределах референсных интервалов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, гематологические показатели, гемограмма, субпопуляции лейкоцитов, тромбоциты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор выражает признательность коллегам за помощь в написании статьи и благодарность за финансовую поддержку исследования директору ООО «МедиаЛаб» Аминеву Рустаму Айратовичу.

Dynamics of hematological parameters in patients with asymptomatic and mild course of COVID-19 infection

R. R. Ismagilov², F. S. Bilalov¹, Yu. A. Ahmadullina¹, M. N. Sitdikova³, A. Zh. Gilmanov¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²MediaLab Co., Ufa, Russia

³City Clinical Hospital of Demsky District, Ufa, Russia

SUMMARY

We studied changes in the parameters of the general (clinical) blood test in dynamics in outpatient patients with an asymptomatic course and a mild degree of severity of COVID-19. The study involved 67 patients. 30 men and 37 women were examined, their average age was 35 years. All the interviewed patients did not take specific antiviral drugs. Clinical manifestations were evaluated at the time of the survey on the 1st and 7th day from the day of receiving a positive PCR result. The parameters of the general (clinical) blood test were determined by flow cytometry in the CBC + 5Diff mode on a Unicel® DxH 800 hematological analyzer (Beckman Coulter, USA) in dynamics on the 1st and 7th days of observation. The features of clinical manifestations in patients with an asymptomatic course and mild severity coincided with the data of other authors. Hematological changes were mainly characterized by changes in the number of white blood cells and their subpopulations. On the 7th day of observation, there was a significant tendency to increase the number of white blood cells, lymphocytes, eosinophils, neutrophils and platelets within the reference intervals.

KEY WORDS: COVID-19, hematological parameters, hemograms, white blood cell subpopulations, platelets.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

The author expresses his gratitude to colleagues for their help in writing the article and gratitude for the financial support of the study to director of MediaLab Co., Rustam A. Aminov.

Введение

Продолжается глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Среди наиболее тяжелых осложнений заболевания – острый респираторный дистресс-синдром, угрожающий жизни пациента. Быстрое распространение COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с необходимостью быстрой диагностики и оказания медицинской помощи больным [1]. Диагностика COVID-19 непростая, поскольку клинические признаки болезни неспецифичны и сильно варьируют, а у некоторых

пациентов симптомы практически отсутствуют. На сегодняшний день «золотым методом» диагностики COVID-19 остается полимеразная цепная реакция (ПЦР), выявляющая фрагменты рибонуклеиновой кислоты (РНК) возбудителя. Однако ПЦР имеет ряд ограничений: как по чувствительности (при низкой вирусной нагрузке и некорректном взятии материала возможны ложноотрицательные результаты), так и в связи с невозможностью судить о тяжести заболевания и его прогрессировании либо завершении (отмечались случаи положительного теста у пациента

Таблица 1
Клинические проявления инфекции COVID-19 у амбулаторных пациентов в разные сроки заболевания

№	Параметр	1-е сутки наблюдения	7-е сутки наблюдения
1.	Температура выше 38 °С	56 (83%)	0
2.	Головная боль	45 (67%)	0
3.	Одышка	4 (2,7%)	0
4.	Потеря обоняния (гипосмия или аносмия)	40 (60%)	2 (1,3%)
5.	Потеря вкуса (дисгевзия)	10 (15%)	4 (2,7%)
6.	Кашель	32 (48%)	8 (5,%)
7.	Боли в мышцах	22 (33%)	0
8.	Боли в области сердца	13 (19%)	0
9.	Диарея	20 (30%)	0
10.	Слабость	6 (4%)	0
11.	Тошнота и рвота	0	0

Примечание: указано количество пациентов с данным клиническим симптомом, в скобках – процент от общего числа обследованных.

после полного клинического выздоровления [2, 3, 4]). В связи с этим имеется потребность в легкодоступных тестах, которые могли бы помочь в оценке тяжести состояния больных COVID-19. Среди таких тестов в первую очередь можно отметить общий (клинический) анализ крови, упомянутый во «Временных методических рекомендациях Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19» [1].

Существуют данные об изменениях в гемограмме, в основном касающиеся содержания лейкоцитов и их субпопуляций [1, 5], у пациентов, поступающих в стационар с диагнозом COVID-19. Однако неизвестно, могут ли использоваться эти сдвиги для оценки тяжести заболевания и его прогноза. Недостаточно сведений о динамических изменениях показателей общего (клинического) анализа крови в группах пациентов с различной степенью тяжести COVID-19.

Целью настоящей работы было изучение изменений показателей общего (клинического) анализа крови в динамике у амбулаторных пациентов с бессимптомным течением и легкой степенью тяжести COVID-19, поскольку такие больные составляют более 80 % всех инфицированных [1].

Методы

В исследовании участвовали 67 пациентов с установленным диагнозом «COVID-19 легкой степени тяжести» либо с бессимптомным течением [1]. Основными причинами обращения пациентов были повышение температуры (59 человек), а также необходимость получения справки после возвращения из зарубежной поездки (8 человек). Исследования проводились в динамике на 1-й и 7-й дни от дня получения положительного результата ПЦР. Все пациенты находились на амбулаторном лечении и обращались за лабораторным обследованием в медицинские организации самостоятельно. После

получения положительного результата ПЦР дальнейшее общение с пациентами проходило по телефону. В ходе разговора проводилось анкетирование по субъективным и объективным показателям состояния, а также предлагалось сдать кровь на общий анализ на следующий день после обращения (1-е сутки) и через семь дней (7-е сутки).

Образцы крови, собранные в пробирки Vacuette® 2,6 мл с антикоагулянтом K₂ EDTA, исследовались на гематологическом анализаторе Unicel® DxH 800 (Beckman Coulter, США) в течение 2 часов после отбора проб. Определялись 23 параметра общего (клинического) анализа крови методом проточной цитометрии в режиме CBC + 5Diff. Применялись методы вариационной статистики с использованием программы MedCalc (версия 19.6.4); для оценки значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона, поскольку он не имеет ограничений в распределении. Двусторонние значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Было обследовано 30 мужчин и 37 женщин, их средний возраст составил 35 лет (от 20 до 60 лет). Все опрошенные пациенты не принимали специфических противовирусных препаратов. На момент опроса у 56 (83,6 %) пациентов наблюдалось повышение температуры до 38 °С в течение первых суток, 45 (67,2 %) жаловались на головную боль, 40 (59,7 %) – на отсутствие или частичную потерю обоняния, 32 (47,8 %) – на сухой кашель. 22 (32,8 %) пациента испытывали боли в мышцах, 13 (19,4 %) человек отмечали боли в грудной клетке, столько же – боли в области сердца, у 20 (29,9 %) были симптомы диареи (табл. 1). В анамнезе на сопутствующую патологию (гипертоническую болезнь) указали 2 (1,3 %) человека; сахарный диабет, онкозаболевания, болезни почек и печени не отмечались. 32 (47,8 %) пациента смогли вспомнить предположительное время контакта с потенциально зараженным человеком. В среднем первые симптомы болезни появлялись на 3–4-е сутки с момента контакта (минимум через сутки, максимум через 13 дней).

Полученные в ходе исследований показатели общего (клинического) анализа крови представлены в таблице 2.

Результаты общего (клинического) анализа крови у большинства пациентов укладывались в принятые в лаборатории референсные интервалы (табл. 3).

Абсолютное количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов у больных достоверно имело тенденцию к повышению на 7-й день наблюдения ($p < 0,050$; рис. 1–4). Относительное количество нейтрофилов и эозинофилов имело тенденцию к повышению на 7-й день по отношению к 1-му дню, оставаясь в референтных интервалах ($p < 0,050$; рис. 5–6). Относительное количество моноцитов было достоверно ниже на 7-й день ($p < 0,050$; рис. 7); наблюдалась также тенденция к возрастанию количества тромбоцитов в динамике на 7-й день наблюдения и также в пределах референсных интервалов (рис. 8; $p < 0,001$).

Таблица 2
Гематологические показатели пациентов с COVID-19

№	Показатель	На 1-е сутки			На 7-е сутки			p*
		Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
1.	WBC × 10 ⁹ /L	4,40	4,90	6,10	5,10	6,30	7,70	0,0002
2.	NE × 10 ⁹ /L	1,80	2,60	3,20	2,60	3,25	4,20	0,0022
3.	NE, %	40,50	52,90	60,90	48,50	55,6	58,80	0,0427
4.	LY × 10 ⁹ /L	1,20	1,75	2,10	1,60	1,850	2,50	0,0012
5.	LY, %	27,60	34,50	46,20	29,60	32,50	35,70	0,1243
6.	MO × 10 ⁹ /L	0,40	0,60	0,70	0,40	0,50	0,70	0,5230
7.	MO, %	8,80	10,60	12,90	7,20	8,90	9,70	0,0020
8.	EO × 10 ⁹ /L	0,00	0,10	0,10	0,10	0,10	0,20	0,0001
9.	EO, %	0,70	1,40	2,80	1,10	2,00	2,80	0,0196
10.	BA × 10 ⁹ /L	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,10	0,4648
11.	BA, %	0,50	0,70	0,90	0,50	0,80	1,20	0,4470
12.	RBC × 10 ¹² /L	4,60	4,90	5,20	4,60	4,80	5,20	0,6362
13.	HGB, g/L	131	136	154	122	134	150	0,0974
14.	RDW_SD, fL	40,70	41,60	42,90	39,80	42,00	42,90	0,2260
15.	RDW, %	12,90	13,50	14,60	12,90	13,50	14,40	0,2472
16.	MCH, pg	26,90	28,90	30,30	26,20	28,50	29,80	0,4100
17.	MCHC, L	326	332	335	323	330	334	0,3474
18.	MCV, fL	82,40	87,10	89,80	83,60	86,70	90,50	0,6612
19.	PLT × 10 ⁹ /L	220	247	287	263	290	377	< 0,0001
20.	MPV, fL	8,00	8,50	9,10	8,10	8,40	9,10	0,1442
21.	HCT, L/L	0,391	0,417	0,451	0,377	0,413	0,454	0,7007
22.	NRBC, %	0,10	0,10	0,30	0,10	0,10	0,30	0,7826
23.	NRBC × 10 ⁹ /L	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,9217

Примечание: * – критерий Уилкоксона.

Таблица 3
Соответствие референсным интервалам гематологических показателей у пациентов с COVID-19

№	Показатель*	Количество пациентов со значениями					
		Ниже референсных интервалов на 1-е / 7-е сутки		В пределах референсных интервалов на 1-е / 7-е сутки		Выше референсных интервалов на 1-е / 7-е сутки	
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
1.	WBC × 10 ⁹ /L	7 / 4	10,4 / 6	60 / 58	89,5 / 86,6	0 / 5	0,0 / 7,5
2.	NE × 10 ⁹ /L	15 / 4	22,3 / 6	52 / 63	77,6 / 94,0	0 / 0	0 / 0
3.	NE, %	25 / 0	37,3 / 0	40 / 67	59,7 / 100	2 / 0	3 / 0
4.	LY × 10 ⁹ /L	3 / 2	4,5 / 3	64 / 62	95,5 / 92,5	0 / 3	0,0 / 4,5
5.	LY, %	2 / 0	3 / 0	43 / 60	64,2 / 89,6	22 / 7	32,8 / 10,4
6.	MO × 10 ⁹ /L	0 / 1	0 / 1,5	67 / 66	100 / 98,5	0 / 0	0 / 0
7.	MO, %	2 / 3	3 / 4,5	42 / 64	62,7 / 95,5	13 / 0	19,4 / 0,0
8.	EO × 10 ⁹ /L	0 / 0	0 / 0	67 / 67	100 / 100	0 / 0	0 / 0
9.	EO, %	9 / 7	13,4 / 10,4	58 / 60	86,6 / 89,6	0 / 0	0 / 0
10.	BA × 10 ⁹ /L	0 / 0	0 / 0	67 / 65	100 / 97,0	0 / 2	0 / 3
11.	BA, %	0 / 2	0 / 3	59 / 60	88,0 / 89,6	8 / 5	11,9 / 7,5
12.	RBC × 10 ¹² /L	2 / 5	3 / 7,5	62 / 59	92,5 / 88,0	3 / 3	4,5 / 4,5
13.	HGB, g/L	13 / 17	19,4 / 25,4	51 / 50	76,1 / 74,6	3 / 0	4,5 / 0,0
14.	RDW_SD, fL	0 / 0	0 / 0	61 / 61	91,1 / 91,1	6 / 6	8,9 / 8,9
15.	RDW, %	0 / 0	0 / 0	56 / 56	83,6 / 83,6	11 / 11	16,4 / 16,4
16+.	MCH, pg	10 / 7	14,9 / 10,4	57 / 60	85,1 / 89,6	0 / 0	0 / 0
17.	MCHC, L	17 / 22	25,3 / 32,8	50 / 45	74,6 / 67,1	0 / 0	0 / 0
18.	MCV, fL	13 / 5	19,4 / 7,5	54 / 62	80,6 / 92,5	0 / 0	0 / 0
19.	PLT × 10 ⁹ /L	0 / 0	0 / 0	64 / 54	95,5 / 80,6	3 / 13	4,5 / 19,4
20.	MPV, fL	4 / 4	6 / 6	63 / 63	94,0 / 94,0	0 / 0	0 / 0
21.	HCT, L/L	11 / 5	16,4 / 7,5	53 / 49	79,1 / 73,1	3 / 13	4,5 / 19,4
22.	NRBC, %	0 / 0	0 / 0	50 / 51	74,6 / 76,1	17 / 16	25,4 / 23,9

Примечание: * – представлены общепринятые аббревиатуры гематологических показателей.

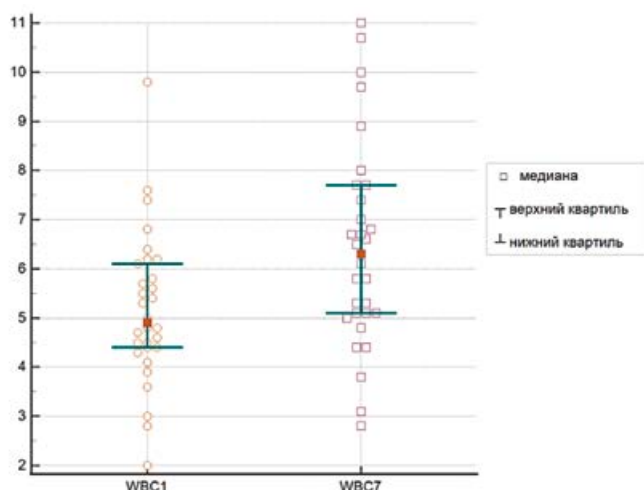


Рисунок 1. Количество лейкоцитов в динамике на 1-е и 7-е сутки ($\times 10^9/\text{л}$).

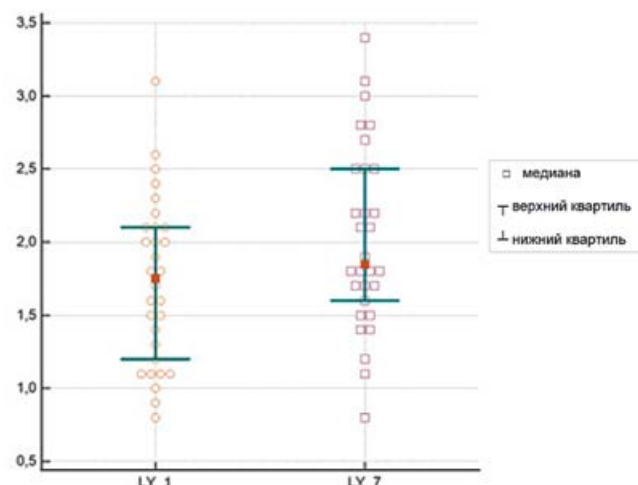


Рисунок 2. Абсолютное количество лимфоцитов в динамике на 1-е и 7-е сутки ($\times 10^9/\text{л}$).

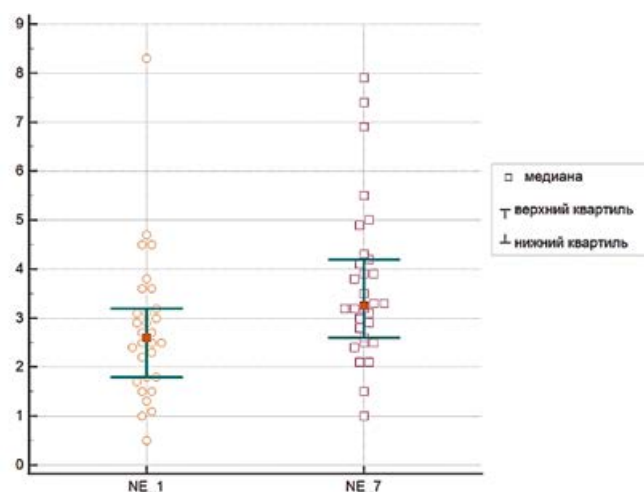


Рисунок 3. Абсолютное количество нейтрофилов в динамике на 1-е и 7-е сутки ($\times 10^9/\text{л}$).

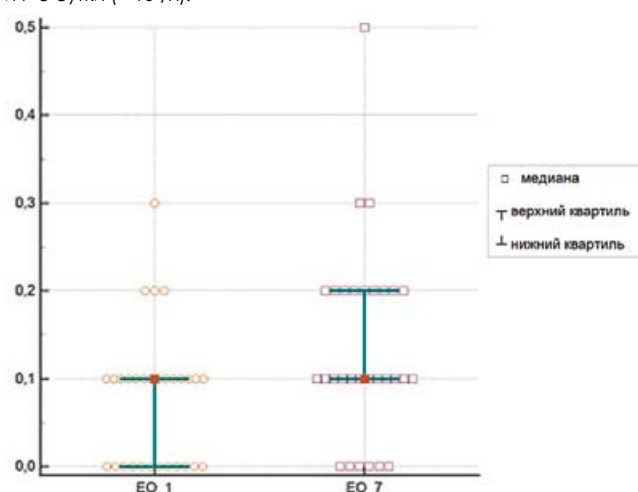


Рисунок 4. Абсолютное количество эозинофилов в динамике на 1-е и 7-е сутки ($\times 10^9/\text{л}$).

Обсуждение

Особенности клинических показателей у пациентов с COVID-19, выявленные в ходе проведенного исследования, в большинстве случаев совпадают с данными других авторов. Выделяется характерный для COVID-19 симптомокомплекс: лихорадка, интоксикация, anosmia, дисгевзия, диарея, боль в области грудной клетки. Данные симптомы косвенно указывают на наличие вирусной инфекции, являясь основанием для дальнейшего клинико-лабораторного обследования.

В рутинной медицинской практике при лечении новой коронавирусной инфекции врачам клинического профиля не всегда удастся отследить относительно небольшие колебания показателей лейкоцитов и их субпопуляций, что не позволяет оценить их значимость (как и сдвигов гематологических показателей в целом) у пациентов с легкой и бессимптомной формами инфекции. Согласно нашим данным, гематологические сдвиги при COVID-19 в основном характеризовались изменениями количества лейкоцитов и их субпопуляций. У подавляющего большинства пациентов показатели общего (клинического) анализа крови не выходили

за границы референсных интервалов, но индивидуальная оценка в динамике на 1-е и 7-е сутки наблюдения выявила ряд значимых различий. Примечательно, что в исследованиях зарубежных коллег [6, 7, 8] у амбулаторных пациентов с COVID-19 наблюдалась лимфопения, но в нашем исследовании при легком и бессимптомном течении инфекции к 7-м суткам, напротив, просматривалась тенденция к увеличению количества лимфоцитов. Такой характер изменений лейкоцитарного звена может быть связан с несколькими факторами: увеличением продукции клеток на фоне стихания проявлений болезни; перераспределением клеток из тканей в циркулирующий пул; ограничением миграции клеток из периферической крови в ткани.

В ходе оценки тромбоцитарного звена у пациентов в динамике было выявлено достоверное увеличение количества тромбоцитов на 7-е сутки наблюдения по сравнению с первыми, при этом абсолютное количество тромбоцитов также не выходило за референтные интервалы ($150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$). Можно предположить, что тенденция к возрастанию числа тромбоцитов у пациен-

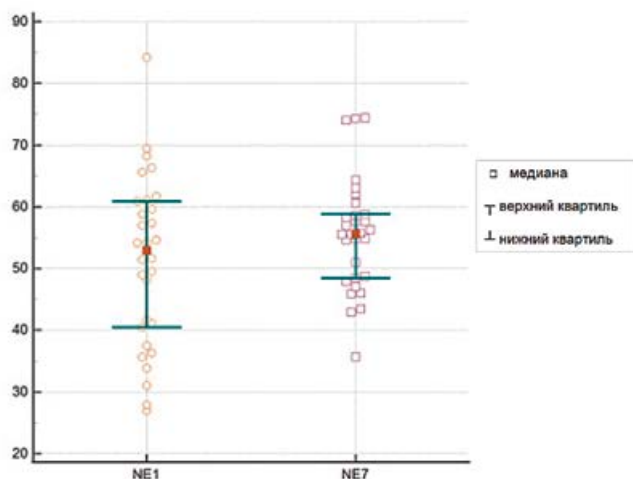


Рисунок 5. Относительное количество нейтрофилов в динамике (в процентах).

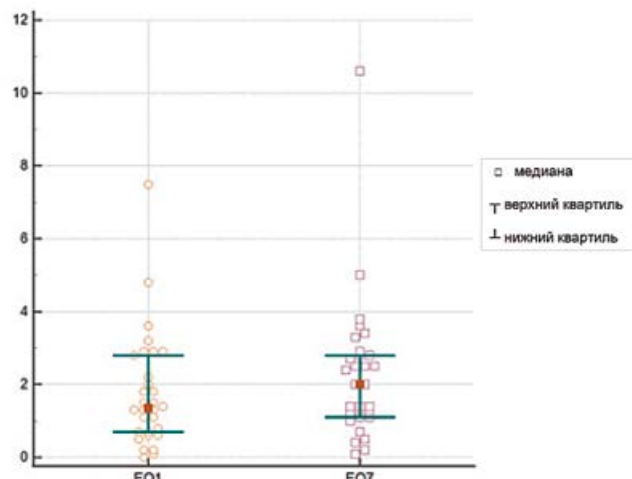


Рисунок 6. Относительное количество моноцитов в динамике (в процентах).

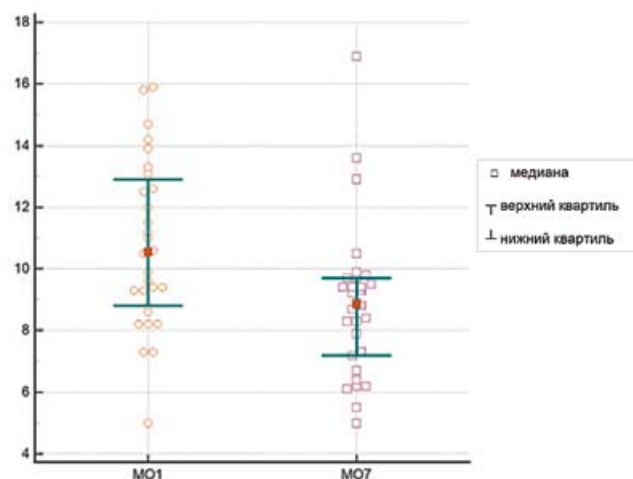


Рисунок 7. Относительное количество эозинофилов в динамике (в процентах).

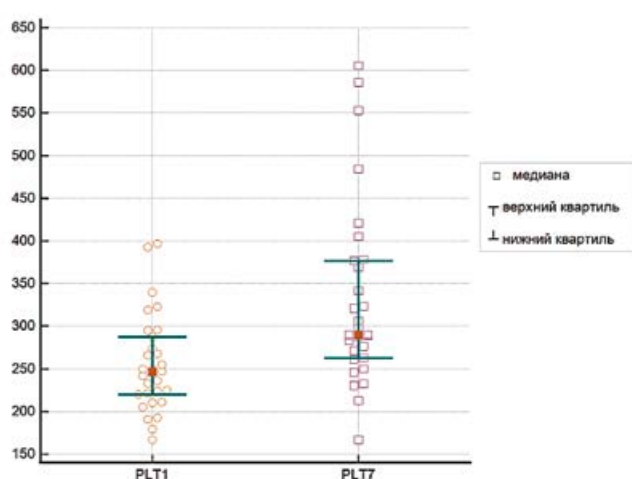


Рисунок 8. Количество тромбоцитов в динамике на 1-е и 7-е сутки ($\times 10^9/\text{л}$).

тов была обусловлена стимуляцией миелоидного роста костного мозга вследствие инфекционного процесса легкой степени тяжести. В то же время известна связь между выраженностью тромбоцитопении и тяжестью или смертностью от COVID-19 [9]. Возможно, полученные данные помогут в прогнозировании течения и исходов заболевания.

С учетом полученных результатов, представляется целесообразным выявление изменений гематологических показателей у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами инфекции COVID-19 в динамике, в том числе в сравнении с другими вирусными заболеваниями, что может оказать содействие в комплексной оценке состояния системы крови и организма в целом, а также, возможно, в прогнозировании исходов болезни.

Выводы

1. У пациентов с установленным диагнозом COVID-19 при легкой и бессимптомной форме течения инфекции не выявлено выраженных изменений гематологических показателей.

2. Сдвиги в картине крови при легком и бессимптомном течении COVID-19 на 7-е сутки наблюдения характеризуются в динамике тенденцией к нарастанию количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и тромбоцитов в пределах референсных интервалов.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (временные методические рекомендации), версия 10 от 08.02.2021; 6 с. Ссылка активна на 15.02.2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (temporary guidelines), version 10 of 02/08/2021; 6 p. Link active on 02/15/2021. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
2. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. J Med Virol. 2020 Oct; 92 (10): 1755–1756. DOI: 10.1002/jmv.25855. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32270882; PMCID: PMC7262304.
3. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, Yang C. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020 Jul; 92 (7): 903–908. DOI: 10.1002/jmv.25786. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32219885; PMCID: PMC7228231.
4. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Aug; 296 (2): E32–E40. DOI: 10.1148/radiol.2020200642. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32101510; PMCID: PMC7233399.

- Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020; 80 (4): 388–393. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
- Naoum FA, Ruiz ALZ, Martin FHO, Brito THG, Hassem V, Oliveira MGL. Diagnostic and prognostic utility of WBC counts and cell population data in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2020 Nov 15. DOI: 10.1111/ijlh.13395. Epub ahead of print. PMID: 33190400; PMCID: PMC 7753689.
- Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, Wang G, Fu W, Xiao J, Ding X, Li T, Xiao X, Li C. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med.* 2020 May; 8 (9): 593. DOI: 10.21037/atm-20-3391. PMID: 32566620; PMCID: PMC 7290538.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
- Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets.* 2020 Aug 17; 31 (6): 740–745. DOI: 10.1080/09537104.2020.1768523. Epub 2020 May 26. PMID: 32456506.

Статья поступила / Received 10.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 17.03.2021

Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Исмагилов Руслан Рафисович, зав. лабораторией². E-mail: ismagilovruslan92@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2719-0396

Билалов Фаниль Салимович, д.м.н., доцент кафедры лабораторной диагностики ИДПО¹. E-mail: bilalov@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6644-1736

Ахмадулина Юлия Александровна, доцент кафедры лабораторной диагностики ИДПО¹. E-mail: hiruda@mail.ru.

Ситдикова Милаяша Назировна, биолог клинической лабораторной диагностики³. E-mail: 198707milla@mail.ru.

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной диагностики ИДПО¹. E-mail: alex_gilm@mail.ru. Web of Science Researcher ID: F-6841-2017. Scopus Author ID: 6602767569. ORCID: 0000-0003-0996-6189

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ООО «МедиаЛаб», г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района», г. Уфа

Автор для переписки: Исмагилов Руслан Рафисович, E-mail: ismagilovruslan92@bk.ru.

About authors

Ismagilov Ruslan R., head of Laboratory². E-mail: ismagilovruslan92@bk.ru. ORCID: 0000-0003-2719-0396

Bilalov Fanil S., DM Sci, associate prof. at Dept of Laboratory Diagnostics¹. E-mail: bilalov@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6644-1736

Akhmadullina Yulia A., associate prof. at Dept of Laboratory Diagnostics¹. E-mail: hiruda@mail.ru.

Sitdikova Milyausha N., biologist of Clinical Laboratory Diagnostics³. E-mail: 198707milla@mail.ru.

Gilmanov Alexander Zh., DM Sci, prof., head of Dept of Laboratory Diagnostics¹. E-mail: alex_gilm@mail.ru. Web of Science Researcher ID: F-6841-2017. Scopus Author ID: 6602767569. ORCID: 0000-0003-0996-6189

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²MediaLab Co., Ufa, Russia

³City Clinical Hospital of Demsky District, Ufa, Russia

Corresponding author: Ismagilov Ruslan R. E-mail: ismagilovruslan92@bk.ru.

Для цитирования: Исмагилов Р.Р., Билалов Ф.С., Ахмадулина Ю.А., Ситдикова М.Н., Гильманов А.Ж. Динамика гематологических показателей у пациентов с бессимптомным и легким течением инфекции COVID 19. Медицинский алфавит. 2021; (13): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-25-30>

For citation: Ismagilov R.R., Bilalov F.S., Akhmadullina Yu. A., Sitdikova M.N., Gilmanov A. Zh. Dynamics of hematological parameters in patients with asymptomatic and mild course of COVID 19 infection. *Medical alphabet.* 2021; (13): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-25-30>



Туберкулез: своевременная диагностика – залог успешного лечения

Во Всемирный день борьбы с туберкулезом компания BD (Becton, Dickinson and Company), мировой лидер на рынке диагностических систем для микробиологических исследований, помогающих выявлять широкий спектр инфекционных заболеваний, привлекает внимание специалистов и общественности к проблеме данного заболевания.

Ежегодно Всемирный день борьбы с туберкулезом проводят 24 марта в честь открытия в 1882 году Робертом Кохом возбудителя туберкулеза, что стало научным прорывом на пути борьбы против эпидемии. Туберкулез является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно заболевают туберкулезом до 10 миллионов человек, из них около 1,5 миллиона человек умирают, в том числе 20% от коинфекции ВИЧ и туберкулеза [1].

По словам А.Е. Пановой, заведующей отделением лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, в последние годы Российская Федерация демонстрирует один из самых впечатляющих темпов снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в мире. Число заболевших за 10 лет снизилось более чем в два раза, а умерших от туберкулеза – более чем в три раза, что является результатом приоритетного отношения государства к проблеме туберкулеза [2].

Проблемой в борьбе с туберкулезом является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Основными причинами возникновения МЛУ-ТБ являются поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости возбудителя, неадекватное или незавершенное предыдущее лечение. МЛУ-ТБ требует более дорогостоящей и длительной терапии и чаще приводит к летальному исходу. Еще одной проблемой в борьбе с заболеванием является коинфекция туберкулеза и ВИЧ (ТБ/ВИЧ). Их доля среди новых случаев ежегодно увеличивается. Так, в 2019 году доля больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ от всех пациентов, взятых на диспансерный учет, составила 24,7% случаев, а МЛУ-ТБ – 29,9% [2].

Проблема возникновения и распространения лекарственно-устойчивых форм заболевания и коинфекции ТБ/ВИЧ потребовала развития и внедрения лабораторных технологий, позволяющих получить результаты диагностики в кратчайшие сроки. Современные молекулярные методы исследований позволяют быстро разделить потоки пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, требующим лечения препаратами резервного ряда и туберкулезом, который может быть излечен противотуберкулезными препаратами основного ряда. Ускоренная диагностика на жидких средах позволяет получить детальную характеристику возбудителя, чувствительность к широкому перечню препаратов и своевременно скорректировать лечение.

Компания BD реализует глобальную инициативу по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам и осуществляет следующие шаги в областях:

- профилактика и контроль инфекций. Медицинские инструменты, которые являются основной специализацией компании, помогают снизить процент инфекций, связанных с лечебными манипуляциями, и сократить распространение устойчивых к противомикробным препаратам организмов;
- диагностическое тестирование. Решения BD в области микробиологических исследований (например, проточные цитометры и сортеры клеток, реагенты и расходные материалы для культуры клеток) позволяют точно выявлять инфекции, надлежащим образом подбирать лечение и избежать ненужного использования антибиотиков. Комплексное решение BD для микробиологической диагностики микобактериальных инфекций с применением анализаторов BD BACTEC позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре, снизить затраты на лечение и внедрить современные мировые технологии в практику лаборатории;
- наблюдение и отчетность. Технологии компании помогают выявлять пациентов с наибольшим риском заражения к устойчивым инфекциям, отслеживать популяционные тенденции и обеспечивать раннее предупреждение о вспышках заболевания.

«На сегодняшний день во всех регионах Российской Федерации применяются современные, ускоренные технологии выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза. Применение быстрых молекулярных тестов и исследование на жидких средах с помощью автоматизированных систем позволяет с точностью определить лекарственную чувствительность к препаратам основного и резервного ряда, а также быстро назначить эффективную терапию для пациентов. Повсеместное внедрение современных технологий позволяет сократить распространение резистентных к лекарственным препаратам форм возбудителя и в перспективе значительно повлиять на ситуацию с заболеваемостью туберкулезом в стране», – отметила к.м.н., врач-бактериолог, заведующая отделением лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России Анна Евгеньевна Панова.

Источники

- <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/03/24/13577-rossiya-demonstriruet-odin-iz-samyh-znachitelnyh-tempov-snizheniya-zabolevaemosti-i-smernosti-ot-tuberkuleza-v-mire>
- Отчетная форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», 2019.



Мультимодальная дифференциальная диагностика вирусной пневмонии в условиях пандемии SARS-CoV-2 (клиническое наблюдение)

А. В. Борсуков¹, Т. Г. Морозова¹, Д. Ю. Венидиктова¹, А. В. Тиханкова¹, О. А. Горбатенко¹,
А. А. Ковалев², А. О. Тагиль¹, А. В. Еремкина¹, Т. С. Безменова¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель. Продемонстрировать возможности комплексной инструментальной мультимодальной дифференциальной диагностики вирусной пневмонии в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с течением осложненной вирусной пневмонии и подробным описанием клинической картины, лабораторной информации, данных инструментальных методов исследования с применением малоинвазивных вмешательств с последующим цитологическим и бактериологическим исследованием.

Результаты. Во время нахождения пациента в стационаре было выполнено комплексное исследование с прицельной оценкой состояния органов грудной клетки с использованием малоинвазивных методов диагностики. Выявленные при УЗИ и МСКТ органов грудной клетки признаки двусторонней пневмонии (вероятно, вирусной этиологии, возможно, соответствующей инфекции COVID-19) явились основанием для госпитализации пациента.

Заключение. Мультимодальный инструментальный подход позволяет эффективно в короткие сроки с минимизацией лучевой нагрузки получить полное представление о патологическом процессе у пациентов с вирусными пневмониями и определить дальнейшую тактику ведения данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирусная пневмония, COVID-19, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multimodal differential diagnostics of viral pneumonia in SARS-CoV-2 pandemic conditions (clinical case)

A. V. Borsukov¹, T. G. Morozova¹, D. Yu. Venidiktova¹, A. V. Tikhankova¹, O. A. Gorbatenko¹,
A. A. Kovalyov², A. O. Tagil¹, A. V. Eryomkina¹, T. S. Bezmenova¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Clinical Hospital No. 1, Smolensk

SUMMARY

Objective. To demonstrate the capabilities of a comprehensive instrumental multimodal differential diagnosis of viral pneumonia in the context of the COVID-19 pandemic.

Material and methods. A clinical case of a patient with complicated viral pneumonia and a detailed description of the clinical picture, laboratory information, instrumental research data using minimally invasive interventions, followed by cytological and bacteriological examination, is presented.

Results. While the patient was in the hospital, a comprehensive study was performed with a targeted assessment of the state of the chest organs and using minimally invasive diagnostic methods. The signs of bilateral pneumonia (probably of viral etiology, possibly corresponding to COVID-19 infection) revealed by ultrasound and MDCT of the chest organs were the basis for patient's hospitalization.

Conclusion. The multimodal instrumental approach allows to obtain a more complete picture of the pathological process in patients with viral pneumonia in a short time and minimizing radiation and determine the further tactical position in the treatment of this category of patients.

KEY WORDS: viral pneumonia, COVID-19, ultrasound, computed tomography.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ведущей глобальной эпидемической угрозой новейшего времени стала пандемия, вызванная SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 года присвоила официальное название данной инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [1]. Вместе с тем во многих странах изменились принципы диагностики, лечения, профилактики, а также правила дезинфекции рабочих инструментов в условиях работы с COVID-19, направленные в большей степени на обеспечение безопасности сотрудников и пациентов, а также снижение риска передачи инфекции [1, 2]. Несмотря на всеобщую борьбу с коронавирусной инфекцией, число вирусных пневмоний другой этиологии не снижает количественных позиций,

а это означает, что тактика ранней диагностики таких пациентов в условиях эпидемической вспышки COVID-19 должна быть подвержена более тщательному контролю [3]. Основная сложность лучевой диагностики объясняется множеством диагностических методов исследования, применяемых для выявления вирусных пневмоний, а также отсутствием четких критериев дифференциальной диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки. В связи с этим уделяется большое внимание изучению мультимодальной диагностики острых вирусных пневмоний [4, 5, 6]. Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях остается первичным методом лучевой диагностики при подозрении на наличие клинических признаков инфекции нижних дыхательных путей, поскольку

занимает лидирующее место по количеству оборудования в амбулаторных и стационарных условиях обследования пациента, а также обладает высокой чувствительностью. Большое значение в диагностике вирусных пневмоний имеет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), главным образом направленная на дифференциальную диагностику инфильтративных и очаговых процессов в легких [6, 7].

На сегодняшний день, учитывая неинвазивность и хорошую визуализацию, в качестве мониторинга патологических изменений в субплевральных отделах легких и наличия плевритов является ультразвуковая диагностика (УЗД), способная выявить признаки воспаления легочной паренхимы, изменения в плевре, а также жидкость в плевральных полостях. Одним из достоинств УЗД легких является мобильность данного исследования, позволяющая проводить его у постели больного [8, 9, 10].

Цель работы

Продемонстрировать возможности использования комплексного мультимодального инструментального исследования в дифференциальной диагностике вирусных пневмоний на примере клинического случая пациента в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Пациент Н., мужчина 58 лет, в марте 2020 года был госпитализирован в ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» с жалобами на сухой кашель в течение нескольких дней, озноб. Со слов пациента, в контакте с COVID-положительными не был, за границу в последние 6 месяцев не выезжал. В анамнезе: артериальная гипертензия II степени, риск – 2. Пациент был проконсультирован врачом-терапевтом поликлиники г. Смоленска и направлен для дальнейшего обследования в приемное отделение терапевтического профиля клинической городской больницы № 1.

При объективном обследовании общее состояние средней тяжести. Рост 172 см, вес 90,0 кг (ИМТ = 30 кг/м², ожирение I степени). Кожные покровы телесного цвета, влажные. Частота дыхательных движений – 20 раз/мин. Температура 37,4 °С. Обе половины грудной клетки симметрично участвуют в акте дыхания. При аускультации определялось ослабленное везикулярное дыхание с множественными влажными хрипами с обеих сторон. Артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. Пульс – 92 уд./мин. При аускультации сердца – тоны ритмичные, приглушены.

По результатам общего анализа крови при поступлении в больницу: эритроциты – $5,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $4,5 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,6 \times 10^9/л$, лимфоциты – $0,9 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови – увеличение уровня С-реактивного белка до 38 мг/л, ЛДГ – 209 Ед/л.

По результатам рентгенографии (первый день, в рамках приемного отделения) органов грудной клетки в прямой проекции преимущественно в средних и нижних отделах определяется распространенная инфильтрация по типу

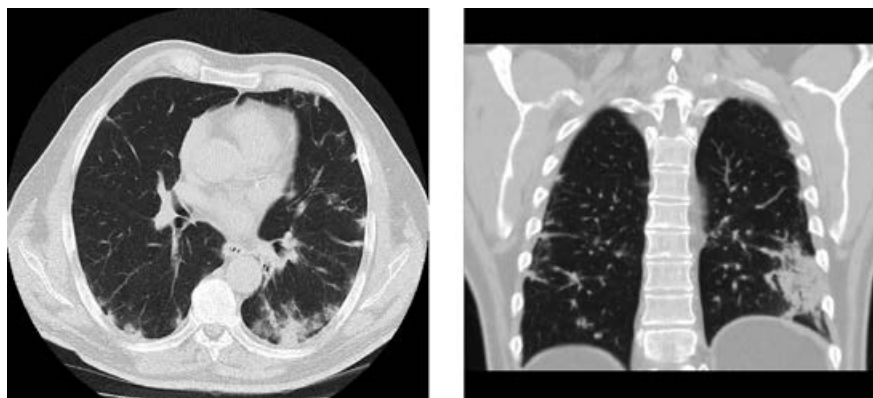


Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки у пациента Н. (первый день).



Рисунок 1. УЗИ легких пациента Н. Признаки интерстициальной пневмонии средней степени тяжести: наличие широких В-линий (более 10 мм), плевральная линия нечеткая, местами прерывистая.

«матового стекла». Корни обоих легких расширены, бесструктурны, уплотнены. Кардиодиафрагмальный и реберно-диафрагмальный синусы свободны с обеих сторон. Контуры диафрагмы четкие, ровные. Заключение: рентгенологические признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

По результатам ультразвукового исследования легких и плевральной полости, произведенного на оборудовании MicrUS конвексным датчиком 3,5 МГц (первый день, в рамках приемного отделения) обнаружены признаки воспалительных изменений паренхимы легких (В-линии), плевры (рис. 1)

МСКТ является «золотым стандартом» в инструментальной диагностике вирусной патологии легких. Характерными признаками вирусной пневмонии являются многочисленные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы и различной протяженности с участками консолидации, патологический процесс локализуется преимущественно в периферических (субплевральных) отделах легких, чаще носит двусторонний характер, также может определяться утолщение междолевой плевры по типу «булыжной мостовой» и симптом воздушной бронхограммы.

Для оценки структурных изменений, а также распространенности патологического процесса пациенту при поступлении была выполнена МСКТ органов грудной клетки на аппарате Toshiba Aquilion 16. При исследовании в день поступления (рис. 2) выявлены: усиление, деформация легочного рисунка; уплотнение стенок бронхов; снижение воздушности легочной тка-

ни обоих легких по типу «матового стекла» с единичными участками консолидации, расположенными преимущественно по периферии, субплеврально; утолщение междолькового интерстиция в данных участках по типу «булыжной мостовой».

Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-признаки возможной инфекции COVID-19 средней степени тяжести). По результатам телемедицинской консультации данное заключение было подтверждено пятью независимыми специалистами. На основании результатов МСКТ было принято решение о госпитализации пациента с динамическим мультимодальным инструментальным контролем состояния легочной ткани, плевры, плевральных полостей.

По результатам ультразвукового исследования легких и плевральной полости (пятый день), помимо сохраняющихся признаков воспалительных изменений паренхимы легких (В-линии), плевры, визуализируется наличие свободной жидкости в плевральной полости справа (600–800 мл, большое количество) (рис. 3).

Под УЗ-контролем проведена пункция плевральной полости иглой G18 методом свободной руки на уровне VIII межреберья по верхнему краю нижележащего ребра для исключения травматизации сосудисто-нервного пучка (рис. 4).

При цитологическом исследовании плевральной жидкости выявлены неспецифические признаки воспаления. При посеве плевральной жидкости на твердые среды роста нет. Методом ПЦР было исключено заражение SARS-CoV-2.

Для оценки изменений в динамике пациенту была выполнена повтор-

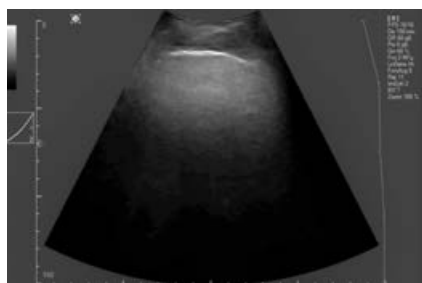


Рисунок 6. УЗИ легких пациента Н. (21-й день): плевральная линия четкая, ровная, не утолщена (менее 3 мм); В-линии отсутствуют.

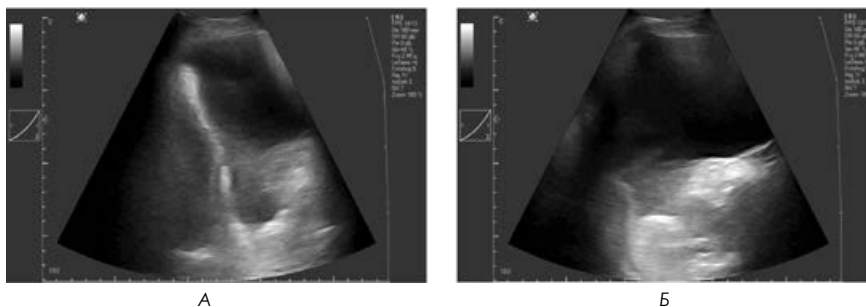


Рисунок 3. Наличие жидкости в плевральной полости справа у пациента Н. (большое количество). А – продольное положение датчика; Б – поперечное положение датчика.

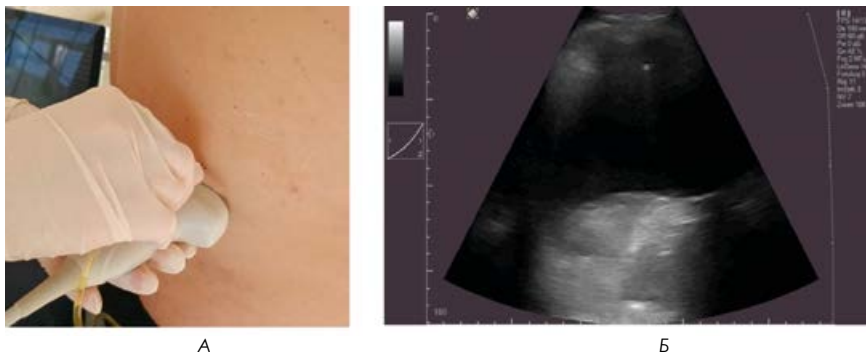


Рисунок 4. А – пункция плевральной полости методом свободной руки; Б – УЗ-томограмма пункции плевральной полости: на «12 часов» – гиперэхогенный срез пункционной иглы с наличием артефакта в виде «хвоста кометы».

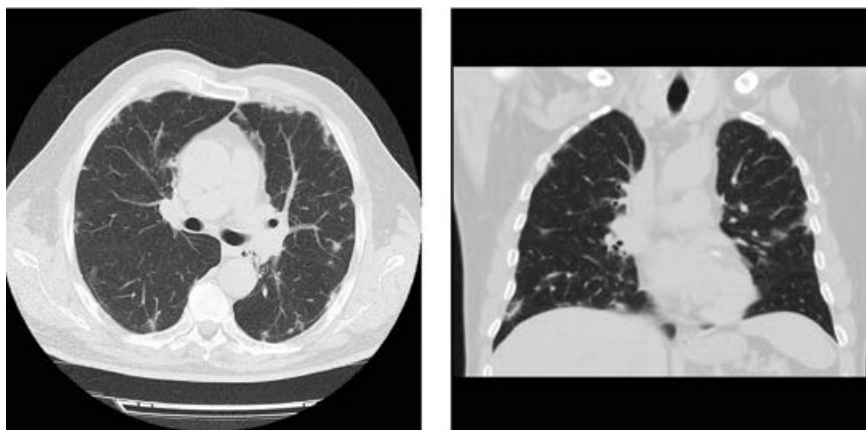


Рисунок 5. МСКТ органов грудной клетки у пациента Н. (14-й день).

ная МСКТ органов грудной клетки на 14-й день пребывания в стационаре (рис. 5): положительная динамика; сохраняется снижение воздушности легочной ткани обоих легких по типу «матового стекла» с единичными участками консолидации, расположенными преимущественно по периферии, субплеврально; количество и размер данных участков на фоне проводимой терапии значительно уменьшилось, свободной жидкости в плевральных полостях не обнаружено.

При проведении МСКТ органов грудной клетки на 21-й день (предположительный день выписки пациента) КТ-признаки пневмонии отсутствуют. При проведении ультразвукового исследования легких на 21-й день патологических признаков не выявлено (рис. 6).

После завершения исследования проводилась обработка датчика (рис. 7).

В связи с наличием положительной динамики, по данным МСКТ органов грудной клетки, отсутствием клинических проявлений, нормальными значениями лабораторных методов исследований, нормальными показателями при УЗИ легких, удовлетворительным самочувствием пациента на 21-й день госпитализации, принято решение о выписке с соблюдением режима



А



Б

Рисунок 7. Методика очистки УЗ-датчика после проведения УЗИ легких и плевральных полостей у пациентов с вирусной пневмонией: А – отсоединить датчик; Б – ополоснуть сканирующую поверхность водопроводной водой



В



Г

Рисунок 7. Методика очистки УЗ-датчика после проведения УЗИ легких и плевральных полостей у пациентов с вирусной пневмонией: В – очистить датчик мягкой марлевой салфеткой с небольшим количеством неабразивного жидкого мыла; Г – ополоснуть сканирующую поверхность водопроводной водой.



Д

самоизоляции в домашних условиях. Динамика лабораторных показателей указана в *таблице*.

Результаты и их обсуждение

Учитывая представленный клинический случай, можно предположить, что каждый метод лучевой диагностики вирусной пневмонии имеет свои положительные стороны, однако не существует идеального инструментального исследования, позволяющего выйти в лидеры по сравнению с другими методами диагностики.

МСКТ является «золотым инструментальным стандартом» в раннем выявлении патологических изменений в легких, когда у пациента нет видимой клинической картины, а другие методы исследования остаются неинформативны. Выявляемые участки снижения воздушности по типу «матового стекла» позволяют в данной ситуации сориентироваться клиническим врачам с постановкой диагноза и начать своевременное медикаментозное лечение.

При выраженных изменениях в легких на рентгенограмме может выявляться снижение прозрачности легочных полей, на фоне которых определяется усиленный и деформированный (по ячеистому типу) легочный рисунок, что указывает на расположение воспалительного процесса в межтканевой ткани легкого и является характерным признаком для вирусной пневмонии. Ультразвуковое исследование органов грудной клетки



Рисунок 7. Методика очистки УЗ-датчика после проведения УЗИ легких и плевральных полостей у пациентов с вирусной пневмонией: Д – очистить датчик салфеткой с дезинфектантом низкого уровня, включая сканирующую поверхность, ручку, шнур.



Рисунок 7. Методика очистки УЗ-датчика после проведения УЗИ легких и плевральных полостей у пациентов с вирусной пневмонией: Е – высушить датчик полотенцем.

с оценкой паренхимы легких, плевры, плевральных полостей помогает определить участки безвоздушной ткани легкого в виде появления более трех вертикальных В-линий в межреберных промежутках или в более сложных случаях – повышение плотности легкого, напоминающее экзогенность печени («гепатизация» легкого).

Закключение

Рентгенография является методом, позволяющим определить наличие патологических изменений в легочной ткани и направить пациента на более детальное исследование.

Ультразвуковое исследование является чувствительным методом при диагностике субплевральных изменений в легких, что позволяет его использовать в качестве контроля динамики у тяжелых пациентов, при которых проведение других методов исследования затруднительно из-за тяжелого состояния пациента (палаты интенсивной терапии и отделения реанимации). МСКТ дает возможность выявить ранние изменения легочной паренхимы, однако отсутствие технической мобильности, высокая лучевая нагрузка и значительный поток пациентов в условиях пандемии по коронавирусной инфекции не позволяют направлять каждого пациента на данный метод исследования. Таким образом, комплексный мультимодальный подход позволяет определить на ранней стадии пневмонию вирусного генеза, осуществить корректный контроль динамики патологических изменений, что влияет на определение эффективности проводимой терапии пациенту и его дальнейший прогноз.

Таблица 1
Динамика показателей лабораторных методов исследования (общего и биохимического анализов крови) на момент 1-го, 7-го, 14-го дня пребывания пациента в стационаре

Показатели*	1-й день	7-й день	14-й день
Нейтрофилы ($\times 10^9 / \text{л}$)	2,6	2,7	2,7
Лимфоциты ($\times 10^9 / \text{л}$)	0,9	0,8	0,9
Лейкоциты ($\times 10^9 / \text{л}$)	4,5	7,4	5,2
АЛТ (Ед/л)	22	45	22
АСТ (Ед/л)	29	49	28
Общий билирубин (ммоль/л)	9,1	9,3	9,2
Общий белок (г/л)	65	68	66
ЛДГ (Ед/л)	209	434	325
СРБ (мг/л)	38	64	12

Список литературы

1. Abramowicz J. S., Bassed J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 (перевод на русский язык). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С. 12–23. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-12-23.
2. Assiri A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. Clin Infect Dis. 2016. No 63. Pp. 951–953.
3. Всемирная организация здравоохранения. Временное руководство по рациональному использованию средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19): 19 марта 2020 г. World Health Organization. Interim guidance on the rational use of personal protective equipment against coronavirus disease (COVID-19): March 19, 2020
4. Colson P., Rolain J. M., Lagier J. C., Brouqui P. & Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 International Journal of Antimicrobial Agents 2020.
5. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giaratano A. & Einav S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care.
6. Морозов С. П., Владимирский А. В., Ледихова Н. В. Телемедицинские технологии (телерадиология) в службе лучевой диагностики. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 21. М., 2018. 58 с.
7. Морозов С. П., Владимирский А. В., Ледихова Н. В. Телемедицинские технологии (телерадиология) в службе лучевой диагностики. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 21. М., 2018. 58 с.
8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие № 21. М., 2020. 71 с.
9. Шлемская В. В., Хатеев А. В., Просин В. И. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации. В. В. Шлемская, А. В. Хатеев, В. И. Просин [и др.]. Медицина катастроф. – 2020. № 1. С. 57–61.
10. Daniel A. Lichtenstein, MD, FCCP and Gilbert A. Mezière. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure. The BLUE Protocol MD CHEST July 2008.

Статья поступила / Received 10.04.2020
Получена после рецензирования / Revised 14.04.2020
Принята в печать / Accepted 15.04.2021

Сведения об авторах

Борсуков Алексей Васильевич¹, д.м.н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» AuthorID: 525146.
Морозова Татьяна Геннадьевна¹, д.м.н., заведующая кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии. AuthorID: 736940.
Венидиктова Дарья Юрьевна¹, аспирант, младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». AuthorID: 937544.
Тиханкова Анна Витальевна¹, аспирант, младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». AuthorID: 1024850.
Горбатенко Ольга Александровна¹, аспирант Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». AuthorID: 1024829.
Ковалев Андрей Алексеевич², врач-рентгенолог. AuthorID: 1066103.
Тагил Антон Олегович¹, младший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии». AuthorID: 1024846.
Еремкина Алина Владимировна¹, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии. AuthorID: 1024870.
Безменова Татьяна Сергеевна¹, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии.

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск
²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск

Автор для переписки: Венидиктова Дарья Юрьевна.
E-mail: 92darv@gmail.com

Для цитирования: Борсуков А. В., Морозова Т. Г., Венидиктова Д. Ю., Тиханкова А. В., Горбатенко О. А., Ковалев А. А., Тагил А. О., Еремкина А. В., Безменова Т. С. Мультимодальная дифференциальная диагностика вирусной пневмонии в условиях пандемии SARS-CoV2 (клиническое наблюдение). Медицинский алфавит. 2021; (13): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-31-35>

About authors

Borsukov Aleksey V.¹, MD, Sci. Professor, Director of the Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies". AuthorID: 525146.
Morozova Tatiana G.¹, MD, DSc, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. AuthorID: 736940.
Venidiktova Daria Yu.¹, post-graduate student, junior researcher of the Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies". AuthorID: 937544.
Tikhankova Anna V.¹, postgraduate student, junior researcher of the Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies". AuthorID: 1024850.
Gorbalenko Olga A.¹, postgraduate student of the Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies". AuthorID: 1024829.
Kovalev Andrey A.², radiologist. AuthorID: 1066103.
Tagil Anton O.¹, Junior Researcher, Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies". AuthorID: 1024846.
Eremkina Alina V.¹, Clinical Resident of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. AuthorID: 1024870.
Bezmenova Tatyana S.¹, Clinical Resident of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy.

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
²Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russia

Corresponding author: Venidiktova Daria Yu.
E-mail: 92darv@gmail.com

For citation: Borsukov A. V., Morozova T. G., Venidiktova D. Yu., Tikhankova A. V., Gorbalenko O. A., Kovalev A. A., Tagil A. O., Eremkina A. V., Bezmenova T. S. Multimodal differential diagnostics of viral pneumonia in SARS-CoV2 pandemic conditions (clinical case). Medical alphabet. 2021; (13): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-31-35>

Определение антител класса G к SARS-CoV-2 после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи

Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, Н. А. Бардышева, Н. М. Калинина, С. С. Алексанин

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

РЕЗЮМЕ

Провели лабораторное обследование 83 человек после вакцинации против нового коронавируса с применением вакцины «Гам-КОВИД-Вак», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи (Москва) с целью определения наличия поствакцинальных антител класса G к SARS-CoV-2. Использовали систему реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», г. Новосибирск). По данным производителя, система реагентов выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен, что обеспечивает специфичность этого метода для оценки поствакцинального иммунного ответа. В исследовании приняли участие 36 мужчин и 47 женщин, средний возраст участников составил $48,40 \pm 1,15$ года. Промежуточный анализ сыворотки крови 51 участника через 21 день после введения первой дозы вакцины показал наличие антитела IgG к SARS-CoV-2 у 45 (88,24%) человек. Через 42 дня у всех 83 (100%) человек обнаружили антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2. Целесообразно продолжить исследование для оценки динамики уровня поствакцинальных антител в течение 6 месяцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитела IgG к SARS-CoV-2, IgG, вакцина, «Гам-КОВИД-Вак», поствакцинальные антитела.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ и финансовая поддержка. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Determination of class G antibodies to SARS-CoV-2 after application of 'Gam-COVID-Vac' or 'Sputnik V' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya

N. A. Alkhutova, N. A. Kovязина, N. A. Bardysheva, N. M. Kalinina, S. S. Alexanin

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

SUMMARY

We conducted a laboratory examination of 83 people after vaccination against the new coronavirus with the use of the 'Gam-COVID-Vac' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya (Moscow, Russia), in order to determine the presence of post-vaccination class G antibodies to SARS-CoV-2. The reagent system 'SARS-CoV-2-IgG – ELISA-BEST' (Vector-Best Co., Novosibirsk, Russia) was used. According to the manufacturer, the reagent system detects a pool of class G immunoglobulins synthesized to all antigenic determinants of protein S, including the RBD domain, which ensures the specificity of this method for assessing the post-vaccination immune response. The study involved 36 men and 47 women, with an average age of 48.40 ± 1.15 years. An interim analysis of the blood serum of 51 participants 21 days after the first dose of the vaccine showed the presence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in 45 (88.24%) people. After 42 days, all 83 (100%) people were found to have IgG antibodies to SARS-CoV-2 virus. It is advisable to continue the study to assess the dynamics of the level of postvaccinal antibodies for 6 months.

KEY WORDS: antibodies IgG to SARS-CoV-2, IgG, 'Gam-COVID-Vac' vaccine; postvaccinal antibodies.

CONFLICT OF INTEREST and financial support. The authors acknowledge that they have no conflicts of interest or financial support to report.

На момент написания статьи новой коронавирусной инфекцией в мире заболели 125 млн человек, выздоровели 71 млн умерли 2,75 млн человек. Первую дозу вакцины получил 26780 131 человек, что составляет 0,34% населения Земли. Полную вакцинацию прошли 92139 715 человек – всего лишь 1,18% всего населения [2]. Российская вакцина на основе аденовирусного вектора была зарегистрирована Министерством здравоохранения России 11 августа 2020 года и стала первой зарегистрированной вакциной против нового коронавируса SARS-CoV-2. Использование аденовирусов человека в качестве векторов считается безопасным, так как данные вирусы существуют в природе более тысячи лет и обычно вызывают ОРВИ или кишечную инфекцию. Использование векторной платформы на основе аденовирусов позволяет упростить и ускорить создание новых вакцин путем мо-

дификации исходного вектора – носителя с генетическим материалом от новых опасных для человека вирусов и получать вакцины в более короткие сроки. Человеческие аденовирусы считаются одними из самых простых для модификации в качестве векторов.

Функция вектора состоит в переносе генетического материала от вирусов в клетку человека. Так, из аденовируса – вектора был удален генетический материал, вызывающий развитие аденовирусной инфекции в организме человека, и встроена генетическая последовательность поверхностного гликопротеина S вируса SARS-CoV-2, несущая информацию о белке шипа коронавируса. Для обеспечения более длительного иммунитета российские ученые, создатели вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи), предложили использовать два разных типа аденовирусных векторов для первого

и второго этапов вакцинации с целью усиления и пролонгированного действия вакцины: векторы рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26-S) и рекомбинантного аденовируса типа 5 (rAd5-S) [4].

Оба вектора содержат ген шипа коронавируса *SARS-CoV-2* (rAd26-S и rAd5-S). Есть сведения, что вакцины, созданные по такому принципу, вызывают сильный ответ со стороны иммунной системы человека [4]. Однако следует отметить, что прогективный уровень антител класса G к *SARS-CoV-2* после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи) находится в процессе изучения. Считается, что встроенная в аденовирус-вектор последовательность белка вируса *SARS-CoV-2* не обладает патогенностью.

Цель исследования: оценить наличие поствакцинальных антител после применения двухдозовой вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи).

Материалы и методы

Представленные результаты получены в лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики ФГБУ «ВЦЭРМ имени А. М. Никитина» МЧС России. Мы провели лабораторное обследование сотрудников нашего центра до и после вакцинации против нового коронавируса с применением вакцины НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи, «Гам-КОВИД-Вак» с целью определения наличия поствакцинальных антител класса G к *SARS-CoV-2*. В исследовании приняли участие 83 человека, из них мужчин – 36, женщин – 47, средний возраст участников – $48,40 \pm 1,15$ года.

Вакцинации подлежали только участники, получившие отрицательный результат на наличие антител к *SARS-CoV-2* – IgG и *SARS-CoV-2* – IgM.

Вакцина вводилась дважды (по 0,5 мл доза) внутримышечно через 21-дневный интервал между первой и второй дозой. Обе дозы вакцины содержали ген полнотражного гликопротеина *SARS-CoV-2* S.

Двухвекторная вакцина от коронавируса

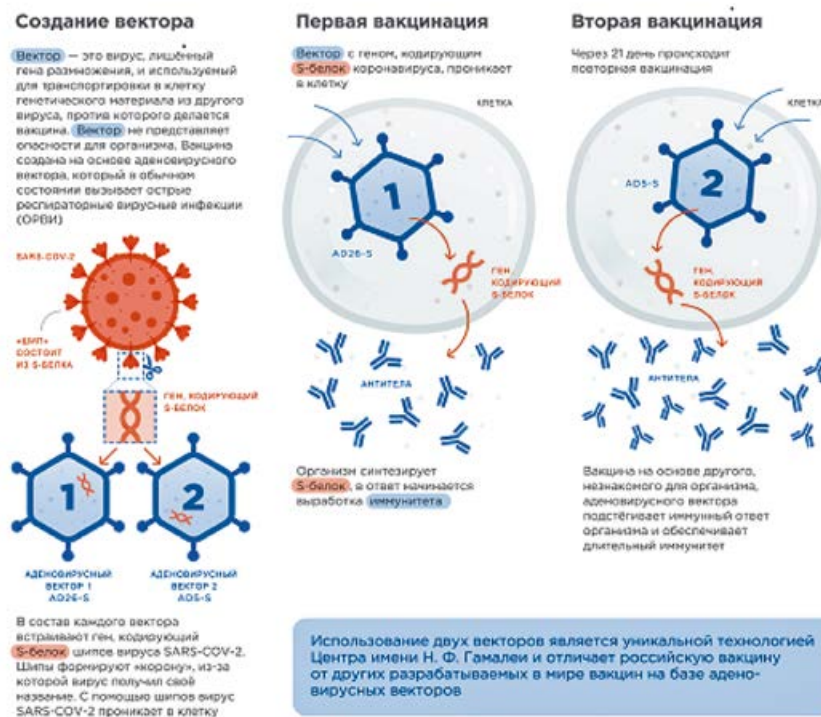


Рисунок 1. Строение двухвекторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи).

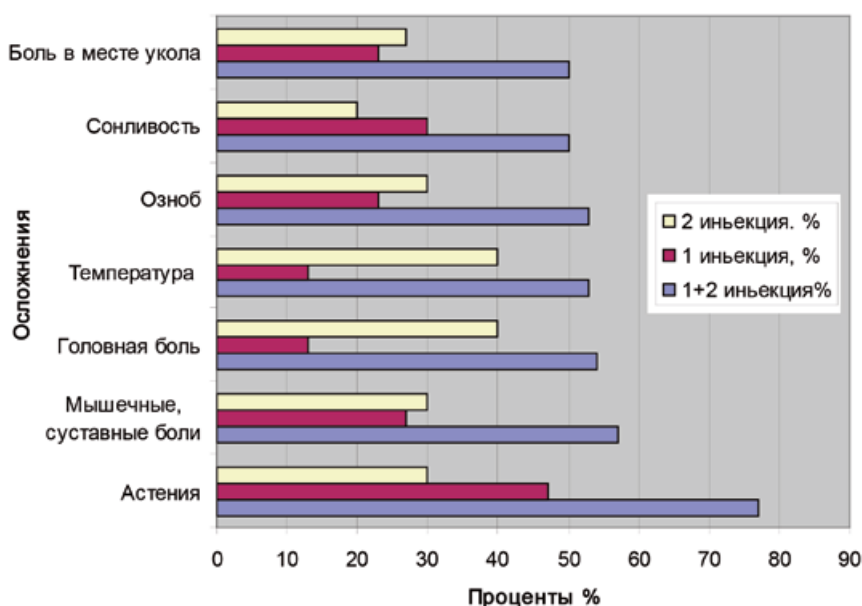


Рисунок 2. Частота встречаемости побочных эффектов после применения вакцины «Гам-Ковид-Вак».

30 человек предоставили дневники фиксации побочных эффектов после первой и второй дозы вакцины. Наиболее распространенными побочными явлениями (суммарно после введения первой и второй дозы вакцины) были: астения (77%), головная боль (54%), гипертермия (53%), мышечные боли (57%), боль в месте инъекции (50%), которые носили кратковременный характер и не зависели ни от пола, ни от возраста участников вакцинации.

Побочные явления присутствовали у большинства участников вакцинации как после введения первой дозы вакцины, так и после второго этапа вакцинации. Однако после введения второй дозы побочные эффекты отмечались чаще (рис. 2, 3).

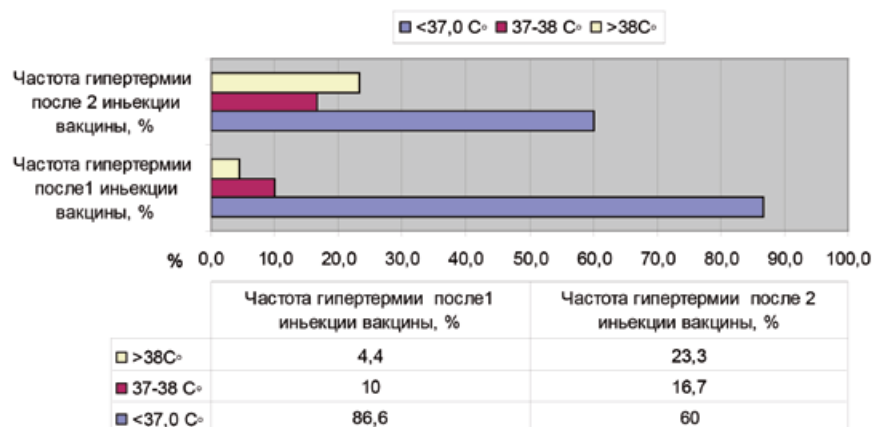


Рисунок 3. Частота встречаемости гипертермии после применения первой и второй дозы вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

Так, частота гипертермической реакции увеличилась с 14,4 до 40,0 % (рис. 3). Побочные явления длились в большинстве случаев от нескольких часов до суток и обращения за медицинской помощью не требовали.

Определение антител проводили с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение COVID-19...» в многочисленных исследованиях показано, что более 80 % вирус-нейтрализующих антител направлены к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка *SARS-CoV-2*. При оценке напряженности поствакцинального протективного иммунитета методом иммуноферментного анализа авторы рекомендуют определение антител к рецептор-связывающему домену (анти-RBD-антител) [1].

Производитель используемых нами систем реагентов (АО «Вектор-Бест») предоставил информацию о том, что в производстве реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» использовали рекомбинантный полноразмерный тримеризованный поверхностный гликопротеин S (Spike) вируса *SARS-CoV-2*, полученный с использованием эукариотической системы экспрессии. По данным производителя, система реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» выявляет пул иммуноглобулинов класса G, синтезированных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен, что обуславливает специфичность этого метода для оценки поствакцинального иммунного ответа. Также производитель сообщает, что данная тест-система выявляет специфические антитела для оценки поствакцинального иммунного ответа при иммунизации вакцинными препаратами, основанными на различных технологиях (векторная, mRNA, инактивированная цельновирионная).

В сентябре 2020 года Национальный институт биологических стандартов и контроля (NIBSC, Великобритания) получил CE-марку и начал выпуск панели Anti-SARS-CoV-2, предназначенной для верификации серологических анализов на COVID-19. В нее включены 37 образцов плазмы крови: 23 из них получены от реконвалесцентов COVID-19 и 14 проб, не содержащих антител к SARS-CoV-2. Панель была охарактеризована 13 ведущими производителями средств медицинской диагностики *in vitro*. Специалисты АО «Вектор-Бест» провели сравнительную оценку качества наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG – ИФА-БЕСТ» с помощью верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 Verification panel for Serologi Assay, NIBSC code: 20/B770 и получили 100 %-ное совпадение трактовки 23 положительных (высокотитражных и низкотитражных) и 14 отрицательных образцов плазмы [3].

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Подготовка биоматериала проводилась в соответствии с инструкцией к системе реагентов.

Оценка результатов проводилась полуколичественным методом с использованием индекса позитивности (ИП), который рассчитывали математическим способом. Для этого сначала вычисляли критическое значение оптической плотности ($OP_{крит.}$) по формуле: $OP_{крит.} = OP_{ср.} K + 0,2$, а затем вычисляли индекс позитивности (ИП) по формуле $ИП = OP_{обр.} / OP_{крит.}$, где $OP_{обр.}$ – значение оптической плотности в лунке с контролем или анализируемым образцом. Результат

анализа считали положительным, если $ИП_{обр.} \geq 1,1$; считали отрицательным, если $ИП_{обр.} < 0,8$; результат признавался сомнительным, если $0,8 \leq ИП_{обр.} < 1,1$.

Диагностическая чувствительность выявления IgG к *SARS-CoV-2* – 100 % (интервал 95,7–100,0 % с доверительной вероятностью 95 %), диагностическая специфичность теста – 100 % (интервал 98,5–100,0 %, с доверительной вероятностью 95 %).

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel 2000 и Statistica 7.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, Me (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 1-й и 3-й квартили [q]). Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между исследованными показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

С декабря 2020 по конец февраля 2021 года 83 человека получили две дозы вакцины. Перед вакцинацией в сыворотке крови участников не было обнаружено антител, специфичных ко всем антигенным детерминантам белка S, включая RBD-домен.

Промежуточный анализ сыворотки крови 51 участника через 21 день после введения первой дозы вакцины показал, что антитела IgG к *SARS-CoV-2* были выявлены у 45 (88,24 %) человек. Среднее значение ИП у всех (51) участников вакцинации составило $3,49 \pm 0,87$. У 4 (7,8 %) человек результат был сомнительным (И.П. = 0,88–0,99) и только у двоих – отрицательный (4,0 %). При распределении этой группы по полу обнаружили более низкие значения ИП у мужчин относительно женщин ($2,23 \pm 1,24$ и $4,45 \pm 1,14$ соответственно) (рис. 4). Хотя различия ИП в группах мужчин и женщин после первой дозы вакцины не достигли достоверности, обращает на себя внимание, что и медиана значений ИП у мужчин значительно

но ниже, чем в группе женщин (4,43 и 9,23 соответственно). При определении антител у участников в этих же группах через 42 дня после начала вакцинации значение индексов позитивности у мужчин и женщин было сопоставимо ($11,28 \pm 1,25$ и $11,55 \pm 0,49$ соответственно).

Через 42 дня после первой дозы вакцины у 83 человек провели определение антител IgG к вирусу SARS-CoV-2. Исследование сыворотки крови обследуемых показало наличие антител у всех 83 (100%) человек. Мы разделили участников вакцинации на пять возрастных групп (30–40, 41–50, 51–60 и более 60 лет). При стратификации этой группы, в зависимости от пола и возраста, обнаружили снижение продукции антител у мужчин с увеличением возраста (средний ИП = $14,4 \pm 2,07$ в группе 30–40 лет и средний ИП = $8,71 \pm 0,89$ в группе мужчин старше 60 лет). При делении группы по возрасту отметили, что в возрастных группах до 30–40 и 41–50 лет (смешанные, мужчины и женщины) ИП специфических антител IgG к SARS-CoV-2 имели более высокие значения, чем в группах участников вакцинации старше 50 лет.

Наибольшие значения ИП были обнаружены в группе женщин 41–50 лет и составили $16,55 \pm 0,27$ (рис. 5).

В целом промежуточный анализ через 42 дня после начала вакцинации показал высокую (100%) способность вакцины инициировать гуморальный ответ. У большинства мужчин и у женщин в возрасте от 30 лет и старше мы обнаружили высокие значения ИП специфических антител IgG к SARS-CoV-2.

В журнале *The Lancet Respiratory Medicine* 4 сентября 2020 года профессор экспериментальной медицины Имперского колледжа Лондона Питер Опеншоу усомнился, что высокий уровень иммунного ответа сам по себе гарантирует защиту от инфекции [5]. Однако необходимо отметить, что на данный момент ученые не пришли к единому мнению о длительности и напряженности иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции.

ВОЗ определила требования для вакцин COVID-19, которые включают: эффективность не менее 50 %, при-

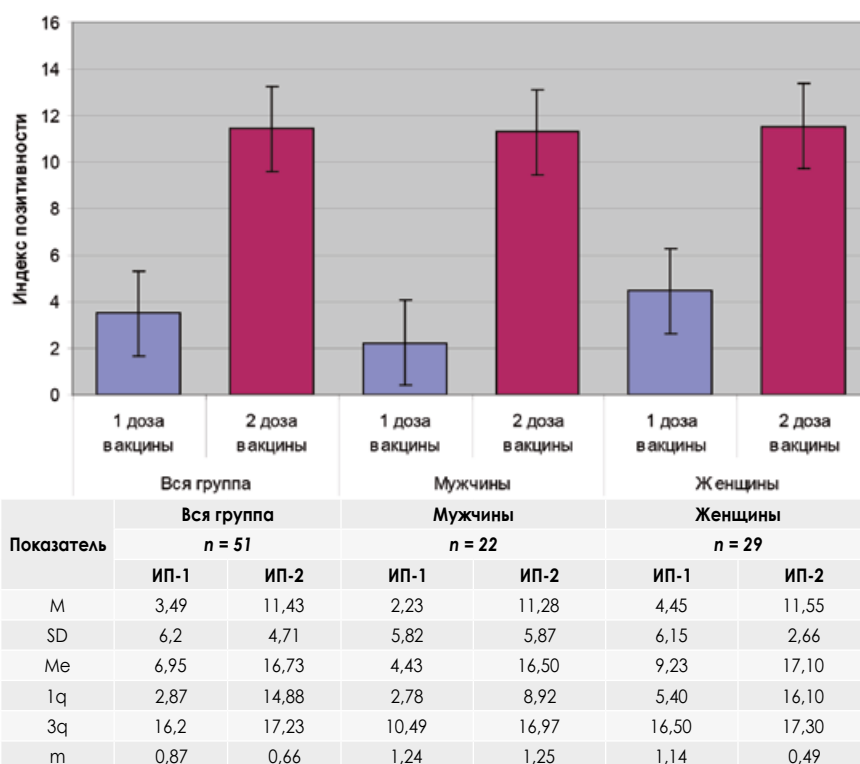


Рисунок 4. Индексы позитивности антител к SARS-CoV-IgG группам мужчин и женщин после применения первой и второй дозы вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

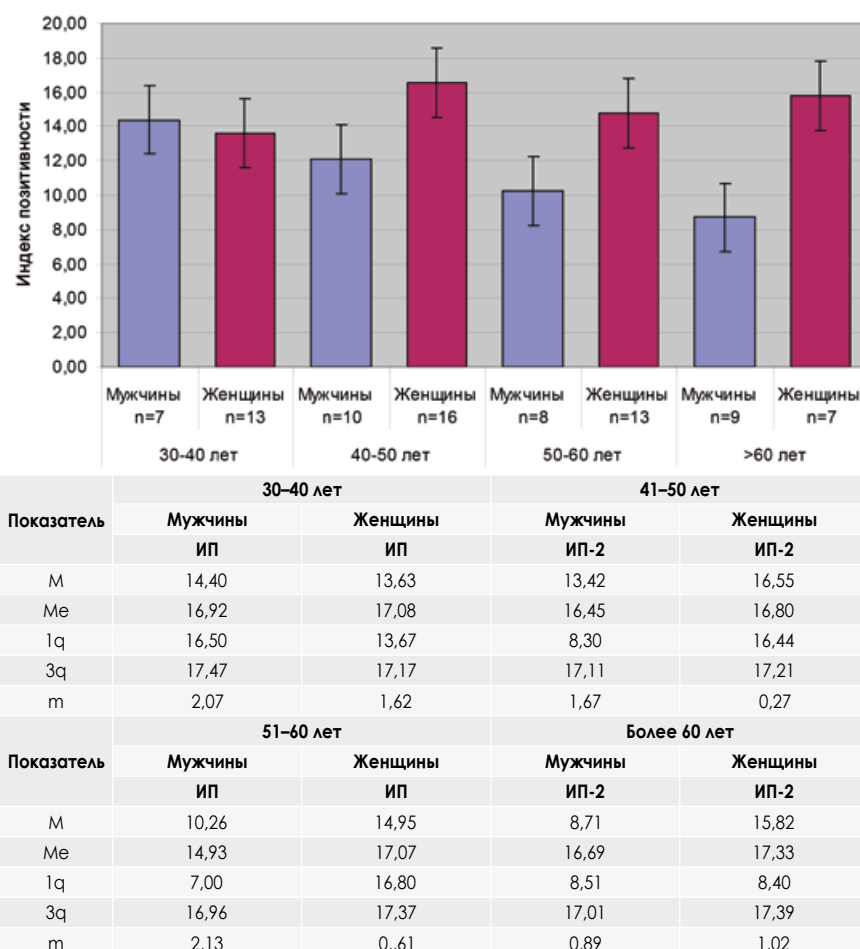


Рисунок 5. Индексы позитивности антител к SARS-CoV-IgG группам мужчин и женщин после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак».

годность для использования у пожилых людей, максимум двухдозовый режим введения и поддержание протективного иммунитета до 6 месяцев [4]. В нашем исследовании мы определили 100%-ное наличие антител (IgG) к SARS-CoV-2 у 83 человек через 42 дня после введения вакцины «Гам-КОВИД-Вак», НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи.

Выводы

Система реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) пригодна для определения антител после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи, Москва).

Вакцина «Гам-Ковид-Вак» или «Спутник V» на основе векторов рекомбинантных аденовирусов типа 26 (rAd26) и 5 (rAd5) показала 100%-ную способность инициировать продукцию антител.

Целесообразно продолжить исследование для оценки динамики уровня поствакцинальных антител в течение 6 месяцев.

Список литературы / References

1. <https://www.rosminzdrav.ru>. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10. <https://www.rosminzdrav.ru>. Interim Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19), v. 10.
2. <https://index.minfin.com.ua>.
3. Кувшинова И. Н., Молодых С. В., Ливецкая Н. И. и др. Оценка качества наборов реагентов ОА «Вектор Бест» для выявления антител к SARS-CoV-2 с помощью верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 (NIBSC, Великобритания). Kuvshinova I. N., Molodykh S. V., Livitskaya N. I. and others. Assessment of the quality of reagent kits OA "Vector Best" for the detection of antibodies to SARS-CoV-2 using the Anti-SARS-CoV-2 verification panel (NIBSC, UK).
4. Denis Y. Logunov, Inna V. Dolzhikova, Olga V. Zubkova, Amir I. Tukhvatullin, Dmitry V. Shcheblyakov, et. al. (2021). Безопасность и эффективность векторной гетерологичной вакцины COVID-19 на основе rAd26 и rAd5: промежуточный анализ рандомизированного контролируемого исследования фазы 3 в России. Russia. The Lancet. 397. p. 671–681. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
5. Denis Y. Logunov, Inna V. Dolzhikova, Olga V. Zubkova, Amir I. Tukhvatullin, Dmitry V. Shcheblyakov, et. al. (2021). Safety and efficacy of the vector heterologous vaccine COVID-19 based on rAd26 and rAd5: an interim analysis of a phase 3 randomized controlled trial in Russia. Russia. The Lancet. P. 397671–681. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
5. Talha Khan Burki. (2020). The Russian vaccine for COVID-19. The Lancet Respiratory Medicine. 8, e85–e86.

Статья поступила / Received 19.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 21.04.2021

Принята в печать / Accepted 23.04.2021

Сведения об авторах

Алхутова Наталья Александровна, к.б.н., с.н.с. лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Ковязина Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nakovzn@gmail.com.

Бардышева Наталья Анатольевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики.

Калинина Наталья Михайловна, д.м.н., проф., г.н.с.

Алексанин Сергей Сергеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор. E-mail: medicine@nrcrm.ru.

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

Автор для переписки: Алхутова Наталья Александровна. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

About authors

Alkhutova Natalia A., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Kovyzina Nadezhda A., PhD Med, head of Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept. E-mail: nakovzn@gmail.com.

Baradysheva Natalya A., PhD Med, MD of clinical laboratory diagnostics at Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of Laboratory Diagnostics' Dept.

Kalinina Natalia M., DM Sci, prof., senior researcher.

Aleksanin Sergey S., Corresponding Member RAS, DM Sci, prof., director. E-mail: medicine@nrcrm.ru.

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

Corresponding author: Alkhutova Natalia A., E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Для цитирования: Алхутова Н. А., Ковязина Н. А., Бардышева Н. А., Калинина Н. М., Алексанин С. С. Определение антител класса G к SARS-CoV2 после применения вакцины «Гам-КОВИД-Вак» или «Спутник V» НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи. Медицинский алфавит. 2021; (13): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-36-40>

For citation: Alkhutova N. A., Kovyzina N. A., Baradysheva N. A., Kalinin N. M., Alexanin S. S. Determination of class G antibodies to SARS-CoV2 after application of 'Gam-COVID-Vac' or 'Sputnik V' vaccine of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology n.a. honorary academician N. F. Gamaleya. Medical alphabet. 2021; (13): 36–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-36-40>



25–27 мая 2021 года

АКАДЕМИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ: НОВЕЙШИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

I ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПО ФУНДАМЕНТАЛЬНОМУ
ПРОБЛЕМАМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Московская область, Красногорск, МБЦ "Урокус Эпидио", 3 pavilion, Ялтак, 20 зал

«ЛАБЭКСПО-2021»

МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЙ
ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Цель Конгресса – выделить и обсудить самые актуальные направления развития клинической лабораторной диагностики: от разработок на этапе фундаментальных исследований до создания новейших автоматизированных диагностических систем.

Организаторы

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России

Кафедра клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России

ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России

Регистрация участников

Николай Скибин, reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111), +7 (929) 646-51-66

Участие в выставке

Менеджер проекта – Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112), +7 (926) 611-23-94
<https://lab.mediexpo.ru/>

Наборы реагентов для диагностики и мониторинга COVID-19



Диагноз (РНК)

- РеалБест РНК SARS-CoV-2

Иммунный статус (антитела)

- Суммарные АТ (IgA, IgM, IgG)
- IgA • IgM • IgG

Прогностические маркеры

- Прокальцитонин, СРБ
- IL-6, IL-10, α -ФНО
- Ферритин, D-димер
- Тропонин I, NTproBNP

Клиническая биохимия

- Ферменты
- Субстраты
- Липиды
- Электролиты



АО «Вектор-Бест»

630117, Новосибирск-117, а/я 492

vbmarket@vector-best.ru

(383) 332-81-34

www.vector-best.ru

Представительства:

Москва: (495) 230-90-90

Санкт-Петербург: (812) 495-55-99

Ростов-на-Дону: (863) 295-13-19

Уфа: (347) 246-23-34

Екатеринбург: (343) 372-90-50

Нижний Новгород: (831) 270-48-53

Хабаровск: (4212) 335-946

Киев: (10 380 44) 338-04-04

Определение референсных значений для анализа агрегации тромбоцитов в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS-5100

Ю. П. Ковальчук¹, М. И. Кадинская¹, М. С. Пименов², И. Ю. Ефимова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ООО «Сисмекс РУС», Москва

РЕЗЮМЕ

Исследование функции тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии (LTA) на специальном приборе – агрегометре требует значительных затрат времени и является трудоемким. В настоящем исследовании оценивалась автоматизированная агрегометрия с целью определения референсных интервалов. На анализаторе Sysmex CS-5100 проводились измерения агрегации с использованием нескольких агонистов в определенной концентрации – АДФ (2 мкмоль/л), арахидоновой кислоты (1 ммоль/л), коллагена (2 мкг/мл), ристоцетина (1,2 мг/мл), эpineфрина (5 мкмоль/л). Для каждого агониста измерялись максимальная агрегация, конечная точка агрегации, Lag-фаза, площадь под агрегационной кривой. На 40 образцах здоровых участников определены референсные интервалы для стандартной панели активаторов в рекомендуемых международным сообществом по тромбозу и гемостазу концентрациях. На анализаторах Sysmex серии CS может быть использована стандартная панель агонистов (АДФ, арахидоновая кислота, коллаген, ристоцетин, эpineфрин), поэтому данные аналитической системы могут заменить специализированные агрегометры или выполнять агрегацию тромбоцитов там, где этот анализ в настоящее время не проводится.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: агрегация тромбоцитов, функциональный тест тромбоцитов, тромбоциты, ревохем, LTA, агрегометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Determination of reference ranges for automated platelet aggregometry on Sysmex CS-5100 analyzer

Yu. P. Kovalchuk¹, M. I. Kadinskaya¹, M. S. Pimenov², I. Yu. Efimova¹

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²Sysmex RUS Co, Moscow, Russia

SUMMARY

Measurement of platelet function by light transmission aggregometry (LTA) using a special device – an aggregometer requires significant time and is time-consuming. In this study, an automated LTA procedure was evaluated to establish the reference ranges. On the Sysmex CS-5100 analyzer, aggregation measurements were performed using several agonists at a certain concentration: ADP (2 μmol/L); arachidonic acid (1 mmol/L); collagen (2 μg/ml); ristocetin (1.2 mg/ml); epinephrine (5 μmol/L). For each agonist, the maximum and final aggregation, the Lag phase and the Area under the aggregation curve were measured. Reference ranges for a standard panel of activators were determined on 40 samples of healthy subjects in the concentrations recommended by the International Society on Thrombosis and Haemostasis. A standard panel of agonists can be used on Sysmex CS series analyzers: ADP, arachidonic acid; collagen; ristocetin, epinephrine, so these devices can replace specialized aggregometers or perform platelet aggregation where this investigation is not currently performed.

KEY WORDS: platelet aggregation; platelet function test, platelets, aggregometry, LTA, revocem.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Световая трансмиссионная агрегометрия (LTA) – наиболее распространенный метод оценки функциональной активности тромбоцитов. Принцип метода основан на изменении светопропускания в перемешиваемой богатой тромбоцитами плазме (БТП), которое увеличивается в ходе агрегации тромбоцитов после добавления индукторов. На основе полученных данных строится график образования тромбоцитарных агрегатов. Интерпретация результатов проводится по изменению параметров кривой агрегации.

Этот метод мало изменился с тех пор, как был впервые описан Борном и О’Брайеном в начале 1960-х годов [1, 2], а анализ агрегации тромбоцитов, вызванной рядом агонистов (индукторов), играет важную роль в исследовании нарушений функции тромбоцитов [3]. Измерение агрегации тромбоцитов методом агрегометрии – практически единственный лабораторный инструмент оценки

функциональной активности тромбоцитов [4], который доступен в специализированных лабораториях, занимающихся диагностикой нарушений системы гемостаза. Этот анализ не распространен повсеместно, так как процесс подготовки образцов, сам анализ и интерпретация полученных результатов и графиков (кривых агрегаций) требуют значительного опыта и знаний, чтобы правильно оценить выявленные нарушения. Исследование функции тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии на специальном приборе – агрегометре является трудоемким, требует значительных затрат времени. В настоящее время доступно проведение световой агрегометрии в автоматическом режиме на анализаторах Sysmex серии CS, что позволяет улучшить подходы к стандартизации исследований, повысить качество и скорость выполнения анализа, снизить нагрузку на персонал лабораторий.

Целью данного исследования являлось определение референсных интервалов для стандартной панели агонистов (АДФ, арахидоновая кислота, коллаген, ристоцин и эпинефрин) в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS-5100.

Материалы и методы

Пациенты и контроли

В данное исследование были включены 40 здоровых добровольцев обоих полов в равной пропорции. К донорам применяли следующие критерии включения: отсутствие в анамнезе эпизодов тромбоза, кровотечений и других нарушений системы гемостаза, возраст от 18 до 60 лет, результаты скрининг-коагулограммы (протромбиновое время, МНО, АЧТВ, фибриноген и тромбиновое время) находились в пределах референсных значений. Критерии исключения: лица, принимающие антикоагулянты и антиагреганты.

Кровь забирали натощак в утренние часы (до 11 часов) из средней локтевой вены в вакуумные пробирки Vacuette с двойной стенкой с цитратом натрия 3,2% (Greiner-Bio-One, Австрия) с использованием игл Vacuette 22-го калибра (Greiner-Bio-One, Австрия) в условиях минимального венозного застоя. Количество тромбоцитов измерялось с помощью гематологического анализатора Sysmex XN 1010A и составило 140 000–410 000/л, уровень гематокрита находился в пределах 30–50%.

Все образцы дважды центрифугировали: для получения богатой тромбоцитами плазмы – 10 минут при 200 g, а для получения бедной тромбоцитами плазмы – 15 минут при 1500 g [3].

Оборудование и реагенты

Процесс формирования тромбоцитарных агрегатов происходит под воздействием индукторов агрегации. В физиологических условиях самым мощным индуктором агрегации тромбоцитов является тромбоксан A₂ (TXA₂), менее сильными – АДФ, адреналин, серотонин, гистамин, тромбин, коллаген и др. В лабораторных исследованиях чаще всего используют АДФ, коллаген, ристоцетин, адреналин, реже – арахидоновую кислоту, тромбин и др.

Для проведения исследования использовали анализатор плазменного и тромбоцитарного гемостаза CS-5100i (Sysmex Corporation, Япония) и реагенты (HYPHEN BioMed, Франция).

Тест-агрегация тромбоцитов с коллагеном в концентрации 2 мкг/мл – «Ревохем Коллаген» (Revohem Collagen).

Тест-агрегация тромбоцитов с эпинефрином в концентрации 5 мкмоль/л – «Ревохем Эпинефрин» (Revohem Epinephrine).

Тест-агрегация тромбоцитов с АДФ в концентрации 2 мкмоль/л – «Ревохем АДФ» (Revohem ADP).

Тест-агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л – «Ревохем Арахидоновая кислота» (Revohem Arachidonic acid).

Тест-агрегация тромбоцитов с ристоцетином в концентрации 1,2 мг/мл – «Ревохем Ристоцетин» (Revohem Ristocetin).

Вышеуказанные концентрации индукторов агрегации, примененные в исследовании, были выбраны как начальные в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [3]. Запись агрегации на приборе проводилась в течение 6 минут, скорость перемешивания БТП составила 800 об./мин. Исследование агрегации проводилось в течение 2 часов от момента взятия крови из вены.

Анализ данных

Статистическая обработка производилась с использованием программного обеспечения MedCalc версии 19.1 (MedCalc Software, Бельгия).

Метод Тьюки был использован для оценки выбросов. Референсный интервал параметров агрегации тромбоцитов вычисляли процедурой непараметрического бутстрэпа. В качестве референсных интервалов принимали 95%-ный интервал в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [5].

Результаты

Полученные данные теста агрегации тромбоцитов с различными агонистами «Ревохем» проверили на выбросы двусторонним методом Тьюки. После анализа данных не было обнаружено выпадающих значений, поэтому при подсчете референсных интервалов значения не исключались. Нормальные значения рассчитывались для следующих параметров: максимальная агрегация, конечная точка агрегации, Lag-фаза, площадь под агрегационной кривой.

Максимальная агрегация – максимальный процент агрегации, который был достигнут в процессе анализа; конечная точка – максимальный процент агрегации в момент окончания анализа, характеризующий устойчивость агрегации тромбоцитов и процесс дезагрегации; Lag-фаза – время задержки процесса агрегации тромбоцитов от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов; площадь под агрегационной кривой (AUC) – область под агрегационной кривой, характеризующая скорость и устойчивость агрегации тромбоцитов.

Полученные результаты нормальных значений приведены в *таблицах 1–5*.

Низкие концентрации АДФ (до 2,5 мкмоль/л) вызывают первичную (обратимую) агрегацию, некоторое увеличение абсорбции вследствие изменения формы тромбоцитов, а также после первой фазы агрегации может наблюдаться дезагрегация. Нормальные значения максимальной агрегации тромбоцитов для АДФ составили 57–100%. Также видно, что для данного активатора в концентрации 2 мкмоль/л может наблюдаться дезагрегация со значением в конечной точке от 31%. Время задержки ответа тромбоцитов на добавление активатора составляет 10–50 секунд.

Арахидоновая кислота, активируя тромбоциты, приводит к дозозависимому изменению их формы, к первой волне, а затем ко второй волне агрегации. Нормальные значения максимальной агрегации тромбоцитов для арахидоновой кислоты в концентрации 1 ммоль/л составили 76–99%. Арахидоновая кислота достаточно устойчиво активирует тромбоциты. Значения в конечной точке 72–95% подтверждают отсутствие процесса дезагрегации. Так как арахидо-

Таблица 1
Референсный интервал для теста агрегация тромбоцитов с АДФ в концентрации 2 мкмоль/л

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
Максимальная агрегация, % [90%-ный ДИ]	57 [52–63%] – 100 [94–105%]
Конечная точка агрегации, % [90%-ный ДИ]	40 [31–51%] – 105 [93–115%]
Lag-фаза, с [90%-ный ДИ]	10 [3–19 с] – 50 [42–57 с]
Площадь под агрегационной кривой, %/с [90%-ный ДИ]	8881 [7174–10 788%/с] – 22 518 [21 022–23 800%/с]

Примечание: здесь и далее ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Референсный интервал для теста агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
Максимальная агрегация, % [90%-ный ДИ]	76 [73–79%] – 99 [96–102%]
Конечная точка агрегации, % [90%-ный ДИ]	72 [69–75%] – 95 [92–97%]
Lag-фаза, с [90%-ный ДИ]	12 [0–32 с] – 123 [103–142 с]
Площадь под агрегационной кривой, %/с [90%-ный ДИ]	11 978 [10 478–13 582%/с] – 22 884 [21 337–24 332%/с]

Таблица 3
Референсный интервал для теста агрегация тромбоцитов с коллагеном в концентрации 2 мкг/мл

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
Максимальная агрегация, % [90%-ный ДИ]	71 [67–75%] – 104 [99–108%]
Конечная точка агрегации, % [90%-ный ДИ]	65 [61–69%] – 99 [94–103%]
Lag-фаза, с [90%-ный ДИ]	51 [47–56 с] – 88 [83–92 с]
Площадь под агрегационной кривой, %/с [90%-ный ДИ]	13 295 [12 372–14 324%/с] – 21 339 [20 127–22 419%/с]

Таблица 4
Референсный интервал для теста агрегация тромбоцитов с эпинефрином в концентрации 5 мкмоль/л

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
Максимальная агрегация, % [90%-ный ДИ]	67 [63–71%] – 95 [92–99%]
Конечная точка агрегации, % [90%-ный ДИ]	62 [59–65%] – 90 [86–93%]
Lag фаза, с [90%-ный ДИ]	0 [0–9 с] – 198 [162–228 с]
Площадь под агрегационной кривой, %/с [90%-ный ДИ]	7051 [5346–9050%/с] – 20 168 [18 207–21 755%/с]

Таблица 5
Референсный интервал для теста агрегация тромбоцитов с ристоцетином в концентрации 1,2 мг/мл

Параметр	Референсный интервал (2,5–97,5%)
Максимальная агрегация, % [90%-ный ДИ]	71 [68–74%] – 98 [94–101%]
Конечная точка агрегации, % [90%-ный ДИ]	70 [67–73%] – 97 [94–100%]
Lag фаза, с [90%-ный ДИ]	15 [10–21 с] – 64 [57–70 с]
Площадь под агрегационной кривой, %/с [90%-ный ДИ]	14 703 [13 438–16 017%/с] – 24 266 [23 090–25 375%/с]

новая кислота является активатором тромбоцитов, который без участия специфических рецепторов проникает внутрь клетки и превращается в активные метаболиты – тромбоксан A2 и простагландины H2 и G2, то задержка ответа тромбоцитов может составлять длительное время – 12–123 с.

Агрегации в ответ на стимуляцию коллагеном предшествует фаза задержки (Lag-фаза), длящаяся от 10 с до нескольких минут. Длительность Lag-фазы обратно пропорциональна концентрации индуктора и реактивности тромбоцитов. Далее следует единственная волна агрегации, возникающая вследствие активации пути арахидоновой кислоты и высвобождения гранул.

Нормальные значения максимальной агрегации тромбоцитов для коллагена составили 71–104%. Для данного активатора в концентрации 2 мкг/мл также не выявлена дезагрегация, и процент агрегации в конечной точке составил 65–99%. Lag-фаза ответа тромбоцитов на добавление индуктора составила 51–88 с.

Эпинефрин, в зависимости от дозы, вызывает обратимую или необратимую двухволновую агрегацию. Выраженность активации эпинефрином зависит от концентрации кальция в окружающей тромбоциты среде. Эпинефрин обладает выраженными потенцирующими свойствами, то есть усиливает стимулирующее действие других агонистов, которые появляются в процессе получения БТП. Нормальные значения максимальной агрегации тромбоцитов для эпинефрина, который является естественным агентом, стимулирующим тромбоциты через α_2 -адренергический рецептор, ведущий к экспрессии комплекса GpIIb / IIIa и последующему синтеза тромбоксана A2, составили 67–95%. Эпинефрин в концентрации 5 мкмоль/л в норме вызывает устойчивую агрегацию тромбоцитов, что подтверждается отсутствием снижения процента агрегации в конечной точке (62–90%). Время задержки ответа тромбоцитов для эпинефрина было самым длительным среди всех индукторов и составляло до 198 с.

В основе метода лежит способность антибиотика ристоцетина способствовать взаимодействию фактора Виллебранда и рецептора тромбоцитов GP Ib *in vitro*, в результате чего он индуцирует склеивание (агглютинацию) тромбоцитов. Ристоцетин не активирует ни один из путей активации и не вызывает высвобождения содержимого гранул тромбоцитов. Референсные значения максимальной агрегации тромбоцитов для ристоцетина составили 71–98%. Для данного агониста в концентрации 1,2 мг/мл проявление дезагрегации нехарактерно, о чем свидетельствует процент агрегации в конечной точке 70–97%. Lag-фаза ответа тромбоцитов на добавление ристоцетина составляет 15–64 с.

Обсуждение

Использование метода световой трансмиссионной агрегометрии в качестве «золотого стандарта» [7] для определения функциональной активности тромбоцитов диктует необходимость аккуратного и внимательного подхода при проведении данного анализа. Базовым принципом применения лабораторных методов диагностики является выведение локальных референсных значений [5].

Различия в составе активаторов и оборудовании, на котором выполняется измерение, не позволяют принять общие

Уровень агрегации тромбоцитов (PAL)*

Порог для прогнозирования тромботического и геморрагического риска у пациента, получающего моно- или двойную антитромбоцитарную терапию

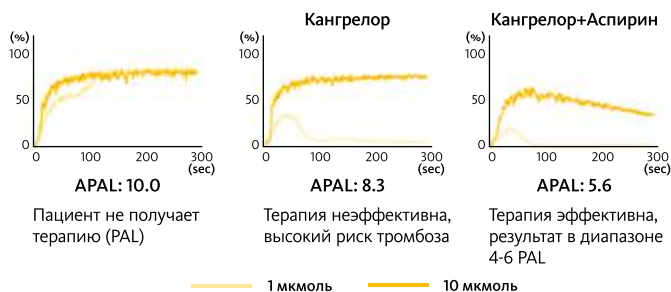
Риск
кровотечения
< 4.0 PAL

Терапевтический
диапазон
4.0 - 6.0 PAL

Риск
артериального
тромбоза
> 6.0 PAL

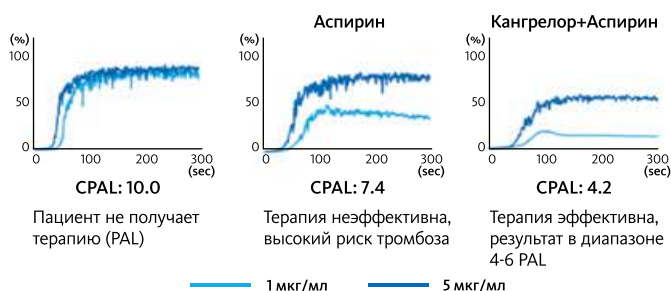
АДФ-индуцированный PAL (APAL):

специфически измеряет эффективность ингибитора рецептора P2Y₁₂
(Клопидогрель, Тикагрелор и Прасугрель)



Коллаген-индуцированный PAL (CPAL):

специфически измеряет эффективность ингибитора циклоксиогеназы
(Аспирин)



* T. SAKAYORI et al. Evaluating the Utility of a Novel Research Use Index in Platelet Aggregation Analysis Featured in an Automated Blood Coagulation Analyzer to Confirm the Effect of Antiplatelet Drugs. Sysmex Journal International. Volume 29. No.1 (2019)

(международные) нормальные значения для оценки функциональной активности тромбоцитов методом световой агрегометрии. Международные стандарты и руководства обязательно рекомендуют локальное выведение или валидацию референсных интервалов в каждой лаборатории [3, 5, 7].

Полученные результаты соответствуют недавнему многоцентровому клиническому исследованию по выведению референсных значений для АДФ, арахидоновой кислоты и эпинефрина и приближены к ним для параметров «коллаген» и «ристоцетин» [6].

Выводы

Определены референсные интервалы для стандартной панели активаторов в рекомендуемых международным сообществом по тромбозу и гемостазу концентрациях АДФ (2 мкмоль/л), арахидоновой кислоты (1 ммоль/л), коллагена (2 мкг/мл), ристомидина (1,2 мг/мл) и эпинефрина (5 мкмоль/л) для параметров «максимальная агрегация», «конечная точка агрегации», «Lag-фаза», «площадь по агрегационной кривой».

Список литературы / References

1. Born G, Cross M. The aggregation of blood platelets. *J Physiol.* 1963; 168: 178–95.
2. O'Brien J. Platelet aggregation: part II. Some results from a new method of study. *J Clin Pathol.* 1962; 15: 452–5.
3. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 1183–9.
4. Филькова А. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019; 18 (3): 120–129.
5. Filkova A. A., Panteleev M. A., Sveshnikova A. N. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential relevance. *Issues of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics.* 2019; 18 (3): 120–129.
6. CLSI document C28-A3; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
7. Patton S, McCormick A, Bukht M, Gurney D, Holding I, Moore GW. A multicenter study to evaluate automated platelet aggregometry on Sysmex CS-series coagulation analyzers—preliminary findings. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 Aug 30; 2 (4): 778–789.
8. Ling LQ, Liao J, Niu Q, Wang X, Jia J, Zuo CH, Jiang H, Zhou J. Evaluation of an automated light transmission aggregometry. *Platelets.* 2017 Nov; 28 (7): 712–719.
9. CLSI document H58-A; Platelet Function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.

Статья поступила / Received 12.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 26.03.2021

Сведения об авторах

Ковальчук Юрий Павлович, к.м.н., зам. гл. врача клиники по лабораторной диагностике¹

Кадинская Маргарита Ивановна, к.м.н., зав. лабораторией клинической гемостазиологии отделения лабораторной диагностики¹

Пименов Максим Сергеевич, ст. менеджер по направлению «гемостаз» и научному маркетингу². E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com

Ефимова Ирина Юрьевна, врач лаборатории клинической гемостазиологии отделения лабораторной диагностики¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ООО «Сисмекс РУС», Москва

Автор для переписки: М. С. Пименов, E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com

Для цитирования: Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Пименов М. С., Ефимова И. Ю. Определение референсных значений для анализа агрегации тромбоцитов в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS 5100. *Медицинский алфавит.* 2021; (13): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-42-46>

About authors

Kovalchuk Yuri P., PhD Med, deputy chief clinic doctor for laboratory diagnostics¹

Kadinskaya Margarita I., PhD Med, head of Laboratory of Clinical Hemostatology at Dept of Laboratory Diagnostics¹

Pimenov Maxim S., senior manager for hemostasis and scientific marketing². E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com

Efimova Irina Yu., physician of Laboratory of Clinical Hemostatology at Department of Laboratory Diagnostics¹

¹First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

²Sysmex RUS Co, Moscow, Russia

Corresponding author: M. S. Pimenov, E-mail: pimenov.maxim@sysmex-europe.com

For citation: Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Pimenov M. S., Efimova I. Yu. Determination of reference ranges for automated platelet aggregometry on Sysmex CS 5100 analyzer. *Medical alphabet.* 2021; (13): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-42-46>



I Международный
междисциплинарный конгресс

Менеджмент крови пациента в клинической медицине

Гибридный формат
1–2 июня 2021 года

Москва, Олимпийский проспект, д. 18/1 AZIMUT
Отель Олимпик Москва



Национальная ассоциация специалистов
менеджмента крови пациента



ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика
В.И. Кулакова» Минздрава РФ

По вопросам участия в конгрессе:
managermkp@medguru.studio
+7 967 003-69-46



Лептотрихии и лептотрикс: лингвистический казус или трудности микробиологической диагностики?

Н. В. Евдокимова, Т. В. Черненькая

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Нередко в научной и учебной медицинской литературе бактерии рода *Leptotrix* и рода *Leptotrichia* рассматривают как идентичные. В действительности они являются антиподами, стоящими очень далеко друг от друга в эволюционном отношении. Первоначально путаница возникла из-за морфологического сходства (нитчатые формы). Бактерии рода *Leptotrix* – представители группы железобактерий, обитающих в нейтральных и слабокислых пресных водах с очень низкой концентрацией органического вещества. Энергетический метаболизм лептотрикса строго аэробный, окислительный и хемоорганогетеротрофный (они окисляют ионы двухвалентного железа в трехвалентное для получения энергии). Их клиническая роль до сих пор не доказана. Бактерии рода *Leptotrichia* являются нормальными обитателями ротовой полости, урогенитального тракта и кишечника человека, являются строгими анаэробами (некоторые штаммы – микроаэрофилы). Они вызывают воспалительные заболевания у больных с иммуносупрессивным состоянием разного генезиса. Однако оценка клинической роли лептотрихий при их выделении из нестерильных мест обитаний требует применения грамотного экологического подхода, включающего знание динамики численности клеток, наличие доминирования того или иного вида и т.д. Совершенно недопустимо проводить микробиологическую диагностику заболеваний, вызванных лептотрихиями, только на основании результатов микроскопии мазков (например, мазков отделяемого урогенитального тракта).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Leptotrix*, *Leptotrichia*, лингвистический парадокс, комплексный экологический подход.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Leptotrichia and leptothrix: linguistic incident, or difficulties of microbiological diagnostics?

N. V. Evdokimova, T. V. Chernenkaya

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

In medical literature bacteria of the genera *Leptotrix* and *Leptotrichia* are often considered as identical. Actually, they are antipodes, standing very far apart from each other in evolutionary terms. The confusion arose due to morphological similarity (filamentous forms). *Leptotrix* is a type of iron bacteria that live in neutral and slightly acidic fresh waters with a very low concentration of organic matter. The energy metabolism of *leptotrix* is strictly aerobic, oxidative, and chemoorganoheterotrophic (they oxidize divalent iron ions into trivalent iron to produce energy). Its clinical role has not yet been proven. Bacteria of the genus *Leptotrichia* are normal inhabitants of the oral cavity, urogenital tract and intestine of humans, they are strict anaerobes (some strains are microaerophiles). They cause inflammatory diseases in patients with immunosuppression of different genesis. However, assessment of their clinical role, when they are isolated from non-sterile habitats, requires the use of a skilled ecological approach, including knowledge of the dynamics of cell numbers, the dominance of a particular species, etc. It is absolutely unacceptable to diagnose the diseases caused by *leptotrichia* on the base of smear microscopy results (for example, smears of discharge from urogenital tract).

KEY WORDS: *Leptotrix*, *Leptotrichia*, linguistic paradox, complex ecological approach.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Диагноз «лептотрихоз влагалища» нередко ставится по результатам микроскопического исследования урогенитальных мазков. Каждый раз такой диагноз вызывает удивление, поскольку его постановка на основании микроскопических исследований просто невозможна.

Существует два рода бактерий – *Leptotrix* (лептотрикс) и *Leptotrichia* (лептотрихии), имеющих очень похожие латинские названия, но отличающихся друг от друга в эволюционном отношении столь значительно (они – антиподы), что вызывает удивление: каким образом мог произойти этот лингвистический парадокс. Злую шутку, по-видимому, сыграло то, что оба рода включают в себя нитчатые формы бактерий. Но на этом сходство и закан-

чивается. Особенности физиологии, характер местообитания, взаимодействие с другими живыми организмами у представителей этих родов бактерий различаются чрезвычайно. В учебной литературе, как отечественной, так и иностранной, нередко эти группы бактерий рассматривают как идентичные. Читаем: *These microbes, also known as just Leptotrichia or Leptothrix, are Gram-negative, non-spore-forming anaerobic organisms* [1, 2]. То есть между родами *Leptothrix* и *Leptotrichia* ставится знак равенства. Этим грешат публикации, посвященные исследованиям воспалительных заболеваний ротовой полости и урогенитального тракта [3, 4]. Справедливости ради стоит сказать, что и в узкомикробиологической литературе встречается подмена одного имени другим.

Попробуем все расставить на свои места. Сначала рассмотрим бактерии рода *Leptothrix*. Взаимоотношения бактерий этого рода с организмом человека можно характеризовать как вполне мирные, если не считать их порочную страсть к разрушению металлоконструкций. Первое упоминание об этих бактериях встречается уже в 1797 году. Дальнейшее более полное их описание было сделано в 1843 году, а современное наименование рода предложено в 1957 году [5]. Бактерии рода *Leptothrix* – свободно живущие нитчатые грамотрицательные железобактерии, которые относятся к классу *Betaproteobacteria*, порядку *Burkholderiales*. Название рода происходит от греческого *leptos thrix*, что означает «тонкие волосы». Они встречаются в стоячих или медленнотекущих, железистых, нейтральных и слабокислых пресных водах с очень низкой концентрацией органического вещества. Энергетический метаболизм лептотрикса строго аэробный, окислительный и хемоорганогетеротрофный (они окисляют ионы двухвалентного железа в трехвалентное для получения энергии). Известно пять видов лептотрикса: *L. ochracea*, *L. discophora*, *L. cholodnii*, *L. lopholea* и *L. mobilis* [5]. В лабораторных условиях в чистой культуре добиться их роста трудно – они растут только в смешанных культурах, когда удастся воссоздать условия природных местообитаний. Являясь представителями так называемой группы железобактерий, они играют не последнюю роль в процессах коррозии металлических конструкций при избыточном увлажнении. За последние три десятка лет никаких значимых изменений в систематике этого рода не произошло. Клиническая значимость бактерий данного рода до настоящего времени выявлена не была. Единичные результаты исследований, основанные на данных ДНК-диагностики, в которых предполагается транзитное нахождение лептотрикса в кишечнике человека [6], пока кажутся казуистичными и требуют дополнительных подтверждений.

Теперь перейдем к рассмотрению представителей рода *Leptotrichia* (лептотрихии). Судя по приводимым описаниям, лептотрихии впервые обнаружил еще Антони ван Левенгук во второй половине XVII века. Их «юридический статус» (определение и описание как отдельного рода) был подтвержден в 1879 году [7]. Trevisan описал этот род, выделив его из аморфной группы нитчатых бактерий по признаку образования молочной кислоты. Бактерии этого рода представляют собой грамотрицательные неподвижные удлиненные палочки (от 0,8–1,5 до 5,0–15,0 мкм), строгие анаэробы (некоторые штаммы растут в микроаэрофильных условиях). В издании Берджи 2005 года [7] лептотрихии отнесены к типу *Fusabacteria*, семейству *Leptotrichiaceae* (филогенетическое дерево в MEG – www.megasoftware.net). Представители рода *Leptotrichia* характеризуются очень высоким биоразнообразием, и разделение на виды все еще продолжается (консенсус в этом вопросе не достигнут до сих пор). На сегодняшний день выделяют восемь видов лептотрихий: *L. buccalis* (тунговой вид), *Leptotrichia trevisanii*, *Leptotrichia*

goodfellowii, *Leptotrichia hofstadii*, *Leptotrichia shahii*, *Leptotrichia wadei*, *Leptotrichia amnionii* и *Leptotrichia hongkongensis* [8]. Результаты исследования нуклеотидных последовательностей малой рибосомальной субъединицы 16S р РНК показали наличие более 180 генотипов лептотрихий. На сегодняшний день только восемь видов (генотипов) удалось реально исследовать в чистой культуре. Лептотрихии являются нормальными обитателями ротовой полости, урогенитального тракта и кишечника человека. Они долго считались вполне безобидными комменсалами. В настоящее время однозначно доказана их клиническая роль у больных с иммуносупрессивными состояниями разного генезиса.

Лептотрихии трудно культивировать в лабораторных условиях. Необходимо создание анаэробных или микроаэрофильных условий. Большинство штаммов растут только на средах со специальными добавками. Даже если удастся культивировать некоторые штаммы лептотрихий, то они демонстрируют небыстрый рост. Диаметр колоний на твердых питательных средах к третьим суткам роста не превышает 0,5–1,0 мм. Некоторые штаммы проявляют аэротолерантность, и первую генерацию клеток можно получить в присутствии кислорода [8]. Сложность культивирования, медленный рост и полиморфизм клеток затрудняют выделение и идентификацию бактерий этого рода [9–13]. В мазках из любого биоматериала их можно ошибочно принять за актиномицеты, лактобактерии и другие грамположительные виды бактерий, поскольку окраска по Граму в молодых культурах лептотрихий работает ненадежно: клетки выглядят неравномерно прокрашенными или грамположительными. Кроме того, некоторые виды лептотрихий морфологически неотличимы от анаэробных грамотрицательных бактерий, входящих в семейство *Fusobacteriaceae* [8–12].

Наиболее разумным подходом для преодоления трудностей в идентификации лептотрихий является сочетание методов культуральной (фенотипической) и ДНК-диагностики [11]. Весьма впечатляющие результаты получены при использовании MALDI TOF масс-спектрометрии [13]. Особенно это актуально для ситуации, когда необходимо определить наличие в биоматериале (крови и др.) практически некультивируемых штаммов, которые, по-видимому, не столь редки [10–12].

Даже с учетом указанных проблем, в научной литературе мы встречаем нередкие свидетельства клинических случаев инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных лептотрихиями. Воспалительные заболевания ротовой полости, включая периодонтиты и абсцессы, инфекционные эндокардиты, острый аппендицит, артриты, бактериальные вагиниты, тубовариальные абсцессы, сальпингиты, бактериемия и сепсис – вот далеко не полный перечень заболеваний, вызываемых лептотрихиями [13–31]. В группу особого риска попадают пациенты с иммуносупрессивными состояниями разного генезиса: онкобольные гематологического профиля, пациенты после трансплантации органов и тканей. Лептотрихии в ассоциации с рядом других микроорганизмов (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Sneathia*,

Mycoplasma) нередко встречаются у женщин детородного возраста при бактериальном вагинозе влагалища [12]. Из крови чаще всего выделяют вид *L. buccalis*, реже – *L. trevisanii*, *L. wadei* и *L. goodfellowii* [17–21]. Лептотрихии неоднократно обнаруживали при воспалении укушенных ран [30].

Антибиотикочувствительность лептотрихий, как и других анаэробных бактерий, в условиях повседневной клинической практики определять технически трудно и дорого. Для некоторых видов бактерий разрабатываются единые протоколы. Для других видов (например, бактероидов, превотелл, фузобактерий, клостридий) ряд исследователей предлагают проводить определение антибиотикочувствительности [32]. EUCAST рекомендует для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными анаэробными палочками, применять только пенициллины (защищенные и нет), карбапенемы, хлорамфеникол, клиндамицин и метронидазол [33]. Дискдиффузионный метод для этих целей пока не разработан. Для определения МПК может быть использован метод разведений в агаре, метод микроразведений в бульоне, Е-тест и спиральный градиентный метод (*spiral gradient endpoint system* или SGE) [34].

Исследование микробиома человека, активно развернувшееся в последние десятилетия [35], подтвердило интуитивное представление о том, что микробные сообщества, населяющие организм человека, изучены крайне мало. То же самое можно сказать и о знании закономерностей функционирования этих сообществ. В настоящее время назрела необходимость в постепенном внедрении в реальную практику экологического подхода в оценке клинической роли как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов. Любые динамические изменения, свидетельствующие о нарушении равновесия в сообществах микроорганизмов, являются индикатором неблагополучия или развития патологических процессов в организме человека. Этот принцип пока трудно реализовать на практике, но к этому надо стремиться.

Попробуем тезисно сформулировать некоторые принципы, которые могут быть использованы на практике при оценке клинической роли лептотрихий и близких к ним по метаболическому профилю грамотрицательных анаэробных бактерий (ГОВАБ), основанные на результатах многолетних исследований с использованием методов классической микробиологии, современных методов метагеномного анализа и базовых экологических подходов, лежащих в основе функционирования микробных сообществ.

1. Наличие лептотрихий в биоматериале (выявлены с помощью посева или методами ДНК-диагностики) не является однозначным свидетельством их клинической значимости, если речь идет о нестерильном местообитании – важны количество и знание динамики числа клеток.
2. Обнаружение лептотрихий в нестерильных местообитаниях (зев, влагалище) с большей долей вероятности свидетельствует о присутствии в биоматериале

и других представителей ГОВАБ (при баквагинозе или вагините – это бактерии рода *Gardnerella*, *Atopobium*, *Dialister*, *Leptotrichia*, *Megasphaera*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* и *Sneathia*), поскольку исходно в здоровом организме ГОВАБ составляют многокомпонентное микробное сообщество. Именно эта многокомпонентность является залогом стабильности и гибкости микробного сообщества.

3. Неоднократное обнаружение лептотрихий и других ГОВАБ в стерильных местообитаниях при полном соблюдении правил и техники отбора проб является несомненным признаком их клинической значимости.
4. Исследование окрашенных мазков (мазков-отпечатков) с помощью световой микроскопии дает общую картину микробного пейзажа, позволяя выявить ГОВАБ как экологическую группу, если число клеток в мазке выше пороговой концентрации. Но такие исследования не позволяют идентифицировать конкретные виды и роды бактерий, относящихся к ГОВАБ. Подобные рекомендации нередко встречаются в учебной и даже методической литературе: «обнаружены лептотрихии», «диагноз: лептотрихоз». Кроме того, микроскопические исследования мазков требуют высокого профессионализма проводящего исследование специалиста и потому грешат субъективностью в оценке результатов.

При выборе препаратов антимикробной терапии инфекций, вызванных ГОВАБ, с учетом характера и локализации инфекций, препаратами выбора являются пенициллины (защищенные или нет), карбапенемы, клиндамицин, метронидазол и хлорамфеникол.

Заключение

«Сначала было слово». Эту мысль цитируют часто. Однако прочувствовать ее глубину удастся редко. В микробиологии первоначальное имя, данное микроорганизму, впоследствии может много раз измениться. На то, разумеется, имеются веские причины. Расширение горизонтов наших знаний приводит к пересмотру старой картины, введению новых понятий и, как результат, созданию новых систем классификаций, новых названий и имен. Но иногда старое имя продолжает жить параллельно с новым, что приводит к непониманию и ошибкам. Наш интерес к этому вопросу лежит не только и не столько в научной плоскости. Накопление искаженных данных ведет к непониманию роли не только лептотрихий, но и целой группы анаэробных грамотрицательных микроорганизмов, поскольку, строго говоря, любая сходная по особенностям метаболизма группа микроорганизмов существует в близкой системе экологических координат. И, как результат, на основании ошибочных представлений проводятся неверная диагностика, оценка клинической роли, применяется неверное лечение.

Обнаруженная путаница в названиях микроорганизмов, имеющих лишь некоторое морфологическое сходство (лептотрихии и лептотрикс), заставляет задуматься

маться о том, насколько приблизительны наши знания о микробном мире и законах его функционирования. Обнаружение «случайных» или транзитных микроорганизмов с необычным метаболическим профилем (например, лептотрикса) в организме человека вполне вероятно, но возможность длительного или постоянного пребывания «редких» микроорганизмов в организме человека более чем сомнительна. «Все есть всюду, но среда отбирает» (Бейеринк).

Клиническая значимость лептотрихий и целой группы грамотрицательных анаэробных бактерий (ГОВАБ) в настоящее время убедительно доказана. Однако ее оценка при выделении представителей ГОВАБ из нестерильных местообитаний требует применения грамотного экологического подхода, включающего знание динамики численности клеток, наличие доминирования того или иного вида и т. д. Совершенно недопустимо проводить микробиологическую диагностику заболеваний, вызванных лептотрихиями (и другими ГОВАБ), только на основании данных микроскопии мазков (например, мазков отделяемого урогенитального тракта).

Список литературы / References

1. Zhou X, Li Y. (eds.) Atlas of Oral Microbiology. From Healthy Microflora to Disease. 1st ed. Academic Press; 2015.
2. Bibbo M, Wilbur DC. (eds.) Comprehensive Cytopathology. Saunders/Elsevier; 2008.
3. Eribe ERK, Olsen I. Leptotrichia species in human infections II. J Oral Microbiol. 2017; 9 (1):1368848.
4. Marsh P, Martin M. (eds.) Oral microbiology. 3rd ed. London: Chapman & Hall; 1992.
5. Garrity GM, Bell JA, Lilburn T, Class I. Alphaproteobacteria class. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM (eds) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd ed. New York: Springer; 2005. Vol. 2: The Proteobacteria, part C: The Alpha-, Beta-, Delta-, and Epsilonproteobacteria.
6. Medina-Pascual MJ, Monzón S, Villalón P, Cuesta I, González-Romo F, Valdezate S. Saezia sanguinis gen. nov., sp. nov., a Betaproteobacteria member of order Burkholderiales, isolated from human blood. Int J Syst Evol Microbiol. 2020; 70 (3): 2016–2025.
7. Garrity GM. Bergey's manual of systematic bacteriology. In: Garrity GM, (ed.). Introductory essays. Part A. 2nd ed. Berlin: Springer; 2005. Vol. 2.
8. Shah HN, Olsen I, Bernard K, Finegold SM, Gharbia S, Gupta RS. Approaches to the study of the systematics of anaerobic, gram-negative, non-spore forming rods: current status and perspectives. Anaerobe. 2009; 15 (5): 179–194.
9. Tee W, Midolo P, Janssen PH, Kerr T, Dyall-Smith ML. Bacteremia due to Leptotrichia trevisanii sp. nov. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001; 20 (11): 765–769.
10. Shukla SK, Meier PR, Mitchell PD, Frank DN, Reed KD. Leptotrichia amnionii sp. nov., a novel bacterium isolated from the amniotic fluid of a woman after intrauterine fetal demise. J Clin Microbiol. 2002; 40 (9): 3346–3349.
11. de Melo Oliveira MG, Abels S, Zbinden R, Bloemberg GV, Zbinden A. Accurate identification of fastidious Gram-negative rods: integration of both conventional phenotypic methods and 16S rRNA gene analysis. BMC Microbiology. 2013; 13: 162.
12. Manhart LE, Khosropour CM, Liu C, Gillespie CW, Depner KH, Fiedler TL, et al. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of Leptotrichia/Sneathia spp. with nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis. 2013; 40 (12): 944–949.
13. Schmitt BH, Cunningham SA, Dailey AL, Gustafson DR, Pate RJ. Identification of anaerobic bacteria by Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry with on-plate formic acid preparation. J Clin Microbiol. 2013; 51 (3): 782–786.

14. Couturier MR, Slechta ES, Goulston C, Fisher MA, Hanson KE. Leptotrichia bacteremia in patients receiving high-dose chemotherapy. J Clin Microbiol. 2012; 50 (4): 1228–1232.
15. Schrimsher JM, McGuirk JP, Hinthorn D. Leptotrichia trevisanii sepsis after bone marrow transplantation. Emerg Infect Dis. 2013; 19 (10): 1690–1691.
16. DeMartino SJ, Mahoudeau I, Brettes JP, Piemont Y, Monteil H, Jaulhac B. Peripartum bacteremias due to Leptotrichia amnionii and Sneathia sanguinegens, rare causes of fever during and after delivery. J Clin Microbiol. 2004; 42 (12): 5940–5943.
17. Gardella C, Riley DE, Hitti J, Agnew K, Krieger JN, Eschenbach D. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor. Am J Perinatol. 2004; 21 (6): 319–323.
18. Ulstrup AK, Hartzel SH. Leptotrichia buccalis: a rare cause of bacteraemia in non-neutropenic patients. Scand J Infect Dis. 2006; 38 (8): 712–716.
19. Caram LB, Linefsky JP, Read KM, Murdoch DR, Lalani T, Woods CW, et al. International Collaboration on Endocarditis Investigator Group. Leptotrichia endocarditis: report of two cases from the International Collaboration on Endocarditis (ICE) database and review of previous cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27 (2): 139–143.
20. Cooreman S, Schuermans C, van Schaeren J, Olive N, Wauters G, Verhaegen J, et al. Bacteraemia caused by Leptotrichia trevisanii in a neutropenic patient. Anaerobe. 2011; 17 (1): 1–3.
21. Sabater CC, Fernández Blázquez A, García Carús E. Bacteremia por Leptotrichia trevisanii en una paciente sometida a trasplante alogénico de médula ósea. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35 (6): 389–390.
22. Rodríguez AM, Fernández CR. Septic shock caused by Leptotrichia buccalis in a neutropenic patient secondary to chemotherapy. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020; 38 (1): 41–42.
23. Mora-Palma JC, Rodríguez-Oliver AJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergent genital infection by Leptotrichia trevisanii. Infection. 2019; 47 (1): 111–114.
24. Kumagai Y, Takiguchi Y, Shono K, Suruga Y, Akiba Y, Yamamoto K, et al. Acute myelogenous leukemia with Leptotrichia trevisanii bacteremia. Intern Med. 2013; 52 (22): 2573–2576.
25. Shah HN, Olsen I, Bernard K, Finegold SM, Gharbia S, Gupta RS. Approaches to the study of the systematics of anaerobic, gram-negative, non-spore forming rods: current status and perspectives. Anaerobe. 2009; 15 (5): 179–194.
26. Higurashi Y, Tatsuno K, Fujimoto F, Kobayashi I, Ida K, Seto Y, et al. Two cases of bacteremia caused by Leptotrichia trevisanii in patients with febrile neutropenia. J Infect Chemother. 2013; 19 (6): 1181–1184.
27. Mora-Palma JC, Rodríguez-Oliver AJ, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Emergent genital infection by Leptotrichia trevisanii. Infection. 2019. 47 (1): 111–114.
28. Goto M, Hitomi S, Ishii T. Bacterial arthritis caused by Leptotrichia amnionii. J Clin Microbiol. 2007; 45 (6): 2082–2083.
29. Hou H, Chen Z, Tian L, Sun Z. Leptotrichia trevisanii bacteremia in a woman with systemic lupus erythematosus receiving high-dose chemotherapy. BMC Infect Dis. 2018; 18 (1): 661.
30. Lory S. The Family Leptotrichiaceae. In: Rosenberg E, DeLong EF, Lory S, Stackbrandt E, Thompson F. (eds) The Prokaryotes. Berlin: Springer, 2014. P. 213–214.
31. Warren RL, Freeman DJ, Pleasance S, Watson P, Moore RA, Cochran K, et al. Co-occurrence of anaerobic bacteria in colorectal carcinomas. Microbiome. 2013; 1 (1): 16.
32. Brook I, Wexler HM, Goldstein EJC. Antianaerobic Antimicrobials: Spectrum and Susceptibility Testing. Clin Microbiol Rev. 2013; 26 (3): 526–546.
33. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, valid from 2020–01–01. Gram-negative anaerobes. P. 84–87. Available from: <https://aurosand.eu/> [cited 2020 July 20]
34. Paton JH, Holt HA, Bywater MJ. Measurement of MICs of antibacterial agents by spiral gradient endpoint compared with conventional dilution method. Int J Exp Clin Chemother. 1990; 3 (1): 31–38.
35. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486 (7402): 207–214.

Статья поступила / Received 21.10.2020
Получена после рецензирования / Revised 30.10.2020
Принята в печать / Accepted 21.12.2020

Сведения об авторах

Евдокимова Наталья Витальевна, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической микробиологии. E-mail: env1111@yandex.ru.

Черненко Татьяна Витальевна, к.м.н., зав. лабораторией клинической микробиологии. E-mail: chernenkay@rambler.ru.

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Евдокимова Наталья Витальевна.
E-mail: env1111@yandex.ru.

About authors

Evdokimova Natalya V., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Clinical Microbiology. E-mail: env1111@yandex.ru.

Chernenkaya Tatyana V., PhD Med, head of Laboratory of Clinical Microbiology. E-mail: chernenkay@rambler.ru.

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Evdokimova Natalya V. E-mail: env1111@yandex.ru.

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Лептотрихий и лептотрикс: лингвистический казус или трудности микробиологической диагностики? Медицинский алфавит. 2021; (13): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-47-50>

For citation: Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Leptotrichia and leptothrix: linguistic incident, or difficulties of microbiological diagnostics? Medical alphabet. 2021; (13): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-47-50>



ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения у ребенка (клинический случай)

Н. А. Соколова¹, М. И. Савина¹, О. С. Шохина²

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

²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 7 Департамента здравоохранения города Москвы»

РЕЗЮМЕ

ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения представляет собой феномен агрегации тромбоцитов под действием антиагрегантных аутоантител, которая происходит, если периферическая кровь была стабилизирована антикоагулянтом K_2 ЭДТА или K_3 ЭДТА, реже другими – цитратом натрия или гепарином. Агрегацию тромбоцитов можно предотвратить, применяя другие варианты антикоагулянтов или дополняя их аминокислотами. При ЭДТА-зависимой тромбоцитопении функция тромбоцитов не нарушена, проявлений геморрагического синдрома нет. В данной статье рассмотрен клинический случай выявления ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении у ребенка 2 лет 6 месяцев, что представляет практический интерес, поскольку у детей данное явление встречается довольно редко. Было зарегистрировано низкое число тромбоцитов в общем анализе крови у ребенка в крови, стабилизированной антикоагулянтом K_2 ЭДТА. Подсчет тромбоцитов в образце крови, стабилизированной цитратом натрия, был в пределах референтных интервалов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: общий анализ крови, тромбоцитопения, ЭДТА, цитрат натрия, псевдотромбоцитопения, тромбоциты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in child (clinical case report)

N. A. Sokolova¹, M. I. Savina¹, O. S. Shokhina²

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Children's City Clinic No. 7, Moscow, Russia

SUMMARY

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-dependent pseudothrombocytopenia is the phenomenon of a spurious low platelet count due to antiplatelet antibodies that cause platelet clumping in blood anticoagulated with EDTA. The aggregation of platelets in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is usually prevented by other anticoagulants, such as sodium citrate. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia has never been associated with hemorrhagic diathesis or platelet dysfunction. In this article, a 2,5-year-old boy with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is presented because of rare presentation. We report that EDTA can induce platelet clumping, and thus spuriously low platelet counts. However, aggregation of platelets was not detected in blood samples with sodium citrate, and platelet count was normal.

KEY WORDS: thrombocytopenia, complete blood count, ethylenediaminetetraacetic acid, citrate, pseudothrombocytopenia, thrombocyte.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Псевдотромбоцитопения – это феномен, наблюдаемый *in vitro*, и связанный с образованием агрегатов из тромбоцитов, возникающих под действием аутоиммунных антиагрегантных антител, которые становятся активными, при использовании в качестве антикоагулянтов калиевых солей ЭДТА или реже – цитрата натрия [1]. Псевдотромбоцитопения может быть принята за истинную в некоторых случаях, и, как следствие, разворачивается целый комплекс необходимого обследования для установления причины тромбоцитопении, и еще в более редких случаях пациенты получают лечение по поводу выявленной «тромбоцитопении», которой на самом деле нет.

Клиническое наблюдение

Рассмотрим клинический случай выявления псевдотромбоцитопении у ребенка *III.*, родившегося 16.07.2014. Мальчик *III.* родился от первой беременности, роды были своевременными в головном предлежании, при рождении масса тела новорожденного была 3550 г и рост – 53 см,

оценили по шкале Апгар на 8 из 9 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании, раннее развитие соответствовало возрасту. Пациент *III.* перенес следующие заболевания: 07.2014 – острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ); 12.2014 – острый ринит, аллергическая сыпь; 04.2015 – герпетическая ангина; 05.2015 – аллергический конъюнктивит; 09.2015 – герпетическая ангина; 10.2016 – ОРВИ; 12.2016 – ОРВИ.

В январе 2017 года ребенок *III.* в возрасте 2 лет 6 месяцев обратился к участковому педиатру с жалобами на влажный кашель, насморк, гнойное отделяемое из глаз, повышение температуры тела до 38,5 °С. При осмотре состояние было оценено как удовлетворительное, кожные покровы чистые, влажные; зев чистый, гиперемии нет; везикулярное дыхание, хрипов нет. Был поставлен диагноз «ОРВИ. Острый гнойный конъюнктивит», назначен общий анализ крови (ОАК).

ОАК от 13.01.2017 (исследование было выполнено с помощью 3-diff-гематологического анализатора и методом световой микроскопии окрашенных по Романовскому–Гимзе мазков периферической крови).

- Гемоглобин – 119 г/л.
- Эритроциты – $4,47 \times 10^{12}/л$.
- Гематокрит – 34,4%.
- MCH – 26,5 пг.
- MCHC – 345 г/л.
- MCV – 77 фл.
- RDW – 13,9%.
- Лейкоциты – $12,3 \times 10^9/л$.
- Тромбоциты – $58 \times 10^9/л$.
- СОЭ – 9 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).
- Палочкоядерные нейтрофилы – 1%.
- Сегментоядерные нейтрофилы – 45%.
- Эозинофилы – 2%.
- Лимфоциты – 43%.
- Моноциты – 9%.

Впервые у ребенка была выявлена тромбоцитопения ($58 \times 10^9/л$), ранее число тромбоцитов колебалось в диапазоне $330\text{--}380 \times 10^9/л$. Педиатром был поставлен диагноз «тромбоцитопения неуточненная» и начат поиск возможных причин ее развития. Никаких клинических проявлений тромбоцитопении не было. Повторный анализ крови выполнен 17.01.2017, уровень тромбоцитов снизился до $19 \times 10^9/л$ при измерении на гематологическом анализаторе, при подсчете в окрашенном мазке крови число тромбоцитов составило $86 \times 10^9/л$, при этом были обнаружены агрегаты тромбоцитов, что делало фактически невозможным точное определение числа тромбоцитов методом по Фонию. Геморрагических проявлений у ребенка не было.

В феврале 2017 года ребенок перенес ОРВИ, затем обращение в марте 2017 года по поводу повышения температуры до $37,5^\circ\text{C}$, сухого кашля, насморка. При осмотре выявлена гиперемия зева, миндалины рыхлые, налетов нет. Диагноз: ОРВИ. Назначен общий анализ крови.

Общий анализ крови 17.03.2017.

- Гемоглобин – 117 г/л.
- Эритроциты – $4,37 \times 10^{12}/л$.
- Гематокрит – 34,8%.
- MCH – 26,5 пг.
- MCHC – 345 г/л.
- MCV – 77 фл.
- RDW – 13,5%.
- Лейкоциты – $8,7 \times 10^9/л$.
- Тромбоциты – $99 \times 10^9/л$.
- СОЭ – 9 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).
- Палочкоядерные нейтрофилы – 1%.
- Сегментоядерные нейтрофилы – 36%.
- Эозинофилы – 1%.
- Лимфоциты – 53%.
- Моноциты – 9%.

При подсчете лейкоцитарной формулы в окрашенном по Романовскому–Гимзе мазке крови врач клинической лабораторной диагностики обратила внимание на большое количество агрегатов тромбоцитов. Доктор сделала предположение, что у ребенка Ш. возможно наличие псевдотромбоцитопении. Ребенку повторно в этот же

день был взят образец венозной крови с антикоагулянтном цитратом натрия. Количество тромбоцитов в этой пробе крови составило $216 \times 10^9/л$.

Таким образом было подтверждено наличие у пациента Ш. псевдотромбоцитопении. Были даны рекомендации по выполнению общего анализа крови в дальнейшем.

Обсуждение

Наиболее частый вариант псевдотромбоцитопении – это ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения [1]. Впервые данное явление было описано в 1969 году Gowland *et al.*: у женщины 70 лет с ретикулярной саркомой при подсчете числа тромбоцитов в крови, стабилизированной калиевыми солями ЭДТА, их количество составило $45 \times 10^9/л$, но при этом в мазке крови, окрашенной по Романовскому–Гимзе, были обнаружены агглютинаты [2]. При подсчете тромбоцитов в капиллярной крови без использования ЭДТА у данной пациентки число тромбоцитов оказалось $249 \times 10^9/л$, в дальнейшем авторы публикации испытывали кровь этой больной с различными антикоагулянтами – гепарином, цитратом натрия [2].

Частота встречаемости ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении невелика и составляет 0,10% общей популяции, достигая 0,21% среди госпитализированных пациентов; согласно другим данным, частота встречаемости колеблется от 0,07% до 0,20% [3, 4]. В присутствии калиевых солей ЭДТА антитромбоцитарные антитела взаимодействуют с антигенами тромбоцитов $gpIIb-IIIa$ [1, 4]. При образовании комплекса «антиген – антитело» стимулируется экспрессия активационных антигенов на тромбоцитах, активируется внутриклеточный фермент тирозин-киназа, что ведет в конечном итоге к агглютинации тромбоцитов, образованию ими агрегатов *in vitro*, и при подсчете числа тромбоцитов с помощью гематологического анализатора их количество будет снижено [1].

ЭДТА-зависимые антитромбоцитарные антитела обычно относятся к иммуноглобулинам класса G, A, M. Иммуноглобулины класса M могут вызывать агглютинацию тромбоцитов также при температуре 37°C и при использовании цитрата натрия в качестве антикоагулянта [5]. ЭДТА связывает ионы кальция, при этом наблюдается диссоциация Ca^{2+} -зависимых гетеродимеров $gpIIb-IIIa$, что, вероятно, позволяет аутоантителам соединиться с определенными антигенными структурами, которые становятся доступными для антител только после диссоциации гетеродимеров. Однако, если принять данный механизм за основу, остается открытым вопрос: почему в некоторых случаях использование цитрата натрия, который также является хелатором ионов кальция, агглютинации тромбоцитов не наблюдается [4]. При использовании гепарина, механизм антикоагулянтного действия которого является другим, также может наблюдаться агглютинация тромбоцитов [4]. Было показано, что абсолютное и относительное количество CD 5-положительных В-лимфоцитов у пациентов с ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией находится в пределах референтных интервалов [5].

Данные литературы очень противоречивы о том, является ли псевдотромбоцитопения только феноменом, который наблюдается только *in vitro* и не имеет клинического значения, или же выявление данного явления должно учитываться клиницистами. Например, в ряде работ было показано, что ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения чаще встречается у пациентов в тяжелом состоянии, страдающих онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, а также имеющих патологию печени [3, 6]. В других же исследованиях не было установлено связи между данным феноменом и наличием у пациента травмы, ожогов, иммунодефицитных состояний, злокачественных новообразований, краснухи и цитомегаловирусной инфекции [5].

В ходе исследования феномена псевдотромбоцитопении, выполненного Lin *et al.*, было выявлено, что нет никакой корреляции данного явления с возрастом, полом пациентов, также не связано с приемом ими каких-либо лекарственных средств [1]. В работе Naoko Ohashi-Fukuda *et al.* были сопоставлены пациенты с ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией и без нее с различными нозологиями [3]. Пациенты, у которых была обнаружена ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения, чаще имели в анамнезе те или иные онкологические заболевания; кроме того, у этих пациентов был более высокий риск смерти по сравнению с другими больными с учетом поправки на возраст, пол, наличие злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний и патологии печени [3]. По результатам исследования авторами был сделан вывод, что ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения не является исключительно лабораторным феноменом, который следует учитывать при выполнении подсчета количества тромбоцитов, но может быть индикатором такого варианта патологического состояния пациента, которое сопровождается повышенным риском неблагоприятных исходов. В ходе наблюдения за пациентами (в среднем в течение 5 лет) с выявленной ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией, в другом исследовании было установлено, что это состояние у них может сохраняться длительно, но не ведет к каким-то негативным последствиям [5].

Калиевые соли ЭДТА в лабораторной гематологии стали широко использоваться в связи с тем, что данный стабилизатор оказался оптимальным для проведения окрашивания мазков по Романовскому–Гимзе. Однако этот антикоагулянт имеет один существенный недостаток: он вызывает увеличение (набухание) тромбоцитов, нарастающее при увеличении длительности хранения крови, стабилизированной ЭДТА [7].

Сульфат магния ($MgSO_4$) – хорошо известный антикоагулянт, который использовался для предотвращения агглютинации тромбоцитов в стеклянных капиллярах. В конце 80 годов использовался с успехом в качестве альтернативного варианта у тех пациентов, у которых была выявлена ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения, но никогда не использовался широко в рутинной практике [7].

Недостаточно изученным, однако, является влияние различных антикоагулянтов на подсчет тромбоцитов

гематологическими анализаторами, особенно разными методами (импедансным, оптическим, иммунологическим). В работе Mannus *et al.* приводятся интересные данные, полученные при подсчете тромбоцитов 834 пациентов, кровь которых стабилизировалась тремя вариантами антикоагулянтов (калиевыми солями ЭДТА, цитратом натрия, сульфатом магния). Число тромбоцитов при подсчете их методом Култера в крови стабилизированной ЭДТА лучше коррелировало с количеством тромбоцитов определенных этим методом в крови, стабилизированной сульфатом магния, по сравнению с подсчетом в крови при использовании цитрата натрия (коэффициент корреляции $r_1 = 0,967$ в первом случае, $r_2 = 0,834$ – во втором) [7]. При подсчете флуоресцентным методом числа тромбоцитов расхождение было очень невелико при использовании различных антикоагулянтов: $r_1 = 0,977$ и $r_2 = 0,932$ соответственно [7].

В ходе исследования S. Sakurai *et al.* было установлено, что добавление аминогликозидов (в частности, канамицина) к крови, стабилизированной калиевыми солями ЭДТА в случае, если пациента наблюдается ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения, предотвращает образование агрегатов [8]. Механизм действия на тромбоциты аминогликозидов у данных пациентов неясен, но канамицин может как предотвращать агрегацию тромбоцитов, так и способствовать диссоциации уже образовавшихся агрегатов [8].

Несмотря на то что такие антикоагулянты, как ЭДТА, цитрат натрия используются в рутинной практике на протяжении десятилетий, влияние их на клетки крови изучено не до конца, и даже известные данные мало учитываются в практической работе. ЭДТА необратимо связывает ионы кальция, цитрат же связывает кальций в зависимости от уровня pH среды. Зная этот факт, можно объяснить образование агрегатов тромбоцитов при хранении крови, стабилизированной цитратом: постепенное высвобождение ионов кальция ведет к активации тромбоцитов и их агрегации [7]. Образующиеся агрегаты могут быть подсчитаны как единичные крупные тромбоциты или как лейкоциты, что подтверждается экспериментальными данными – при увеличении срока хранения крови, стабилизированной цитратом, число тромбоцитов снижается при подсчете кондуктометрическим методом. Однако остается не полностью ясным, почему может наблюдаться низкое количество тромбоцитов сразу после взятия крови при применении цитрата.

Необходимо учитывать и тот факт, что большинство анализаторов адаптированы для работы с кровью, стабилизированной ЭДТА. Это важно учитывать в связи с тем, что ЭДТА, цитрат и сульфат магния по-разному влияют на объем тромбоцитов (MPV). При подсчете же тромбоцитов методом Култера объем клетки – это важный параметр, который определяет, в какой пул она будет отнесена. При использовании ЭДТА MPV увеличивается более значимо, если сравнивать с изменением MPV при применении цитрата или сульфата магния. В связи с этим вероятно, что часть тромбоцитов не будет регистриро-

ваться гематологическим анализатором как тромбоциты при исследовании крови, стабилизированной цитратом или сульфатом магния. Безусловно, на этот процесс будет сильно влиять конкретный алгоритм анализа информации, получаемый при прохождении клеток через апертуру, то есть модель прибора. В работе [7] на образцах крови 834 пациентов было показано, что число тромбоцитов, определенное в крови, стабилизированной цитратом или сульфатом магния, всегда было ниже количества подсчитанного в крови, стабилизированной ЭДТА при подсчете импедансным методом на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ 5000. При подсчете тромбоцитов флуоресцентным методом и методом по Фонию в этих же образцах крови результаты получались сходными [7].

Проблема корректного подсчета тромбоцитов не решена полностью в настоящее время. Стандартных унифицированных рекомендаций, как действовать в случае выявления тромбоцитопении у пациента, не существует, поскольку алгоритм действий будет сильно зависеть от типа гематологического анализатора в лаборатории и его возможностей в плане подсчета тромбоцитов. При подозрении на наличие у пациента ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении следует стабилизировать кровь другим антикоагулянтом, но необходимо учитывать рекомендации производителя анализатора по выбору антикоагулянта при работе на данной модели прибора, а также тот факт, что антикоагулянты по-разному изменяют MPV и их влияние усиливается при увеличении времени хранения образца. Простейшим методом, который может использоваться в лаборатории любого уровня и оснащения, является исследование окрашенного

по Романовскому–Гимзе мазка крови с целью оценки наличия агрегатов тромбоцитов и получения общего впечатления о количестве тромбоцитов у пациента. Идеального со всех точек зрения антикоагулянта для проведения гематологических исследований в настоящее время нет. Простые клинические случаи демонстрируют необходимость дальнейшего изучения влияния антикоагулянтов на клетки крови и разработки более четких алгоритмов действий в сложных ситуациях для практической работы.

Список литературы / References

1. Lin J., Luo Y., Yao S., Yan M., Li J., Ouyang W., Kuang M. Discovery and correction of spurious low platelet counts due to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29 (5): 419–26. <https://doi.org/10.1002/jcla.21818>
2. Gowland E., Kay H.E., Spillman J.C., Williamson J.R. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol.* 1969; 22 (4): 460–4. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.22.4.460>
3. Ohashi-Fukuda N., Inokuchi R., Sato H., Nakamura K., Iwagami M., Wada T., Jona M., Hisasue T., Nakajima S., Yahagi N. Poorer Prognosis With Ethylenediaminetetraacetic Acid-dependent Pseudothrombocytopenia. *Medicine.* 2015; 94 (15): 1–4. DOI: 10.1097/MD.0000000000000674.
4. Akbayram S., Dogan M., Akgun C., Caksen H., Oner A.F. EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Child. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011; 17 (5): 494–6. <https://doi.org/10.1177/1076029610373367>
5. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol.* 1995; 50: 103–109. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830500206>
6. Berkman N., Michaeli Y., Or R., Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol.* 1991; 36 (3): 195–201. DOI: 10.1002/ajh.2830360307.
7. Mannuß S., Schuff-Werner P., Dreißiger K., Kohlschein P. Magnesium Sulfate as an Alternative In Vitro Anticoagulant for the Measurement of Platelet Parameters? *Am J Clin Pathol.* 2016; 145 (6): 806–14. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw066>
8. Sakurai S., Shiojima I., Tanigawa T., Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1997; 99 (4): 817–23. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.4773280.x>

Статья поступила / Received 15.07.2020

Получена после рецензирования / Revised 10.12.2020

Принята в печать / Accepted 21.12.2020

Сведения об авторах

Соколова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹. E-mail: sokolova.nat@mail.ru.

Савина Марина Ивановна, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования¹. E-mail: savina_mi@rsmu.ru.

Шокина Оксана Сергеевна, зав. клинико-диагностической лабораторией². E-mail: syrr@list.ru.

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 7 Департамента здравоохранения города Москвы»

Автор для переписки: Соколова Наталья Александровна, E-mail: sokolova.nat@mail.ru.

Для цитирования: Соколова Н.А., Савина М.И., Шокина О.С. ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения у ребенка (клинический случай). *Медицинский алфавит.* 2021; (13): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-51-54>

About authors

Sokolova Natalya A., PhD Med, associate prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Postgraduate Education¹. E-mail: sokolova.nat@mail.ru.

Savina Marina I., Dr of Bio Sci, prof. at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Postgraduate Education¹. E-mail: savina_mi@rsmu.ru.

Shokhina Oksana S., head of Clinical Diagnostic Laboratory². E-mail: syrr@list.ru.

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Children's City Clinic No. 7, Moscow, Russia

Corresponding author: Sokolova Natalya A. E-mail: sokolova.nat@mail.ru.

For citation: Sokolova N.A., Savina M.I., Shokhina O.S. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in child (clinical case report). *Medical alphabet.* 2021; (13): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-51-54>



Критерии эффективности лабораторного обеспечения клинической диагностики в оценке качества жизни индивидуума и элементов общественного здоровья

И. В. Иванов¹, И. И. Скибо^{2,3}, Е. В. Аверьянова¹, Д. С. Буг², В. Л. Эмануэль²

¹ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора, Москва

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ООО «НПФ „Хеликс“», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ информативности традиционных лабораторных маркеров путем верификации лиц с лабораторными признаками хронической болезни почек по величине креатининемии, превосходящей верхний уровень референтного интервала среди 142 494 человек, лабораторное обследование которых проводилось по программе диспансеризации населения и медицинских осмотров (обследований) в 2015–2019 годах. Выявлена устойчивая тенденция увеличения групп населения с «доклинической» гиперкреатининемией, что может являться свидетельством повышения распространенности хронической болезни среди населения. При этом частота этой категории лиц, соответствующей значениям, полученным в нашем исследовании, рассматривается в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» (2019) как когорта с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего хронической сердечной недостаточностью. Результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют проявление кардио-ренального континуума. Полученные данные могут быть использованы при расчете ресурсного обеспечения системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информативность, референтный интервал, общественное здоровье, креатинин, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency criteria of laboratory support for clinical diagnosis in evaluation of individual life quality and public health elements

Ivanov I. V.¹, Skibo I. I.^{2,3}, Averyanova E. V.¹, Bug D. S.², Emanuel V. L.²

¹National Institute for Quality, Moscow, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Helix Co., Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The analysis of the informativeness of traditional laboratory markers was performed by verification of individuals with the laboratory features of chronic kidney disease (blood creatinine level exceeding the reference range upper limit) among 142,494 people, who underwent laboratory tests during dispanserization and medical examination during 2015–2019. A stable growth of population groups characterized by preclinical hypercreatininaemia was observed, suggesting the increase of chronic kidney disease rate. Meanwhile the frequency of this population group, corresponding to the obtained values, is considered to be a cardiovascular cohort (primarily affected by chronic cardiac failure) in 'Chronic kidney disease' clinical recommendation (2019). Our results clearly demonstrate the cardiorenal continuum. Obtained data can be used in the resource support of the health care system calculation.

KEY WORDS: informative value, reference interval, public health, creatinine, chronic kidney disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Для реализации государственной социальной политики, направленной на достижение национальных целей и решение стратегических задач развития Российской Федерации (указ Президента Российской Федерации № 204 от 7 мая 2018 года «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»), необходимо внедрение новых форм отраслевого управления, гарантирующих максимальную эффективность деятельности медицинских организаций при минимальных затратах и высоком качестве оказания медицинской помощи.

Внедрение в повседневную практику высокотехнологичных наукоемких медицинских технологий существенно повышает качество медицинской помощи, но в то же время создает определенные риски их приме-

нения, снижая безопасность пациентов и, как следствие этого, качество медицинской деятельности.

Для минимизации негативного компонента и повышения безопасности медицинской деятельности ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» (далее – Национальный институт качества) разработаны «Практические рекомендации по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации» (стационаре, поликлинике) и медицинской лаборатории в соответствии с международными стандартами, которые были адаптированы с учетом специфики законодательства и организации здравоохранения в Российской Федерации. Методология практических рекомендаций нашла реализацию в приказах Минздрава РФ № 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» и № 787н

«Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности», в которых раскрыта новая парадигма системы контроля: от контроля – к управлению.

Предложения по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской лаборатории разработаны с целью стандартизации деятельности лабораторной службы медицинской организации и снижения ошибок и рисков для пациентов и медицинского персонала путем эффективной реализации основной миссии клинической лабораторной диагностики как вида медицинской деятельности. В предложениях содержатся унифицированные подходы к осуществлению внутреннего контроля и управления качеством и безопасностью медицинской деятельности, в том числе и деятельности лаборатории.

Традиционно анализ деятельности КДЛ проводится по количеству выполненных исследований (форма 30) [1]. В добровольном порядке, в основном как проявление профессиональной компетентности, специалистами лабораторной службы проводится конфиденциальная оценка результатов межлабораторных сличений (т.н. внешняя оценка качества). При этом внутрилабораторный контроль качества является, по существу, обязательным технологическим элементом большинства лабораторных исследований, алгоритм выполнения которого сформулирован в ОСТ 91500.13.0001–2003 (введен приказом Минздрава России № 220 от 26.05.2003 «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов») [2].

В процессе эволюционной трансформации от эффективной высокотехнологичной медицинской помощи к профилактике заболеваний именно лабораторные тесты позволяют расширить системный анализ этиологических и патогенетических факторов, включая, наряду с биологическими компонентами и социальные, то есть формировать так называемый образ

популяционного здоровья. Проблемы, связанные с общественным (популяционным) здоровьем, приобретают все большее значение, поскольку «крепкое здоровье является основным ресурсом для социального, экономического и индивидуального развития, а также важным аспектом качества жизни», и давно выходят за границы интересов сферы здравоохранения. В этом контексте необходимо рассматривать и находки коэкспрессии различных заболеваний, нередко относящихся к различным нозологическим классам Международной классификации болезней. Ярким проявлением роли лабораторных «мостиков» в формировании системного представления являются лабораторные данные о единстве сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза и хронической болезни почек [3].

Целью настоящего исследования явился анализ информативности традиционных лабораторных признаков для характеристики популяционного здоровья путем верификации лиц с лабораторными признаками хронической болезни почек.

Материал и методы

Оценка информативности характера распределения значений лабораторных параметров проведена при анализе Big Data, сформированных при популяционных исследованиях, выполненных в ООО «НПФ „Хеликс“» (Санкт-Петербург) в 2015–2019 годах с общим объемом выборки 142 494 человек, лабораторное обследование которых проводилось по программе диспансеризации населения и медицинских осмотров (обследований) [4, 5].

Результаты и их обсуждение

Анализ частоты патологических значений уровня креатинина в крови, как биомаркера ХБП (хронической болезни почек), в популяции, которую условно можно рассматривать как здоровую, поскольку их лабораторное обследование проведено не по факту обращения за медицинской помощью, а в период профилактических осмотров при отсутствии отчетливых проявлений тех или иных заболеваний.

Анализировались данные взрослых (старше 18 лет) пациентов с разделением по полу и возрастным категориям: молодой возраст (18–44 года), средний возраст (45–59 лет) и пожилой возраст (60–74 года).

Частота значений концентрации креатинина крови выше референтных значений в целом для мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет в динамике по годам наблюдений представлена в *таблице 1*.

Как видно из представленных данных, наблюдается рост верификации патологических значений концентрации креатинина, что особенно отчетливо демонстрируется графически (*рис. 1*).

Динамика верификации гиперкреатининемии в обследованной популяции мужчин и женщин в различных возрастных группах по годам представлена на *рисунках 2, 3*.

В *таблицах 2 и 3* представлены относительные значения (в процентах) частоты выявления лиц с гиперкреатинемией (процент) в различных возрастных группах женщин и мужчин по годам наблюдений.

Как видно из представленных данных, в целом нарастает частота верификации лиц с повышенным содер-

Таблица 1
Частота гиперкреатининемии, верифицированной в обследованной популяции

Год	Частота гиперкреатининемии, %
2015	18,9
2016	16,1
2017	17,6
2018	24,1
2019	25,0

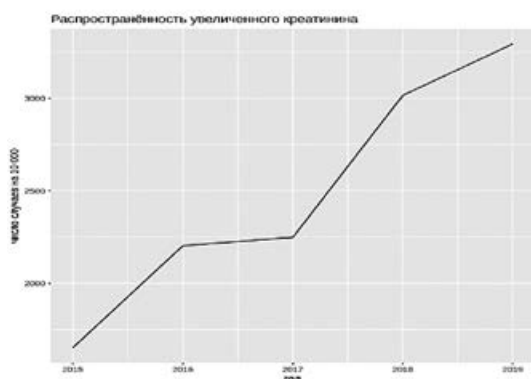


Рисунок 1. Динамика уровня креатининемии в обследованной популяции в целом (в процентах от общего количества обследованных).

жанием креатинина. Учитывая, что все обследованные относились к условно здоровой группе популяции, становится очевидной необходимость использовать более сложные подходы к анализу получаемых результатов, чем констатация референтных значений конкретной возрастной или половой группы [6].

Актуальность проблемы распространения ХБП в России акцентирована в клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек» (2019) [7], где отмечено, что «снижение функции почек наблюдается у 36 % лиц старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16 % случаев...» При этом частота этой категории лиц, соответствующей значениям, полученными в нашем исследовании, рассматривается в указанных клинических рекомендациях как когорта с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего хронической сердечной недостаточностью. Иначе говоря, результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют проявление кардио-ренального континуума [3]. В то же время эти результаты раскрывают сущность метаболизма, характеризующего патоморфогенез над-нозологического понятия «хроническая болезнь почек», то есть совокупность особенностей метаболических процессов как проявления системного сосудистого поражения.

В настоящее время информационные технологии можно рассматривать как методологию компромисса между формулярной медициной, направленной на лечение болезни по стандарту, и истинной задачей медицинской деятельности – лечение больного. Более того, информационные технологии позволяют оценивать эпидемиологические характеристики здоровья

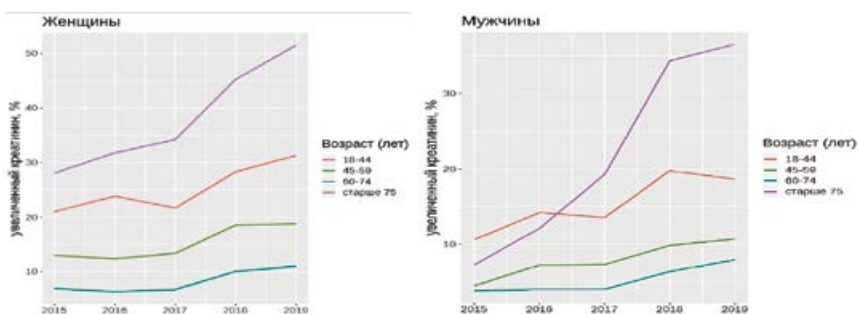


Рисунок 2. Динамика верификации гиперкреатинемии в обследованной популяции мужчин и женщин в разных возрастных группах по годам наблюдений (в процентах).

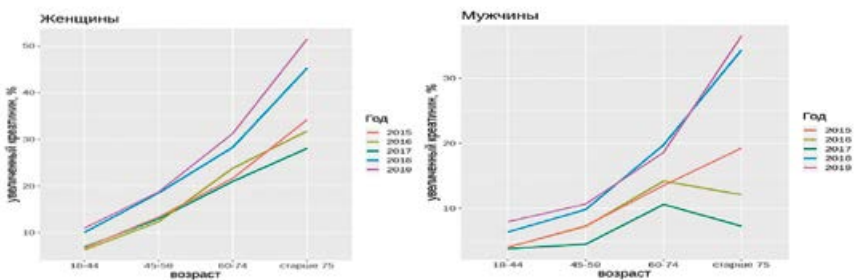


Рисунок 3. Число лиц с верифицированной гиперкреатинемией в обследованной популяции мужчин и женщин в разных возрастных группах по годам наблюдений (в абсолютных количествах).

населения и выявлять уязвимые слои населения к конкретным заболеваниям, а следовательно, подбирать наиболее эффективные методы профилактики [8].

Кроме того, поиск патогенетических взаимосвязей в многообразии межмолекулярных взаимодействий методами медицинской информатики меняет парадигму статистической обработки лабораторных данных по среднему значению какого-то параметра на парадигму их глубокого многостороннего анализа. Иначе говоря, традиционный подход оценки состояния здоровья, верификации различных патофизиологических состояний и нозологических форм базируется на сравнении результатов лабораторных исследований индивидуума с так называемыми нормальными, отражающими, как правило, широкий диапазон значений, наблюдаемых в той или иной популяции «здоровых» людей. Эти значения никак не отражают биологическую индивидуальную вариабельность, отклонение от которой нередко является самым ранним признаком заболеваний. Кроме того, валидность «нормальных» значений прежде всего определяется достоверностью принятия решения о здоровье при формировании контрольной группы и ее представительностью. Но главная методологическая проблема оценки нормальности лабораторного параметра у конкретного индивидуума заключается в том, что состояние здоровья характеризуется определенной структурой разнообразных биохимических, гематологических и других критериев, в большинстве своем имеющих незначительную индивидуальную вариацию, но взаимосвязанных между собой. Это состояние можно рассматривать как «кристаллическую решетку», своеобразный «скелет» организма. Нередко распределение переменной в медицине и физиологии, в отличие от технических, физических, экономических распределений, не является нормальным (гауссовским) и не удовлетворяет традиционной статистической модели, что приводит к вычис-

Таблица 2
Частота выявления лиц с гиперкреатинемией в различных возрастных группах мужчин

	Мужчины, лет			
	Старше 18	18–44	45–59	60–74
2015	5,2	3,8	4,5	10,6
2016	7,4	4,0	7,2	14,2
2017	7,7	4,0	7,3	13,5
2018	10,9	6,4	9,8	19,8
2019	11,7	7,9	10,7	18,6

Таблица 3
Частота выявления лиц с гиперкреатинемией в различных возрастных группах женщин

	Женщины, лет			
	Старше 18	18–44	45–59	60–74
2015	12,5	6,9	13,0	21,0
2016	14,1	6,4	12,4	23,8
2017	14,0	6,7	13,4	21,7
2018	18,6	10,1	18,6	28,3
2019	20,4	11,0	18,8	31,3

лительным артефактам, противоречивости интерпретации результатов, а подчас к появлению неверных теоретических представлений [8].

Основные аналитические инструменты, удовлетворяющие перечисленным требованиям, сегодня относят к области технологий Data Mining («обнаружение данных»). В основу этих технологий положена концепция шаблонов (паттернов) и зависимостей, отражающих многоаспектные взаимоотношения в данных. Важное положение Data Mining – нетривиальность и неизвестность разыскиваемых паттернов. Это означает, что они должны отражать неочевидные, неожиданные (unexpected) регулярности в данных, составляющих так называемые скрытые знания (hidden knowledge). Для поиска таких неочевидных закономерностей в реальных жизненных явлениях нужен особенный аналитический инструмент, соответствующий их системной сложности. Потребность в новой технологии информационного анализа в сырых данных обусловлена тем, что опыт применения так называемых экспертных систем, несомненно, показал возможность выявления глубинного пласта знаний по характеристике изучаемых объектов [8].

Выводы

Представленные данные свидетельствуют о том, что более уязвимыми к внешним негативным воздействиям в изученной популяции во всех возрастных группах являются женщины. Кроме того, последние два года показали устойчивую тенденцию увеличения групп населения с «доклинической» гиперкреатининемией, что может являться свидетельством повышения распространенности ХБП среди населения, и соответственно сигнализировать о необходимости принятия превентивных мер профилактики здоровья [9].

Заключение

Очевидна необходимость актуализации отчетных форм о деятельности клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций всех форм собственности для проведения анализа результатов лабораторных исследований при формировании паспорта популяционного здоровья конкретного муниципального образования или региона. Полученные данные должны быть использованы и при расчете ресурсного

обеспечения системы здравоохранения, в том числе за счет фонда ОМС. Но наиболее важным представляется необходимость усиления единообразного надзора за состоянием системы менеджмента качества лабораторного обеспечения клинической диагностики в государственном масштабе.

Список литературы / References

1. Приказ от 30 декабря 2019 года N830 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». Order of December 30, 2019 No. 830 "On the approval of federal statistical observation forms with instructions for filling them out for the organization by the Ministry of Health of the Russian Federation of federal statistical observation in the field of health protection".
2. ГОСТ 91500.13.0001–2003 «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов». OST 91500.13.0001–2003 "Rules for conducting internal laboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory research using control materials".
3. Смирнов А. В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. Нефрология. 2011. Т. 15. № 2. С. 11–19. Smirnov A. V. A systematic approach to the analysis of cardiorenal relationships as the first step towards nephrology of the P4 format. Nephrology. 2011. V. 15. No. 2. P. 11–19.
4. Приказ Минздрава РФ от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 13, 2019 No. 124n "On approval of the procedure for conducting a preventive medical examination and clinical examination of certain groups of the adult population".
5. Приказ Минздрава РФ от 12 апреля 2011 г. № 302 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при проведении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 12, 2011 No. 302 "On the approval of lists of harmful and (or) hazardous production factors and work, during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (surveys) of workers engaged in heavy work and work with harmful and (or) dangerous working conditions".
6. Евгина С. А., Эмануэль В. Л. Результаты исследования российских референсных интервалов для 55 основных биохимических и иммунохимических аналитов в рамках глобального проекта под эгидой IFCC. Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 9. С. 528–529. Evgina S. A., Emanuel V. L. Results of the study of Russian reference intervals for 55 basic biochemical and immunochemical analytes in the framework of a global project under the auspices of the IFCC. Clinical laboratory diagnostics. 2016. Vol. 61. No. 9. P. 528–529.
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2019. Clinical guidelines. Chronic kidney disease. 2019.
8. В. А. Дюк, Эмануэль В. Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. Питер. 2003. V. A. Duke, Emanuel V. L. Information technology in biomedical research. Peter. 2003.
9. С. Н. Шербо. Лабораторная диагностика как основа медицины «5П». Вестник РГМУ. 2019. S. N. Shcherbo. Laboratory diagnostics as the basis of medicine "5P". RSMU Bulletin. 2019.

Статья поступила / Received 25.02.2021

Получена после рецензирования / Revised 19.02.2021

Принята в печать / Accepted 26.03.2021

Сведения об авторах

Иванов Игорь Владимирович, ген. директор¹. E-mail: expert@cmkee.ru. ORCID: 0000-0003-0971-853X

Скибо Ирина Ивановна, директор технологического департамента³. E-mail: skibo@helix.ru. ORCID: 0000-0003-2418-6471

Аверьянова Елена Владимировна, эксперт-аудитор¹. E-mail: evaverjanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7005-7067

Буг Дмитрий Сергеевич, ст. лаборант НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины². E-mail: bug.dmitrij@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5849-1311

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины², директор научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора, Москва

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ООО «НПФ „Хеликс“», Санкт-Петербург

Автор для переписки: Эмануэль Владимир Леонидович. E-mail: vladimirem1@gmail.com.

Для цитирования: Иванов И. В., Скибо И. И., Аверьянова Е. В., Буг Д. С., Эмануэль В. Л. Критерии эффективности лабораторного обеспечения клинической диагностики в оценке качества жизни индивидуума и элементов общественного здоровья. Медицинский алфавит. 2021; (13): 55–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-55-58>

About authors

Ivanov Igor V., CEO¹. E-mail: expert@cmkee.ru. ORCID: 0000-0003-0971-853X

Skibo Irina I., director of Technology Dept³. E-mail: skibo@helix.ru. ORCID: 0000-0003-2418-6471

Averyanova Elena V., expert-auditor¹. E-mail: evaverjanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7005-7067

Bug Dmitry S., senior assistant at laboratory of Research Center of Bioinformatics². E-mail: bug.dmitrij@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5849-1311

Emanuel Vladimir L., DM Sci, prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine², director of Scientific and Methodological Centre for Molecular Medicine of the Ministry of Health of Russia. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹National Institute for Quality, Moscow, Russia

²First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³Helix Co., Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Emanuel Vladimir L. E-mail: vladimirem1@gmail.com.

For citation: Ivanov I. V., Skibo I. I., Averyanova E. V., Bug D. S., Emanuel V. L. Efficiency criteria of laboratory support for clinical diagnosis in the evaluation of individual life quality and public health elements. Medical alphabet. 2021; (13): 55–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-55-58>



Лабораторные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Н. А. Алхутова, Н. А. Ковязина, В. Ю. Рыбников

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

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе метаболический синдром (МС) рассматривается как проявление избыточной адаптивной реакции организма, которая лежит в основе преждевременного старения. Актуальным представляется поиск новых ранних маркеров формирования МС у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС в аспекте современных представлений о роли универсальных механизмов адаптации и стресс-индуцированного преждевременного старения в его патогенезе. Полученные авторами данные позволяют рассматривать относительный андрогенный дефицит в качестве предиктора формирования МС у ЛПА. Результаты исследования демонстрируют, что уровни трийодтиронина и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) служат ранними маркерами формирования МС, в то время как соотношение тестостерона и эстрадиола является универсальным лабораторным показателем ускоренного старения организма и МС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременное старение, метаболический синдром, андрогенный дефицит, адаптационные резервы организма, индекс ДГЭАС/кортизол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Laboratory markers of premature aging and metabolic syndrome in liquidators of consequences of Chernobyl accident

N. A. Alkhutova, N. A. Kovyazina, V. Yu. Rybnikov

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

SUMMARY

In this paper, the metabolic syndrome (MS) is considered as a manifestation of an excessive adaptive response of the body, which underlies premature aging. It is relevant to search for new early markers of MS formation in LPA in the context of modern ideas about the role of universal mechanisms of adaptation and stress-induced premature aging in its pathogenesis. The data obtained by the authors allow us to consider the relative androgen deficiency as a predictor of the formation of MS in LPA. The results of the study demonstrate that the levels of triiodothyronine and DHEAS serve as early markers of the formation of MS, while the testosterone/estradiol ratio is a universal laboratory indicator of accelerated aging of the body and MS.

KEY WORDS: premature aging, metabolic syndrome, androgen deficiency, adaptive reserves of the body, DHEAS/cortisol index.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Метаболический синдром (МС) характеризуется широкой распространенностью в европейской популяции, многогранностью клинических и *in vitro* проявлений, а также высокой сопряженностью с заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, дыхательной и нервной систем организма. Несмотря на выявленную в многочисленных исследованиях значимость МС в развитии и усугублении течения соматической патологии, единое мнение о патофизиологических механизмах МС и способах его раннего выявления не сформировано [1, 2]. Среди факторов, определяющих формирование МС, отмечены образ жизни, генетическое детерминирование и повреждающие эффекты адаптации, однако их значимость не ранжирована. Так, универсальные механизмы адаптивного ответа рассматриваются различными авторами в качестве как второстепенного, так и основного патофизиологического звена МС [3, 4]. В частности, формирование инсулинорезистентности, усиление синтеза жирных кислот и холестерина, повышение артериального давления относятся к неспецифическим эволюционно обусловленным адаптационным механизмам и инициируются при различных стрессовых состояниях, в том числе при нарушении

пищевого поведения и эмоциональной перегрузке [3]. В этом аспекте актуально рассмотрение МС как проявления системной нейрогуморальной дисфункции, характерной для стадии истощения адаптационных резервов.

Известно, что функциональные и морфологические изменения, характерные для третьей стадии адаптационного синдрома – стадии истощения/переактивации – аналогичны процессам физиологического старения организма, а избыточная адаптивная реакция организма лежит в основе преждевременного старения, что было показано во многих научных исследованиях, в том числе в непосредственной связи с МС. Так, в работе Чернышевой и соавт. в 2013 году выявлено, что биологический возраст пациентов с МС опережал календарный на 6 лет, причем ускорение темпов старения было более выражено у пациентов с III стадией МС и более высокой степенью ожирения [5, 6]. В. А. Кичигин и соавт. в 2012 году исследовали состояние адаптационных систем организма при метаболическом синдроме и показали, что у пациентов с МС повышение уровней артериального давления (АД), холестерина, триглицеридов и С-пептида чаще выявлялось на стадии истощения/переактивации, чем на этапе тревоги и тренировки [3]. В качестве одной

из предпосылок развития ассоциированных со старением заболеваний традиционно рассматривается снижение уровня «гормона молодости» – надпочечникового андрогена, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), в то время как наиболее «благополучное», с точки зрения соматической и психической патологии, старение протекает на фоне относительно высокой продукции гормона. Согласно современным представлениям, ДГЭАС обладает кортизол-протективными эффектами на уровне различных систем организма: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и иммунной, в то время как стресс-обусловленное ускорение возрастного физиологического снижения его концентрации значимо усугубляет качество жизни и сопряжено с ухудшением течения всей патологии, традиционно ассоциированной со старением. Следует отметить, что получены успешные результаты заместительной терапии возрастного дефицита ДГЭАС, которые выражались в значимом улучшении всех основных соматических и психических параметров состояния здоровья пациентов [7]. В выполненной нами к 2004 году научно-исследовательской работе мы наблюдали двукратное относительно контрольной группы снижение уровня ДГЭАС у участников ЛПА, подвергшихся воздействию целого комплекса стрессовых факторов, и биологический возраст которых превышал календарный на 10 лет. При этом проведенное клиническое обследование выявило у 94% ЛПА существенные нарушения углеводного обмена, наличие дисциркуляторной энцефалопатии смешанного генеза и сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Связь между содержанием ДГЭАС и развитием МС в настоящее время активно обсуждается. Выявлено, что дефицит гормона способствует развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии – основных патогенетических звеньев МС [3, 7]. Многие научные исследования подтверждают изменение концентрации ДГЭАС при различной патологии, ассоциированной с МС, в частности атеросклерозом и ИБС, нарушением углеводного обмена [3, 9]. В исследовании И. В. Мадянова и соавт. 2011 года были отмечены достоверно более низкие уровни ДГЭАС у пациентов с МС относительно группы сравнения. Было выявлено, что частота встречаемости отдельных критериев МС была выше в группе обследованных с низким уровнем ДГЭАС по сравнению с группами, куда вошли пациенты с нормальными и повышенными относительно референтного интервала концентрациями ДГЭАС. Авторы пришли к выводу, что ДГЭАС играет патогенетическую роль в формировании МС, в связи с чем низкий уровень ДГЭАС может обладать диагностической значимостью как возможный дополнительный компонент МС [10].

Наиболее неблагоприятным прогностическим признаком в динамике сердечно-сосудистой, цереброваскулярной и другой патологии является сочетание низкой концентрации ДГЭАС и высокого уровня кортизола в крови, поскольку именно на фоне истощения резерва анаболических гормонов эффекты кортизола приводят к негативным последствиям. Патогенетическая роль кортизола в формировании МС и его компонентов послужила причиной для большого количества научно-исследовательских работ в этой области. В. Г. Селятицкой в 2012 году была показана значимость гипер-

секреции глюкокортикоидов в формировании метаболических нарушений и развитии соматической патологии, ассоциированной с МС [11]. Е. А. Кузнецова и соавт. в 2016 году при обследовании мужчин с МС и ожирением выявили повышение уровня кортизола в вечерние часы без нарушения циркадного ритма его продукции [12]. В исследовании A. S. de Santis и соавт. 2011 года получены убедительные данные о том, что наличие МС, а также большее количество его компонентов ассоциированы с более низким уровнем кортизола, измеренного в утренние часы. Тем не менее высокая межиндивидуальная биологическая вариация и многофункциональность кортизола препятствуют его эффективному использованию в качестве лабораторного маркера МС. В ходе динамического наблюдения за состоянием здоровья ЛПА в течение 28 лет после аварии на Чернобыльской атомной электростанции и обследования сотрудников МЧС, испытывающих хроническое воздействие стрессоров, нами было установлено, что доминирующим лабораторным индикатором ускорения темпов старения и эффективным оценочным показателем состояния адаптационных резервов является индекс «ДГЭАС/кортизол», определение которого легло в основу разработанного нами способа оценки адаптационных резервов организма мужчин в возрасте от 20 до 50 лет [13].

В настоящее время также публикуется большое количество работ, посвященных роли андрогенного дефицита в формировании ожирения и МС. Известно, что сочетание пожилого возраста и хронических заболеваний сопровождается значимым снижением концентрации тестостерона наравне с другими анаболическими гормонами. В исследовании Н. П. Гончарова и соавт. 2007 года выявлена отрицательная зависимость между уровнем тестостерона в крови и индексом массы тела (ИМТ) у здоровых мужчин и установлено снижение концентрации тестостерона и стероидсвязывающего белка у пациентов с МС по сравнению с группой здоровых мужчин и пациентов с ожирением [14]. Существует точка зрения о необходимости включить исследование уровня тестостерона в перечень диагностических критериев МС не только с целью повышения надежности распознавания МС среди пациентов с ожирением, но и учитывая клиническую перспективу заместительной терапии андрогенного дефицита [3]. Однако следует отметить, что выраженность андрогенного дефицита обуславливается не только изолированным снижением уровня тестостерона, но также уменьшением соотношения тестостерона и эстрадиола, что характерно как для физиологического, так и для преждевременного старения, и является одним из факторов риска развития ряда заболеваний, в частности ИБС.

Перспективным в аспекте ранней диагностики МС представляется также изучение роли трийодтиронина (Т3) в патогенезе МС и ожирения [1]. Синдром низкого Т3 в настоящее время рассматривается в качестве полезного адаптивного механизма, активирующегося в условиях воздействия стрессоров [14, 15]. Известно, что снижение уровня Т3 при голодании и хронически текущей соматической патологии обеспечивает адаптацию организма к изменившимся условиям среды. В исследованиях В. А. Кичигина в 2012 году и И. В. Мадянова в 2011 году установлена положительная

корреляция между уровнем ТЗ и ДГЭАС – адаптационным андрогеном. Авторы зафиксировали более низкие, но не выходящие за пределы референтного диапазона, значения ТЗ у пациентов с МС по сравнению с группой сравнения [3, 10]. Также была выявлена корреляционная зависимость между уровнем ТЗ и холестерином липопротеидов высокой плотности (ХСЛПНП). В работе Ю.Ю. Юрьева и соавт. 2009 года выявлены взаимосвязи между уровнем ТЗ и биологическим возрастом. Клинически значимыми в терапевтическом аспекте являются результаты эксперимента, продемонстрировавшего, что ТЗ уменьшает апоптоз клеток в условиях стресса, в том числе апоптоз кардиомиоцитов после острого инфаркта миокарда, а также подавляет атеросклероз путем как непосредственного воздействия на периферическое сосудистое русло, так и опосредованного влияния на факторы риска его развития [1, 16].

Сотрудниками нашего центра на протяжении более 25 лет проводились оценка состояния здоровья и лечение соматической патологии участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, и большое внимание уделялось выявлению факторов риска развития и поиску способов ранней диагностики МС. Была выявлена такая существенная особенность формирования соматической патологии у ЛПА, как ее формирование в относительно молодом возрасте (около 40 лет), в том числе на фоне отсутствия выраженных нарушений липидного обмена [8]. Повышение уровня инсулина и глюкозы в крови натошак в сочетании с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и ожирением у ЛПА, средний возраст которых составлял $48,0 \pm 1,2$ года, было расценено в качестве ранних маркеров МС. При этом у 64% ЛПА, принимавших участие в ликвидации последствий атомной катастрофы на ЧАЭС в 1986–1987 годах, было определено превышение биологического возраста (БВ) над календарным возрастом. Развитию МС у ЛПА с ускоренным темпом старения способствовали такие адаптационно-обусловленные изменения гормонального статуса, как снижение концентрации общего тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, уменьшение секреции пролактина, повышение уровня кортизола [17].

Актуальным представляется поиск новых ранних маркеров формирования МС в аспекте современных представлений о роли универсальных механизмов адаптации и стресс-индуцированного преждевременного старения в его патогенезе.

Материалы и методы

ЛПА в возрасте от 49 до 82 лет (через 28–33 года после ликвидации последствий аварии на ЧАЭС) были распределены в две группы: с метаболическим синдромом ($n = 26$) и без него ($n = 21$). Средний возраст ЛПА в группах составил $64,5 \pm 1,46$ и $62,3 \pm 1,20$ года соответственно ($p = 0,05$).

Материалом для исследования служила сыворотка крови. Иммунохемилюминесцентным методом на автоматических анализаторах закрытого типа «Иммулайт XPi» производства Siemens (Германия) и Access-2 производства Beckman Coulter (США) определяли концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола, тестостерона общего, эстрадиола, инсулина, С-пептида, глобулина, связывающего половые гормоны.

Оценка биологически обоснованных уровней точности аналитических методов и внутрилабораторный контроль качества исследований проводились в соответствии с национальными стандартами ГОСТ Р 53022–2008 «Требования к качеству клинических лабораторных исследований», актуальной информацией на сайте EFLM, а также с использованием независимого аттестованного трехуровневого контрольного материала Lyphocheck Immunoassay Plus (Bio-Rad, США) и по результатам участия в международной программе внешнего контроля качества External Quality Assurance Services (EQAS) (Bio-Rad, США). Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Аналитическое качество расчетных индексов «DHEAS/кортизол» и «тестостерон/эстрадиол» (Т/Е2) обуславливалось качеством и удовлетворительной стабильностью (от 4 до 6 сигм) исследования составляющих компонентов (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel 2000 и Statistica 7.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде: $M \pm m$, Me (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего, Me – медиана). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью Т-критерия Вилкоксона–Коновалова и U-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Связи между исследованными показателями определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для обнаружения корреляционной связи применяли непараметрические меры связи Гамма.

Таблица 1
Характеристики систем реагентов

Показатель (единицы измерения)	Название системы реагентов	Референтные пределы для мужчин	Me
Дегидроэпиандростерон сульфат, мкмоль/л	IMMULITE® XPi	2,20–15,20	7,6
Эстрадиол, пмоль/л	IMMULITE® XPi Estradiol	< 205	109
Тестостерон, нмоль/л	IMMULITE® XPi Total Testosterone	7,00–28,00	< 50 лет 11,3 > 50 лет 11,0
Кортизол утро, нмоль/л	Cortisol Access	185–624	370
Кортизол вечер, нмоль/л	Cortisol Access	50–276	–
Индекс свободных андрогенов, %	IMMULITE® XPi Total Testosterone, IMMULITE® XPi SHBG	14,80–95,00	43,5
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	IMMULITE® XPi SHBG	13,00–71,00	26
Тестостерон/эстрадиол	IMMULITE® XPi Total Testosterone, IMMULITE® XPi Estradiol	–	–

Таблица 2

Показатели гормонального статуса у участников ЛПА в период 2004–2019 годов ($M \pm m$)

Показатели, Единицы измерения	Референтные значения		2004			2019		
	Диапазон	Ме	ЛПА	Контрольная	P	ЛПА с МС	ЛПА без МС	P
Календарный возраст, лет	–	–	52,4 ± 1,0	45,00 ± 0,90		64,50 ± 1,46	62,30 ± 1,20	
Биологический возраст, лет	–	–	> 60	–		–	–	
ИМТ	< 25		28,5 ± 0,8	28,00 ± 0,90		29,99 ± 0,53	26,48 ± 0,67	
Общий тестостерон, нмоль/л	7,0–28,0	11,00	11,9 ± 0,5	13,60 ± 0,70		9,02 ± 0,69	13,26 ± 0,64	< 0,01
ИСА, %	19,3–118,4	42,30	17,8 ± 2,5	35,00 ± 2,50	< 0,05	28,77 ± 2,08	28,09 ± 2,01	
Эстрадиол, пмоль/л	< 205	109	188,0 ± 9,0	90,00 ± 5,00	< 0,01	185,20 ± 11,70	2,68 ± 15,78	
T/E2	> 10	10	6,32 ± 0,55	15,10 ± 0,59	< 0,01	5,39 ± 0,58	8,75 ± 0,87	< 0,01
ДГЭАС-С, мкмоль/л	2,20–15,2	7,60	3,45 ± 0,21	7,72 ± 0,97	< 0,05	2,00 ± 0,16	3,09 ± 0,37	< 0,05
Кортизол, нмоль/л	185–624	370	484 ± 32	350 ± 38		312 ± 18	312 ± 25	
Индекс ДГЭАС/кортизол	> 2,1	2,10	0,71 ± 0,03	2,21 ± 0,15	< 0,01	0,88 ± 0,10	1,00 ± 0,17	
T3, нмоль/л	1,26–2,75	1,83	–	–		1,15 ± 0,03	1,25 ± 0,03	< 0,01
ТТГ, мМЕ/л	0,4–4,0	1,30	1,20 ± 0,24	–		1,84 ± 0,22	1,70 ± 0,16	

Результаты и обсуждение

Ввиду изложенных теоретических предпосылок и результатов предыдущих исследований, мы определили у ЛПА в 2019 году (через 28–33 года после аварии на ЧАЭС) уровень лабораторных показателей гормонального статуса, ассоциированных с преждевременным старением, и сопоставили их с результатами, полученными при клинико-лабораторном обследовании ЛПА в 2004 году (через 20 лет после аварии).

В группе ЛПА, биологический возраст которых превышал 60 лет (2004), по сравнению с контрольной группой, наблюдалось снижение уровня ДГЭАС, тестостерона и ИСА на фоне более высоких концентраций эстрадиола и сопоставимых значений концентраций кортизола, в то же время значения указанных показателей находились в пределах референтных диапазонов. При этом обращает на себя внимание, что значения соотношений «тестостерон/эстрадиол» и «ДГЭАС/кортизол» в группе обследованных ЛПА были почти в два раза ниже медианы, а различия в значении этих показателей в группе ЛПА и контрольной группе были наиболее выражены. Выявленный у ЛПА относительный андрогенный дефицит в совокупности с результатами исследования других биохимических показателей и ранним формированием у них соматической патологии, ассоциированной со старением, были расценены в 2004 году как проявление преждевременного старения и предиктор формирования метаболического синдрома (МС) [17].

Следует также отметить, что в более раннем исследовании, выполненном Е.Л. Струковым и соавт., была отмечена высокая частота встречаемости (30 %) низких значений Т3 на фоне физиологического уровня ТТГ и других тиреоидных гормонов, которая была расценена авторами как следствие нарушения регуляторных механизмов в системе «гипофиз – щитовидная железа», а также неэффективной периферической конверсии Т4 в Т3. Современные представления о Т3 как участнике адаптационного ответа [5] позволили нам пересмотреть выдвинутую авторами гипотезу и предположить, что изолированное уменьшение концентрации гормона является проявлением физиологического адаптационного механизма катаболической фазы

стресс-ответа, в то время как длительное персистирование в сыворотке крови низкого уровня Т3 свидетельствует о дефиците резервов анаболической фазы адаптационного ответа, необходимой для успешного выхода из стресса.

Полученные в 2019 году данные согласуются с выводом исследования 2004 года о целесообразности рассматривать относительный андрогенный дефицит в качестве предиктора формирования МС у ЛПА и подтвердили представленные в литературе данные о роли Т3 в патогенезе этого синдрома. Так, относительный андрогенный дефицит, который выражался в снижении концентрации ДГЭАС, тестостерона и индекса «тестостерон/эстрадиол», был более выражен в группе ЛПА с МС, в то время как среднее значение концентраций Т3 в этой группе было ниже, чем у ЛПА без МС. Таким образом, выполненное в 2019 году исследование показало значимость этих лабораторных показателей, ранее ассоциированных нами с биологическим возрастом, для диагностики МС у ЛПА. По-видимому, определяющую роль в формировании компонентов МС играет недостаток резервов анаболической фазы выходы из стресса, что является характерной особенностью хронического воздействия стрессовых факторов. В то же время следует отметить, что поскольку возраст ЛПА в исследовании 2019 года был выше 60 лет, различия в индексе «ДГЭАС/кортизол» были незначимыми, что обуславливается более выраженным влиянием возрастного компонента на данный показатель в старшей возрастной группе [18]. Напротив, индекс «тестостерон/эстрадиол» показал себя как маркер, клиническая чувствительность которого может быть сохранена как в группе до 50 лет, так и при более зрелом возрасте обследованных. Группы ЛПА, сформированные в зависимости от величины индекса «тестостерон/эстрадиол», различались не только по наличию или отсутствию МС и количеству его компонентов, но и по таким клинически значимым параметрам, как количество ОНМК в анамнезе и степень артериальной гипертензии (табл. 3). Выраженность выявленных различий между группами пациентов, распределенных по величине соотношения тестостерона и эстрадиола, была выше, чем при использовании уровня тестостерона или эстрадиола в качестве критериев распределения.

Таблица 3
**Клинические параметры в группах ЛПА с и наличием
и отсутствием метаболического синдрома**

Показатель	Метаболический синдром (МС)	
	Есть, n = 26 T/E2 < 5,5	Нет, n = 21 T/E2 > 5,5
Прием б-блокаторов	50%	28,6%
Прием индукторов АПФ	69,2%	38%
Прием статинов	61,5%	28,6%
Прием сахароснижающих препаратов	53,8%	0%
АГ, степень	50%, III степень 50%, II степень	23,8%, III степень 28,6%, II степень 14,3%, I степень 33,3%, отсутствует
Наличие ИБС	57,7%	33,3%
Количество ОНМК в анамнезе	26,95	4,8%
Количество ИМ в анамнезе	38,6%	14,2%

Заключение

Полученные в 2019 году данные подтверждают выдвинутое нами в 2004 году предположение, что относительный андрогенный дефицит следует рассматривать в качестве предиктора формирования МС у ЛПА. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что уровни ТЗ и ДГЭАС могут служить ранними маркерами формирования МС, в то время как соотношение тестостерона и эстрадиола является универсальным лабораторным показателем ускоренного старения организма и МС.

Список литературы / References

- Шийкин А.Н., Лукина Е.В. Метаболический синдром и тиреоидная дисфункция. Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2010; 174–182.
- Shishkin A.N., Lukina E.V. Metabolic syndrome and thyroid dysfunction. Bulletin of SPbGMA n.a. I.I. Mechnikov. 2010; 174–182.
- Kotroneo A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / A. Kotroneo, Y. Jarvinen. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; (28): 27–38.
- Кичигин В.А., Маркова Т.Н., Бадянов И.В., Семакина С.М., Борисова Л.В., Башкова И.Б. Состояние адаптационных систем организма при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2012; (8): 52–54.
- Kichigin V.A., Markova T.N., Badyanov I.V., Semakina S.M., Borisova L.V., Bashkova I.B. The state of the body's adaptive systems in metabolic syndrome. Clinical medicine. 2012; (8): 52–54.
- Чазова И.Е., Мычка В.В. Метаболический синдром: подходы к лечению. Consilium provisorum. 2006; 8 (14): 377–382.
- Chazova I.E., Mychka V.V. Metabolic syndrome: approaches to treatment. Consilium provisorum. 2006; 8 (14): 377–382.
- Зайчик А.Ш. Общая патофизиология (учебник для студентов медвузов). Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001; 624.
- Zaichik A. Sh. General pathophysiology (textbook for medical students). Zaichik A. Sh., Churilov L. P. SPb: ELBI-SPb, 2001; 624.
- Чернышова Е.Н., Панова Т.Н., Живчикова Е.В. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом. Астраханский медицинский журнал. 2013; 8 (2): 83–87.

Сведения об авторах

Алхутова Наталья Александровна, к.б.н., с.н.с. лаборатории серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Ковязина Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. лабораторией серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики. E-mail: nakovzn@gmail.com.

Рыбников Виктор Юрьевич, д.м.н., д.псх.н., проф., зам. директора по научной и учебной работе. E-mail: medicine@nrcerm.ru.

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

Автор для переписки: Алхутова Наталья Александровна. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Для цитирования: Алхутова Н.А., Ковязина Н.А., Рыбников В.Ю. Лабораторные маркеры преждевременного старения и метаболического синдрома у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Медицинский алфавит. 2021; (13): 59–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-59-63>

Chernysheva E.N., Panova T.N., Zhivchikova E.V. Biological age and rate of aging in patients with metabolic syndrome. Astrakhan Medical Journal. 2013; 8 (2): 83–87.

- Гончаров Н.П. Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Никитин А.Н. Москва: Адамантия, 2004; 86–97.
- Goncharov N.P. Formula of life. Dehydroepiandrosterone: properties, metabolism, biological significance. Goncharov N.P., Katsiya G.V., Nizhnik A.N. Moscow: Adamantiya, 2004; 86–97.
- Никифоров А.М. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Алексанян С.С., Алиева Н.А., Астафьев О.М.; под общ. ред. А.М. Никифорова. СПб.: БИНОМ, 2002; 304.
- Nikiforov A.M. Long-term pathology in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Aleksanin S.S., Alieva N.A., Astafiev O.M.; under total. ed. A.M. Nikiforov. SPb: BINOM, 2002; 304.
- Hak A.E., Wirtzman J.C., de Jong F.H. et. al. Low levels of endogens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. J. Clin. Endocrinol. 2002; 87 (8): 3632–3639.
- Мадьянов И.В., Кичигин В.А., Маркова Т.Н. [и др.] Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме. Ожирение и метаболизм. 2011; (3): 46–50.
- Madyanov I.V., Kichigin V.A., Markova T.N. [and others] Features of the functional state of the adrenal cortex and thyroid gland in metabolic syndrome. Obesity and Metabolism. 2011; (3): 46–50.
- Селятская В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете. Бюллетень РАМН. 2012; 32 (1): 13–20.
- Selyatskaya V.G. Glucocorticoid hormones: from adaptation processes to environmental factors of the North to metabolic disorders in diabetes. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012; 32 (1): 13–20.
- Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П. Диагностическое значение суточных колебаний тестостерона, кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2016; (17): 28–33.
- Kuznetsova E.A., Adamchik A.S., Goncharov N.P. Diagnostic value of daily fluctuations in testosterone, cortisol in obesity and metabolic syndrome in men. Andrology and Genital Surgery. 2016; (17): 28–33.
- Патент № 2679906 Российской Федерации. Способ оценки адаптационных резервов организма человека: № 2018119064; заявлено 23.05.2018; опубликовано 14.02.2019. Алхутова Н.А., Ковязина Н.А.; патентообладатель ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина.
- Patent No. 2679906 of Russian Federation. Method for assessing the adaptive reserves of the human body: No. 2018119064; announced 05/23/2018; published on February 14, 2019. Alkhutova N.A., Kovyazina N.A.; patent holder All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A.M. Nikiforov.
- Гончаров Н.П., Кация Г.В., Чагина Н.А. Ожирение и метаболический синдром у мужчин среднего возраста: сравнительный анализ андрогенного статуса, антропометрических показателей, липидного спектра, показателей углеводного обмена. Андрология и генитальная хирургия. 2007; (1): 6–13.
- Goncharov N.P., Katsiya G.V., Chagina N.A. Obesity and metabolic syndrome in middle-aged men: a comparative analysis of androgenic status, anthropometric parameters, lipid spectrum, and carbohydrate metabolism parameters. Andrology and Genital Surgery. 2007; (1): 6–13.
- Беляков Н.А. Ожирение. Н.А. Беляков, В.И. Мазуров. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003; 520.
- Belyakov N.A. Obesity. ON THE. Belyakov and V.I. Mazurov. SPb: Publishing house SPbMAPO, 2003; 520.
- Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. T. Ichiki. Vasc. Pharmacol. 2010; 52 (3–4): 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.09.004>
- Алхутова Н.А. Клинико-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: автореферат дис... канд. биол. наук. СПб., 2005; 22.
- Alkhutova N.A. Clinical and laboratory criteria for the acceleration of the aging rate of participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: abstract of dis ... cand. biol. sciences. SPb, 2005; 22.
- Ковязина Н.А., Алхутова Н.А. Индекс ДГЭАС/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; (3): 140–144. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144>
- Kovyazina N.A., Alkhutova N.A. DHEAS/cortisol index as a marker of stress-induced premature aging. Clinical laboratory diagnostics. 2019; (3): 140–144. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144>

Статья поступила / Received 10.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 12.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

About authors

Alkhutova Natalia A., PhD Bio Sci, senior researcher at Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of the Laboratory Diagnostics Dept. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

Kovyazina Nadezhda A., PhD Med, head of Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics of the Laboratory Diagnostics Dept. E-mail: nakovzn@gmail.com.

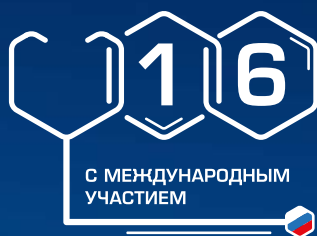
Rybnikov Viktor Yu., DM Sci, prof., deputy director for research and academic affairs. E-mail: medicine@nrcerm.ru.

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

Corresponding author: Alkhutova Natalia A. E-mail: nalhutova@yandex.ru.

For citation: Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Rybnikov V. Yu. Laboratory markers of premature aging and metabolic syndrome in liquidators of consequences of Chernobyl accident. Medical alphabet. 2021; (13): 59–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-13-59-63>

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

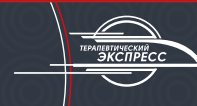
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru

KST

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» (2 выпуска в год).

Цена: 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства.
Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

12-14 мая
2021 г.

ЦМТ,
Москва



XXVI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ: ОТ АНАЛИТИКИ К ДИАГНОЗУ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА - 2021



Подробнее о мероприятии
<https://kld.fedlab.ru/>



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

4 ЗАЛА НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ
ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ
ВЫСТАВКА
БАЛЛЫ НМО
БЕСПЛАТНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ
НА САЙТЕ FEDLAB.RU



БИОФИЗИЧЕСКАЯ АППАРАТУРА

Оборудование для службы крови и трансфузиологии

Основные отличия размораживателей - использование специализированного блока обеззараживания теплоносителя, снижающего риск бактериального загрязнения пакетов или флаконов в соответствии с ГОСТ Р 53420-2009 "Кровь донорская и ее компоненты", а также использование технологии "Бережное оттаивание", исключающей механические воздействия на размораживаемый объект.

Приборы предназначены для быстрого и бережного размораживания и подогрева свежемороженой плазмы, компонентов крови, эритроцитсодержащих компонентов, растворов и замороженного криопреципитата, а также для подогрева растворов в контейнерах или флаконах.



РП 2-01, РП 4-02
«Бережное оттаивание»



РАЗРАБОТКА  **ПРОИЗВОДСТВО**  **СЕРВИС**

"Бережное оттаивание" - самая безопасная технология оттаивания и согревания плазмы, крови, компонентов крови, эритроцитсодержащих компонентов и инфузионных растворов, применяемая во всех размораживателях компании "БФА".

г. Москва, улица Дубнинская, дом 79 Б, строение 2
Телефон: +7 (495) 602-06-69
e-mail: market@oobfa.ru
Сайт: oobfa.ru