

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 23 / 2023



Modern
LABORATORY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ЛАБОРАТОРИЯ (2)



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



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

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

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

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

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: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 36 номеров в год.

Подписано в печать 27.09.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Роль цитокинов в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами
янус-киназ при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
*А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Г. Е. Баймаканова, Г. В. Лукина, Н. А. Бодунова,
В. И. Вечорко, О. В. Аверков, С. Н. Щербо, М. И. Савина, Т. И. Туркина, И. Е. Хатьков*
- 11 Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности
у больных COVID-19
С. Б. Путьков, Н. В. Давыдова, С. П. Казаков
- 19 Пациент с хронической сердечной недостаточностью и COVID-19: акцент
на лабораторные маркеры повреждения миокарда
Н. В. Багешева, М. В. Моисеева, А. В. Мордык, В. В. Стрельцова, Е. П. Антипова
- 24 Постковидный синдром у женщин разного возраста с лабораторно доказанным
и неподтвержденным COVID-19
*Т. Ю. Агафонова, Н. Н. Еловинова, А. Н. Фадеева, Д. А. Игишева,
В. О. Решетняк, А. А. Юдина*
- 29 Проблема определения статуса витамина D
О. А. Клименкова, Е. Ю. Мезина, Д. М. Крикунова, В. П. Пащикова, В. С. Берестовская
- 34 Референтные значения статуса витамина D: почему все не так однозначно
С. В. Хабаров, О. В. Денисова, А. В. Далинская
- 40 Интерпретации результатов автоматизированного анализа плеврального
выпота (клинические случаи)
И. Б. Барановская, К. А. Котивец, И. П. Сысоева
- 46 Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз:
дифференциальный диагноз
В. И. Старостина, А. Ж. Гильманов, Г. Р. Латыпова
- 53 Влияние инфекционных заболеваний на обнаружение антител к бледной
трепоне
В. С. Кузнецова, Н. Н. Киселева, Д. А. Воцинкина, В. П. Мудров
- 57 Роль сывороточных маркеров в диагностике обострения саркоидоза
Ю. Ю. Гармаш, Л. Н. Новикова, А. М. Рыжов
- 65 Генетическое тестирование в клинической лабораторной диагностике:
настоящее и будущее
С. Н. Щербо, Д. С. Щербо, А. А. Новиков, М. И. Савина, Т. И. Туркина
- 74 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных результа-
тов диссертаций на соискание ученых степеней канди-
дата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (ме-
дицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),

- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские
науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном 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., Васи-
льев 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 отно-
шения для определения волчаночного антикоагулянта
на нормальной плазме доноров – здоровых добро-
вольцев (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
Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing
+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

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

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

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: 36 issues per year.

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

Signed for press: 27 September 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Cytokines in predicting JAK inhibitors clinical efficacy for COVID-19**
A. A. Novikov, E. N. Aleksandrova, G. E. Bajmakanova, G. V. Lukina, N. A. Bodunova, V. I. Vechorko, O. V. Averkov, S. N. Shcherbo, M. I. Savina, T. I. Turkina, I. E. Khatkov
- 11 **Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 patients**
S. B. Putkov, N. V. Davydova, S. P. Kazakov
- 19 **Chronic heart failure patient and COVID-19: Focus on laboratory markers of myocardial damage**
N. V. Bagisheva, M. V. Moiseeva, A. V. Mordyk, V. V. Streltsova, E. P. Antipova
- 24 **Post-covid syndrome in women of different ages with laboratory-proven and non-confirmed COVID-19**
T. Yu. Agafonova, N. N. Elovikova, A. N. Fadeeva, D. A. Igisheva, V. O. Reshetnyak, A. A. Yudina
- 30 **Problem of determining vitamin D status**
O. A. Klimenkova, E. Yu. Mezina, D. M. Krikunova, V. P. Pashkova, V. S. Berestovskaya
- 34 **Reference values of vitamin D status: Why is everything not so clear**
S. V. Khabarov, O. V. Denisova, A. V. Dalinskaya
- 40 **Interpretation of results of automated analysis of pleural effusion (clinical cases)**
I. B. Baranovskaya, K. A. Kotivets, I. P. Sysoeva
- 46 **Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis: Differential diagnosis**
V. I. Starostina, A. Zh. Gilmanov, G. R. Latypova
- 53 **Influence of infectious diseases on detection of antibodies to treponema pallidum**
V. S. Kuznetsova, N. N. Kiseleva, D. A. Voshchinkina, V. P. Mudrov
- 57 **Role of serum markers in diagnosis of exacerbations of sarcoidosis**
Yu. Yu. Garmash, L. N. Novikova, A. M. Ryzhov
- 65 **Genetic testing in clinical laboratory diagnostics: Present and future**
S. N. Shcherbo, D. S. Shcherbo, A. A. Novikov, M. I. Savina, T. I. Turkina
- 74 **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 (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),

- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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., Sevruck 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

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, 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., ФГБУ «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 ФПОВ ФГАУ 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, 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 им. 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)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ 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., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (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 ФГАУ 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, г. 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

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DMSci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

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

Babaeva A. R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

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

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

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

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

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

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

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

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), 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)

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

Ostroumova O. D., DMSci (habil.), 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*), DMSci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Laboratory' series

Editor-in-Chief of 'Modern Laboratory' series

Shcherbo S. N., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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., DMSci (habil.), 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. Peterburg n.a. I. P. Pavlov, St. Peterburg, Russia

Роль цитокинов в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами янус-киназ при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

А. А. Новиков^{1,3}, Е. Н. Александрова¹, Г. Е. Баймаканова¹, Г. В. Лукина¹, Н. А. Бодунова¹, В. И. Вечорко², О. В. Аверков², С. Н. Щербо³, М. И. Савина³, Т. И. Туркина³, И. Е. Хатьков¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы ЯК (ИЯК), оказывающие иммуносупрессивное действие, обусловленное прерыванием трансдукции сигналов от внеклеточных стимулов (включая цитокины) в клеточное ядро, активно применяются в лечении гипервоспалительного синдрома при COVID-19, что обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на данный класс препаратов.

Цель исследования. Оценка возможности применения сывороточной концентрации цитокинов в прогнозировании эффективности ИЯК при COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 86 больных с диагнозом COVID-19, мужчин – 50, женщин – 36. Возраст пациентов составлял 57,0 (50,0–65,0) года. Наличие SARS-CoV-2 подтверждено методом ПЦР. Контрольная группа – 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам. Критерием эффективности ИЯК являлось выздоровление, неэффективности – переключение на другой препарат или летальный исход. Концентрацию IL-1 β , –6, –8, –17, TNF- α и GM-CSF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем Invitrogen (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.

Результаты. У больных COVID-19, получавших барицитиниб (БТЦ), по сравнению со здоровыми лицами были повышены базальные (до приема ИЯК) сывороточные концентрации: IL-6, TNF- α – тофацитиниб (ТФТ); IL-6 – руксолитиниб (РАТ); IL-6 и TNF- α . Отмечено снижение базальных уровней IL-1 β и GM-CSF у пациентов, получавших ТФТ и РАТ. Наиболее статистически сильно с диагнозом COVID-19 связаны базальные концентрации IL-6 и TNF- α . Через 5 дней лечения БТЦ отмечалось повышение уровня IL-8 по сравнению с базальным, снижение концентрации GM-CSF и незначительное повышение содержания IL-6 относительно здоровых доноров ($p < 0,05$ во всех случаях). Базальная концентрация IL-17 (выше 13,9 пг/мл) указывала на возможность успешного применения РАТ (площадь под ROC-кривой = 0,99; ДЧ = 99%; ДС = 80%; ОП+ = 5,0; ОП– = 0,2; ДИ: 0,9–1,0).

Заключение. Определение базального уровня цитокинов может являться важным инструментом для предсказания эффективности ИЯК при лечении COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, ингибиторы янус-киназ, цитокины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Cytokines in predicting JAK inhibitors clinical efficacy for COVID-19

A. A. Novikov^{1,3}, E. N. Aleksandrova¹, G. E. Bajmakanova¹, G. V. Lukina¹, N. A. Bodunova¹, V. I. Vechorko², O. V. Averkova², S. N. Shcherbo³, M. I. Savina³, T. I. Turkina³, I. E. Khatkov¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Janus kinases inhibitors (JAKi) have an immunosuppressive effect due to the normalization of levels of proinflammatory cytokines, are used in the treatment of cytokine storm in COVID-19. This fact makes it necessary to search a predictor of an efficacy of this small-molecules.

The aim of the study. To evaluate the possibility of using cytokines in predicting the efficacy of JAKi in COVID-19.

Materials and methods. We examined 86 patients with COVID-19: 50 men and 36 women. The age was 57,0; (50,0–65,0) years. The SARS-CoV-2 presence was confirmed by PCR. The control group consisted of 30 healthy donors matched by sex and age. The criterion for the efficacy of JAKi was recovery, in efficacy – switching to another drug, or death. The serum concentration of IL-1 β , –6, –8, –17, TNF- α and GM-CSF by ELISA was estimates using Invitrogen test-systems (USA), according to the manufacturer's instructions.

Results. In COVID-19 patients who received baricitinib (BTC), compared with healthy individuals, basal (before JAKi starting) IL-6, TNF- α serum concentrations were increased; tofacitinib (TFT) – IL-6, ruxolitinib (RLT) – IL-6 and TNF- α . A decrease of IL-1 β and GM-CSF serum concentration was noted before the start of TFT and RLT. Basal concentrations of IL-6 and TNF- α are most statistically strongly associated with the diagnosis COVID-19. After 5 days of treatment with BTC, there was an increase in IL-8 level compared to the basal, a decrease in the GM-CSF concentration and a slight increase IL-6 concentration relative to healthy donors ($p < 0.05$ in all cases). Basal concentration of IL-17 (more than 13.9 pg/ml) indicated the possibility of successful RLT treatment (area under the ROC-curve = 0.99; AP = 99%; DS = 80%; OP+ = 5.0; OP– = 0.2; CI: 0.9–1.0).

Conclusions. Basal serum concentration of cytokines may predict JAKi efficacy in COVID-19 patients.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, JAK inhibitors, cytokines.

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

Funding. The authors declare no funding for the study.

Введение

Репликация *SARS-CoV-2* сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, часто переходящей в гипервоспалительный синдром, так называемый цитокиновый шторм, проявляющийся нарастанием дыхательной недостаточности, связанной с накоплением клеточного детрита, отеком легких и образованием гиалиновых мембран, нарушающих дыхательную функцию [1]. Цитокины – регуляторы нормального иммунного ответа и элиминации вируса – одновременно ответственны и за развитие цитокинового шторма, вызванного *SARS-CoV-2*, действуют через семейство янус-киназ (ЯК), играющих ключевую роль в преобразовании внутриклеточных сигналов. Исследования в области трансплантологии и ревматологии показали, что ингибиторы ЯК (ИЯК) оказывают выраженное иммуносупрессивное действие, прерывая трансдукцию сигналов от внеклеточных стимулов, включая цитокины, в клеточное ядро, что стало предпосылкой для начала их применения при COVID-19. Так, в клинических исследованиях АСТТ-2, CoV-BARRIER продемонстрировано значительное снижение смертности пациентов при назначении барицитиниба (БЦТ) [2, 3]. Кроме БЦТ, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения, в качестве препарата первой линии при терапии COVID-19 используются тофацитиниб (ТФТ), упадацитиниб, руколитиниб (РЛТ) и незулцитиниб [4]. Таким образом, быстрое внедрение в клиническую практику ИЯК при COVID-19 обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на проводимую терапию.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

	БЦТ, n = 33	ТФТ, n = 28	РЛТ, n = 25
Женщин/мужчин	18/15	8/20	15/10
Средний возраст, лет	58 (50–63)	59,0 (48,0–66,0)	56 (49–84)
Койко-дни	10 (9–14)	9,5 (8,0–13,0)	9 (7–12)
Сатурация, %	96 (93–97)	94,0 (92,5–95,0)	94 (93–96)
СРБ, мг/л	51 (15–75)	76,7 (48,0–114,5)	56 (31–85)
Количество пациентов в зависимости от стадии поражения легких*			
КТ 1	55%	14%	32%
КТ 2	42%	57%	56%
КТ 3	3%	29%	12%

Примечание: * – по данным компьютерной томографии.

Таблица 2
Базальные сывороточные уровни цитокинов у пациентов с COVID-19 и здоровых доноров

пг/мл	БЦТ, n = 33	ТФТ, n = 28	РЛТ, n = 25	Здоровые доноры, n = 30
IL-1 β	2,1 (2,0–2,3)*	2,1 (1,9–2,3)*	2,2 (2,0–2,6)	2,3 (2,1–2,5)
IL-6	3,4 (0,8–69,0)*	3,6 (1,8–8,7)*	2,7 (1,4–5,2)*	0,6 (0,5–0,8)
IL-8	8,7 (7,7–9,6)	10,0 (8,8–11,4)	9,4 (8,2–10,0)	8,9 (7,8–10,1)
IL-17	12,5 (11,8–15,8)	13,8 (12,6–16,1)	13,7 (12,9–14,1)	13,1 (11,5–15,0)
TNF- α	3,6 (3,4–39,0)*	3,4 (3,2–3,8)	3,9 (3,5–4,0)*	3,4 (3,2–3,6)
GM-CSF	1,8 (1,5–2,1)*	1,7 (1,4–2,5)*	2,4 (1,5–7,8)	3,1 (1,9–5,6)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами.

Целью исследования являлась оценка возможности прогнозирования эффективности применения ИЯК по базальным (измеренным до начала применения ИЯК) сывороточным концентрациям провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Обследовано 86 больных с достоверным диагнозом COVID-19, мужчин – 50, женщин – 36. Возраст пациентов (медиана; 25–75 перцентили) составлял 57,0 (50,0–65,0) года. Наличие *SARS-CoV-2* у всех пациентов подтверждено методом ПЦР. Контрольная группа включала 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам, включенным в исследование (табл. 1). Критерием эффективности ИЯК являлось выздоровление, неэффективности – переключение на другой препарат или летальный исход. Терапия БЦТ, ТФТ и РЛТ была эффективной у 36, 39 и 44 % пациентов соответственно. Концентрацию интерлейкина (IL) -1 β , -6, -8, -17, фактора некроза опухоли – альфа (TNF- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем Invitrogen (США) согласно инструкциям фирмы-изготовителя.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, США). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили: Me (LQ–UQ). Соответствие форм распределения количественных переменных нормальному проверяли с помощью построения гистограмм. При условии нормальности распределений и равенства дисперсий (F-критерий Фишера) сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Статистически значимым признавали уровень $p < 0,05$. Диагностическую значимость биомаркеров определяли при помощи построения характеристической (ROC) кривой и оценки диагностической чувствительности (ДС), специфичности (ДЧ), отношения правдоподобия положительного (ОП+) и отрицательного (ОП–) результатов. Исследование было одобрено этическим комитетом МКНЦ имени А. С. Логинава ДЗМ.

Результаты

У больных COVID-19, получавших БЦТ, по сравнению со здоровыми лицами были повышены базальные концентрации: IL-6, TNF- α ; ТФТ: IL-6; РЛТ: IL-6 и TNF- α . Одновременно отмечено снижение уровней IL-1 β и GM-CSF перед началом применения ТФТ и РЛТ (табл. 2). Наиболее статистически сильно с диагнозом COVID-19 оказались связаны базальные сывороточные концентрации IL-6 и TNF- α (табл. 3).

При анализе различий базальных уровней цитокинов у «ответчиков» и «неответчиков» на препарат достоверная разница была обнаружена только по уровню IL-17 при приеме РЛТ: 16,9 (14,3–19,3) и 13,0 (11,9–13,7) пг/мл ($p = 0,006$) соответственно. Кроме этого, установлено, что концентрация IL-17 более 13,9 пг/мл может свидетель-

ствовать о возможности эффективного применения РЛТ в лечении COVID-19 (площадь под ROC-кривой = 0,99; ДЧ = 99%; ДС = 80%; ОП+ = 5,0; ОП– = 0,2; ДИ: 0,9–1,0).

Обсуждение

Выбор ТФЦ и БЦТ для применения у пациентов с COVID-19 – ассоциированным цитокиновым штормом обусловлен их эффективностью при лечении ревматоидного артрита, возможно, имеющего сходные патогенетические механизмы с «гипервоспалением», запущенным *SARS-CoV-2* [5]. Успешное применение при миелофиброзе, истинной полицитемии, резистентной к гидроксимочевине, реакции «трансплантат против хозяина» (у пациентов, не отвечающих на стероиды) и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в патогенезе которого важную роль играет гиперцитокинемия, послужило поводом для применения РЛТ и у больных COVID-19 [6].

Положительное терапевтическое действие всех трех ИЯК сопровождалось нормализацией основных клинико-лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 уже на пятый день после начала приема (табл. 4). При этом базальные значения температуры тела, сатурации и уровня С-реактивного белка (СРБ) не показали себя как предикторы эффективности ни одного из препаратов. Интересно отметить, что уровни исследуемых цитокинов практически не изменялись на фоне терапии. Базальная сывороточная концентрация только одного биомаркера IL-17 (более 13,9 пг/мл) указывала на успешность применения РЛТ – препарата, имевшего, по сравнению с другими ИЯК, наибольший процент «ответчиков» среди больных COVID-19.

В нашем исследовании при COVID-19 отмечался повышенный сывороточный уровень основных провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, низкий – IL-1β, GM-CSF и нормальный – IL-8 и IL-17. В более ранних работах P. Mehta и C. Qin описывается повышение концентраций всех исследованных нами биомаркеров, а J. Hammersen и соавт. обнаружили повышенные концентрации только IL-10, IL-6 и TNF-α. Возможно, эти несовпадения связаны с различиями активности заболевания в обследованных группах пациентов [6–8].

Несмотря на актуальность поиска лабораторных предикторов ответа на терапию COVID-19, существует ограниченное количество исследований, посвященных этой проблеме. Так, на данный момент показано, что IL-17, как и IL-6, может быть использован для оценки тяжести течения заболевания [9, 10]. Согласно результатам нашего исследования, IL-17 является цитокином, чей уровень способен свидетельствовать об эффективности РЛТ в пре-

Таблица 3
Статистическая связь сывороточных концентраций IL-6 и TNF-α с диагнозом COVID-19

Диагностические характеристики	IL-6	TNF-α
ΔЧ, %	81	72
ΔС, %	87	60
ОП+	4,60	1,80
ОП–	0,20	0,50
Площадь под ROC-кривой	0,90	0,70
Доверительный интервал (95%)	0,796–0,945	0,560–0,798
Cut-off, пг/мл	0,88	0,34

дотвращении цитокинового шторма. Возможно, связь между его высокой базальной концентрацией и ответом на РЛТ обусловлена способностью IL-17 блокировать апоптоз инфицированных клеток, поддерживая персистенцию *SARS-CoV-2* в организме и запускать продукцию цитокинов, например IL-6 и TNF-α, играющих основную роль в развитии гипервоспаления [11–13].

Таким образом, определение базального уровня провоспалительных цитокинов может являться важным инструментом для предсказания эффективности ИЯК у больных COVID-19.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Список литературы / References

- Смирнов В. С., Тотолан А. А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 259–268. Smirnov V. S., Totolyan A. A. Innate immunity during coronavirus infection. Infection and immunity. 2020. Vol. 10. No. 2. Pp. 259–268.
- K. D. Liu, S. L. Gaffen, Goldsmith M. A. JAK/STAT signaling by cytokine receptors. Curr. Opin. Immunol. 1998; 3: 271–278. DOI: 10.1016/s0952-7915(98)80165-9.
- A. C. Kalil, T. F. Patterson, A. K. Mehta et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (9): 795–807. DOI: 10.1056/nejmoa2031994
- G. Levy, P. Guglielmelli, P. Langmuir, et al. JAK inhibitors and COVID-19. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2022; 10: e002838. DOI: 10.1136/jitc-2021-002838.
- S. Satarker, A. Tom, R. Shaji et al. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. Postgrad Med; 2020: 1–19. DOI: 10.1080/00325481.2020.1855921.
- J. Hammersen, S. Birndt, K. Döhner et al. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib in patients with COVID-19 triggered hyperinflammation: The RuxCoFlam trial. Leukemia. 2023. DOI: 10.1038/s41375-023-01979-w. Epub ahead of print.
- P. Mehta, D. McAuley, M. Brown et al. HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
- C. Qin, L. Zhou, Z. Hu et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020 Jul 28; 71 (15): 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. Front. Pediatr. 2021 Mar 30; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647. PMID: 33859967; PMCID: PMC8042162.
- Karasahin EF, Sebin E, Akin Sen I, et al. The Value of Interleukin-17A as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. Jundishapur J. Microbiol. 2022; 15 (11): e130316. https://doi.org/10.5812/jjm-130316

Таблица 4
Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациентов COVID-19 на фоне применения ИЯК

	Температура тела, °С		Сатурация, %		СРБ, мг/л	
	Дни					
	1-й	5-й	1-й	5-й	1-й	5-й
БТЦ	37,9 (37,3–38,2)	36,6 (36,5–36,8)	96,0 (93,0–97,0)	98,0 (96,0–99,0)	51,0 (15,0–75,0)	8,0 (1,0–28,0)
ТФТ	38,0 (37,5–38,4)	36,6 (36,5–36,8)	94,0 (92,0–95,0)	96,0 (95,0–98,0)	76,7 (48,0–114,5)	23,4 (12,0–36,0)
РАТ	37,8 (37,2–38,5)	36,6 (36,5–36,6)	94,0 (93,0–96,0)	96,0 (95,0–97,0)	56,0 (31,0–85,3)	15,0 (5,1–53,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ во всех случаях.

11. W. Hou, Y. Jin, H. Kang et al. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J. Virol.* 2014; 88 (15): 8479–8489.
12. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

13. A. Quintás-Cardama, K. Vaddi, P. Liu, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: Therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010; 115: 3109–3117.

Статья поступила / Received 10.09.23
Получена после рецензирования / Revised 13.09.23
Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Александрова Е.Н., д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Баймаканова Г.Е., д.м.н., зав. отделом пульмонологии¹. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Лукина Г.В., д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Бодунова Н.А., к.м.н., зав. центром персонализированной медицины¹. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Вечорко В.И., д.м.н., главный врач². ORCID: 0000-0003-4860-9256

Аверков О.В., д.м.н. проф. кафедры, зам. главного врача, руководитель регионального сосудистого центра². ORCID: 0000-0002-3010-755X

Щербо С.Н., д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Савина М.И., д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Туркина Т.И., д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО³.

Хатков И.Е., академик РАН, д.м.н., проф., директор¹. ORCID: 0000-0002-4088-8118

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 Департамента здравоохранения Москвы»

³ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Новиков Александр Александрович. E-mail: a.novikov@mknc.ru

Для цитирования: Новиков А.А., Александрова Е.Н., Баймаканова Г.Е., Лукина Г.В., Бодунова Н.А., Вечорко В.И., Аверков О.В., Щербо С.Н., Савина М.И., Туркина Т.И., Хатков И.Е. Роль цитокинов в прогнозировании эффективности терапии ингибиторами янус-киназ при новой коронавирусной инфекции (COVID 19). *Медицинский алфавит.* 2023; (23): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-7-10>

About authors

Novikov Alexander A., DBio Sci (habil.), leading researcher at Clinical Immunology Laboratory¹; associate professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of postgraduate education³. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Aleksandrova E. N., DM Sci (habil.), Head of Clinical immunology laboratory¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Bajmakanova G. E., DM Sci (habil.), head of Pulmonology Dept¹. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Lukina G. V., DM Sci (habil.), professor, head of Rheumatology Dept¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Bodunova N. A., PhD Sci (habil.), head of Personalized Medicine Dept¹. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Vechorko V. I., DM Sci (habil.), chief physician². ORCID: 0000-0003-4860-9256

Averkov O. V., DM Sci (habil.), professor, deputy chief physician², head of Regional Vascular Centre². ORCID: 0000-0002-3010-755X

Shcherbo S. N., DBio Sci (habil.), professor, head of Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Savina M. I., DBio Sci (habil.), professor of Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Turkina T. I., DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept., Faculty of Postgraduate Education³

Khatkov I. E., DM Sci (habil.), member of Russian Academy of Sciences, professor, director¹. ORCID: 0000-0002-4088-8118

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Novikov Alexander A. E-mail: a.novikov@mknc.ru

For citation: Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Bajmakanova G. E., Lukina G. V., Bodunova N. A., Vechorko V. I., Averkov O. V., Shcherbo S. N., Savina M. I., Turkina T. I., Khatkov I. E. Cytokines in predicting JAK inhibitors clinical efficacy for COVID 19. *Medical alphabet.* 2023; (23): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-7-10>



Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19

С. Б. Путков¹, Н. В. Давыдова¹, С. П. Казаков^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

В проведенном исследовании изучается связь между уровнями лабораторных сывороточных маркеров воспаления и степенью тяжести у больных COVID-19.

Цель исследования. Исследовать механизмы взаимодействия маркеров воспаления и рассчитать их диагностическую эффективность у пациентов с COVID-19 при оценке степени тяжести и прогноза заболевания.

Материалы и методы. Нами проведено ретроспективное когортное исследование крови 104 больным в возрасте 20–84 лет, поступающим в стационар. Пациенты разделены на группы: 1-я группа – легкая степень ($n = 14$); 2-я группа – средняя степень ($n = 50$); 3-я группа – тяжелая степень ($n = 40$). Концентрацию прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), пресепсина (ПСП), проадреномедулина (MRpro-ADM), ферритина (Ф), компонентов системы комплемента C3, C4 определяли с помощью оригинальных наборов реагентов на автоматизированных системах.

Результаты. В полученных результатах первичных исследований в общей группе отмечено повышение средних значений маркеров воспаления от референсных величин. Корреляционный анализ выявил достоверные прямые средние и слабые по силе связи между маркерами воспаления. Получены пороговые значения при сравнении групп с легкой и средней степенью тяжести для MRpro-ADM, ПКТ, Ф, а в группе со средней и тяжелой степенью – для ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6, выше которых можно говорить о переходе заболевания в среднюю и тяжелую степень заболевания соответственно.

Выводы. Определение концентрации и пороговых значений с параметрами диагностической чувствительности острофазовых маркеров воспаления служит дополнительным критерием для оценки степени тяжести заболевания, прогноза, мониторинга лечения, но не специфической диагностики, и позволяет разобраться с механизмами ответа иммунной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция COVID-19, проадреномедулин, прокальцитонин, С-реактивный белок, пресепсин, интерлейкин-6, компоненты комплемента C3, C4, ферритин, прогноз заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 patients

S. B. Putkov¹, N. V. Davydova¹, S. P. Kazakov^{1,2}

¹Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The study examines the relationship between the levels of laboratory serum markers of inflammation and severity in patients with COVID-19.

The purpose of the study. To investigate the mechanisms of interaction of inflammatory markers and calculate their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 in assessing the severity and prognosis of the disease.

Materials and methods. We conducted a retrospective cohort study of the blood of 104 patients aged 20–84 years admitted to the hospital. The patients were divided into groups: group 1 – mild degree ($n = 14$); group 2 – moderate degree ($n = 50$); group 3 – severe degree ($n = 40$). The concentration of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), presepsin (PSP), proadrenomedullin (MRpro-ADM), ferritin (F), components of the complement system C3, C4 were determined using original reagent kits on automated systems.

Results. In the obtained results of primary studies in the general group, an increase in the average values of inflammatory markers from reference values was noted. Correlation analysis revealed reliable direct medium and weak connections between markers of inflammation. Threshold values were obtained when comparing groups with mild and moderate severity for MRpro-ADM, PCT, F, and in the group with moderate and severe severity for PCT, PSP, CRP and IL-6, above which we can talk about the transition of the disease to a moderate and severe degree of the disease, respectively.

Conclusions. Determination of concentration and threshold values with parameters of diagnostic sensitivity of acute-phase markers of inflammation serves as an additional criterion for assessing the severity of the disease, prognosis, monitoring of treatment, but not specific diagnosis and allows you to understand the mechanisms of the immune system response.

KEYWORDS: new coronavirus infection COVID-19, proadrenomedullin, procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, interleukin-6, complement components C3, C4, ferritin, disease prognosis.

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

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 по-прежнему является предметом изучения как в период пандемии, так и в постковидном периоде. После начала репли-

кации SARS-CoV-2 в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма [17].

Затем наступает следующая стадия патогенеза, которая заключается в нескольких процессах: происходит гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель соматических и иммунных клеток путем активации разных механизмов программируемой клеточной гибели в них [12].

Гуморальный иммунитет врожденной и адаптивной иммунной системы принимает существенное участие в первоначальном контроле над вирусной инфекцией, ее проникновением, распространением в организме [1, 17] и последующей индукцией противовирусного иммунитета путем синтеза нейтрализующих специфических антител, в том числе при вакцинации [13, 14]. Система комплемента обеспечивает комплексную защиту организма человека, а лабораторные исследования некоторых компонентов позволяют оценить степень участия в этом процессе [2, 16].

Ответ на воспаление включает в себя последовательные процессы в месте повреждения, в котором первоначальное участие и значение принимают разные медиаторы воспаления [16]. Этот ответ сопровождается изменением биосинтеза ряда молекул (паттернов), которые получили название «белки острой фазы». Одно из исследований направлено на изучение роли различных доступных и новых иммунологических маркеров воспаления в оценке тяжести и возможного неблагоприятного прогноза течения заболевания [3, 15].

Сообщалось, что повышение уровня различных маркеров воспаления, таких как прокальцитонин (ПКТ), ферритин (Ф), С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (IL-6), в значительной степени связано с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 [4]. Также получены данные, что пресепсин (ПСП) является новым биомаркером сепсиса. Несколько исследований показали, что ПСП не только полезен в диагностике сепсиса [10], но и может предсказывать тяжесть и смертность от COVID-19. Повышенный уровень ПСП может быть биомаркером при прогностической оценке пациентов с COVID-19 [4, 5].

Возможности использования в качестве дополнительного нового маркера проадреномедулина (MRpro-ADM) и ПКТ при оценке состояния тяжести и прогноза возможного исхода COVID-19 представлены нами ранее [6, 11]. Поэтому исследования более широкого спектра медиаторов воспаления у пациентов с COVID-19, оценка их диагностической эффективности (пороговых значений, чувствительности, специфичности и др.), механизмов

реализации гуморального звена врожденного иммунного ответа, основанных на исследовании корреляционных связей, представляется нами актуальной задачей клинической лабораторной диагностики и иммунологии, требующей более полного изучения и решения.

Цель исследования

Исследовать иммунные механизмы взаимодействия маркеров воспаления и рассчитать их диагностическую эффективность у пациентов с COVID-19 при оценке степени тяжести и прогноза заболевания.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование крови 104 больных в возрасте 20–84 лет, 95 мужчин и 9 женщин, поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко» Минобороны России с марта 2020 по февраль 2021 года (уханьский штамм). У всех обратившихся пациентов в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции подтверждено наличие РНК SARS-CoV-2.

После проведенного клинического обследования пациенты были разделены на группы: 1-я группа – легкой степени тяжести, с последующим лечением на дому ($n = 14$); 2-я группа – средней степени тяжести, нуждающиеся в лечении в условиях инфекционного отделения ($n = 50$); 3-я группа – пациенты в критическом состоянии (тяжелые), нуждающиеся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($n = 40$). Данные представлены в *таблице 1*.

Лабораторные исследования проводились в первые трое суток в отделении экспресс-диагностики с последующим поступлением биоматериала в отделение клинических инфекционно-иммунологических исследований центра клинических лабораторных исследований госпиталя. Концентрацию маркеров воспаления определяли в сыворотке крови с помощью оригинальных наборов реагентов на автоматизированных системах MRpro-ADM иммунохимическим методом на анализаторе Kryptor Compact (Thermo Fisher Scientific BRAHMS, Германия), ПСП иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST (LSI Medience, Япония), ПКТ и IL-6 иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария), СРБ, компоненты системы комплемента C3 и C4 методом турбодиметрии и флуоресцентной поляризации на биохимическом анализаторе

Таблица 1
Общая характеристика больных с COVID-19 при обращении за медицинской помощью в стационар

Показатель, характеристика лабораторных данных		Количество, n	Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Процент
Возраст, лет		104	54,3 ($\pm 14,5$)	100
Соотношение: мужчины/женщины		95/9	–	92/8
ПЦР-подтвержденный SARS-CoV-2		104	–	100
Степень тяжести	Легкая, n (%)	14	–	14
	Средняя, n (%)	50	–	48
	Тяжелая, n (%)	40	–	38

Таблица 2
Исходные биомаркеры воспаления у больных с COVID-19 при обращении за медицинской помощью в госпиталь

Показатель, референсный интервал, единицы измерения	Количество, n	Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Максимум–минимум
Проадреномедулин (0,00–0,55 нмоль/л)	88	0,60 (±0,31)	0,04–2,26
Пресепсин (0–337 пг/мл)	98	377,8 (±485,7)	67–3523
Прокальцитонин (0,00–0,48 нг/мл)	104	1,490 (±10,546)	0,02–102,00
С-реактивный белок (0–5 мг/л)	104	42,2 (±58,6)	0,1–335,2
Интерлейкин-6 (0,0–7,0 пг/мл)	100	158,3 (±662,1)	0,28–3523,00
Комплемент С3 (0,9–1,8 г/л)	78	1,37 (±0,27)	0,76–2,20
Комплемент С4 (0,1–0,4 г/л)	78	0,32 (±0,12)	0,04–0,80
Ферритин (20–200 мкг/л)	88	239 (±351)	4–3340

Таблица 3
Корреляционный анализ между содержанием MRpro-ADM, ПСП, ПКТ, СРБ, IL-6, С3, С4 и Ф в сыворотке у больных с COVID-19 (n = 104)

Показатель	Корреляция	MRproADM	ПСП	ПКТ	СРБ	IL-6	С3	С4	Ф
MRpro-ADM	r	1,000	0,357**	0,631**	0,597**	0,175	0,094	0,285*	0,355**
	p		0,001	0,000	0,000	0,105	0,416	0,012	0,001
	n	88	87	88	88	87	77	77	83
ПСП	r	0,357**	1,000	0,488**	0,616**	0,466**	0,132	0,024	0,054
	p	0,001		0,000	0,000	0,000	0,254	0,833	0,623
	n	87	98	98	98	94	77	77	86
ПКТ	r	0,631**	0,488**	1,000	0,616**	0,340**	0,109	0,150	0,400**
	p	0,000	0,000		0,000	0,001	0,344	0,190	0,000
	n	88	98	104	104	100	78	78	88
СРБ	r	0,597**	0,616**	0,616**	1,000	0,479**	0,335**	0,275*	0,276**
	p	0,000	0,000	0,000		0,000	0,003	0,015	0,009
	n	88	98	104	104	100	78	78	88
IL-6	r	0,175	0,466**	0,340**	0,479**	1,000	0,006	0,003	0,175
	p	0,105	0,000	0,001	0,000		0,957	0,978	0,107
	n	87	94	100	100	100	78	78	86
С3	r	0,094	0,132	0,109	0,335**	0,006	1,000	0,685**	0,101
	p	0,416	0,254	0,344	0,003	0,957		0,000	0,390
	n	77	77	78	78	78	78	78	75
С4	r	0,285*	0,024	0,150	0,275*	0,003	0,685**	1,000	0,255*
	p	0,012	0,833	0,190	0,015	0,978	0,000		0,027
	n	77	77	78	78	78	78	78	75
Ф	r	0,355**	0,054	0,400**	0,276**	0,175	0,101	0,255*	1,000
	p	0,001	0,623	0,000	0,009	0,107	0,390	0,027	
	n	83	86	88	88	86	75	75	88

cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария), Ф иммунохимическим методом на анализаторе cobas c 501 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Для представления результатов лабораторных исследований создавали электронные таблицы с первичными данными в программе Microsoft Excel для последующего экспорта данных и их статистического анализа в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) [7]. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрический критерий U Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена *r*. Дискриминационную способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития неблагоприятного прогноза и исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic).

Результаты

В полученных первичных результатах обращает на себя внимание повышение средних значений от референсных величин: MRpro-ADM – 0,60 (±0,31) нмоль/л, ПСП – 377,8 (±485,7) пг/мл, ПКТ – 1,49 (±10,546) нг/мл, СРБ – 42,28 (±58,6) мг/л, IL-6 – 158,37 (±662,1) пг/мл, Ф – 239 (±351) мкг/л, за исключением компонентов системы комплемента С3 – 1,37 (±0,27) г/л и С4 – 0,32 (±0,12) г/л.

Провели корреляционный анализ исследуемых маркеров воспаления с помощью определения коэффициента ранговой корреляции R Спирмена [8]. Результаты представлены в таблице 3.

Выявлены положительные прямые корреляционные связи практически между всеми маркерами воспаления в исследуемой группе. Статистически достоверно значимо у показателей на уровне зависимости средней силы MRpro-ADM и ПКТ ($r = 0,631$; $p > 0,0001$), MRpro-ADM и СРБ

Таблица 4
Исследование маркеров острой фазы воспаления в сыворотке у больных COVID-19 с различной степенью тяжести заболевания (n = 104)

Показатели, референсный интервал, единицы измерения	Степень тяжести заболевания			Достоверность
	Легкая, n = 14 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Средняя, n = 50 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Тяжелая, n = 40 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	
Проадреномедуллин (0,00–0,55 нмоль/л)	0,340 ± 0,078	0,608 ± 0,267	0,741 ± 0,409	p > 0,0001* p = 0,0010** p = 0,0770***
Пресепсин (0–337 пг/мл)	309,42 ± 227,60	241,15 ± 239,60	596,6 ± 703,0	p = 0,2090* p = 0,1400** p > 0,0001***
Прокальцитонин (0,00–0,48 нг/мл)	0,032 ± 0,010	0,172 ± 0,417	3,648 ± 16,904	p = 0,0030* p > 0,0001** p = 0,0020***
С-реактивный белок (0–5 мг/л)	4,38 ± 5,26	30,31 ± 42,54	70,52 ± 72,76	p = 0,0780* p > 0,0001** p > 0,0001***
Интерлейкин-6 (0,0–7,0 пг/мл)	5,89 ± 2,37	160,38 ± 880,17	214,87 ± 378,38	p = 0,5000* p = 0,0080** p > 0,0001***
Комплемент С3 (0,9–1,8 г/л)	1,39 ± 0,14	1,36 ± 0,33	1,372 ± 0,169	p = 0,2070* p = 0,8420** p = 0,5380***
Комплемент С4 (0,1–0,4 г/л)	0,300 ± 0,048	0,33 ± 0,12	0,328 ± 0,173	p = 0,3110* p = 0,9210** p = 0,7960***
Ферритин (20–200 мкг/л)	121,64 ± 86,76	217,88 ± 105,11	347,92 ± 632,94	p = 0,0010* p = 0,1120** p = 0,6680***

Примечание: * – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между легкой и средней степенью тяжести течения заболевания; ** – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между легкой и тяжелой степенью тяжести течения заболевания; *** – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между средней и тяжелой степенью тяжести течения заболевания.

($r = 0,597$; $p > 0,0001$), СРБ и ПКТ ($r = 0,616$; $p > 0,0001$), СРБ и ПСП ($r = 0,616$; $p > 0,0001$), С3 и С4 ($r = 0,685$; $p > 0,0001$). Выявлены достоверные слабые корреляционные связи между ПСП и MRpro-ADM ($r = 0,357$; $p = 0,0010$), Ф и MRpro-ADM ($r = 0,357$; $p = 0,0010$), С4 и MRpro-ADM ($r = 0,285$; $p = 0,0120$), ПСП и ПКТ ($r = 0,488$; $p > 0,0001$), ПСП и IL-6 ($r = 0,466$; $p > 0,0001$), СРБ и IL-6 ($r = 0,479$; $p > 0,0001$), ПКТ и IL-6 ($r = 0,340$; $p > 0,0001$), ПКТ и Ф ($r = 0,400$; $p > 0,0001$), С3 и СРБ ($r = 0,335$; $p = 0,0030$), Ф и СРБ ($r = 0,276$; $p = 0,0090$), С4 и Ф ($r = 0,255$; $p = 0,0270$), С4 и СРБ ($r = 0,275$; $p = 0,0150$). Как показал корреляционный анализ, исходные уровни MRpro-ADM, ПКТ, СРБ, ПСП, С3 и С4 наиболее значимы, что обусловлено активацией острых

фазовых белков и развитием системной воспалительной реакции с вовлечением повреждения внутренних органов, осложненным возможным последующим присоединением бактериальной инфекции.

В таблице 4 при разделении на группы по степеням тяжести заболевания обращает на себя внимание, что показатели средних значений концентрации маркеров острой фазы воспаления в группе с легкой степенью тяжести не выходят за референсные значения. В группе со средней степенью повышены показатели MRpro-ADM, ПКТ, СРБ, IL-6 и Ф, а при тяжелой степени в дополнение к вышеперечисленным маркерам воспаления был повышен ПСП.

На следующем этапе исследования проведена оцен-

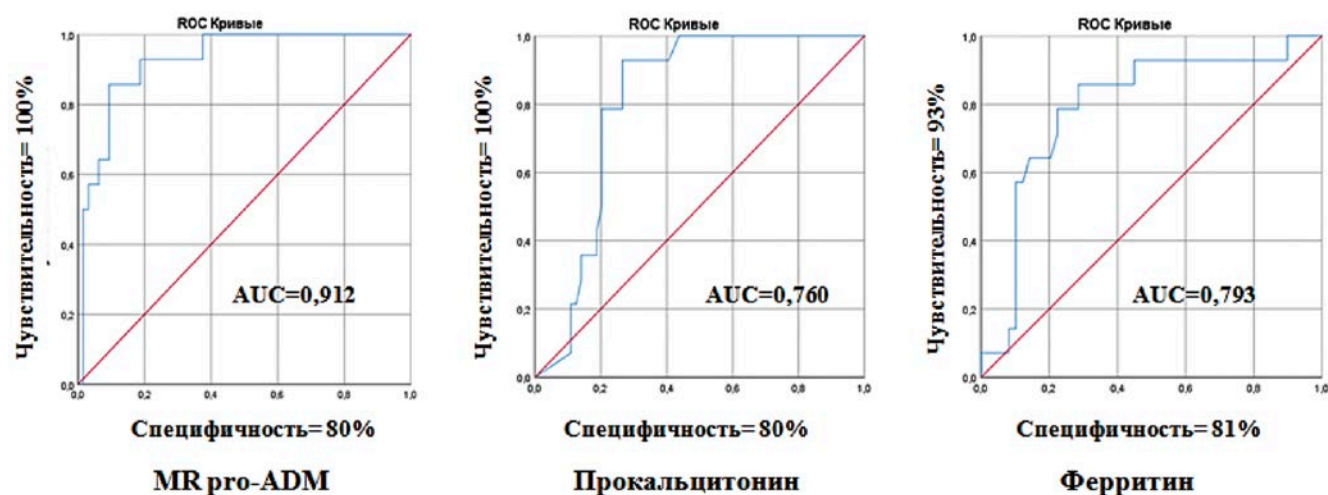


Рисунок 1. Графическое представление достоверно значимых биомаркеров MRpro-ADM, ПКТ и Ф у больных COVID-19.

Таблица 5
Результаты диагностической эффективности MRpro-ADM, ПКТ и Ф, по данным ROC-анализа, при прогнозировании от легкой к средней степени тяжести у больных COVID-19

Показатели	Достоверность p	Пороговое значение (cut-off)	Область под кривой AUC	95%-ный доверительный интервал	Ч, %	С, %
MRpro-ADM	> 0,0001	0,786	0,912	0,836–0,988	100	80
ПКТ	0,0030	0,102	0,760	0,646–0,874	100	80
Ф	0,0010	325,500	0,793	0,656–0,930	93	81
ПСП	0,3150	453,000	0,412	0,231–0,592	85	89
СРБ	0,0550	59,700	0,080	0,539–0,797	100	81
IL-6	0,5150	34,490	0,443	0,310–0,576	100	81
СЗ	0,1860	1,680	0,383	0,237–0,530	100	81
С4	0,4080	0,433	0,573	0,435–0,711	100	81

ка достоверностей отличий концентрации маркеров гуморального звена врожденного иммунитета в зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19. Выявлены достоверные отличия при сравнении группы больных с легкой (л) степенью и средней (с) степенью тяжести MRpro-ADM (л) = $0,340 \pm 0,078$ и MRpro-ADM (с) = $0,608 \pm 0,267$ нмоль/л ($p > 0,0001$), ПКТ (л) = $0,032 \pm 0,017$ и ПКТ (с) = $0,172 \pm 0,417$ нг/мл ($p = 0,0030$), Ф (л) = $121,64 \pm 86,76$ и Ф (с) = $121,64 \pm 86,76$ мкг/л ($p = 0,0010$). В группах сравнения между легкой и тяжелой (т) степенью MRpro-ADM (л) = $0,340 \pm 0,078$ и MRpro-ADM (т) = $0,741 \pm 0,409$ нмоль/л ($p = 0,0010$), ПКТ (л) = $0,032 \pm 0,017$ и ПКТ (т) = $3,648 \pm 16,904$ нг/мл ($p > 0,0001$), СРБ (л) = $4,38 \pm 5,26$ и СРБ (т) = $70,52 \pm 72,76$ мг/л ($p > 0,0001$), IL-6 (л) = $5,89 \pm 2,37$ и IL-6 (т) = $214,87 \pm 378,38$ пг/мл ($p = 0,008$). При сравнении групп со средней и тяжелой степенью достоверные отличия в показателях ПСП (с) = $241,15 \pm 239,6$ и ПСП (т) = $596,6 \pm 703$ пг/мл ($p > 0,0001$), СРБ (с) = $30,31 \pm 42,54$ и СРБ (т) = $70,52 \pm 72,76$ мг/л ($p > 0,0001$), IL-6 (с) = $160,38 \pm 880,17$ и IL-6 (т) = $214,87 \pm 378,38$ пг/мл ($p > 0,0001$).

Провели определение диагностической эффективности с использованием ROC-анализа, который позволил получить пороговые значения медиаторов воспаления в сравниваемых группах. Соответственно показана чувствительность и специфичность, вычислена площадь под кривой (AUC) для оценки точности сравниваемых показателей пороговых значений при различных степенях тяжести заболеваний. Результаты представлены на рисунке 1.

В таблице 5 в полученных статистически значимых результатах

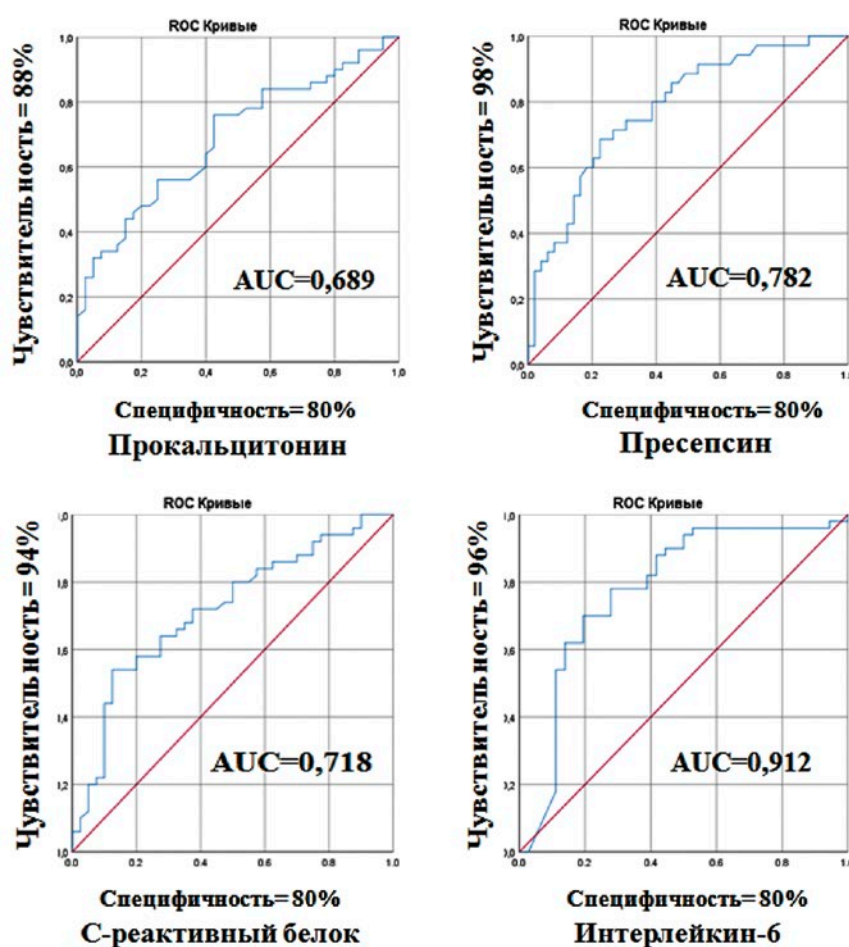


Рисунок 2. Графическое представление достоверно значимых биомаркеров ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6 у больных COVID-19.

сравнения двух групп с легкой и средней степенью тяжести показаны пороговые значения концентрации белков острой фазы. Для MRpro-ADM показатель был более 0,786 нмоль/л (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность метода – 91,2 %); для ПКТ – выше 0,102 нг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность метода – 76,0 %); для Ф – выше 325,5 мкг/л (чувствительность – 93 %, специфичность – 81 %, точность метода – 79,3 %), что может свидетельствовать о переходе заболевания в среднюю степень.

На рисунке 2 графически представлено сравнение групп пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести для выявления пороговых значений медиаторов воспаления.

В таблице 6 показаны статистически значимые результаты поро-

Таблица 6

Результаты диагностической эффективности ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6, по данным ROC-анализа, при прогнозировании от средней к тяжелой степени тяжести у больных COVID-19

Показатели	Достоверность <i>p</i>	Пороговое значение (cut-off)	Область под кривой AUC	95%-ный доверительный интервал	Ч, %	С, %
ПКТ	0,0020	0,185	0,689	0,581–0,798	88	80
ПСП	> 0,0001	916,500	0,782	0,683–0,881	98	80
СРБ	> 0,0001	117,200	0,718	0,611–0,824	94	80
IL-6	> 0,0001	311,700	0,780	0,672–0,887	96	80
MRpro-ADM	0,0770	0,916	0,628	0,491–0,764	93	80
С3	0,5380	1,680	0,551	0,403–0,698	80	100
С4	0,7960	0,456	0,479	0,307–0,650	84	80
Ф	0,6680	325,500	0,531	0,385–0,677	80	80

вых значений между группой пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести. Так, концентрация для ПКТ – более 0,185 нг/мл (чувствительность – 88 %, специфичность – 80 %, точность метода – 68,9 %); для ПСП – выше 916,5 пг/мл (чувствительность – 98 %, специфичность – 80 %, точность метода – 78,2 %); для СРБ – выше 117,2 мг/л (чувствительность – 94 %, специфичность – 80 %, точность метода – 71,8 %) и для IL-6 – выше 311,7 пг/мл (чувствительность – 96 %, специфичность – 80 %, точность метода – 78,0 %), что свидетельствует о переходе заболевания в критическую (тяжелую) стадию.

Обсуждение

Пусковым механизмом развития патогенеза при коронавирусной инфекции является специфическое взаимодействие вируса с соматическими клетками посредством большого количества специфических рецепторов. После начала репликации *SARS-CoV-2* в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток иммунокомпетентные клетки врожденной иммунной системы обнаруживают и связывают патоген и индуцируют адаптивный иммунный ответ организма. Компоненты комплемента участвуют в механизмах защиты организма, связывая паттерны вируса, и фагоцитируются клетками врожденной иммунной системы. Выработка эффекторов воспаления, про- и противовоспалительных медиаторов в ответ на проникновение вирусов является индивидуальной характеристикой взаимоотношения «вирус – организм». В нашем исследовании полученные данные позволяют сделать вывод, что у заболевших, независимо от степени тяжести, не отмечается в изучаемых компонентах комплемента существенных изменений, выраженных в их потреблении или увеличении их продукции, что может косвенно говорить о незначительном влиянии и участии системы комплемента в иммунных механизмах защиты при COVID-19.

После индукции воспаления возрастает уровень острофазовых белков. В нашем исследовании достоверно значимыми показали уровни СРБ, ПКТ, ПСП, MRpro-ADM и Ф. СРБ – основной биомаркер воспаления, его концентрация возрастает в первые часы после воспаления в несколько раз. Он является неспецифическим

маркером, но не может быть использован для прогнозирования инфекции в преคลินิกической фазе заболевания. Исследование показало, что уровень СРБ возрастает при среднем и тяжелом течении заболевания. Таким образом, повышенный уровень СРБ при поступлении в стационар пациентов с COVID-19 может свидетельствовать об активации иммунных механизмов при воспалении, так и сам по себе способствовать дальнейшему поддержанию этого процесса. Исходные пороговые значения MRpro-ADM 0,786 нмоль/л, ПКТ 0,102 нг/мл позволяют значительно увеличить специфичность и чувствительность в прогнозировании перехода от легкой к средней степени заболевания и выделять пациентов, к которым надо проявлять настороженность.

У заболевших выявлена значительная секреция большого количества провоспалительного цитокина IL-6 со средним уровнем 158,3 пг/мл, что является одним из ярких лабораторных признаков чрезмерной активации иммунной системы и развития цитокинового шторма как механизма гиперактивации иммунной системы и возможного ее дисбаланса. Определено с высоким уровнем достоверности пороговое значение IL-6 – 311,7 пг/мл, что может на ранней стадии охарактеризовать прогноз развития заболевания и выявить критического тяжелого пациента. Дальнейшее увеличение провоспалительного цитокина (IL-6) может свидетельствовать о развитии более обширного поражения органов и систем организма, в ответ на которое гиперактивируется иммунная система, что усугубляет системную воспалительную реакцию. Дисфункция иммунной системы приводит к неконтролируемому развитию патологического процесса и способствует дальнейшему развитию острого респираторного дистресс-синдрома с риском развития летального исхода [9].

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция, вызванная штаммом вируса *SARS-CoV-2*, может рассматриваться как системная воспалительная реакция с гиперактивацией иммунной системы, которая вследствие развивающегося дисбаланса в иммунной системе приводит к дальнейшему усугублению состояния пациентов с COVID-19 и расширению

зоны поражения с дальнейшим вовлечением внутренних органов и систем организма.

Определение концентрации острофазовых маркеров воспаления служит дополнительным критерием для оценки степени тяжести заболевания, его прогноза, мониторинга эффективности лечения, но не специфической этиологической диагностики данного заболевания.

Список литературы/References

1. Stoermer K.A. and Morrison T.E. Complement and viral pathogenesis. *Virology*. 2011. Vol. 411. P. 362–373. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.12.045>
2. Dunkelberger J.R., Song W.C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010. Vol. 20. P. 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>
3. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021. Т. 42, № 3. P. 198–210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
4. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunology*. 2021. V. 42, No. 3. P. 198–210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
5. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 96. P. 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
6. Вельков В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. *Здоровье. Медицинская экология*. Наука. 2016. Том 64, № 1. С. 4–21. <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>
7. Velkov V.V. Presepsin is an effective biological marker for diagnosing sepsis and monitoring systemic infections. *Health. Medical Ecology. The Science*. 2016. Volume 64, No. 1. P. 4–21. <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>
8. Казаков С.П., Путьков С.Б., Мудров В.П. с соавт. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19. *Лабораторная медицина*. 2022. № 13. С. 7–14. <https://doi.org/10.58953/15621790.2022.13.7>
9. Kazakov S.P., Putkov S.B., Mudrov V.P. et al. The importance of systemic markers of inflammation in assessing the severity of COVID-19 patients. *Laboratory Medicine*. 2022. No. 13. Pp. 7–14. <https://doi.org/10.58953/15621790.2022.13.7>
10. <http://www.sps-step-by-step.net>
11. Гризбовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 1. С. 7–36. <https://doi.org/10.34689/sh.2017.19.1.001>
12. Grizbovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. *Science and Health*. 2017. No. 1. P. 7–36. <https://doi.org/10.34689/sh.2017.19.1.001>
13. Абатуров А.Е., Агафонов Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15 (2): 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
14. Abatur A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Child's Health*. 2020; 15 (2): 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
15. Путьков С.Б., Акимова С.В., Эсауленко Н.Б. с соавт. Исследование иммунологических и микробиологических показателей у пациентов ОРВИ с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. В книге: *Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (PKAM 2019)*. сборник тезисов. 2019. С. 45–46. Putkov S.B., Akimova S.V., Esaulenko N.B. et al. Study of immunological and

microbiological parameters in ICU patients with sepsis and septic shock in a multi-disciplinary hospital. In the book: *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the V Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2019)*. collection of abstracts. 2019. P. 45–46.

11. Путьков С.Б., Давыдова Н.В., Гузеева О.Е., Казаков С.П. Пороговые значения исходных лабораторных маркеров в оценке прогноза степени тяжести течения и исхода COVID-19. В книге: *Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (PKAM 2021)*. Сборник тезисов. Москва. 2021. С. 168. Putkov S.B., Davydova N.V., Guzeeva O.E., Kazakov S.P. Threshold values of initial laboratory markers in assessing the prognosis of the severity and outcome of COVID-19. In the book: *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the VII Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2021)*. Collection of abstracts. Moscow. 2021. P. 168.
12. Игнатьева Е.В., Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022. Т. 8, № 2. С. 110–121. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.8.2.011>
13. Ignatieva E.V., Zinchenko A.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Features of the state of cellular immunity in patients with blood diseases who have had COVID-19. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022. V. 8, No. 2. P. 110–121. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.8.2.011>
14. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Путьков С.Б. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации («КовиВак»). *Медицинский алфавит*. 2022; № 6. С. 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-18-24>
15. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Putkov S.B. Evaluation of the effectiveness of the humoral immune response after vaccination with CoviVac. *Medical Alphabet*. 2022; No. 6. P. 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-18-24>
16. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. с соавт. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «СПУТНИК V» с использованием различных наборов реагентов. *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 3. С. 469–480. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VRK-1977>
17. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V. et al. Analysis and comparative assessment of the effectiveness of the humoral immune response after SPUTNIK V vaccination using various sets of reagents. *Infection and immunity*. 2023. T. 13. No. 3. P. 469–480. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VRK-1977>
18. Соколов А.А., Костюченко А.Л., Казаков С.П. Острый эндотоксикоз. Учебное пособие. 2-е изд., переработанное и дополненное. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 2017. 76 с. Sokolov A.A., Kostyuchenko A.L., Kazakov S.P. Acute endotoxemia. Tutorial. 2nd ed. revised and expanded. SPb.: Publishing house of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. 2017. 76 p.
19. Клиническая лабораторная диагностика. Учебник, в 2 томах. Под ред. проф. В.В. Долюго. М.: ООО «Лабдиаг». 2018. Том 2. 624 с. Clinical laboratory diagnostics. Textbook, in 2 volumes. Under. ed. prof. V.V. Dolgova. M.: Labdiag LLC. 2018. Vol. 2. 624 pp.
20. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю. с соавт. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 1. Приложение 1. С. 53–54. Kazakov S.P., Alimbarova L.M., Chirkova E.Yu. et al. Studying the effectiveness of test systems based on the immunochimical method for determining specific antibodies of the IgM and IgG classes to the SARS-CoV-2 coronavirus. *Journal of Infectology*. 2021. V. 13. No. 1. Appendix 1. P. 53–54.

Статья поступила / Received 14.09.23

Получена после рецензирования / Revised 18.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Путьков Станислав Борисович, зав. отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: gvkg.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278

Давыдова Наталья Вячеславовна, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории отделения клинических и инфекционно-иммунологических исследований центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: nataliya-davydov@list.ru. SPIN: 7353-7592; ORCID: 0000-0003-2982-2182

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛАД), начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант¹, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Академического образовательного центра трансляционной и фундаментальной медицины². E-mail: gvkg.cld@mail.ru. РИНЦ: 5560-3931. WoSResearcher: C-6644-2018. ORCID: 0000-0001-6528-1059

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

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

Автор для переписки: Путьков Станислав Борисович. E-mail: gvkg.cld@mail.ru

About authors

Putkov Stanislav B., head of Dept, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category at Dept of Clinical and Infectious-Immunological Research of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: gvkg.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278

Davydova Nataliya V., doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category at Dept of Clinical and Infectious-Immunological Research of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: nataliya-davydov@list.ru. SPIN: 7353-7592; ORCID: 0000-0003-2982-2182

Kazakov Sergei P., DM Sci (habil.), president of Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category, head of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with course of laboratory immunology of Academic educational centre of fundamental and translation medicine². E-mail: gvkg.cld@mail.ru. SPIN: 5560-3931. WoSResearcher: C-6644-2018. ORCID: 0000-0001-6528-1059

¹Main Military Clinical Hospital n.a. academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Putkov Stanislav B. E-mail: gvkg.cld@mail.ru

Для цитирования: Путьков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>

For citation: Putkov S.B., Davydova N.V., Kazakov S.P. Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID 19 patients. *Medical alphabet*. 2023; (23): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>

Пациент с хронической сердечной недостаточностью и COVID-19: акцент на лабораторные маркеры повреждения миокарда

Н. В. Багишева¹, М. В. Моисеева¹, А. В. Мордык^{1,2}, В. В. Стрельцова¹, Е. П. Антипова¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение тяжести течения COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включены данные 98 пациентов с диагнозом «COVID-19 в сочетании с ХСН». Проанализированы данные о длительности госпитализации, тяжести поражения, динамике уровня лабораторных показателей.

Результаты. У 68 пациентов – ХСН 2А, I стадия ХСН у 27 пациентов и у 3 пациентов – 0-я стадия. ХСН I функционального класса (ФК) – 23 пациента, ФК II – 73, ФК III – 2 пациента. Средняя продолжительность госпитализации составила 15 дней. Сатурация крови (SpO₂) в диапазоне 95–100% определена у 75 пациентов, 90–95% – у 20 человек, менее 90% – у 3 пациентов. У 42,86% пациентов выявлено повышение уровня D-димера по данным лабораторных исследований.

Выводы. Пациенты 60 лет и старше с ХСН 2А и ФК II, выраженной клинической симптоматикой составляют группу риска тяжелого течения инфекции, требующего госпитализации. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы увеличивает длительность госпитализации. Наблюдается повышение уровня лабораторных показателей повреждения миокарда (тропонин, D-димер, интерлейкин-6) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, повреждение миокарда, COVID-19.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic heart failure patient and COVID-19: Focus on laboratory markers of myocardial damage

N. V. Bagisheva¹, M. V. Moiseeva¹, A. V. Mordyk^{1,2}, V. V. Streltsova¹, E. P. Antipova¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²National Medical Research Centre for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To determine the severity of the current COVID-19 in patients with CHF.

Materials and methods. The study included data from 98 patients diagnosed with COVID-19 in combination with CHF. The data on the duration of hospitalization, the severity of the lesion, the dynamics of the level of laboratory parameters are analyzed.

Results. In 68 patients with CHF 2A, stage I of CHF in 27 patients and in 3 patients – stage 0. CHF of functional class I – 23 patients, FC II – 73 patients, FC III – 2 patients. The average duration of hospitalization was 15 days. Blood saturation (SpO₂) in the range of 95–100% was determined in 75 patients, 90–95% – in 20 people, less than 90% – in 3 patients. In 42.86% of patients, an increase in the level of D-dimer was detected according to laboratory studies.

Conclusions. Patients 60 years and older with CHF 2A and FC II with pronounced clinical symptoms are at risk of severe infection requiring hospitalization. Concomitant diseases of the cardiovascular system increase the duration of hospitalization.

KEYWORDS: COVID-19, chronic heart failure, myocardial damage.

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

Введение

Иммунный ответ человека на каждый вирус индивидуален, что объясняет различную клиническую картину у пациентов. Вирус SARS-CoV-2 поражает эпителий легких, вызывая респираторные признаки, но были и случаи острого миокардита, вызванного COVID-19. Недостаточно изученным остается механизм повреждения сердца. В настоящее время было предложено несколько вариантов объяснения острого миокардита, связанного с COVID-19. Среди них основными являются следующие:

- выдвинута гипотеза о прямом повреждении миокарда путем попадания вируса в клетки человека через связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на клеточной мембране, впоследствии это может привести к острому повреждению миокарда, влияя на нейрогуморальные пути сердечно-сосудистой системы [1, 2];
- вирус также может увеличивать метаболическую потребность миокарда в условиях системной инфекции и гипоксии, что приводит к несоответствию спроса и предложения кислорода и острому повреждению миокарда;

- системное воспаление, вызванное повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, может вызывать полиорганную недостаточность с вовлечением сердечно-сосудистой системы [3, 4];
- тяжелый патологический процесс, вызванный вирусом, может привести к значительным нарушениям электролитного баланса, предрасполагая к развитию или прогрессированию аритмии [5];
- увеличение коронарного кровотока и системное воспаление ведут к увеличению нагрузки на эндотелии сосудов, повышая риск разрыва бляшки и тромбоза, что может привести к сердечно-сосудистой катастрофе [6];
- развитие гиперкоагуляции чаще наблюдается у пациентов с COVID 19.

Научные исследования последних лет акцентируют внимание на прогностической ценности D-димера у пациентов с ХСН. Влияние базового уровня D-димера на смертность в течение одного года требует дальнейшего изучения. Гиперкоагуляционное состояние, маркером которого является D-димер, по мнению большинства авторов, – транзиторное. В то же время в одном из исследований отмечалось, что у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) состояние гиперкоагуляции может сохраняться.

По данным ряда авторов, в сыворотке крови наблюдаются высокие уровни интерлейкина-6 при развитии ишемической болезни сердца (ИБС), инсультах, а также смерти от ССЗ [9, 10]. Наблюдение J. Danesh с соавт. акцентировало на связь увеличения концентрации интерлейкина-6 с последующими сердечно-сосудистыми событиями и смертью от них среди больных со стабильной ИБС [9].

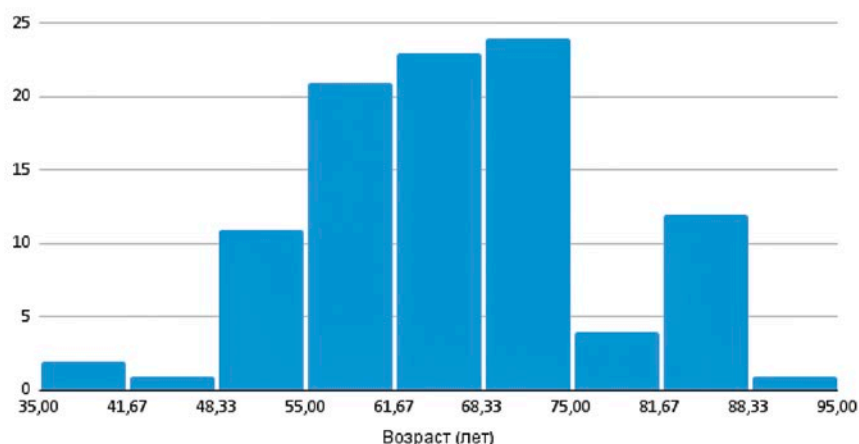


Рисунок 1. Распределение пациентов по возрастным группам.

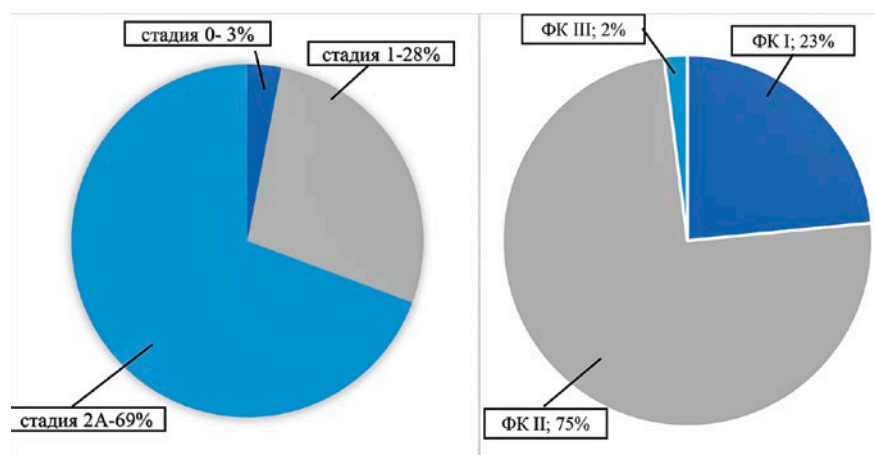


Рисунок 2. Стадии развития ХСН и ФК исследуемых пациентов.

Целью данного исследования является изучение особенностей течения и динамики уровня маркеров поражения сердца у пациентов с COVID-19 и ХСН.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты пульмонологического отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 г. Омска с подтвержденными диагнозами ХСН и COVID-19, госпитализированные с 1 августа по 30 сентября 2021 года. Исследование было ретроспективным, использовались данные стационарных карт. Выделено 98 пациентов с ХСН и COVID-19. На основании детального анализа истории болезни представлена распространенность ХСН в зависимости от стадии и функционального класса (ФК) ХСН. В качестве критериев оценки представлены данные о выраженности симптомов ХСН (выраженность одышки по шкале mMRC, боли в грудной клетке, наличие отеков). Для оценки тяжести поражения пациентов использовались данные о длительности госпитализации, компьютерной томографии (КТ), отражающие степень поражения легочной ткани, сатурации крови и необходимости кислородотерапии, измерения D-димера, тропонинов, интерлейкина-6. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика: Ме (P25; P75). Рассчитан χ^2 , статистическая значимость ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

За период исследования выделено 98 пациентов с диагнозом COVID-19 и ХСН, из них мужчин – 36 (36,73 %), женщин – 62 (63,27 %), ($\chi^2 = 14,73$; $p = 0,00$). Средний возраст исследуемых (Ме 25; 75) составил 66,0 года (59; 72) (рис. 1).

Среди госпитализированных пациентов 68 имели стадию развития ХСН 2А, I стадию – 27 пациентов и 0-ю стадию – 3 пациента. ХСН I функционального класса – 23 пациента, ФК II – 73, ФК III – 2 пациента (рис. 2).

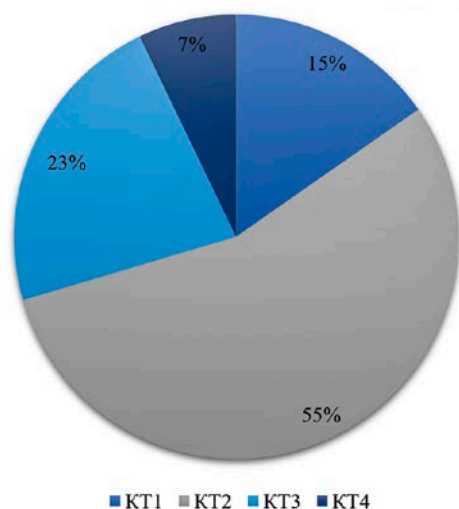


Рисунок 3. Распределение пациентов согласно стадии выявленного КТ поражения легких.

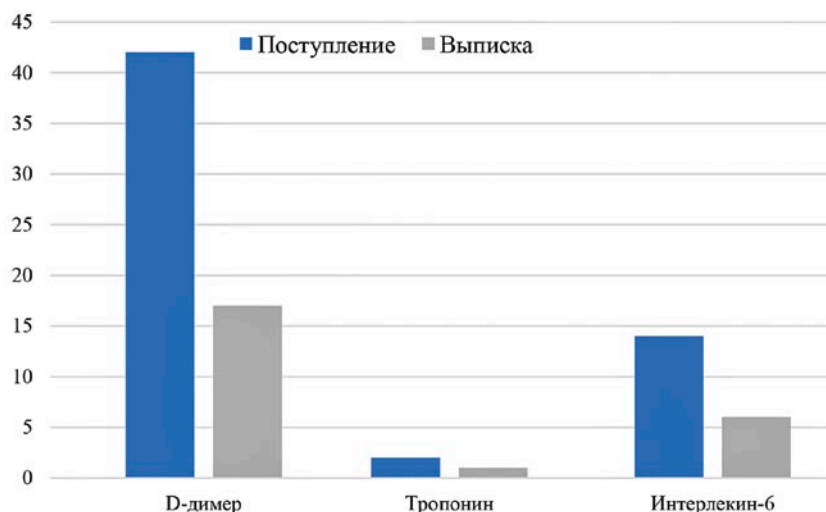


Рисунок 4. Динамика уровней лабораторных показателей (D-димер, тропонин, интерлейкин-6) у пациентов при поступлении и выписке.

У 84 (85,7%) исследуемых причиной развития ХСН послужила артериальная гипертензия, из них 4 человека – с I стадией, 19 – со II стадией и 61 – с III. 61 пациент постоянно принимал антигипертензивную терапию. У 49% исследуемых диагностировано ожирение, а у 30% – избыточная масса тела. Все пациенты предъявляли жалобы на одышку разной степени выраженности согласно баллам mMRC (4 балла – 23%, 3 балла – 43%, 2 балла – 32%, 1 балл – 2%), 11% беспокоили боли в грудной клетке, у 13% выражены периферические отеки.

В результате исследования выявлено, что средняя продолжительность госпитализации составила 15 дней. Сатурация крови (SpO_2) в диапазоне 95–100% определена у 75 пациентов, 90–95% – у 20, менее 90% – у 3 пациентов. При поступлении кислородотерапия была назначена 9 пациентам.

При поступлении по результатам КТ органов грудной клетки выявлено 15 пациентов с I степенью поражения, 54 – с КТ 2, 22 – с КТ 3, 7 – с КТ 4. При выписке КТ 1 – у 53, КТ 2 – у 39, КТ 3 – у 6 пациентов (рис. 3).

При поступлении у 42 (42,86%) пациентов определено повышение уровня D-димера, у 2 (2,04%) – повышение тропонина, у 14 (14,29%) – повышение интерлейкина-6 по данным лабораторных исследований. При выписке превышение нормы D-димера сохранилось у 17 (17,35%) пациентов ($\chi^2 = 15,090$; $p = 0,001$), у 1 (1,02%) – тропонина ($\chi^2 = 0,338$; $p = 0,561$), у 6 (6,12%) – интерлейкина-6 ($\chi^2 = 3,560$; $p = 0,060$) (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на малую изученность патогенеза повреждения сердца при коронавирусной инфекции, в данном исследовании группу риска тяжелого течения инфекции, требующего госпитализации, составили пациенты 60 лет с ХСН 2А и ФК II, выраженной клинической симптоматикой.

В данном исследовании выявлено 85,7% пациентов с артериальной гипертензией, из которых только 72,6%

принимали антигипертензивную терапию до госпитализации. В клиническом исследовании, включившем 539 пациентов с вирусной пневмонией, показано, что продолжение приема антигипертензивной терапии во время госпитализации снижает риск перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и развития летального исхода. Также в исследовании выявлено, что у пациентов, которые принимали до госпитализации блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), значительно снижен риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в сравнении с группами больных, которые принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тиазиды, альфа-адреноблокаторы либо не принимали никакой терапии [12].

В данном исследовании выявлено, что средняя продолжительность госпитализации пациентов составила 15 дней. Согласно данным литературы, средняя длительность госпитализации пациентов без сопутствующей патологии – менее 7 дней, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы среди респондентов, требующих более длительного стационарного лечения, наблюдалось чаще (результаты статистически значимы), в том числе при гипертонической болезни [13].

При анализе данных лабораторных исследований у 42,86% пациентов выявлено повышение уровня D-димера. Возможно, что в дополнение к обратимым и поддающимся коррекции протромботическим причинам (таким как изменения гемодинамики у госпитализированных пациентов с ХСН) повреждение эндотелия, хроническое системное воспалительное состояние и стойкие нарушения гемодинамики могут быть долгосрочными факторами риска тромбоза у пациентов с ХСН [7]. Повышенный уровень D-димера не просто связан с прогнозом ХСН, как часто отмечается, он может быть следствием гемодинамических изменений и нарушения кровотока при ХСН, отражая функциональное состояние сердца и тяжесть заболевания, и повышенный D-димер, в свою очередь, приводит к воспалительным

реакциям, индуцируя синтез и высвобождение воспалительных цитокинов, усугубляющих бремя заболевания [7]. Исследования уровня D-димера у пациентов с COVID-19 показали связь маркера с неблагоприятным прогнозом заболевания и риском развития осложнений. D-димер обладает высокой чувствительностью (85,0%) и специфичностью (88,5%) для прогнозирования венозных тромбозомболических осложнений. Учитывая, что у большинства пациентов отмечается увеличение уровня маркера, его мониторинг является важным моментом в подходе к терапии COVID-19 [8].

У 14,29% пациентов из группы исследуемых наблюдалось повышение уровня интерлейкина-6. ССЗ в будущем могут обнаруживаться и среди здоровых людей с повышением концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови. В одном из метаанализов выявлена следующая закономерность: каждое повышение содержания интерлейкина-6 в крови на одно стандартное отклонение логарифма увеличивает риск последующих сосудистых нарушений на 25% [11]. В связи с наличием взаимосвязи между показателями интерлейкина-6 в крови и возникновением ССЗ проведение мониторинга данного лабораторного показателя представляется актуальным.

Выводы

1. Группу риска тяжелого течения инфекции, требующего госпитализации, составляют пациенты 60 лет с ХСН 2А и ФК II, выраженной клинической симптоматикой, а также пациенты с АГ без предшествующего госпитализации приема антигипертензивной терапии.
2. Наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы увеличивает длительность госпитализации пациентов с COVID-19.
3. Уровень лабораторных показателей повреждения миокарда (тропонин, D-димер, интерлейкин-6) значимо связан с течением инфекции, после проведения терапии наблюдается нормализация их уровней.

Список литературы / References

1. Li B Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109 (5): 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
2. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: Acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020; 41 (19): 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231
3. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*]. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Huang C Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*]. 2020 Jan 30, 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Chen D., Li X., Song Q., et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) medRxiv 2020; DOI: 10.1101/2020.02.27.20028530
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14 (3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
7. Huang C. Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30, 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Brunner-La Rocca H.P., Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019; 5 (1): 44–49. DOI: 10.15420/cfr.2018.26.1
9. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5 (4): 78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078
10. Tehrani D.M., Gardin J.M., Yanez D. et al. Impact of inflammatory biomarkers on relation of high-density lipoprotein cholesterol with incident coronary heart disease: Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2013; 231 (2): 246–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.036
11. Kaptoge S., Seshasai S.I.R.K., Gao P. et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35 (9): 578–89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi367
12. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козлов Н.А., Болдин М.В., Батушин М.М., Аметов А.С. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2020. 92 (9): 108–124.
13. Arutiunov G.P., Tarlovskaja E.I., Koziovala N.A., et al. The agreed experts' position of the Eurasian Association of Therapists on tactics of management of patients with comorbid pathology infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 108–124 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000703
14. Цветков В.В., Токин И.И., Лиознов Д.А., Венев Е.В., Куликов А.Н. Прогнозирование длительности стационарного лечения пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2020; (17): 82–90.
15. Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Lioznov D.A., Venev E.V., Kulikov A.N. Predicting the duration of inpatient treatment for COVID-19 patients. *Medical Council*. 2020; (17): 82–90 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701x-2020-17-82-90.

Статья поступила / Received 11.06.23
Получена после рецензирования / Revised 26.06.23
Принята в печать / Accepted 04.09.23

Сведения об авторах

Багисева Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней¹. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Моисеева Марина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней¹. E-mail: lisnyak80@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3458-9346

Мордык Анна Владимировна^{1,2}, д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней¹. E-mail: amordik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6196-7256

Стрельцова Виктория Витальевна, студентка VI курса лечебного факультета¹. E-mail: vstr11611@gmail.com

Антипова Екатерина Петровна, ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней¹. E-mail: eantipova74@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Моисеева Марина Викторовна. E-mail: lisnyak80@mail.ru

About authors

Bagisheva Natalia V., PhD Med, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases¹. E-mail: ppi100@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3668-1023

Moiseeva Marina V., PhD Med, associate professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases¹. E-mail: lisnyak80@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3458-9346

Mordyk Anna V.^{1,2}, D. Sci. (Med.), professor, head of Dept of Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases¹. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Streltsova Victoria V., 6th year student of Faculty of Medicine¹. E-mail: vstr11611@gmail.com..

Antipova Ekaterina P., assistant¹. E-mail: eantipova74@mail.ru

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²National Medical Research Centre for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Corresponding author: Moiseeva Marina V. E-mail: lisnyak80@mail.ru

Для цитирования: Багисева Н.В., Моисеева М.В., Мордык А.В., Стрельцова В.В., Антипова Е.П. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и COVID 19: акцент на лабораторные маркеры повреждения миокарда. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-19-22>

For citation: Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Streltsova V.V., Antipova E.P. Chronic heart failure patient and COVID 19: Focus on laboratory markers of myocardial damage. *Medical alphabet*. 2023; (23): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-19-22>



Постковидный синдром у женщин разного возраста с лабораторно доказанным и неподтвержденным COVID-19

Т. Ю. Агафонова¹, Н. Н. Еловикина², А. Н. Фадеева², Д. А. Игишева¹, В. О. Решетняк¹, А. А. Юдина¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ООО «Городская поликлиника», г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Представляет интерес детальное изучение последствий COVID-19 у женщин, поскольку имеются сведения о том, что женский пол является фактором риска постковидного синдрома.

Цель исследования. Изучение субъективных и лабораторных проявлений постковидного синдрома у женщин в зависимости от возраста и результатов ПЦР на SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Одномоментный ретроспективный анализ 281 медицинской карты женщин от 20 до 91 года; возрастные группы по ВОЗ разделены на тестовую и контрольную подгруппы (соответственно подтвержденный и неподтвержденный COVID-19). Оценивалась анкета на постковидный синдром, биохимический и клинический анализы крови. Статистический анализ с использованием критериев Манна – Уитни, χ^2 Пирсона, дисперсионного анализа, корреляции Спирмена.

Результаты. Женщины с доказанным перенесенным COVID-19 в 1,5–2,0 раза чаще отмечали снижение качества жизни, толерантности к физической нагрузке, кашель, кардиальные симптомы, отеки, выпадение волос, кожную сыпь, артралгии. Лабораторно доказанный COVID-19 связан со степенью тяжести перенесенной НКВИ, большинством указанных выше симптомов, увеличением СОЭ. В тестовой подгруппе молодых женщин – более высокий уровень АЛТ. В тестовой подгруппе среднего возраста в 1,5 раза чаще встречались снижение качества жизни и работоспособности, выпадение волос и кожная сыпь. В тестовой подгруппе пожилого возраста в 2 раза чаще выявлялся сахарный диабет и наблюдались более низкие показатели тромбоцитов. У женщин старческого возраста тестовой подгруппы выше показатели СОЭ, Д-димера и ниже гемоглобин.

Выводы. Выраженность постковидного синдрома у женщин зависит от степени тяжести и лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19, в отличие от продолжительности его субъективных проявлений. Наибольшее снижение качества жизни после достоверно перенесенной НКВИ наблюдается у женщин среднего возраста. Контроль лабораторных показателей при постковидном синдроме у женщин должен быть дифференцированным в зависимости от возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, женщины, возраст, субъективные проявления, показатели крови.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-covid syndrome in women of different ages with laboratory-proven and non-confirmed COVID-19

T. Yu. Agafonova¹, N. N. Elovikova², A. N. Fadeeva², D. A. Igisheva¹, V. O. Reshetnyak¹, A. A. Yudina¹

¹Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm, Russia

²City Polyclinic, Perm, Russia

SUMMARY

Background. It is of interest to study in detail the consequences of COVID-19 in women, since there is evidence that female sex is a risk factor for post-COVID syndrome.

The aim of the study. To study the subjective and laboratory manifestations of post-COVID syndrome in women depending on age and results for SARS-CoV-2.

Materials and methods. One-time retrospective analysis of 281 medical records of women aged 20 to 91 was performed; WHO age groups are divided into test and control subgroups (confirmed and unconfirmed COVID-19, respectively). The questionnaire for post-covid syndrome, biochemical and clinical blood tests were evaluated. Statistical analysis was done using the Mann-Whitney test, Pearson's χ^2 , analysis of variance, Spearman's correlation.

Results. Women with proven COVID-19 were 1.5–2.0 times more likely to report a decrease in quality of life, exercise tolerance, cough, cardiac symptoms, edema, hair loss, skin rash, arthralgia. Laboratory-proven COVID-19 is associated with the severity of COVID-19, most of the above symptoms, increased ESR. The test subgroup of young women had higher ALT levels. In the test subgroup of middle age, a decrease in the quality of life and working capacity, hair loss and skin rash were 1.5 times more common. In the test subgroup of the elderly, diabetes mellitus was detected 2 times more often, and lower platelet counts were observed. Old women of the test subgroup have higher ESR, D-dimer and lower hemoglobin.

Conclusions. The severity of post-COVID syndrome in women depends on the severity and laboratory confirmation of the transferred COVID-19, in contrast to the duration of its subjective manifestations. The greatest decrease in the quality of life after a significantly transferred COVID-19 is observed in middle-aged women. The control of laboratory parameters in post-covid syndrome in women should be differentiated depending on age.

KEYWORDS: post-COVID syndrome, women, age, symptoms, blood tests.

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

Введение

Постковидный синдром – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [1]. По данным ВОЗ, частота появления

постковидного синдрома у переболевших составляет 10–20%. Известно, что данные симптомы имеют разную выраженность относительно пола, возраста и степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции

(НКВИ) [2]. Ухудшение здоровья в виде постковидного синдрома чаще отмечают женщины (44–70%), нежели мужчины (32–59%) [3, 4]. Некоторые авторы называют женский пол фактором риска постковидного синдрома [5].

В ранее выполненных исследованиях отмечалось, что у людей молодого возраста чаще встречались утомляемость (69%), нарушение обоняния (40%), головные боли и выпадение волос (43%). У 100% людей среднего возраста встречалась слабость, 64% жаловались на головную боль и 35% – на нарушение обоняния. Среди людей пожилого и старческого возраста 86% отмечали слабость, а 71% – выпадение волос [6]. В исследовании МАРКИЗ было показано, что симптомы чаще выявляются у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 [4]. Кроме того, имеются работы по изучению биологических маркеров постковидного синдрома – Д-димера, С-реактивного белка, лейкоцитов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы, ферритина, тропонина и других [5, 7, 8].

Представляет интерес более глубокое и комплексное изучение проявлений постковидного синдрома у женщин разного возраста с достоверно и недостоверно перенесенным COVID-19.

Целью исследования являлось изучение субъективных и лабораторных проявлений постковидного синдрома у женщин в зависимости от возраста и результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на *SARS-CoV-2*.

Материалы и методы

Проведен одномоментный ретроспективный анализ 281 медицинской карты пациентов женского пола от 20 лет до 91 года, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, проходящих углубленную диспансеризацию¹. Место проведения исследования – ООО «Городская поликлиника» (г. Пермь). Оценивались результаты анкетирования (анкета для граждан на выявление постковидного синдрома, [4]), биохимического и клинического анализов крови, уровень Д-димера.

Исследуемых разделили на возрастные группы согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: 1-я группа (18–44 года) – молодой возраст (56 женщин); 2-я группа (45–59 лет) – средний возраст (73 женщины); 3-я группа (60–74 года) – пожилой возраст (119 женщин); 4-я группа (75–90 лет) – старческий возраст (33 женщины). В соответствии с целью исследования каждая возрастная группа была разделена на две подгруппы: тестовую с положительным результатом ПЦР на *SARS-CoV-2* и контрольную – с лабораторно не подтвержденным COVID-19. Всего в исследование включено 165 женщин с лабораторно подтвержденным COVID-19 (средний возраст 59 [20–91] лет), с неподтвержденным – 116 женщин (средний возраст 58 [20–83]

лет), давность заболевания до включения в программу диспансеризации составила соответственно в среднем 12 и 11 месяцев (2–27 и 1–27 месяцев после ликвидации острых проявлений НКВИ), группы сопоставимы по возрасту и давности заболевания.

Тяжесть перенесенной НКВИ оценивалась субъективно при анкетировании, 39% женщин с положительным результатом на *SARS-CoV-2* отметили, что перенесли заболевание средней и тяжелой степени, у женщин с отрицательной ПЦР данный показатель составил 20% ($p = 0,0005$).

Этические вопросы. Обследованные лица дали письменное согласие на обработку персональных данных при включении их в программу углубленной диспансеризации.

Статистический анализ. Изучаемые параметры имели неправильное распределение, в связи с этим данные представлены в виде медианы (Me), 25 (Q25) и 75 (Q75) перцентилей – Me (Q25–Q75%). Статистическая обработка данных проводилась с использованием U-критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 Пирсона (сравнение частот), дисперсионного анализа (выявление различий между подгруппами женщин разного возраста с лабораторно подтвержденным перенесенным COVID-19), метода ранговой корреляции Спирмена в программе Statistica 13.5.0.172018 года выпуска.

Результаты и обсуждение

Результаты диспансерного обследования женщин в целом представлены в *таблице 1*. Согласно результатам анкетирования пациентки с лабораторно подтвержденной перенесенной новой коронавирусной инфекцией в 1,5–2,0 раза чаще имели субъективные признаки постковидного синдрома в виде снижения качества жизни и толерантности к физической нагрузке, кашля, кардиальных симптомов, отеков, выпадения волос, кожной сыпи и артралгий, чем женщины с лабораторно не подтвержденным COVID-19. В целом у женщин тестовой и контрольной подгрупп различий в показателях крови не выявлено.

Корреляционный анализ также подтвердил связь лабораторно доказанного COVID-19 со степенью тяжести перенесенной НКВИ, субъективными проявлениями постковидного синдрома (снижение качества жизни, одышка, непереносимость физической нагрузки), увеличением СОЭ, $r = 0,14–0,19$ ($p < 0,0500$).

В тестовой подгруппе женщин молодого возраста обнаружен достоверно более высокий уровень АЛТ в сравнении с контрольной (в частоте встречаемости субъективных симптомов и показателях клинического анализа крови относительно результатов ПЦР различия не выявлено (*табл. 2*)).

У женщин средней возрастной группы с положительной ранее ПЦР на COVID-19 более чем в 1,5 раза чаще встречались такие субъективные симптомы, как снижение качества жизни и работоспособности, выпадение волос

¹Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2021 года № 698н «Об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». [Электронный ресурс]. Информационно-правовой портал «Гарант.ру», 1990–2021. Электр. дан. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234/> (дата обращения 16.12.2022)

Таблица 1
Сравнительный анализ результатов диспансерного обследования пациентов женского пола с лабораторно подтвержденным (тестовая подгруппа) и не подтвержденным (контрольная подгруппа) перенесенным COVID-19

Параметр	Тестовая подгруппа, n = 165	Контрольная подгруппа, n = 116	p
Me (Q 25–75%)			
Анкетирование по субъективным симптомам			
Снижение качества жизни и работоспособности, %	74	58	0,007
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	65	52	0,049
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	58	45	0,038
Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения, %	75	67	0,175
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	14	13	0,807
Выпадение волос, кожная сыпь, %	53	40	0,045
Суставные боли, %	63	51	0,045
Потеря вкуса, обоняния, %	58	47	0,069
Повышение температуры, %	15	13	0,635
Клинический анализ крови			
Эритроциты, ед × 10 ¹² /л	4,4 (4,2–4,7)	4,5 (4,3–4,9)	0,506
Гемоглобин, г/л	128 (123–136)	129 (124–134)	0,587
Тромбоциты, ед × 10 ⁹ /л	240 (209–270)	261 (220–276)	0,131
Лейкоциты, ед × 10 ⁹ /л	6,1 (5,4–6,8)	6,1 (5,4–7,3)	0,734
СОЭ, мм/ч	13 (7–15)	11 (7–15)	0,134
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	17,7 (14,5–23,9)	18 (12,1–25,5)	0,504
АСТ, ед/л	19,8 (17,3–24,3)	20 (14,4–24,1)	0,724
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,75–5,63)	5,0 (4,7–5,5)	0,305
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,50–3,98)	3,2 (2,5–3,8)	0,631
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,6–6,3)	5,5 (4,7–6,1)	0,535
Креатинин, мкмоль/л	88 (83–94)	87 (83–93)	0,500
ЛДГ, ед/л	187 (161,5–209,7)	191 (171–221)	0,172
Д-димер, нг/мл	0,39 (0,24–0,53)	0,35 (0,21–0,50)	0,141

Примечание: p – уровень значимости различия.

и кожная сыпь, по сравнению с пациентками, у которых НКВИ не была подтверждена лабораторным тестом; различия между подгруппами в морфологическом и биохимическом анализами крови не выявлено (табл. 3).

Среди женщин пожилого возраста, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19, в 2 раза чаще выявлялся сахарный диабет, кроме того, в данной подгруппе наблюдались более низкие показатели тромбоцитов, нежели в контрольной; показатели биохимии крови между подгруппами не отличались (табл. 4).

Сравнительный анализ частоты впервые выявленных нарушений углеводного обмена у женщин старческого возраста несколько противоречит данным, полученным в пожилой возрастной группе: у лиц тестовой подгруппы сахарный диабет выявлялся в 3 раза реже, чем в контрольной. Возможно, это факт объясняется тем, что женщины старческого возраста с сопутствующими заболеваниями или их предикторами и высокой вирусной нагрузкой,

Таблица 2
Сравнительный анализ результатов диспансерного обследования женщин молодого возраста с лабораторно подтвержденным (тестовая подгруппа) и не подтвержденным (контрольная подгруппа) перенесенным COVID-19

Параметр	Тестовая подгруппа, n = 33	Контрольная подгруппа, n = 23	p
Me (Q 25–75%)			
Анкетирование по субъективным симптомам			
Снижение качества жизни и работоспособности, %	64	65	0,595
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	46	48	0,903
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	43	35	0,601
Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения, %	58	78	0,314
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	0	0	0,402
Выпадение волос, кожная сыпь, %	42	48	0,903
Суставные боли, %	30	48	0,331
Потеря вкуса, обоняния, %	52	57	0,665
Повышение температуры, %	24	30	0,743
Клинический анализ крови			
Эритроциты, ед × 10 ¹² /л	4,5 (4,1–4,7)	4,5 (4,3–4,7)	0,835
Гемоглобин, г/л	129 (124–134)	128 (123–137)	0,521
Тромбоциты, ед × 10 ⁹ /л	270 (217–270)	250 (216–283)	0,755
Лейкоциты, ед × 10 ⁹ /л	5,9 (5,1–6,3)	5,8 (5,4–6,6)	0,537
СОЭ, мм/ч	12 (7–15)	10 (7–15)	0,401
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	15,1 (12,3–17,6)	11,8 (10,2–15,9)	0,027
АСТ, ед/л	18,0 (14,8–20,0)	17,2 (15,6–19,9)	0,850
Глюкоза, ммоль/л	4,88 (4,57–5,02)	4,79 (4,39–5,20)	0,803
ЛПНП, ммоль/л	2,63 (2,23–3,31)	2,77 (2,20–3,50)	0,992
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,6–5,7)	4,68 (4,22–5,60)	0,359
Креатинин, мкмоль/л	87 (83–91)	86 (82–90)	0,383
ЛДГ, ед/л	172 (147–191)	155 (141–176)	0,148
Д-димер, нг/мл	0,24 (0,19–0,35)	0,24 (0,19–0,34)	0,984

Примечание: p – уровень значимости различия.

подтвержденной лабораторно, не смогли пережить пандемию. В тестовой подгруппе женщин данного возраста выше показатели СОЭ, Д-димера и ниже гемоглобин, чем в контрольной подгруппе (табл. 5).

Кроме того, нами проведен анализ частоты встречаемости субъективных симптомов в тестовых подгруппах женщин разного возраста. Самым нехарактерным проявлением последствий COVID-19 для женщин молодого возраста оказался суставной синдром ($p = 0,009–0,018$). Напротив, у женщин пожилого возраста, достоверно перенесших НКВИ, чаще, чем в других возрастных группах, обнаруживался сахарный диабет ($p = 0,024–0,027$).

Таким образом, полученные нами результаты подтвердили данные о том, что лабораторно доказанная НКВИ ассоциирована с более тяжелым течением как самого заболевания, так и его последствий. Указанный факт может объясняться более высокой вирусной нагрузкой, обеспечивающей положительный результат ПЦР.

Таблица 3
Сравнительный анализ результатов диспансерного обследования женщин среднего возраста с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19

Параметр	Тестовая подгруппа, n = 40	Контрольная подгруппа, n = 33	p
Me (Q 25–75%)			
Анкетирование по субъективным симптомам			
Снижение качества жизни и работоспособности, %	78	52	0,010
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	65	61	0,614
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	53	42	0,411
Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения, %	75	64	0,288
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	5	15	0,156
Выпадение волос, кожная сыпь, %	55	30	0,034
Суставные боли, %	65	52	0,189
Потеря вкуса, обоняния, %	60	45	0,172
Повышение температуры, %	10	15	0,520
Клинический анализ крови			
Эритроциты, ед × 10 ¹² /л	4,3 (4,1–4,6)	4,5 (4,40–4,65)	0,144
Гемоглобин, г/л	127 (124–134)	132 (123–137)	0,195
Тромбоциты, ед × 10 ⁹ /л	274 (235–292)	240 (219–256)	0,079
Лейкоциты, ед × 10 ⁹ /л	5,8 (5,3–6,7)	6,4 (5,4–7,4)	0,340
СОЭ, мм/ч	14 (10–15)	12 (7–15)	0,204
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	17,0 (13,0–25,6)	18 (13–23)	0,917
АСТ, ед/л	19,7 (17,2–26,0)	19,6 (17,0–23,3)	0,466
Глюкоза, ммоль/л	4,95 (4,60–5,38)	4,83 (4,32–5,50)	0,454
ЛПНП, ммоль/л	3,47 (2,92–3,80)	3,42 (2,80–4,07)	0,626
Холестерин, ммоль/л	5,44 (4,93–6,19)	5,6 (5,2–6,1)	0,526
Креатинин, мкмоль/л	88 (80–94)	87 (83–94)	0,934
ЛДГ, ед/л	186 (153–205)	189,5 (159,6–219,5)	0,308
Д-димер, нг/мл	0,33 (0,21–0,45)	0,31 (0,19–0,54)	0,872

Примечание: p – уровень значимости различия.

Обращает на себя внимание, что проявления постковидного синдрома сохраняются до года, а у ряда пациентов женского пола – более 2 лет, что согласуется с результатами исследования П. В. Гуляева с соавт., которые показали, что постковидный синдром у женщин развивается позднее, чем у мужчин: в первые 6 месяцев после перенесенной НКВИ частота встречаемости практически всех субъективных симптомов выше у мужчин, после 6 месяцев – у женщин [3].

В первую очередь длительно персистируют такие симптомы, как нарушение качества жизни, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка, артралгии, которые зависят от тяжести перенесенного заболевания и лабораторно выявленного вируса. В публикациях других авторов среди субъективных симптомов лидируют усталость, когнитивные нарушения, одышка [3, 4, 9]. Однако усталость, дизавтономию, когнитивные нарушения сложно считать специфическим проявлением постковидного син-

Таблица 4
Сравнительный анализ результатов диспансерного обследования женщин пожилого возраста с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19

Параметр	Тестовая подгруппа, n = 69	Контрольная подгруппа, n = 50	p
Me (Q 25–75%)			
Анкетирование по субъективным симптомам			
Снижение качества жизни и работоспособности, %	58	50	0,098
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	55	40	0,104
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	51	44	0,171
Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения, %	58	50	0,073
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	22	10	0,037
Выпадение волос, кожная сыпь, %	45	36	0,184
Суставные боли, %	58	44	0,088
Потеря вкуса, обоняния, %	49	36	0,078
Повышение температуры, %	10	2	0,075
Клинический анализ крови			
Эритроциты, ед × 10 ¹² /л	4,5 (4,2–4,7)	4,4 (4,2–4,6)	0,278
Гемоглобин, г/л	132 (123–137)	128 (124–134)	0,316
Тромбоциты, ед × 10 ⁹ /л	217 (207–241)	270 (239–285)	0,003
Лейкоциты, ед × 10 ⁹ /л	6,6 (5,5–7,2)	6,3 (5,7–7,3)	0,865
СОЭ, мм/ч	13 (7–15)	11 (7–15)	0,533
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	20,8 (16,4–25,1)	21,35 (16,95–28,95)	0,427
АСТ, ед/л	20,4 (17,7–24,8)	21,95 (18,7–26,9)	0,121
Глюкоза, ммоль/л	5,42 (4,95–6,48)	5,39 (5,01–5,80)	0,443
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7–4,6)	3,5 (2,69–4,00)	0,552
Холестерин, ммоль/л	5,3 (4,7–6,8)	5,7 (4,8–6,3)	0,899
Креатинин, мкмоль/л	88 (83–94)	87,5 (82,5–91,0)	0,413
ЛДГ, ед/л	197 (178–219)	210 (188–229)	0,176
Д-димер, нг/мл	0,42 (0,33–0,55)	0,38 (0,30–0,50)	0,288

Примечание: p – уровень значимости различия.

дрома, поскольку данные признаки практически одинаково часто встречаются у женщин, достоверно и недостоверно перенесших COVID-19.

При анализе возрастных групп оказалось, что у женщин молодого возраста период реконвалесценции занимает более короткое время даже при высокой вирусной нагрузке, что объясняет отсутствие разницы в частоте встречаемости субъективных симптомов в постковидном периоде в зависимости от результатов ПЦР на SARS-CoV-2. Наибольшая зависимость субъективных проявлений постковидного синдрома от лабораторно подтвержденной перенесенной НКВИ обнаружена у женщин средней возрастной группы, что может быть связано с замедленной реконвалесценцией наряду с высокой социальной активностью данной группы, что выражается в нарушении адаптации и снижении качества жизни и не противоречит результатам, полученным Н. Р. Санниковой с соавт. [6]. С возрастом у женщин снижается встречаемость суставных нарушений

Таблица 5
Сравнительный анализ результатов диспансерного обследования женщин старческого возраста с лабораторно подтвержденным (тестовая группа) и не подтвержденным (контрольная группа) перенесенным COVID-19

Параметр	Тестовая подгруппа, n = 23	Контрольная подгруппа, n = 10	p
Ме (Q25–75%)			
Анкетирование по субъективным симптомам			
Снижение качества жизни и работоспособности, %	43	50	0,873
Одышка, непереносимость физической нагрузки, кашель, %	43	30	0,276
Боли в груди, сердцебиение, отеки ног, %	35	30	0,353
Усталость, мышечные боли, дизавтономия, когнитивные нарушения, %	43	60	0,944
Сахарный диабет: впервые выявленный, нестабильная гипергликемия, %	9	30	0,016
Выпадение волос, кожная сыпь, %	43	20	0,503
Суставные боли, %	52	40	0,334
Потеря вкуса, обоняния, %	35	30	0,626
Повышение температуры, %	9	10	0,742
Клинический анализ крови			
Эритроциты, ед × 10 ¹² /л	4,3 (4,0–4,5)	4,6 (4,5–4,7)	0,054
Гемоглобин, г/л	123 (114–133)	133,5 (125–138)	0,049
Тромбоциты, ед × 10 ⁹ /л	210 (198–246)	203 (158–246)	0,499
Лейкоциты, ед × 10 ⁹ /л	5,85 (4,9–6,6)	5,55 (5,1–6,9)	0,968
СОЭ, мм/ч	15 (12–17)	10 (7–11)	0,016
Биохимический анализ крови			
АЛТ, ед/л	18,2 (14,2–25,7)	16,4 (11–18)	0,170
АСТ, ед/л	21,8 (18,6–25,6)	20,7 (18,9–23,0)	0,469
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,10–5,63)	5,27 (5,02–5,50)	0,570
ЛПНП, ммоль/л	2,98 (2,20–4,04)	2,8 (2,60–3,58)	0,769
Холестерин, ммоль/л	5,1 (4,19–6,40)	5,715 (4,230–5,800)	0,969
Креатинин, мкмоль/л	92 (87–103)	86 (84–104)	0,610
ЛДГ, ед/л	202 (188–231)	201 (181,8–242,2)	0,882
Д-димер, нг/мл	0,73 (0,36–1,62)	0,35 (0,25–0,48)	0,020

Примечание: p – уровень значимости различия.

как проявления постковидного синдрома и увеличивается частота выявления нарушений углеводного обмена.

Отдельного обсуждения заслуживают параклинические проявления постковидного синдрома. В нашем исследовании показано, что длительно сохраняются не только субъективные симптомы, но и изменения клинического анализа крови, печеночных ферментов, Д-димера. Так, более высокие показатели АЛТ у женщин молодого возраста с лабораторно подтвержденным перенесенным COVID-19 позволяют считать данный показатель маркером постковидного синдрома даже в отсутствии разницы субъективных проявлений. В ряде исследований было также показано, что повышение печеночных ферментов являлось не только предиктором тяжелого течения НКВИ, но и проявлением последствий COVID-19 [8, 10]. Сообщения, в частности, касались повышенного уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сохраняющегося до 6 месяцев и нормализующегося позд-

нее, что в какой-то мере объясняет отсутствие разницы в уровне ЛДГ между женщинами с положительной и отрицательной ПЦР.

Активация каскада свертывания крови в острой фазе НКВИ приводит к тромбоцитопении и повышению уровня Д-димера, повышенный уровень которого в периоде реконвалесценции описан во многих исследованиях [5, 7, 10, 11]. Нами было подтверждено, что нарушение свертывания сохраняется более года. Причем восстановление мегакариоцитарного роста наиболее замедлено у женщин пожилого возраста (выражается в более низких показателях тромбоцитов при положительном результате ПЦР), а продолжающаяся гиперкоагуляция характерна для женщин старческого возраста, достоверно перенесших НКВИ.

Кроме того, в группе женщин старческого возраста нами была обнаружена разница в показателях гемоглобина (ниже в тестовой подгруппе), хотя предыдущие исследователи не описывали данные изменения при постковидном синдроме [10].

Женщины с лабораторно подтвержденной перенесенной НКВИ, по нашим данным, имели более высокую СОЭ, что наряду с более низкими показателями гемоглобина в старческом возрасте делает значимость данного параметра, как проявления постковидного синдрома, сомнительной.

Наши данные не показали отклонений от нормы и разницы между группами женщин в зависимости от лабораторно подтвержденной НКВИ в уровне лейкоцитов и, в частности, лимфоцитов [5].

Выводы

1. Выраженность субъективных и лабораторных проявлений постковидного синдрома у женщин зависит от степени тяжести и лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19.
2. Субъективные проявления постковидного синдрома сохраняются от года до 2 лет, длительность их персистенции не зависит от степени тяжести и лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19.
3. Наибольшее снижение качества жизни вследствие субъективной симптоматики после достоверно перенесенной НКВИ наблюдается у женщин среднего возраста.
4. У женщин разного возраста после перенесенного COVID-19 требуют внимания различные лабораторные показатели: в молодом возрасте – печеночные пробы, в пожилом – показатели тромбоцитов и глюкозы крови, в старческом – Д-димера и гемоглобина.

Список литературы / References

1. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng188
2. Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. Всемирная организация здравоохранения URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения: 28.05.2023)
3. Гуляев П. В., Реснянская С. В., Старовская И. В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022; (2): 107. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-2-107-128>
3. Gulyaev P. V., Resnyanskaya S. V., Starovskaya I. V. Identification of post-covid syndrome in patients who have undergone a new coronavirus infection. Modern problems of public health and medical statistics. 2022; (2): 107. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-2-107-128>

4. Николаев Н. А., Драпкина О. М., Ливзан М. А. Исследование «МАРКИЗ»: скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (12): 190–200. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3484>
Nikolaev N. A., Drapkina O. M., Livzan M. A. The MARKIZ study: Screening for post-COVID syndrome using a questionnaire to identify symptoms and risk factors for non-communicable diseases. Cardiovascular therapy and prevention. 2022; 21 (12): 190–200. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3484>
5. Shin J. Y. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infectious diseases. 2021; 53 (10): 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
6. Санникова Н. Р., Утенкова Е. О. Взаимосвязь постковидного синдрома с возрастом. Научный альманах Центрального Черноземья. 2022 (1–8): 166–169. <https://scivestnik.ru/archive>
Sannikova N. R., Utenkova E. O. The relationship of post-COVID syndrome with age. Scientific Almanac of the Central Chernozem Region. 2022 (1–8): 166–169. <https://scivestnik.ru/archive>
7. Lippi G., Muller F., Favaloro E. J. D-dimer: Old dogmas, new (COVID-19) tricks. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2022; 14 (5): 841–850. <https://doi.org/10.1515/ccim-2022-0633>
8. Cai Q., Huang D. Yu. H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J. Hepatol. 2020; 73 (3): 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
9. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. Lancet. 2021; 397 (10270): 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
10. Shin J. Y., Alice H., Michael H. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. Reviews in Medical Virology. 2023; 33 (2): e2424. <https://doi.org/10.1002/rmv.2424>
11. von Meijenfeldt F. A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. Blood Advances. 2021; 5 (3): 756–759. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.202003968>

Статья поступила / Received 25.08.23
Получена после рецензирования / Revised 04.09.23
Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Агафонова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1¹. E-mail: agaf74@mail.ru
Еловикова Наталья Николаевна, главный врач². E-mail: elovikova18@yandex.ru
Фадеева Анна Николаевна, врач-терапевт участковый². E-mail: anna.kalashnik@mail.ru
Игишева Дарья Алексеевна, обучающаяся IV курса по специальности «лечебное дело»¹. E-mail: igid1019@yandex.ru
Решетняк Влада Олеговна, обучающаяся IV курса по специальности «лечебное дело»¹. E-mail: vladlena.lol@mail.ru
Юдина Алена Анатольевна, обучающаяся IV курса по специальности «лечебное дело»¹. E-mail: aliona.iudina@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь
²ООО «Городская поликлиника», г. Пермь

Автор для переписки: Агафонова Татьяна Юрьевна. E-mail: agaf74@mail.ru

About authors

Agafonova Tatiana Yu., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Propaeudetics of Internal Diseases No. 1¹. E-mail: agaf74@mail.ru
Elovikova Natalia N., chief physician². E-mail: elovikova18@yandex.ru
Fadeeva Anna N., therapist². E-mail: anna.kalashnik@mail.ru
Igisheva Daria A., 4th year student in specialty 'Medicine'¹. E-mail: igid1019@yandex.ru
Reshetnyak Vlada O., 4th year student in specialty 'Medicine'¹. E-mail: vladlena.lol@mail.ru
Yudina Alyona A., 4th year student in specialty 'Medicine'¹. E-mail: aliona.iudina@mail.ru

¹Perm State Medical University n.o. E. A. Wagner, Perm, Russia
²City Polyclinic, Perm, Russia

Corresponding author: Agafonova Tatiana Yu. E-mail: agaf74@mail.ru

Для цитирования: Агафонова Т. Ю., Еловикова Н. Н., Фадеева А. Н., Игишева Д. А., Решетняк В. О., Юдина А. А. Постковидный синдром у женщин разного возраста с лабораторно доказанным и неподтвержденным COVID 19. Медицинский алфавит. 2023; (23): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-24-29>

For citation: Agafonova T. Yu., Elovikova N. N., Fadeeva A. N., Igisheva D. A., Reshetnyak V. O., Yudina A. A. Post-covid syndrome in women of different ages with laboratory-proven and non-confirmed COVID 19. Medical alphabet. 2023; (23): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-24-29>

DOI: 10.33667/2078-5631-2023-23-29-33

Проблема определения статуса витамина D

О. А. Клименкова¹, Е. Ю. Мезина², Д. М. Крикунова¹, В. П. Пашкова¹, В. С. Берестовская²

¹СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Последнее время спрос на определение витамина D растет темпами, опережающими заказы на другие виды лабораторных тестов. При этом оценки распространенности статуса этого нутриента среди популяционных групп сильно различаются, что определяется целевыми уровнями, которые считаются достаточными или оптимальными для поддержания хорошего здоровья. Отсутствие единого подхода к стратификации значений витамина D в крови пациента создает сложности при оценке статуса этого нутриента.

Цель. Стратификация результатов витамина D у пациентов детского и взрослого возраста, проходивших обследование в период с 2017 по 2022 год в Консультативно-диагностическом центре для детей Санкт-Петербурга, используя критерии разных исследовательских групп и профессиональных сообществ.

Материалы и методы. Измерение витамина D проводилось на иммунохимическом анализаторе с января 2017 по декабрь 2022 года в 15941 образцах детей и 9163 взрослых.

Результаты. Используя критерии стратификации, предложенные разными исследовательскими группами и профессиональными сообществами, разброс дефицита витамина D в 2017–2019 годах составил от 3,0 до 63,9% у детей и от 2,4 до 81,7% – у взрослых. В 2020–2022 годах дефицитный статус встречался реже по всем критериям: от 0,2 до 51,2% – у детей и от 0,1 до 42,5% – у взрослых. Обратная зависимость отмечена для уровня витамина D, связанного с риском вреда. В 2017–2019 годах такие значения выявлялись у 1,0%, в 2020–2022 – у 2,8% детей. У взрослых аналогичные показатели возросли с 1,8% в 2017–2019 до 3,5% в 2020–2022 годах.

Выводы. Широкие различия в подходах отражают неопределенность в результатах исследований, рекомендациях и руководствах, включающих витамин D. Консенсус по пороговым значениям витамина D поможет прийти к наиболее вероятным выводам, с точки зрения доказательной медицины, при установлении связи между фактором риска и результатом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, избыточное использование теста, низкий витамин D, токсичность витамина D.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problem of determining vitamin D status

O. A. Klimenkova¹, E. Yu. Mezina², D. M. Krikunova¹, V. P. Pashkova¹, V. S. Berestovskaya²

¹Consultative and Diagnostic Centre for Children, Saint Petersburg, Russia

²National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Recently, the demand for the measurement of vitamin D has been growing at a rate outrunning other types of laboratory tests. However, estimates of the prevalence of this nutrient status among population groups vary widely, based on target levels considered adequate or optimal for maintaining good health. The lack of a unified approach to stratifying the values of vitamin D in a patient's blood creates difficulties in assessing the status of this nutrient.

Objective. Stratification of vitamin D results in pediatric and adult patients examined between 2017 and 2022 at the St. Petersburg Consultative and Diagnostic Centre for Children, using criteria of different research groups and professional societies.

Materials and methods. Vitamin D measurements were carried out using an immunochemical analyzer from January 2017 to December 2022 in 15,946 samples from children and 9,163 from adults.

Results. Using stratification criteria proposed by various research groups and professional societies, the range of vitamin D deficiency in 2017–2019 ranged from 3.0% to 63.9% in children and from 2.4% to 81.7% in adults. In 2020–2022 deficient status was less common for all criteria: from 0.2% to 51.2% in children and from 0.1% to 42.5% in adults. An inverse relationship was noted for vitamin D levels associated with risk of harm. In 2017–2019 such values were detected in 1.0%, in 2020–2022 in 2.8% of children. In adults, similar rates increased from 1.8% in 2017–2019 up to 3.5% in 2020–2022.

Conclusions. The wide variation in approaches reflects the uncertainty in research findings, recommendations, and guidelines involving vitamin D. Consensus on vitamin D thresholds will help arrive at the most likely conclusions from an evidence-based clinical perspective when establishing an association between a risk factor and an outcome.

KEYWORDS: vitamin D, test overutilization, low vitamin D, vitamin D toxicity.

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

Актуальность

Роль витамина D в профилактике и лечении состояний, не связанных со скелетно-мышечной патологией, в настоящее время привлекает существенное внимание медицинского сообщества и средств массовой информации. За последние два десятилетия запросы на исследование витамина D росли темпами, опережающими заказы на другие традиционные виды лабораторных тестов, в частности общий анализ крови. Показательно, что при увеличении тестирования на витамин D в 55, 41 и 34 раза у женщин в возрасте 45–54, 55–64 и 65–74 лет соответственно спрос на денситометрию костей возрос в 1,2 раза. «Парадоксом витамина D» назвали паттерн определения витамина D без соотнесения его с оценкой здоровья костей [1]. Основными трендами, выявленными при анализе запросов на определение витамина D, стали широкое назначение тестов врачами общей практики и непрофильными специалистами, указание медицинского обследования, астении и неуточненного дефицита витамина D как причины для заказа теста и часто практикуемое назначение теста одному и тому же пациенту [2].

Концентрация витамина D в крови не подвержена жесткой физиологической регуляции. Витамин D является питательным веществом, которое человек получает под воздействием солнечного света, ультрафиолетового излучения спектра В с длиной волны 280–315 нм, пищевых источников и пищевых добавок в различных формах, отпускаемых без рецепта. На статус витамина D у отдельных лиц влияют многие факторы, включая географическую широту, время, проведенное на открытом воздухе или под воздействием ультрафиолета, традиции ношения одежды, использование солнцезащитного крема, вес, цвет кожи, а также некоторые лекарства и медицинские состояния. Кроме того, в физиологических условиях содержание витамина D в сыворотке крови является самым высоким в конце лета и самым низким весной [3].

Содержание витамина D чаще всего оценивают путем измерения 25-гидроксивитамина-D (25-ОН-D) в сыворотке крови. Оценки распространенности дефицита и недостаточности витамина D среди популяционных групп сильно различаются. Часть исследователей описывают ситуацию с витамином D как пандемию популяционного масштаба, в то время как другие исследователи утверждают, что частота дефицита и недостаточности витамина D сильно преувеличена [3]. Вариабельность оценок статуса витамина D связана с тем, на какой аналитической системе он определяется, а также целевыми уровнями, которые считаются достаточными или оптимальными для поддержания хорошего здоровья. В 1989 году исследовательская группа D. Goldray использовала критерий нормального содержания витамина D в диапазоне от 9 до 50 нг/мл [4]. В 2011 году комитет экспертов Института медицины США сообщил, что витамин D в концентрации выше 20 нг/мл является достаточным для поддержания здоровья костей у 97,5% населения. Это определение также было принято европейскими правительственными учреждениями и соответствует требованиям Европейского общества кальцинированных тканей. Однако Эндокринное общество США, Национальный фонд остеопороза и Международный фонд остеопороза полагают, что уровень достаточности должен основываться на значениях выше 30 нг/мл [5]. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) также рассматривают значения витамина D в крови более 30 нг/мл как адекватные уровни [6]. Отсутствие единого подхода к стратификации значений витамина D в крови пациента создает сложности при оценке статуса этого нутриента.

Целью исследования явилась стратификация результатов уровня витамина D у пациентов детского и взрослого возраста, проходивших обследование в период с 2017 по 2022 год в Консультативно-диагностическом

Таблица 1
Критерии стратификации риска содержания витамина D в зависимости от исследовательских групп и профессиональных сообществ

Концентрация витамина D в крови, нг/мл					
Интерпретация	Исследовательская группа D. Goldray, 1989 [4]	Интерпретация	Институт медицины США, 2011 [5]	Интерпретация	Российская ассоциация эндокринологов, 2016 [6]
Дефицит	< 5	Дефицит	< 12,5	Выраженный дефицит	< 10
Пограничный уровень	5–9	Риск неадекватности	12,5–20,0	Дефицит	< 20
Норма	9–50	Достаточность	20–50	Недостаточность	20–30
Риск вреда	> 50	Риск причинения вреда	> 50	Адекватные уровни*	30–100
				Уровни с возможным проявлением токсичности	150

Примечание: * – рекомендуемый референсный интервал для лабораторий: 30–100.

Таблица 2
Процент результатов витамина D по группам риска в зависимости от критериев исследовательских групп и профессиональных сообществ в детской популяции в 2017–2019 и 2020–2022 годах

Распределение результатов витамина D по группам риска, %								
Период наблюдения	2017–2019	2020–2022	Интерпретация	2017–2019	2020–2022	Интерпретация	2017–2019	2020–2022
Интерпретация	Исследовательская группа D. Goldray, 1989 [4]			Институт медицины США, 2011 [5]			Российская ассоциация эндокринологов, 2016 [6]	
Дефицит	3,0	0,2	Дефицит	28,0	18,2	Выраженный дефицит	17,7	8,4
Пограничный уровень	10,5	5,1	Риск неадекватности	35,8	33	Дефицит	46,2	42,8
Норма	85,5	91,9	Достаточность	35,2	46,0	Недостаточность	26,0	30,8
Риск вреда	1,0	2,8	Риск причинения вреда	1,0	2,8	Адекватные уровни	10,1	18,0
						Уровни с возможным проявлением токсичности	0	0

Таблица 3
Процент результатов витамина D по группам риска в зависимости от критериев исследовательских групп и профессиональных сообществ во взрослой популяции в 2017–2019 и 2020–2022 годах

Распределение результатов витамина D по группам риска, %								
Период наблюдения	2017–2019	2020–2022	Интерпретация	2017–2019	2020–2022	Интерпретация	2017–2019	2020–2022
Интерпретация	Исследовательская группа D. Goldray, 1989 [4]			Институт медицины США, 2011 [5]			Российская ассоциация эндокринологов, 2016 [6]	
Дефицит	2,4	0,1	Дефицит	29,5	14,3	Выраженный дефицит	18,7	6,4
Пограничный уровень	12,2	3,9	Риск неадекватности	32,2	28,2	Дефицит	43,1	36,1
Норма	83,7	92,6	Достаточность	36,5	54,0	Недостаточность	25,9	32,3
Риск вреда	1,8	3,5	Риск причинения вреда	1,8	3,5	Адекватные уровни	12,3	25,1
						Уровни с возможным проявлением токсичности	0,0	0,0

центре для детей Санкт-Петербурга, используя критерии разных исследовательских групп и профессиональных сообществ.

Материалы и методы

Измерение витамина D проводилось в Санкт-Петербургском консультативно-диагностическом центре для детей (КДЦД) на иммунохимическом анализаторе в период с января 2017 по декабрь 2022 года. Витамин D был определен в 4478 образцах сыворотки в 2017–2019 годах, в 11463 образцах сыворотки в 2020–2022 годах у детей и в 2509 образцах сыворотки в 2017–2019 годах, в 6654 образцах сыворотки в 2020–2022 годах у взрослых, доставленных в межрайонную централизованную клинику-диагностическую лабораторию КДЦД. Полученные результаты были выгружены из лабораторной информационной системы «Лаборатория „Акросс-Инжиниринг“». Статистическую обработку данных проводили в программе Excel (Windows).

Результаты и обсуждение

Критерии стратификации риска содержания витамина D в зависимости от выбранных условий представлены в *таблице 1*. Результаты разделения на подгруппы в соответствии с концентрацией витамина D (статус витамина D) в зависимости от критериев, используемых исследовательскими группами и профессиональными сообществами, у детей представлены в *таблице 2*. Аналогичные данные для взрослых представлены в *таблице 3*. Период наблюдения был разделен на два промежутка – 2017–2019 и 2020–2022 годы, чтобы оценить временную динамику.

Опираясь на традиционные критерии XX века [4] для определения статуса витамина D, в область физиологических значений попадают 85,5% результатов в 2017–2019 годах и 91,9% – в 2020–2022 годах, полученных в детской популяции. Используя критерии Института медицины США [5], процент достаточных результатов у детей снижается до 35,2

(в 2017–2019 годах) и 46,0 (в 2020–2022 годах) и катастрофически падает до 10,1 (в 2017–2019 годах) и 18,0 (в 2020–2022 годах) при использовании критериев для интерпретации, предложенной Российской ассоциацией эндокринологов [6]. Аналогичная зависимость для стратификации результатов и их динамики во времени наблюдается для взрослой популяции. Общими временными трендами, отмеченными вне зависимости от используемых критериев, являются снижение процента в группе дефицитного статуса и возрастание когорты пациентов с содержанием витамина D, связанного с риском вреда, как в группе детей, так и среди взрослых. Необходимо обратить внимание на значительную разницу при выборе дискриминационного значения для риска возникновения токсичности витамина D. Значения, отнесенные в зону риска причинения вреда группой D. Goldray [4] и Институтом медицины США [5], располагаются в области адекватных уровней по критериям Российской ассоциации эндокринологов [6]. В зависимости от подхода одни и те же пациенты могут быть классифицированы как не требующие вмешательства, так и нуждающиеся в коррекции уровня витамина D. Выбираемые критерии позволяют оценить ситуацию на уровне популяции как удовлетворение потребности большинства людей в питательных веществах, так и как эпидемию дефицита витамина D. Разные подходы к стратификации риска не позволяют сравнивать эпидемиологические показатели статуса витамина D по категориям «дефицит», «недостаточность» и др., но в целом полученное нами распределение соответствует ранжированию результатов этого нутриента в литературе.

Население с тяжелым дефицитом витамина D, определяемым как его содержание менее 12 нг/мл, составляет 5,9% в США, 7,4% – в Канаде и 13,0% – в Европе. Недостаточность витамина D, то есть его содержание в крови ниже 20 нг/мл встречается в 24% случаев в США, 37% – в Канаде и 40% – в Европе [7]. В различных регионах Российской Федерации дефицит этого нутриента (ниже 20 нг/мл) отмечен у 55,96%, а недостаточность (ниже 30 нг/мл) выявлена в 84,01% наблюдений [8]. При этом исследование витаминного статуса у населения Арктической зоны Российской Федерации показало, что всем критериям достаточного содержания витамина D соответствуют коренные народы этого региона с преобладанием в рационе тундрового типа питания [9].

Клиническая лаборатория клиники Майо в Рочестере (США) отмечает, что в течение 10-летнего наблюдения число пациентов со значениями витамина D ниже 10 нг/мл и в диапазоне от 10 до 24 нг/мл неуклонно снижалось. Напротив, доля пациентов с содержанием витамина D между 25 и 80 нг/мл увеличивалась, также незначительно возрастал процент результатов выше 80 нг/мл [3]. Наши данные полностью соответствуют отмеченному тренду на возрастание содержания витамина D в популяции. Это может быть связано с более широким использованием безрецептурных добавок и назначений высоких доз витамина D.

Установление нижней границы физиологического содержания витамина D необходимо для эффективной профилактики заболеваний костей и переломов, а верхняя граница важна как безопасный уровень нутриента. Как традиционный подход группы D. Goldray [4], так и подход Института медицины США [5] определяют уровень

витамина D 50 нг/мл как безопасное верхнее пороговое значение для здорового населения. По их мнению, устойчивое содержание витамина D выше 50 нг/мл может привести к гиперкальциурии, камнеобразованию и в конечном итоге – к снижению функции почек. Явная токсичность витамина D может проявляться на более высоких уровнях и характеризоваться гиперкальциемией, гиперфосфатемией и сниженными концентрациями паратгормона в крови. Хотя доля пациентов с потенциально токсичными уровнями остается относительно низкой, последствия долгосрочного воздействия высоких уровней витамина D не изучены [3].

Еще в 70-х годах XX века была сформулирована концепция того, что витамин D действует как стероидный гормон, и оценены многие факторы, регулирующие скорость его превращения из предшественника. Изменения, вызванные нарушением метаболизма витамина D или изменением чувствительности тканей-мишеней, могут быть частью патофизиологических процессов при некоторых состояниях с аномальным метаболизмом кальция. Отмечено, что заболевания печени, остеопения вследствие противосудорожной терапии, хроническая почечная недостаточность, гипофосфатемический рахит, гипопаратиреоз, гиперпаратиреоз, саркоидоз и идиопатическая гиперкальциурия могут быть связаны с изменениями метаболизма или действия витамина D [10]. В XXI веке, особенно в последнее десятилетие, произошел взрывной рост публикаций, в которых обсуждается потенциальная связь статуса витамина D со многими заболеваниями, помимо поддержания здоровья костей. Основными направлениями возможного протективного действия витамина D считаются профилактика и лечение злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, астмы, респираторных инфекций, проблем в репродуктивной сфере [11].

При этом многие авторы полагают, что витамин D может быть скорее ассоциативным, чем причинным фактором острых и хронических заболеваний [4, 7, 12]. Неопределенность в вопросе влияния витамина D на здоровье и профилактику сохраняется. В рамках VITAL (национальное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, NCT01169259) установлено, что прием витамина D у здоровых взрослых не привел к снижению заболеваемости инвазивным раком или сердечно-сосудистыми заболеваниями [13], не снижал риск падений [14], переломов [15], не влиял на вес, индекс массы тела, показатели ожирения и мышечной массы [16] по сравнению с плацебо. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование перорального приема добавок витамина D в Австралии (ACTRN 12613000743763) обнаружило, что назначение витамина D₃ пожилым людям, не прошедшим скрининг, не снижает смертность от всех причин [17].

Наш анализ также подтверждает необходимость согласованности между сообществами в вопросе определения дефицита и достаточности витамина D. Текущая стратегия не позволяет определить баланс пользы и риска при приеме добавок витамина D с целью лечения и профилактики широкого спектра заболеваний. Консенсус по пороговым значениям витамина D поможет врачам и исследователям прийти к наиболее вероятным выводам с точки зрения

доказательной медицины при установлении связи между фактором риска и результатом. В целом обсервационные исследования показывают, что пороговое значение витамина D выше 20 нг/мл представляет собой нижний предел бесполезной области вмешательства [5].

В то же время отмечаются побочные эффекты от применения витамина D – увеличение числа переломов, падений и госпитализаций у пожилых людей [18]. Хотя доля пациентов с потенциально токсичными уровнями является относительно низкой, последствия токсичности могут быть серьезными. Обычно потребность в доказательствах высокого качества в отношении витамина D обсуждается в аспекте эффективного управления спросом на витамин D и связанных с ним медицинскими услугами с позиции затрат здравоохранения. Мы обращаем внимание на необходимость оценки медицинского риска, в том числе в связи с наблюдаемым возрастанием частоты результатов, которые могут быть отнесены в группу с возможным проявлением токсичности, особенно в детском возрасте.

Выводы

Текущая ситуация в отношении витамина D включает множество примеров необоснованного тестирования и чрезмерного использования добавок, а клиническая практика превзошла имеющуюся доказательную базу. Широкие различия в подходах отражают неопределенность в результатах исследований, рекомендациях и руководствах, включающих витамин D. В связи с этим оправданно проведение популяционных исследований для изучения клинического воздействия и долгосрочной безопасности как низких, так и высоких уровней витамина D с установлением порогов риска причинения вреда.

Список литературы / References

1. Bilinski K., Boyages S. The vitamin D paradox: Bone density testing in females aged 45 to 74 did not increase over a ten-year period despite a marked increase in testing for vitamin D. *J. Endocr. Investig.* 2013; 36, 914–922. DOI: 10.3275/18922.
2. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical Management of Low Vitamin D: A Scoping Review of Physicians' Practices. *Nutrients* 2018; 10 (4), 493. DOI: 10.3390/nu10040493.
3. Gallor K., Ketha H., et al. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC–MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency *Bone Rep.* 2018 Jun; 8: 268–273. DOI: 10.1016/j.bonr.2018.05.003.
4. Goldray D., Mizrahi-Sasson E, et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital. *J Am Geriatr Soc.* 1989; 37 (7): 589–92. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb01247.x.

Сведения об авторах

Клименкова Ольга Анатольевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1703-4018

Мезина Елена Юрьевна, клинический ординатор II года по специальности «клиническая лабораторная диагностика» кафедры лабораторной медицины с клиникой². E-mail: mezina96@gmail.com. ORCID: 0009-0008-7730-6741

Крикунова Дарья Михайловна, врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: dashalike11@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1117-9424

Пашкова Виктория Павловна, зам. главного врача по лабораторной службе¹. E-mail: viktorii.pashkova@list.ru. ORCID: 0000-0002-9462-8709

Берестовская Виктория Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой². E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

¹СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

Для цитирования: Клименкова О.А., Мезина Е.Ю., Крикунова Д.М., Пашкова В.П., Берестовская В.С. Проблема определения статуса витамина D. Медицинский алфавит. 2023; (23): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-29-33>

5. Tripepi G., Fusaro M., et al. Evaluating benefit from vitamin D supplementation: defining the area for treatment. *Osteoporosis International*, 2023; 34 (9): 1531–1533. DOI: 10.1007/s00198-023-06802-x.
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
- Pigiarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Belaya J.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016; 62 (4): 60–84. (In Russ.)
7. Amrein K., Scherkl M., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 74: 1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y.
8. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 67 (2): 84–92. <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
- Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigiarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67 (2): 84–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12736>.
9. Бикбулатова Л.Н., Лапенко В.В. Адаптация и здоровье населения арктической зоны Российской Федерации (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа). Под ред. профессора Корчины Т.Я., профессора Корчина В.И. Москва: Издательство ООО «Ритм: издательство, технология, медицина», 2023. 308 с.
- Bikbulatova L.N., Lapenko V.V. Adaptation and health of the population of the Arctic zone of the Russian Federation (on the example of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug). Ed. By prof. Korchina T. Ya., prof. Korchin V.I. Moscow: Publishing house LLC 'Rhythm: publishing house, technology, medicine', 2023. 308 p.
10. Coburn J.W., Hartenbower D.L., Norman A.W. Metabolism and action of the hormone vitamin D. Its relation to diseases of calcium homeostasis. *West J Med.* 1974; 121 (1): 22–44.
11. Gallaghe J. Ch., Rosen C. J. Vitamin D: 100 years of discoveries, yet controversy continues. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (5): 362–374. DOI: 10.1016/s2213-8587(23)00060-8.
12. Heravi A.S., Michos E.D. Vitamin D and Calcium Supplements: Helpful, Harmful, or Neutral for Cardiovascular Risk? *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019; 15 (3): 207–213. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-207.
13. Manson Jo Ann E., et al. for the VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33–44. DOI: 10.1056/nejmoa1809944.
14. Le Boff M.S., Murata E.M., Cook N.R., et al. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (9): 2929–2938. DOI: 10.1210/clinem/dgaa311.
15. Le Boff M.S., Chou Sh. H., Ratliff K.A., et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022; 387: 299–309. DOI: 10.1056/nejmoa2202106.
16. Chou Sh.H., Murata E.M., Yu C., et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Body Composition in the Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106 (5): 1377–1388. DOI: 10.1210/clinem/dgaa981.
17. Neale R.E., Baxter C., Romero B.D. et al. The D-Health Trial: A randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Endocrinol.* 2022; 10 (2): 120–128. DOI: 10.1016/s2213-8587(21)00345-4.
18. Michos E.D., Kalyani R.R., Blackford A.L. et al. The Relationship of Falls with Achieved 25-Hydroxyvitamin D Levels from Vitamin D Supplementation: The STURDY Trial. *J Endocr Soc.* 2022 Jun 1; 6 (6): bvac065. DOI: 10.1210/endo/bvac065.

Статья поступила / Received 18.09.23

Получена после рецензирования / Revised 20.09.23

Принята в печать / Accepted 22.09.23

About authors

Klimenkova Olga A., PhD Med. Clinical laboratory diagnostics doctor¹. E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1703-4018

Mezina Elena Y., 2nd year resident of 'Clinical Laboratory Diagnostics' specialty at Dept of Laboratory Medicine with the clinic². E-mail: mezina96@gmail.com. ORCID: 0009-0008-7730-6741

Krikunova Daria M., clinical laboratory diagnostics doctor¹. E-mail: dashalike11@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1117-9424

Pashkova Victoria P., deputy chief physician for laboratory services¹. E-mail: viktorii.pashkova@list.ru. ORCID: 0000-0002-9462-8709

Berestovskaya Victoria S., PhD Med, associate professor at Dept of Laboratory Medicine with clinic². E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

¹Consultative and Diagnostic Centre for Children, Saint Petersburg, Russia
²National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

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

For citation: Klimenkova O. A., Mezina E. Yu., Krikunova D. M., Pashkova V. P., Berestovskaya V. S. Problem of determining vitamin D status. *Medical alphabet*. 2023; (23): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-29-33>

Референтные значения статуса витамина D: почему все не так однозначно

С. В. Хабаров^{1,2,3}, О. В. Денисова¹, А. В. Далинская¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

³ВитроКлиник, сеть клиник ЭКО «Геном», группа компаний «Медма», Москва

РЕЗЮМЕ

Витамин D играет важную роль в поддержании здоровья человека и обладает множеством положительных свойств. Его недостаток может негативно сказываться на организме и ухудшать качество жизни. В масштабах всего мира дефицит этого витамина является широко распространенной проблемой. Различные государства устанавливают свои референтные значения уровня витамина D для своего населения. В статье рассмотрены обоснования, лежащие в основе установления рекомендаций по его уровню и основные единицы измерения 25(OH)D. Понимание различий в нормальных значениях витамина D между странами позволяет более точно адаптировать рекомендации к конкретным популяциям и обеспечить достижение оптимального уровня витамина D, необходимого для поддержания здоровья населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, дефицит витамина D, 25-гидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D, кальцидиол, стандартизация, доказательная медицина.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reference values of vitamin D status: Why is everything not so clear

S. V. Khabarov^{1,2,3}, O. V. Denisova¹, A. V. Dalinskaya¹

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

³VitroClinic, Network of Clinics for Assisted Reproduction 'Genom', Medical Group 'Medma', Moscow, Russia

SUMMARY

Vitamin D plays an important role in maintaining human health and has many positive properties. Its deficiency can negatively affect the body and worsen the quality of life. Worldwide, deficiency of this vitamin is a widespread problem. Different states set their own reference values of vitamin D levels for their populations. The article considers the justifications underlying the establishment of recommendations for its level and the basic units of measurement of 25(OH)D. Understanding the differences in normal vitamin D values between countries makes it possible to more accurately adapt recommendations to specific populations and ensure that optimal vitamin D levels are achieved, which is necessary to maintain the health of the population.

KEYWORDS: vitamin D, vitamin D deficiency, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, calcidiol, standardization, evidence-based medicine

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

Введение

Дефицит витамина D представляет глобальную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую людей всех возрастных групп. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 1 миллиарда людей по всему миру страдают от недостатка или дефицита этого микронутриента. Эта пандемия дефицита витамина D объясняется современным образом жизни и факторами, препятствующими его синтезу в организме [1, 2].

Оценка научных работ о влиянии витамина D на здоровье представляет сложность из-за разнообразия аналитических подходов и факторов, которые часто приводят к противоречивым результатам. Исследования включают различные типы заболеваний с различной чувствительно-

стью к влиянию микронутриента, что усложняет изучение и интерпретацию. Однако для достоверной оценки влияния витамина D на здоровье необходимо учитывать ряд факторов, включая в том числе уровень его метаболитов в сыворотке крови [3–6].

История

5 февраля 1928 года немецкому химику-органику Адольфу Виндаусу (Adolf Otto Reinhold Windaus) из Геттингенского университета была присуждена Нобелевская премия за цикл исследований по изучению строения стероидов, в частности эргостерина, и образования из него под действием ультрафиолетового облучения

витамина D, что позволило будущему лауреату синтезировать чистый витамин D₂ – эргокальциферол. При этом изучением веществ, недостаток которых в организме вызывал те или иные заболевания, занимались одновременно многие ученые в разных странах, что не позволяет говорить об одной группе или человеке как об открывших те или иные нутриенты, позднее по предложению польско-американского биохимика Казимежа Функа (Kazimierz Funk) названных «витаминами». Так и обнаружение витамина D явилось итогом научной деятельности множества исследователей, однако большую часть этой фундаментальной работы проделали Эльмер Вернер Макколлум (Elmer Verner McCollum) и его коллеги. Ранее, в 1913 году, они экспериментально доказали, что в некоторых жирах содержится очень важная субстанция, которую Э. Макколлум назвал «фактором А», впоследствии переименованная в «витамин А». И именно Э. Макколлум и его ученица Корнелла Кеннеди (Cornella Kennedy) в 1916 году предложили обозначить открытые к тому времени витамины буквами латинского алфавита (А, В₁, С).

Еще в XVI столетии в перенаселенных городах с загрязненным воздухом было отмечено появление тяжелого разрушительного заболевания, деформирующего кости, позднее ставшего широко известным как рахит, или «английская болезнь», от которого уже к началу XX века страдали от 80 до 90 % детей, живущих на промышленно развитых территориях Европы и Соединенных Штатов.

Британский врач Эдвард Мелланби (Edward Mellanby) предположил, что в развитии рахита тоже может быть виноват недостаток какого-то витамина. Заметив, что шотландцы болели рахитом чаще британцев, живущих на побережье и питающихся морепродуктами, он провел эксперимент, переведя подопытных собак на типичную шотландскую диету с преобладанием овсянки. Это быстро вызвало у них рахит. Тогда исследователь, включая в ежедневный рацион рыбий жир из печени трески, который, как уже было известно, содержал витамин А, добился быстрого исчезновения у собак симптомов заболевания. Мелланби пришел к выводу, что недостаток витамина А вызывает не только ксерофтальмию, но еще и рахит [7].

Однако у Макколлума анализ результатов работы своего коллеги вызвал сомнения в этом предположении и в 1922 году он решил продолжить эксперименты. Поэтому он и его группа начали нагревать и аэрировать рыбий жир, разрушая тем самым витамин А, и давать его крысам, получавшим простую зерновую пищу, которая вызывала рахит. Ксерофтальмия быстро проявила себя поражением роговицы и конъюнктивы, однако рахит у животных так и не развился. Исследователь пришел к выводу, что рыбий жир, помимо витамина А, содержит еще и иное, антирахитическое питательное вещество, названное им по следующей (четвертой) свободной букве алфавита витамином D.

В 1923 году американский биохимик Гарри Стинбок (H. Steenbock) доказал возможность увеличения содержания витамина D в пищевых продуктах (дрожжи, злаки, крупы, масла, жиры, молоко) при облучении их ультрафиолетовым светом и запатентовал этот способ [8, 9].

В 1925 году Альфред Фабиан Гесс (A. Hess) открыл, что при световом воздействии на 7-дегидрохолестерин образуется форма жирорастворимого микронутриента (известная теперь как D₃).

В 1969 году исследователями Тони Норманом (Anthony W. Norman) и Марком Хаусслером (Mark R. Haussler) в кишечнике был выделен специфический белок, связывающий витамин D, названный рецептором витамина D (VDR). В 1971–1972 годах одновременно с ними (и независимо от них) командой Майкла Ф. Холика (Michael F. Holick), которая тоже занималась витамином D в лаборатории Гектора ДеЛука (H. DeLuca), были изучены дальнейшие обменные процессы витамина D до его активных форм (кальцифедиол и кальцитриол). Позднее, используя метод эксклюзионной гель-хроматографии как особый вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии, М. Холик в Университете Висконсин-Мэдисон сумел рассчитать величину основной циркулирующей в сыворотке крови формы витамина D₃–25-гидроксивитамина D₃ (кальцидиол / 25-гидроксиколекальциферол / 25[ОН]D₃), и предложил считать концентрацию этого метаболита основным показателем содержания витамина D в организме [10, 11].

Новый взгляд на статус витамина D

В мировом научном сообществе продолжает вызывать дискуссии оценка адекватности обеспечения витамином D конкретного человека. На сегодня наиболее универсальным лабораторным индикатором статуса данного микронутриента считается уровень в сыворотке крови 25-гидроксиколекальциферола, поскольку отражает общую величину данного микронутриента, синтезируемого в коже и получаемого с пищей, а также имеет длительный, до 3 недель, период полувыведения [5, 12].

По сравнению с 25(ОН)D, активная форма витамина D, 1,25(ОН)₂D, не может являться показателем запасов микронутриента из-за слишком короткого, менее 4 часов, периода полураспада и выраженного ингибирующего влияния в зависимости от содержания в организме кальция и фосфора со стороны паратиреоидного гормона (ПТГ) и фактора роста фибробластов 23 [12]. Как правило, концентрация сывороточного кальцитриола начинает снижаться, когда дефицит витамина D достигнет критического уровня. Поэтому анализ не используется для скрининга той или иной недостаточности витамина D. Оценку значения 1,25-дигидроксивитамина D рекомендуется проводить в дополнение к определению 25(ОН)D лишь в случаях, связанных с нарушением метаболизма кальция и (или) витамина D для более точной диагностики и мониторинга эффективности лечения [2, 13–18].

В 2010 году Институтом медицины США (IOM) (ныне Национальная академия медицины США [NAM]) был опубликован 1132-страничный отчет с результатами проведенного им изучения дефицита витамина D. В отчете, в частности, было сказано, что уровень микронутриента, начиная с 20 нг/мл, получаемый людьми естественным путем, является достаточным для обеспечения костного здоровья у подавляющего большинства населения в мировой популяции (а после 100 нг/мл начинается передозировка).

Таблица
Классификация дефицита, недостаточности и оптимальных уровней витамина D

Рекомендации и консенсусы профессиональных организаций	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Международное эндокринное общество, 2011 г. [20]	< 20 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл
Центрально-Европейский научный комитет по витамину D, 2013 г. [23]	< 20 нг/мл	≥ 20 и ≤ 30 нг/мл	30 и ≤ 50 нг/мл
Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ), 2016 г. [24]	Дефицит: < 20 нг/мл Выраженный дефицит: < 10 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл*
Испанское общество исследования костей и минерального обмена (SEIOMM), 2011 г. [25]	< 20 нг/мл	≥ 20 и < 30 нг/мл	≥ 30 нг/мл
Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [26]	< 10 нг/мл	< 20 нг/мл	20–30 нг/мл В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 30 нг/мл
Эндокринное общество США (ES), 2011 г. [27]	< 20 нг/мл	≥ 20 и ≤ 30 нг/мл	> 30 нг/мл
Институт медицины США (IOM), (ныне Национальная академия медицины США [NAM]), 2010 г. [19]	< 12 нг/мл	≥ 12 и < 20 нг/мл* достаточно для удовлетворения потребностей 97,5% населения	≥ 20 нг/мл
Общественное здравоохранение Англии (PHE) / Национальное общество Великобритании по борьбе с остеопорозом (NOS) (ныне Королевское общество по борьбе с остеопорозом [ROS]), 2014 г. [28]	< 12 нг/мл	≥ 12 и ≤ 20 нг/мл	> 20 нг/мл
Австралийское и Новозеландское общество костей и минералов (ANZBMS) / Общество остеопороза Австралии (OA) и Эндокринное общество Австралии (ESA) [27, 28]	Легкий дефицит: ≥ 12,0 и < 19,5 нг/мл Умеренный дефицит: ≥ 5 и < 12 нг/мл Тяжелый дефицит: < 5 нг/мл		20 нг/мл в конце зимы; 24–28 нг/мл в конце лета с учетом сезонного снижения

Примечание: * – рекомендуемый референтный интервал для лабораторий: 30–100 нг/мл.

Дополнительно принимать его незачем и даже вредно. Исследователи рекомендовали медицинским работникам определять уровень сывороточного витамина D лишь при наличии у пациента остеопороза или иных костных заболеваний [19].

Спустя всего несколько месяцев, в 2011 году, М. Холиком в «Журнале клинической эндокринологии и метаболизма» была опубликована статья, в которой автор утверждал, что «недостаток витамина очень распространен среди американцев всех возрастных групп и рас». Кроме того, в опубликованной работе им была названа новая оптимальная величина 25-гидроксикальциферола в крови – 30 нг/мл, на целых 10 нг больше, чем считала Национальная академия. Более высокие пороговые значения были рекомендованы для поддержания оптимального общего состояния здоровья из-за сильной связи между дефицитом витамина D и многими заболеваниями [20]. Статья М. Холика стала основой новых рекомендаций Международного эндокринного общества (Endocrine Society) относительно уровня витамина D, согласно которым нормальными значениями микроэлемента следует считать его уровень от 30 нг/мл и выше, в отличие от прежнего значения 20 нг/мл. Концентрация 25-гидроксивитамина D менее 20 нг/мл указывает на дефицит витамина, при выраженном дефиците его величина снижается еще ниже, до уровня менее 10 нг/мл. Значения от 20 до 30 нг/мл свидетельствуют о недостаточной обеспеченности организма данным микроэлементами.

Ученый предложил этот диапазон показателей на основании данных возрастного анализа, продемонстрировавшего высокую распространенность рахита у детей и остеомаляции у взрослых пациентов с концентрацией 25(ОН)D менее 20 нг/мл и обнаружения повышения минерализованного остеоида у здоровых мужчин и женщин, уровень кальцидиола у которых находился между 20 и 30 нг/мл. Поэтому нормальная величина витамина D при его достаточной обеспеченности организма, по мнению исследователя, должна располагаться в интервале от 30 до 100 нг/мл. Кроме того, М. Холик включил в документ большой список иных состояний и болезней, от которых, по данным его исследований, должен был защитить адекватный уровень витамина D в крови. Рекомендации не только внесли изменения в практику стандартных назначений, но и увеличили количество пациентов, которым эти назначения теперь потребовались [1].

В данный момент многими экспертами в мире признано физиологически обоснованным значение 25(ОН)D более 30 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением такой концентрацией кальцидиола у большинства людей избыточного уровня секреции ПТГ. Анализ проведенных исследований также продемонстрировал ассоциацию уровня 25-гидроксивитамина D в зоне менее 30 нг/мл с повышением частоты остеопении, остеопороза, клинически проявляющихся хроническими болями в опорно-двигательном аппарате, мышечной слабостью, повышенным риском падения, патологическими перело-

мами у пожилых [9, 21, 22]. Данные проявления относятся к важным проблемам общественного здравоохранения с точки зрения заболеваемости, качества жизни и затратам на медицинские услуги.

Для поддержания оптимального здоровья населения различные страны разработали свои рекомендации относительно нормальных значений уровня рассматриваемого микронутриента. В *таблице* представлены данные о референтных показателях концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с точки зрения ряда международных и национальных профессиональных медицинских сообществ.

Аналогичные значения витамина D указаны в рекомендациях Всемирной медицинской ассоциации (WMA), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартроза и скелетно-мышечных заболеваний (ESCEO), Научной комиссии Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA NDA), Испанского общества исследования костей и минерального обмена (SEIOMM), Федеральной комиссии по питанию Швейцарии (FCN), Совета министров Северных стран (NNR) [12, 14, 25, 29, 30].

Эти выводы также нашли отражение в консенсусе по оптимальным величинам 25(OH)D в сыворотке крови в странах Центральной Европы, включая Польшу, Венгрию, Беларусь, Эстонию, Чехию и Украину [4, 23].

Такие же референтные значения рекомендует Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) [24, 31].

Таким образом, согласно большинству рекомендаций, в настоящее время оптимальным считается уровень 25-гидроксивитамина D в пределах от 30 до 60 нг/мл.

Клиническими исследованиями подтверждено, что величина серозного 25(OH)D в диапазоне 40–60 нг/мл причастна ко многим некальциемическим приоритетам для здоровья, в том числе к снижению риска ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, нейрокогнитивной дисфункции, отдельных видов рака и инфекционных поражений [32].

В то же время, по мнению ряда ученых, подтвердить, что 30 нг/мл действительно необходимы, чтобы риск переломов оставался низким, а также однозначно установить дополнительную пользу от достижения значений выше 30 нг/мл в клинических исследованиях не удалось. Более того, даже те люди, которые ежедневно специально принимали большие дозы витамина D, чтобы еще сильнее поднять его уровень, находились в той же когорте, что и все остальные [15].

Использование исследователями различных методик при изучении влияния витамина D на костную систему также сохранило несовпадение их взглядов относительно значений, определяющих дефицит и недостаточность уровня витамина D. В ряде случаев оценка референтного интервала проводилась с помощью анализа концентрации витамина D у здоровой популяции с расчетом 95-го перцентиля. Однако из-за высокой распространенности дефицита микронутриента этот метод не является экономически оправданным. С учетом физиологии процесса, более обоснован анализ биопсийного материала костной

ткани с оценкой уровня ее минерализации и определением содержания витамина D, при котором этот биохимический порядок не нарушен. Однако указанная методика относится к инвазивным и массово в клинической практике не применяется. В настоящее время при проведении научных работ используется определение величины ПТГ, позволяющее оценить концентрацию витамина D, которая блокирует излишнюю выработку гормона.

Верхняя граница нормального уровня микронутриента определена на основании экспериментальных данных, свидетельствующих об отсутствии повышения концентрации сывороточного 25(OH)D выше 100 нг/мл даже при чрезмерной инсоляции. При этом большинство исследователей считают, что при коррекции дефицита витамина D рекомендуемые целевые значения 25-гидроксивитамина D должны находиться в более узком диапазоне – от 30 до 60 нг/мл. Это вызвано отсутствием доказательной базы по дополнительному положительному клиническому влиянию микронутриента при уровне кальцидиола более 60 нг/мл, а также крайне редким превышением у человека данного показателя естественным путем, даже в популяциях с высоким уровнем природной освещенности.

Британские исследователи с этим не согласились и оставили свою норму в 20 нг/мл [33]. Национальное общество по остеопорозу (NOS) в 2013 году опубликовало документ «Витамин D и здоровье костей: практическое клиническое руководство по ведению пациентов», в котором установило следующие пороговые значения сывороточного 25(OH)D: менее 12 нг/мл – дефицит; 12–20 нг/мл может быть недостаточным для некоторых людей; более 20 нг/мл достаточно почти для всего населения [29]. Причем в Великобритании нет четкого консенсуса по поводу оценки дефицита витамина D: Научно-консультативным комитетом по вопросам питания (SACN) Великобритании значение кальцидиола в сыворотке крови, равное 10 нг/мл, рекомендуется как величина, обуславливающая поддержание нормального состояния костно-мышечного аппарата [17].

Однако Национальная академия медицины США (NAM) в 2022 году в «Рекомендациях по потреблению с пищей» вновь обозначила предельный нормальный уровень содержания витамина D в 20 нг/мл, подчеркнув неопределенность относительно необходимости стремиться к существенно более высокому содержанию 25-гидроксивитамина D в крови (превышающему 30 нг/мл), так как доказательства, связанные с этими уровнями функциональных исходов, по мнению NAM, неоднозначны [35]. Это мнение разделяет и Экспертный комитет Совета по пищевым продуктам и питанию США (FNB), считающий, что вероятность дефицита витамина D возникает лишь при концентрации сывороточного 25(OH)D менее 12 нг/мл. Уровень 12–20 нг/мл свидетельствует о его недостаточности. Для большинства людей рекомендуется поддерживать уровень витамина D, равный 20 нг/мл или выше. Эксперты комитета также отметили, что концентрации, превышающие 50 нг/мл, могут быть связаны с побочными эффектами [34]. Поэтому в США так и продолжают существовать одновременно два варианта референтных значений – от Endocrine Society и от IOM (NAM).

Величина 12 нг/мл как нижняя граница уровня 25-гидроксивитамина D при нормальной обеспеченности данным микронутриентом также принята в Нидерландах и ряде других государств [22].

Канадские эксперты из Vitamin D Society рекомендуют в качестве нормального значения уровень активного метаболита 40–60 нг/мл [14].

Отсутствие единых норм витамина D по всему миру обусловлено рядом факторов и ограничений. Некоторые из этих ограничений включают многообразие исследовательских подходов при оценке данного нутриента, таких как дизайн работы, аналитическую методологию и объем статистической выборки. Каждое государство, разрабатывая рекомендации по референтным значениям витамина D, опирается на различные научные данные. Также важно учитывать влияние многочисленных факторов на уровень витамина D в организме и сложность полностью контролировать их в проводимых исследованиях. Кроме того, различные популяции имеют свои уникальные потребности и реакции на витамин D, что также влияет на установление референтных значений [3, 4].

Использование различных методов, реактивов и анализаторов в лабораториях вносит вариабельность в полученные результаты. Кроме того, отсутствие общепринятых стандартов и разнообразие терминологии, используемой для описания статуса витамина D, создают несоответствия в предельных уровнях и определении «нормы» [1, 20, 22].

Определенные неудобства имеет и различие в единицах измерения 25(OH)D в разных странах. Наиболее распространенные из них – нанограмм на миллилитр (нг/мл) и наномоль на литр (нмоль/л). Для преобразования между этими единицами используется коэффициент конвертации: 1 нг/мл равен 2,496 нмоль/л. Биологическая активность обсуждаемого микронутриента измеряется в международных единицах (МЕ) и связана с его способностью удовлетворять потребности организма в витамине D для оптимального осуществления физиолого-биохимических процессов в организме. 1 мкг витамина D составляет 40 МЕ [2, 16, 22, 32, 34].

В своей статье, опубликованной в 2023 году в журнале *Nutrients*, М. Холик вновь указал, что для достижения здорового скелета циркулирующая концентрация 25(OH)D должна составлять не менее 20 нг/мл. Однако поддержание максимального здоровья костей и предотвращение любых признаков остеопении требует уровня витамина D не менее 30 нг/мл. Появляется все больше свидетельств, основанных на рандомизированных контролируемых испытаниях, что при величине 25-гидроксивитамина D в крови не менее 30 нг/мл влияние данного микронутриента на некальциемическое здоровье становится более очевидным [32].

В медицинском мире продолжают сосуществовать две нормы границ референтных значений уровня витамина в крови, а значит – и две тактики ведения пациентов при одних и тех же показателях концентрации 25(OH)D. Даже ВОЗ до сих пор не может сделать выбор между нормами, и это мешает не только получить статистические данные

о количестве людей с дефицитом витамина, но и провести им адекватную терапию [27]. Споры продолжаются, и консенсус пока не достигнут.

Заключение

Таким образом, на сегодня не подлежит сомнению тот факт, что дефицит витамина D и его недостаточный уровень относится к актуальной проблеме в сфере всемирного здравоохранения, решение которой затрагивает состояние не только опорно-двигательной системы, но и широкий спектр острых и хронических некальциемических нарушений.

Продолжающаяся стандартизация референтных значений и их измерений в исследованиях витамина D будет способствовать созданию более надежной базы фактических данных для разработки эффективных клинических рекомендаций и оценки практик внедрения в различных странах, на основе которых можно будет определять политику общественного здравоохранения в этой области. Для более точного понимания данного вопроса необходимо проведение дальнейших обширных и хорошо продуманных исследований, а также согласование международных стандартов и методологии анализа.

Список литературы / References

1. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10 (6): 1082–1093. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>
2. Руденко Э.В. Современные тенденции в диагностике, профилактике и лечении дефицита витамина D. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021; 2: 70–81.
3. Rudenko E.V. Current trends in the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency. *International reviews: clinical practice and health*. 2021; 2: 70–81. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-tendentsii-v-diagnostike-profilaktike-i-lechenii-defitsita-vitamina-d> [дата обращения: 29.08.2023].
4. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (7): 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
5. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., Zozulińska-Ziótkiewicz D., Sierożewski P., Peregud-Pogorzelski J., Lauterbach R., Targowski T., Lewiński A., Spaczyński R., Wielgoś M., Pinkas J., Jackowska T., Helwich E., Mazur A., Ruchata M., Zygmunt A., Szalecki M., Bossowski A., Czech-Kowalska J., Wójcik M., Pyrzak B., Żmijewski M.A., Abramowicz P., Konstantynowicz J., Marciniowska-Suchowierska E., Bleizys A., Karas S.N., Grant W.B., Carlberg C., Pilz S., Holick M.F., Misiorowski W. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30; 15 (3): 695. <https://doi.org/10.3390/nu15030695>
6. Cannell J. J., Grant W. B., Holick M. F. Vitamin D and inflammation. *Dermato-endocrinol*. 2015; 6 (1): e983401. <https://doi.org/10.4161/19381980.2014.983401>
7. Charoenngam N., Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12 (7): 2097. <https://doi.org/10.3390/nu12072097>
8. Mellanby E. *Nutrition Classics. The Lancet*. 1919; 1: 407–412. An experimental investigation of rickets. *Edward Mellanby, Nutr Rev*. 1976 Nov; 34 (11): 338–340. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1976.tb05815.x> PMID: 794773
9. Steenbock H., Wirick A. M., Riising B. M. Fat Soluble Vitamins. XXXIII. The Determination of Vitamin A and its Stability in Butter Fat to Ultra Violet Radiations*. *Journal of Dairy Science*. May 1931; 14 (3): 229–249. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(31\)93468-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(31)93468-1)
10. Holick M. F., Chen T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr; 87 (4 suppl): 1080S–10806S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
11. Holick M. F., DeLuca H. F., Avioli L. V. Isolation and Identification of 25-Hydroxycholecalciferol From Human Plasma. *Arch Intern Med*. 1972; 129 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1001/archinte.1972.00320010060005>
12. Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116 (8): 2062–2072. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
13. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. 2016; 14 (10): e04547. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
14. Хабаров С. В., Вислоцкий Н. А., Денисова О. В., Навасардяныч Н. Г. Современные тенденции в аналитическом определении витамина D. Медицинский алфавит. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-54-58>
15. Khabarov S. V., Vislotskiy N. A., Denisova O. V., Navasardyan G. G. Current trends in the analytical determination of vitamin D. *Medical Alphabet*. 2020; 5: 54–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-54-58>
16. Вислоцкий Н. А., Хабаров С. В. Международный опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020; 3: 47–53. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16704>

- Vislitskiy N.A., Khabarov S.V. International experience in the use of vitamin D preparations for the prevention of pregnancy complications and adverse perinatal outcomes (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 3: 47–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16704>
15. Пильц С., Зиттерманн А., Труммер К., Тейлер-Швевц В., Лерхбаум Э., Мартин Х.К., Мартин Р.Г., Мерц В., Пандис М. Определение витамина D и лечение его дефицита: обзор имеющихся данных. *Лабораторная служба*. 2021; 10(2): 55–72. <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 - Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Martin H.K., Martin R.G., März W., Pandis M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Laboratory Service*. 2021; 10 (2): 55–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 16. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батуринов А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017; 2: 47–62. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
 - Kodencova V.M., Mendel' O.I., Hotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Physiological need and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. The current state of the problem. *Nutrition Issues*. 2017; 2: 47–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs20211002155>
 17. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and health. 2016. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf (дата обращения: 11.08.2023).
 18. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20 (5): 45–53. <https://doi.org/10.17116/rosakush202005145>
 - Khabarov S.V., Khadarceva K.A., Volkov V.G. Vitamin D and women's reproductive health. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 20 (5): 45–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush202005145>
 19. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
 20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
 21. Bischoff-Ferrari H., L'Allemand D., Burckhardt P., Quack-Loetscher K. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <https://doi.org/10.5167/uzh-76899>
 22. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014; 39 (4): 322–350. <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>
 23. Плудовский П., Карчмаревич Э., Байер М., Картер Г., Хлебна-Сокол Д., Чеховальская Ю., Дебски Р., Дечи Т., Добжанска А., Франек Э., Глушко П., Грант У.Б., Холик М.Ф., Янковская Л., Константинович Е., Ксызых Я.Б., Ксезопольска-Орловская К., Левински А., Литвин М., Лохнер Шимонетта, Лоренс Р.С., Лукаш-кевич Я., Марциновска-Суховерска Е., Милевич А., Мисировски В., Новицки М., Пильц С., Поворознюк В., Розентрит П., Руденька Э., Шоэнфельд Е., Соха П., Солынича Б., Шалеши М., Талайя М., Варбирос Ш., Змиевски М. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского медицинского университета*. 2014; 2: 109–118.
 - Pludovskiy P., Karchmarevich E., Bajer M., Carter G., Hlebna-Sokol D., ChEkheval'skaya Y.U., Debbski R., Dechi T., Dobzhanska A., Franek E., Glushko P., Grant U.B., Holik M.F., Yankovskaya L., Konstantinovich E., Ksyazhyk Y.A.B., Ksezopol'ska-Orlovskaya K., Levinski A., Litvin M., Lohner Shimonetta, Lorenc R.S., Lukashkevich Y.A., Marcinovska-Suhoverska E., Milevich A., Misirovski V., Novicki M., Pil'c S., Povoroznyuk V., Rozentrit P., Ruden'ka E., Shoenfel'd E., Soha P., Sol'nica B., Shalecki M., Talalaj M., Varbiro S.H., Zmievski M. Practical recommendations for vitamin D intake and treatment of its deficiency in Central Europe – Recommended intake of vitamin D among the general population and at risk groups for vitamin D deficiency. *Grodno Journal of Medical University*. 2014; 2: 109–118 (In Russ.).
 24. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62 (4): 60–61. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 - Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology Issues*. 2016; 62(4): 60–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 25. Gómez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jódar Gimeno E., Quesada Gómez J.M., Cancelo Hidalgo M.J., Díaz Curiel M., Mesa Ramos M., Muñoz Torres M., Carpintero Benítez P., Navarro Ceballos C., Valdés Y. Llorca C., Giner Ruiz V., Blázquez Cabrera J.A., García Vadillo J.A., Martínez Rodríguez M.E., Peña Arrebola A., Palacios Gil-Antuñano S. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011; 3: 53–64.
 26. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Kaufman J.M., Ringe J.D., Weryha G., Reginster J.Y. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 (4): 305–313. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
 27. Rockwell M., Kraak V., Hulver M., Epling J. Clinical Management of Low Vitamin D: A Scoping Review of Physicians' Practices. *Nutrients*. 2018; 10 (4): 493. <https://doi.org/10.3390/nu10040493>
 28. Nowson C.A., McGrath J.J., Ebeling P.R., Haikarwal A., Daly R.M., Sanders K.M., Seibel M.J., Mason R.S.; Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: A position statement. *Med J Aust*. 2012; 196 (11): 686–687. <https://doi.org/10.5694/mja11.10301>
 29. Aspray T.J., Bowring C., Fraser W., Gittoes N., Javadi M.K., Macdonald H., Patel S., Selby P., Tanna N., Francis R.M. National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society Vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014; 43 (5): 592–595. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu093>
 30. World Medical Association (WMA). Statement on vitamin D insufficiency. 2017. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-vitamin-d-insufficiency> (дата обращения: 20.08.2023).
 31. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие М.: Тверь: Трида: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 2020; 48 с.
 - Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: textbook M.: Tver: Triada: NMIC of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. 2020; 48 p.
 32. Holick M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. *Nutrients*. 2023 Jan 23; 15 (3): 593. <https://doi.org/10.3390/nu15030593>
 33. Draft Vitamin D and Health Report. Scientific Consultation: 22 July to 23 September 2015 SACN. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/44740/Draft_SACN_Vitamin_D_and_Health_Report.pdf (дата обращения: 14.08.2023).
 34. National Institutes of Health (NIH). Vitamin D. Fact sheet for health professionals. 2014. Updated August, 2022. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional> (дата обращения: 06.08.2023).
 35. The Vitamin D Society. 2022. URL: <https://www.vitamindsociety.org/about-us.php> (дата обращения: 09.08.2023).
 36. The Nordic Nutrition Recommendations 2023 (NNR2023). Vitamin D. 2023. Nordic Council of Ministers 1 URL: <https://www.norden.org/publications/1/pub@norden.org> (дата обращения: 15.07.2023).

Статья поступила / Received 04.09.23
Получена после рецензирования / Revised 08.09.23
Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Хабаров Сергей Вячеславович, д.м.н., доцент, заслуженный врач России, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹, проф. кафедры акушерства и гинекологии², гл. врач³. E-mail: s.v.habarov@mail.ru. SPIN-code: 1896–1300. Scopus AuthorID: 57220038210. AuthorID: 1025053. Researcher ID: ABB-2726–2021. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Денисова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹. E-mail: denisova_ov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6896-6122

Далинская Алиса Викторовна, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии¹. E-mail: alisenok5@mail.ru

¹Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», г. Тула

³ВитроКлиник, сеть клиник ЭКО («Геном»), группа компаний «Медма», Москва

Автор для переписки: Хабаров Сергей Вячеславович. E-mail: s.v.habarov@mail.ru

Для цитирования: Хабаров С.В., Денисова О.В., Далинская А.В. Референтные значения статуса витамина D: почему все не так однозначно. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-34-39>

About authors

Khabarov Sergei V., DM Sci (habil.), Honored Doctor of Russia, associate professor, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹, professor at Dept of Obstetrics and Gynecology², chief physician³.

E-mail: s.v.habarov@mail.ru. SPIN-code: 1896–1300. Scopus AuthorID: 57220038210. AuthorID: 1025053. Researcher ID: ABB-2726–2021. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Denisova Olga V., PhD Med., associate professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹. E-mail: denisova_ov@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-6896-6122

Dalinskaya Alice V., postgraduate student at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics and Pathological Anatomy¹. E-mail: alisenok5@mail.ru

¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

³VitroClinic, Network of Clinics for Assisted Reproduction 'Genom', Medical Group 'Medma', Moscow, Russia

Corresponding author: Khabarov Sergei V. E-mail: s.v.habarov@mail.ru

For citation: Khabarov S.V., Denisova O.V., Dalinskaya A.V. Reference values of vitamin D status: Why is everything not so clear. *Medical alphabet*. 2023; (23): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-34-39>

Интерпретации результатов автоматизированного анализа плеврального выпота (клинические случаи)

И. Б. Барановская, К. А. Котивец, И. П. Сысоева

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

РЕЗЮМЕ

Автоматизированный анализ выпотных жидкостей, предоставляя большой объем объективной информации о биологическом образце, существенно расширил диагностические возможности цитологической службы. При этом в настоящее время унифицированные алгоритмы интерпретации получаемых данных отсутствуют. Цель работы: разработка на основе результатов автоматизированного анализа плевральных жидкостей альтернативных прогнозов генеза выпота (доброкачественный/злокачественный). Исследование производилось на базе Клинической краевой больницы № 2 г. Краснодара. Результаты автоматизированного анализа биологических жидкостей, полученные при помощи анализатора Sysmex XN, сопоставлялись с данными цитологических, лабораторных и инструментальных исследований. В статье представлены некоторые собственные наработки, которые могут служить ориентировочными критериями при интерпретации результатов автоматизированного анализа биологических жидкостей. Установлено, что в плане дифференциальной диагностики генеза выпота наибольшей информативностью обладают показатели общего цитоза (TC-BF) и абсолютного содержания высокофлуоресцентных мононуклеаров (HF-BF#). Учет клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований повышает информативную ценность автоматизированного анализа биологических жидкостей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологическая жидкость, плевральный выпот, автоматизированный анализ, интерпретация данных, общий цитоз, высокофлуоресцентные мононуклеары.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interpretation of results of automated analysis of pleural effusion (clinical cases)

I. B. Baranovskaya, K. A. Kotivets, I. P. Sysoeva

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Automated analysis of effusion fluids, providing a large amount of objective information about a biological sample, has significantly expanded the diagnostic capabilities of the cytological service. At the same time, there are currently no unified algorithms for interpreting the obtained data. The aim of the work was to develop, based on the results of automated analysis of pleural fluids, alternative predictions of the genesis of the effusion (benign / malignant). The study was carried out on the basis of the Clinical Regional Hospital No. 2 in Krasnodar (Russia). The results of automated analysis of biological fluids obtained using the Sysmex XN analyzer were compared with the data of cytological, laboratory and instrumental studies. The article presents some of our own developments that can serve as indicative criteria for interpreting the results of automated analysis of biological fluids. It has been established that in terms of differential diagnosis of the genesis of effusion, the indicators of total cytosis (TC-BF) and the absolute content of highly fluorescent mononuclear cells (HF-BF#) are the most informative. Accounting for clinical data, results of laboratory and instrumental studies increases the informative value of automated analysis of biological fluids.

KEYWORDS: biological fluid, pleural effusion, automated analysis, data interpretation, total cytosis, highly fluorescent mononuclear cells.

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

«Золотой стандарт» исследования биологических жидкостей на наличие злокачественных клеток – цитологический анализ окрашенного препарата осадка центрифугата. Однако ситуация, когда в распоряжении цитолога объективных данных недостаточно, а цитологическая картина неоднозначна, не редкость. Реактивные изменения мезотелия, лимфоцитов или гистиоцитов порой искусно имитируют опухолевый неогенез. И наоборот, высокодифференцированные опухолевые клетки, особенно при их малом количестве, могут создавать иллюзию доброкачественности. Любая дополнительная информация об анализируемом биологическом образце повышает вероятность выдачи адекватного цитологического заключения.

С внедрением автоматизированных технологий, реализованных в соответствующем блоке гематологического анализатора Sysmex XN, диагностические

возможности цитологической службы существенно расширились. Автоматизированный анализ предоставляет достоверную информацию, касающуюся общего цитоза, соотношения лейкоцитарных популяций, а также содержания высокофлуоресцентных мононуклеаров [1–3]. Использование дополнительной информации (клинических, лабораторных данных, алгоритмов структурирования скеттограмм распределения клеток и др.) повышает диагностические возможности метода в плане альтернативных прогнозов (доброкачественный / злокачественный выпот).

Цель исследования: анализ клинических случаев с позиций оценки диагностических возможностей результатов автоматизированного исследования биологических жидкостей (на примере плеврального выпота).

Материалы и методы

Исследование производилось на базе Клинической краевой больницы № 2 г. Краснодара. Ретроспективно проанализированы истории болезни пяти пациентов с признаками гидроторакса, находившихся на лечении в пульмонологическом или кардиологическом отделении стационара.

Всем пациентам производился автоматизированный анализ плеврального выпота, а также цитологическое исследование осадка центрифугата.

С помощью анализатора Sysmex XN исследовались следующие показатели автоматизированного анализа биологических жидкостей: общий цитоз ($TC-BF$, $10^9/л$); содержание лейкоцитов (WBC , $10^9/л$), количество эритроцитов ($RBC-BF$, $10^{12}/л$); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток ($MN-BF$, $10^9/л$ и $MN-BF\%$); абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток ($PMN-BF$, $10^9/л$ и $PMN-BF\%$); абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток с высокой флуоресценцией ($HF-BF$, $10^9/л$ и $HF-BF\%$); абсолютное и относительное количество нейтрофилов ($NE-BF$, $10^9/л$ и $NE-BF\%$); абсолютное и относительное количество лимфоцитов ($LY-BF$, $10^9/л$ и $LY-BF\%$); абсолютное и относительное количество моноцитов ($MO-BF$, $10^9/л$ и $MO-BF\%$); абсолютное и относительное количество эозинофилов ($EO-BF$, $10^9/л$ и $EO-BF\%$).

Результаты и обсуждение

Согласно данным специальной литературы [1–3], вероятность выявления неогенеза в биологических жидкостях возрастает с увеличением показателя общего цитоза ($TC-BF\uparrow$) и количества высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF-BF\uparrow$ и $HF-BF\%\uparrow$). Увеличение содержания эозинофилов ($EO-BF\uparrow$ и $EO-BF\%\uparrow$) подозрительно на малигнизацию [4–5], но может встречаться при иммунных процессах.

В таблице представлены результаты автоматизированного анализа плеврального выпота в пяти проанализированных клинических случаях.

Согласно данным (см. табл.), плевральный выпот каждого пациента по тому или иному критерию (или их совокупности) подозрителен на наличие неоплазии. Рассмотрим отдельно каждый клинический случай.

Клинический случай 1

Пациент *К-ов*, 40 лет. Поступил в пульмонологическое отделение стационара с диагнозом «внебольничная левосторонняя верхнедолевая пневмония средней степени тяжести. Левосторонний гидроторакс. Подозрение на туберкулез (ТБС) верхней доли левого легкого. Левосторонний экссудативный плеврит». Сопутствующий диагноз: «хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности». Жалобы на продуктивный кашель с отделением мокроты желто-зеленого цвета в количестве 50 мл за сутки, повышение температуры до 39–40 °С, одышка при минимальных физических нагрузках, повышенное потоотделение, слабость, сонливость. Считает себя больным 1 неделю, когда после переохлаждения отметил повышение температуры, кашель. Самостоятельно принимал жаропонижающие средства.

Результаты инструментальных исследований

Р-графия ОГК: рентгенологическая картина может соответствовать левосторонней верхнедолевой пневмонии. Состояние после перенесенного плеврита слева. Не исключена ТБС. *КТ ОГК:* КТ-признаки инфильтрационного процесса левого легкого, требующие морфологической верификации, левостороннего гидроторакса, малого гидроперикарда. Внутригрудные лимфатические узлы в большом количестве, увеличены до 15 мм.

Особенности биохимической картины крови: повышение СРБ до 97 мг/мл (норма: 0–5 мг/мл). *Особенности общего анализа крови:* анемия легкой степени тяжести (эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 110 г/л).

Таблица
Результаты автоматизированного анализа плеврального выпота

Показатели	Случай 1 (К-ов)	Случай 2 (М-ов)	Случай 3 (Т-на)	Случай 4 (М-ин)	Случай 5 (В-ий)
$WBC-BF$, $10^9/л$	1,462	3,271	0,153	2,653	0,539
$RBC-BF$, $10^{12}/л$	0,004	0,022	0,001	0,004	0,003
$TC-BF$, $10^9/л$	1,472	3,286	0,153	8,257	1,215
MN , $10^9/л$	1,314	3,220	0,086	1,277	0,514
PMN , $10^9/л$	0,148	0,051	0,048	1,376	0,025
$MN\%$	89,900	98,400	64,100	48,200	95,400
$PMN\%$	10,100	1,600	35,900	51,800	4,600
$HF-BF\#$, $10^9/л$	0,013	0,015	0,019	5,604	0,676
$HF-BF\%$	0,700	0,500	14,200	211,200	125,400
$NE-BF$, $10^9/л$	0,147	0,047	0,039	1,329	0,025
$NE-BF\%$	10,000	1,500	29,200	50,000	4,600
$LY-BF$, $10^9/л$	1,285	3,145	0,055	0,715	0,229
$LY-BF\%$	87,900	96,100	41,000	27,0000	42,50
$MO-BF$, $10^9/л$	0,029	0,075	0,031	0,562	0,285
$MO-BF\%$	2,000	2,300	23,100	21,200	52,900
$EO-BF\#$, $10^9/л$	0,001	0,004	0,009	0,047	0,000
$EO-BF\%$	0,100	0,100	6,700	1,800	0,000

Примечание: жирным шрифтом выделены значения показателей, подозрительные на неогенез.

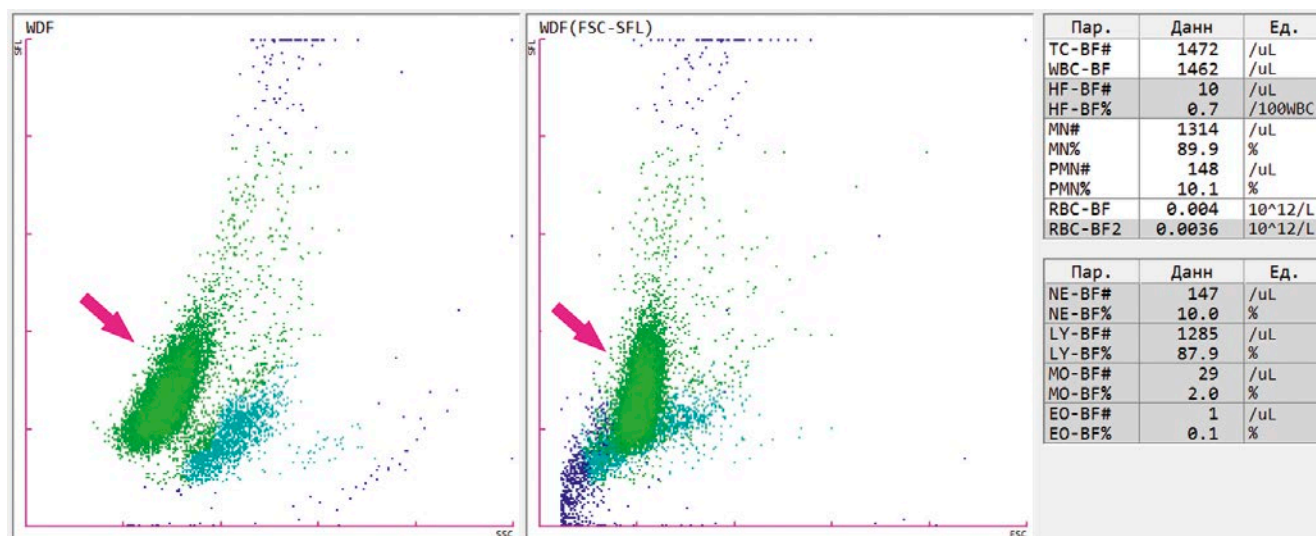


Рисунок 1. Случай 1. На скатерограмме WDF хорошо видна крупная популяция лимфоцитов (отмечена стрелкой), что также подтверждается цифровыми данными (высокое количество LY-BF).

Общий анализ мокроты: лейкоциты – большое количество, альвеолярные макрофаги единичные, спирали Куршмана обнаружены, грибы обнаружены, кислотоустойчивы микобактерии (КУМ) обнаружены (1+, положительно).

Цитологическое исследование плеврального выпота. Эвакуировано 2000 мл содержимого соломенно-желтого цвета. Преимущественно лимфоцитарный выпот. Часть – лимфоциты с атипией, которую трудно дифференцировать между реактивными изменениями и лимфопролиферативным заболеванием. Рекомендуется иммуноцитохимическое исследование. Единичные клетки мезотелия. Лимфоциты – 87 %, нейтрофилы – 5 %, гистиоциты – 5 %, плазматические клетки – 3 %. Исследование плеврального отделяемого на КУМ – отрицательно.

Результаты автоматизированного анализа плевральной жидкости представлены в таблице. У пациента К-ва зарегистрирован высокий общий цитоз ($TC-BF = 1,472 \times 10^9/\text{л}$) на фоне низкого содержания высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF-BF\# = 0,013 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилов.

Рисунок 1 демонстрирует скатерограмму распределения клеточных популяций.

Доминирующее место на скатерограмме (рис. 1) занимает большое зеленое облако – популяция лимфоцитов.

На рисунках 2 и 3 мы можем детально рассмотреть лимфоциты (неровный контур ядерной мембраны, двулопастные ядра, наличие митозов). Цитологическое заключение о возможной опухолевой трансформации лимфоцитов не подтвердилось. С учетом всех клинических, лабораторных и инструментальных данных (у пациента верифицирован туберкулез) найденные изменения в цитологической картине трактуются как реактивный лимфоцитарный выпот.

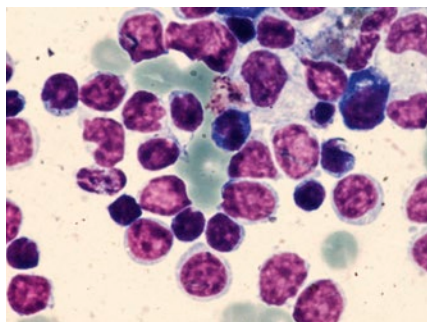


Рисунок 2. Случай 1. Реактивный лимфоцитарный выпот.

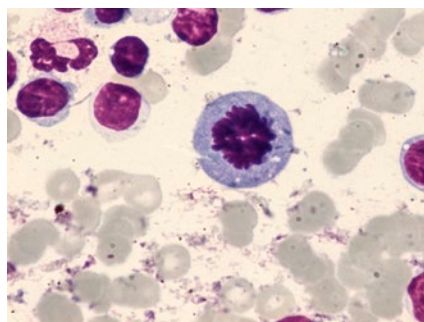


Рисунок 3. Случай 1. Реактивный лимфоцитарный выпот: атипичный митоз.

Клинический случай 2

Пациент М-ов, 66 лет. Поступил экстренно в пульмонологическое отделение стационара с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Левосторонний гидроторакс». Считал себя больным в течение 4 дней, когда после переохлаждения отметил повышение температуры тела до 39 °С, малопродуктивный кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, слабость, боли в области сердца. В анамнезе – хронический лимфоцитарный лейкоз, установленный 2 года назад (III стадия; получил три курса ПХТ – монотерапия эндоксаном). Наследственность: мать – лимфопролиферативное заболевание.

Результаты инструментальных исследований

Выполнено КТ-ОГК: картина лимфопролиферативного заболевания, двусторонние инфильтративные изменения в легких (двусторонняя пневмония), левосторонний гидроторакс.

Особенности общего анализа крови: лейкоцитоз (лейкоциты – $358,9 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин 9,8 г/дл), тромбоцитопения ($PLT 132 \times 10^9/\text{л}$).

Особенности биохимической картины крови: СРБ 305,28 мг/мл (норма: 0–5), креатинин 291 мкмоль/л (норма: 62–110), мочевины 40,5 мкмоль/л (норма: 1,7–8,3), общий белок 40 г/л (норма: 64–83), общий билирубин 18,8 мкмоль/л (норма: 3,4–20,5), прокальцитонин 4,08 нг/мл (норма: 0–0,046).

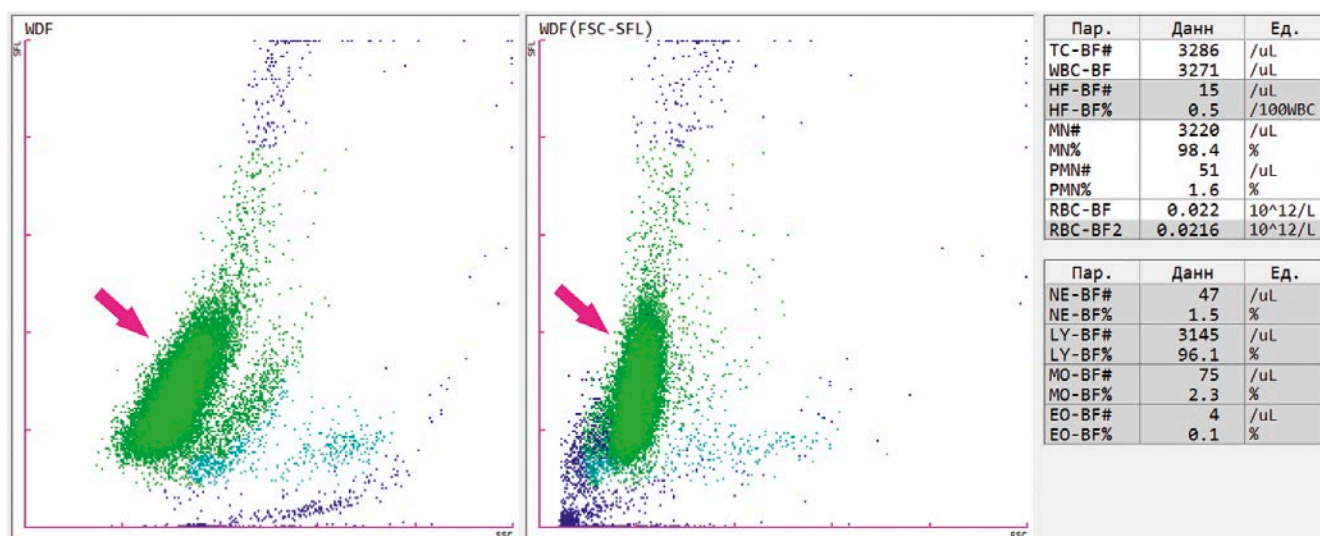


Рисунок 4. Случай 2. На скатерограмме WDF хорошо видна крупная популяция лимфоцитов (отмечена стрелкой), что также подтверждается цифровыми данными (высокое количество LY-BF).

Биохимическая картина свидетельствует о почечной недостаточности, сепсисе (вероятно, как осложнение основного заболевания).

Пациенту выполнена пункция плевральной полости.

Результаты автоматизированного анализа плевральной жидкости пациента М-ва представлены в таблице. Низкое содержание HF-BF# = $0,015 \times 10^9/\text{л}$ указывало на доброкачественность процесса. Однако высокий общий цитоз ($TCN = 3,271 \times 10^9/\text{л}$) и преобладание лимфоцитов в лейкоцитарной популяции ($LY-BF = 96\%$) могли свидетельствовать об опухолевой трансформации лимфоцитов.

На рисунке 4 представлены скеттограммы распределения клеточных популяций.

Большую часть скеттограмм (рис. 4) занимает большое зеленое облако – популяция лимфоцитов.

Цитологическое заключение: преимущественно лимфоцитарный выпот. По цитологическим препаратам трудно дифференцировать реактивные изменения лимфоцитов и лимфопролиферативное заболевание (вероятнее). На рисунках 5 и 6 мы видим атипичные лимфоциты: неровный контур ядерной мембраны; просматриваются ядрышки, зеркальное расположение ряда клеток.

Суммируя имеющиеся клинические, инструментальные и лабораторные данные, у пациента М-ва на фоне хронического лимфолейкоза имела место опухолевая трансформация лимфоцитов в плевральной жидкости.

Клинический случай 3

Пациентка Т-на, 81 год. Поступила в кардиологическое отделение стационара с жалобами на давящие, нарастающие боли в грудной клетке, отеки нижних конечностей.

Основной диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения. Хроническая сердечная недостаточность (декомпенсация)». Сопутствующий диагноз: «Сancer тела матки, эндофитная форма, состояние после операции (8 лет назад). Правосторонний гидроторакс».

Результаты инструментальных исследований: УЗ- и КТ-признаки правостороннего гидроторакса.

Особенности общего анализа крови: выраженная гипохромная анемия (гемоглобин 5,0 г/дл, эритроциты $2,8 \times 10^9/\text{л}$, средний объем эритроцитов 73 фл).

Биохимия крови: общий белок 39 г/л (норма: 64–83), альбумин – 18 г/л (норма: 34–48), АЛТ 12 Ед/л (норма: 1–31), АСТ Ед/л (норма: 1–37), общий билирубин 9,7 мкмоль/л (норма: 1–15), СРБ 1,39 мг/л (норма: 0–5).

Онкомаркеры: СА 125 (яичники) – 112,1 Ед/мл (норма: 0–35); РЭА (органы ЖКТ) – 3 нг/мл (норма: 0,2–3,4); СА 19–9 (поджелудочная железа) – 3,27 Ед/мл (норма: 0–34); СА 15–3 (молочная железа) – 12,9 Ед/мл (норма: 0,0–31,3).

Согласно результатам автоматизированного анализа плевральной жидкости, в пользу наличия неогенеза могли свидетельствовать умеренно-повышенное содержание высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF = 14,2\%$) и наличие эозинофилов ($EO-BF = 6,7\%$). На отсутствие опухолевой пролиферации указывал низкий цитоз ($TCN = 0,153 \times 10^9/\text{л}$).

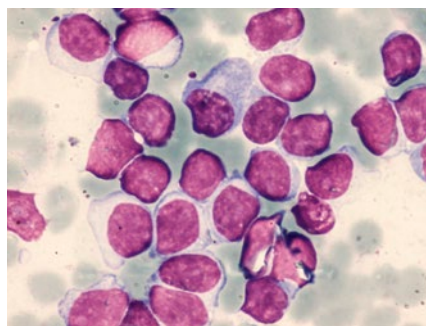


Рисунок 5. Случай 2. Атипичные лимфоциты (неровный контур ядерной мембраны, зеркальное расположение клеток)

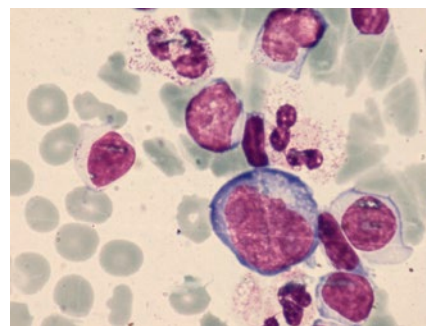


Рисунок 6. Случай 2. Атипичные лимфоциты (трудно дифференцировать с реактивно измененными лимфоцитами).

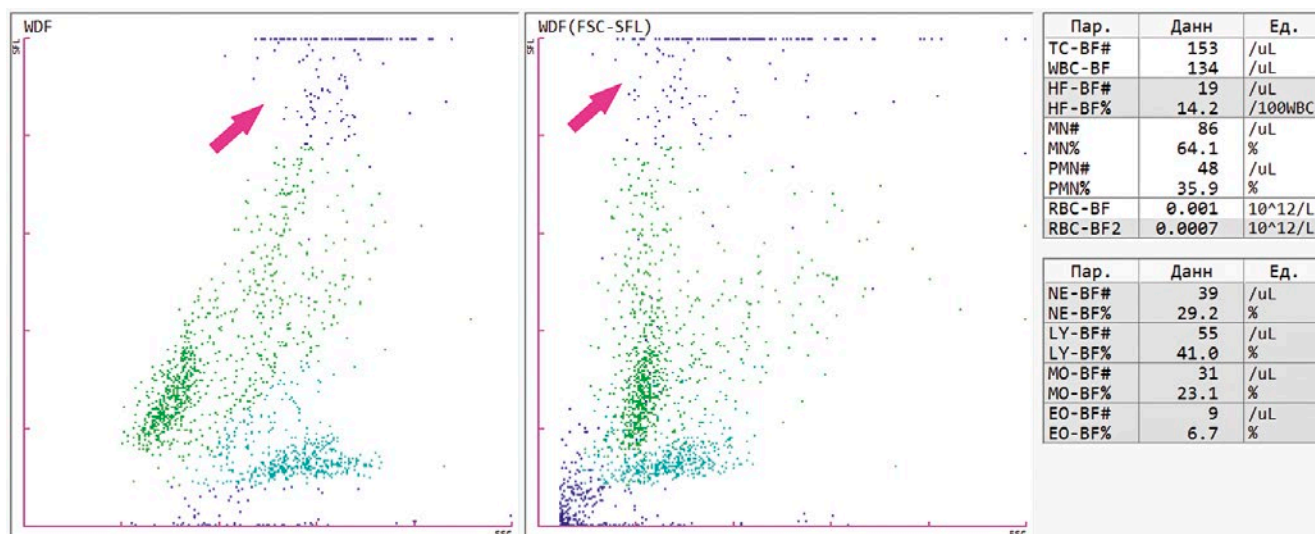


Рисунок 7. Случай 3. На скатерограмме WDF в верхней части скатерограммы видна синяя популяция атипичных клеток (отмечена стрелкой), что также подтверждается цифровыми данными (высокое количество HF-BF).

На рисунке 7 представлены скетогаммы распределения клеточных популяций.

Результаты цитологического исследования подтвердили доброкачественный характер выпота: «Мезотелий с пролиферацией части клеток. Вероятно, иммунное воспаление».

Рисунок 8 (фото цитологического препарата) демонстрирует пролиферацию мезотелия, нейтрофильно-эозинофильную лейкоцитарную инфильтрацию. В данном случае речь, вероятно, идет об иммунном выпоте на фоне хронической сердечной недостаточности.

Клинический случай 4

Пациент М-ин, 78 лет. Считает себя больным в течение нескольких суток, когда на фоне полного благополучия стал отмечать боль за грудиной, одышку при привычных физических нагрузках, ком в горле. Экстренно доставлен в приемный покой Краевой клинической больницы № 2 (г. Краснодар) с подозрением на пневмонию.

Клинический диагноз при поступлении: «Плеврит. Правосторонний массивный гидроторакс. Пневмония? ХОБЛ?» Сопутствующий диагноз: «ИБС. Cancer кожи правого уха, состояние после комбинированного лечения».

Результаты инструментальных исследований: КТ ОГК: признаки тотального правостороннего гидроторакса

с наличием ателектазов в нижне-базальных отделах легких, внутригрудной лимфаденопатии. Легкие эмфизематозны. Признаков остеолитического, неопластического процессов не выявлено.

Особенности общего анализа крови: эритроцитоз (эритроциты $6,42 \times 10^{12}/л$); биохимия крови: повышение СРБ до 29,5 мг/л (норма: 0–5). Остальные биохимические маркеры – без особенностей.

Результаты автоматизированного анализа содержимого плевральной полости свидетельствовали о злокачественном характере выпота (см. табл.). Обращает внимание чрезвычайно высокое содержание высокофлуоресцентных мононуклеаров (HF-BF = 211,2%), сопряженное с высоким цитозом (TC-BF = $2,65 \times 10^9/л$).

Цитологическое заключение: «Злокачественное новообразование с низкой степенью дифференцировки, подозрение на мезотелиому».

Рисунок 9 демонстрирует выпот с высокой клеточностью, представленной разрозненно лежащими клетками с выраженной атипией (неровный контур ядерной мембраны, причудливые ядра, гиперхромия, зеркальное расположение ядер, вакуолизация ядра и цитоплазмы).

В данном случае результаты как автоматизированного, так и цитологического анализа однозначно свидетельствовали о неопластическом процессе. Пациент направлен на консультацию в онкодиспансер.

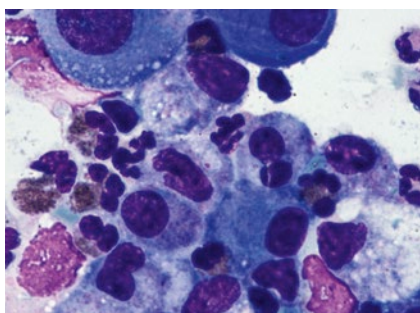


Рисунок 8. Случай 3. Иммунный выпот (эозинофильная инфильтрация).

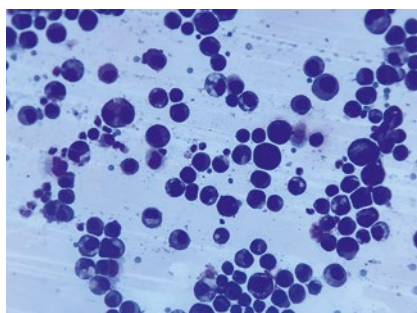


Рисунок 9. Случай 4. Мезотелий с признаками злокачественности (мезотелиома?).

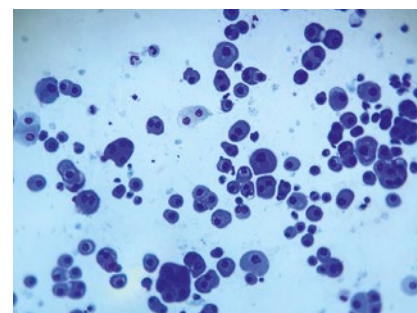


Рисунок 10. Случай 5. Раздельно лежащие клетки злокачественного новообразования, вероятно, неэпителиального генеза.

Клинический случай 5

Пациент В-ий, 62 года. Планово поступил в гастроэнтерологическое отделение стационара. Жалобы на одышку, усиливающуюся в состоянии покоя, отек нижних конечностей, снижение веса на 10 кг в течение последних 6 месяцев.

Основной диагноз: «Пневмония. Правосторонний гидроторакс. Асцит неясной этиологии».

Сопутствующий диагноз: «Очаговые образования в легких (S4 правого легкого и S1/S2 и S6 левого легкого). Поздний асимптомный нейросифилис, сероликворорезистентность».

Результаты инструментальных исследований: КТ ОГП: правосторонний гидроторакс, очаговые образования в легких. КТ ОБП: гидроперитоний, лимфоаденопатия.

Выполнено дренирование плевральной полости.

Особенности общего анализа крови: анемия (эритроциты $9,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 9,9 г/дл).

Особенности биохимии крови: общий белок 48,4 г/л (норма: 64–86), альбумин 24,4 г/л (норма: 34–48), холинэстераза 3657 Ед/л (норма: 5320–12920), СРБ 78 мг/л (норма: 0–5). Биохимическая картина свидетельствовала о гепатоцеллюлярной недостаточности.

Особенности автоматизированного анализа плеврального выпота: на фоне выраженного общего цитоза ($TCN = 1,215 \times 10^9/л$) высокое абсолютное и относительное количество высокофлуоресцентных мононуклеаров ($0,676 \times 10^9/л$ и 125,4% соответственно).

Цитологическое заключение: злокачественное новообразование, вероятно, неэпителиального генеза.

На рисунке 10 – цитологическая картина плеврального выпота пациента В-ий представленная раздельно лежащими клетками с атипией (анизонуклеозитоз, гиперхромия, неровный контур ядерной мембраны и др.)

В данном случае наличие неоплазии не вызывает сомнений, что подтверждено как автоматизированным методом исследования пунктата, так и результатом цитологического заключения.

Заключение

С внедрением в клиническую практику автоматизированного метода исследования выпотных жидкостей, реализованного в соответствующем блоке гематологического анализатора Sysmex XN,кратно увеличился объем объективной информации об анализируемом биологическом образце. Алгоритмы интерпретации цифровых данных помогают еще на домикроскопическом этапе прогнозировать генез

выпота с позиций доброкачественности и злокачественности. В настоящем исследовании мы предоставляем некоторые собственные наработки, которые могли бы служить ориентировочными критериями для интерпретации результатов автоматизированного анализа биологических жидкостей.

Согласно нашему многолетнему опыту, условно доброкачественным считается выпот с незначительно выраженной клеточностью ($TC-BF < 0,5 \times 10^9/л$) и низким абсолютным количеством высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF-BF\# < 0,02 \times 10^9/л$). В биологических жидкостях с подобными характеристиками обнаружение атипических клеток при цитологическом исследовании – редкая находка.

Выпот с выраженной клеточностью ($TC-BF > 3,0 \times 10^9/л$), сочетающийся с преобладанием лимфоцитов в лейкоцитарной формуле ($LY-BF\% > 95\%$), подозрителен на лимфопролиферативное заболевание.

В биологических жидкостях с умеренно выраженным и выраженным цитозом ($TC-BF > 1,0 \times 10^9/л$) на фоне высоких значений показателей относительного и абсолютного содержания высокофлуоресцентных мононуклеаров ($HF-BF\% > 100\%$ и $HF-BF\# > 0,5 \times 10^9/л$ соответственно) велика вероятность неоплазии.

С позиций альтернативных прогнозов генеза выпота (доброкачественный/злокачественный) предпочтительней ориентироваться на абсолютные ($HF-BF\#$) значения показателя высокофлуоресцентных мононуклеаров, чем на относительные ($HF-BF\%$). Это обусловлено тем, что показатель $HF-BF\#$, по сути, аккумулирует информацию не только о количестве метаболически активных РНК-содержащих клеток, но и об общем цитозе.

Для успешного решения задач диагностики необходимо учитывать всю совокупность инструментальных и лабораторных результатов исследований, а также данных анамнеза.

Список литературы / References

1. Ai T., Tabe Y., Takemura H. et al. Novel flowcytometry-based approach of malignant cell detection in body fluids using an automated hematology analyzer. PLoS One. 2018; (9): e0190886. DOI: 10.1371/journal.pone.0190886.
2. Rastogi L., Dass J., Arya V. et al. Evaluation of high-fluorescence body fluid (HF-BF) parameter as a screening tool of malignancy in body fluids. Indian J Pathol Microbiol. 2019; 62 (4): 572–577. DOI: 10.4103/ijpm.ijpm.802.18. PMID: 31611442
3. Favresse J., Boland L., Schellen M. et al. Two-site evaluation of a new workflow for the detection of malignant cells on the Sysmex XN-1000 body fluid analyzer. J Lab Hematol. 2020; 42 (5): 544–551. DOI: 10.1111/jlth.13187.
4. Krenke R., Nasilowski J., Korczynski P. et al. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. Eur Respir J. 2009 (34): 1111–7. DOI: 10.1183/09031936.00197708.
5. Барановская И. Б., Сысоева И. П. Диагностические возможности автоматизированного анализа выпотных жидкостей при скрининге атипических клеток. Справочник заведующего КДЛ. 2018; (9): 25–31. Baranovskaya I. B., Sysoeva I. P. Diagnostic capabilities of automated analysis of effusion fluids in the screening of atypical cells. Handbook of the head of the CDL. 2018; (9): 25–31.

Статья поступила / Received 31.07.23

Получена после рецензирования / Revised 11.08.23

Принята в печать / Accepted 15.09.23

Сведения об авторах

Барановская Ирина Борисовна, к.б.н., биолог.
E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6188-1548

Котивец Кристина Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики.
E-mail: kkotivets23@mail.ru. ORCID 0000-0002-0455-0386

Сысоева Ирина Петровна, биолог, зав. клинико-диагностической лабораторией. E-mail: sysoeva_ip@mail.ru. ORCID 0000-0002-0430-0241

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

Автор для переписки: Барановская Ирина Борисовна.
E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

Для цитирования: Барановская И. Б., Котивец К. А., Сысоева И. П. Интерпретация результатов автоматизированного анализа плеврального выпота (клинические случаи). Медицинский алфавит. 2023; (23): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-40-45>

About authors

Baranovskaya Irina B., PhD Bio, biologist. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6188-1548

Kotivets Kristina A., clinical laboratory diagnostics doctor. E-mail: kkotivets23@mail.ru. ORCID 0000-0002-0455-0386

Sysoeva Irina P., biologist, head of clinical diagnostic laboratory. E-mail: sysoeva_ip@mail.ru. ORCID 0000-0002-0430-0241

Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Baranovskaya Irina B. E-mail: irina.baranovskaya@yandex.ru

For citation: Baranovskaya I. B., Kotivets K. A., Sysoeva I. P. Interpretation of results of automated analysis of pleural effusion (clinical cases). Medical alphabet. 2023; (23): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-40-45>

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз: дифференциальный диагноз

В. И. Старостина, А. Ж. Гильманов, Г. Р. Латыпова

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

РЕЗЮМЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз имеют сходства и различия в клинической картине. Лихорадка, интоксикация, ярко выраженная клиника поражения почек и геморрагический синдром наблюдаются при обеих инфекциях. Течение этих заболеваний могут осложнить развитие инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Клинические проявления синдрома желтухи могут наблюдаться при лептоспирозе, но не характерны для геморрагической лихорадки с почечным синдромом. При лептоспирозе, в отличие от геморрагической лихорадки с почечным синдромом, может развиваться печеночная недостаточность. Заражение этими заболеваниями чаще происходит во время пребывания в лесу, на даче, в сельской местности. Природные очаги инфекций могут располагаться на одних и тех же территориях или граничить друг с другом, что также усложняет дифференциальную диагностику. В статье представлена информация об этиологии, эпидемиологии, географическом распространении, патогенезе, патологической анатомии, клинике и диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом и лептоспироза. На основании этих данных подробно разбираются патофизиологические, клинические и лабораторные аспекты дифференциального диагноза между этими заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, дифференциальный диагноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis: Differential diagnosis

V. I. Starostina, A. Zh. Gilmanov, G. R. Latypova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis have similarities and differences in the clinical picture. Fever, intoxication, pronounced kidney damage and hemorrhagic syndrome are observed in both infections. The course of these diseases may be complicated by the development of infectious-toxic shock, acute renal failure, disseminated intravascular coagulation. Clinical manifestations of the syndrome of jaundice and meningitis may be observed in leptospirosis, but are not characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrome. In leptospirosis, in contrast to hemorrhagic fever with renal syndrome, liver failure may develop. Infection with these diseases often occurs during a stay in a forest, in a holiday home, in rural areas. The natural foci of these infections may be located on the same territories or border each other, which also complicates the differential diagnostics. The article provides information on the etiology, epidemiology, geographical distribution, pathogenesis, pathological anatomy, clinical picture and diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis. Based on these data, the pathophysiological, clinical and laboratory aspects of the differential diagnosis between these diseases are analyzed in detail.

KEYWORDS: hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis, differential diagnosis.

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

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная природно-очаговая зоонозная инфекция, характеризующаяся развитием васкулита и нефрозонефрита, гемодинамических нарушений и геморрагических проявлений.

Этиология, эпидемиология и географическое распространение

Вирусы, вызывающие данную патологию, относят к роду *Orthohantavirus* и семейству *Hantaviridae*. Возбудителями ГЛПС признаны четыре вируса: *Hantaan*, *Puumala*, *Dobrava/Belgrad* и *Seoul* [1–3]. Заболевания, вызываемые серотипами *Hantaan* (в том числе вариантом *Amur*) и *Seoul*, преобладают на Дальнем Востоке Российской Федерации, в Китае, Японии и на Корейском полуострове. Серотип *Puumala* чаще регистрируется на территории Приволжского федерального округа РФ и в Скандинавских странах, а *Dobrava/Belgrad* – в центральных областях России, Краснодарском крае и на Балканском полуострове. Природные очаги ГЛПС,

ассоциированные с вирусами *Puumala* и *Dobrava/Belgrad*, располагаются в Западной Сибири [2–5].

Источником и резервуаром инфекции являются мышевидные грызуны, которые выделяют вирус с экскрементами. Преимущественным путем передачи инфекции является воздушно-пылевой, возможна реализация алиментарного и контактного (при контакте инфицированного материала с поврежденной кожей) вариантов передачи вируса [3, 4, 6].

Патогенез и патологическая анатомия

При реализации воздушно-пылевого пути передачи вирус попадает в бронхи, бронхиолы и альвеолы, реплицируется в эпителиальных клетках (преимущественно в альвеолоцитах) и преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану. Взаимодействуя с бета-интегриновыми рецепторами, вирус проникает в эндотелиальные клетки легочных капилляров и реплицируется в них, а далее поступает в кровоток и возникает виремия [3]. Вероятно, после проникновения вируса через эпителий желудочно-кишечного тракта и поврежденную кожу

происходит его репродукция в эндотелии и развитие виремии. Для ГЛПС характерно развитие васкулита. Вирус провоцирует реорганизацию цитоскелета эндотелия и индуцирует разборку «слипчивых контактов» между клетками эндотелия, вызывая перемещение кадгерина внутрь эндотелиальных клеток. Эти процессы увеличивают проницаемость сосудистой стенки и приводят к развитию выраженной плазмореи, интерстициального отека и кровоизлияний [3, 4, 7]. Инфицированные вирусом эндотелиальные клетки уничтожают вирус-специфические цитотоксические Т-лимфоциты, что приводит к повреждению сосудистой стенки. Инфекция эндотелия инициирует агрегацию тромбоцитов и активацию коагуляции, которые в дальнейшем приведут к дефициту факторов свертывания на фоне развития процессов фибринолиза. Инфицированный эндотелий и лейкоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли – альфа), которые обладают пирогенным действием, способствуют развитию воспалительной реакции и увеличивают проницаемость сосудов [3, 4, 8]. Инфицированные клетки выделяют брадикинин, вызывающий вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов [4]. На фоне перечисленных изменений возникает дефицит тромбоцитов для закрытия дефектов в эндотелиальном барьере [4]. Поражение эндотелия может спровоцировать развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови [9].

Плазморея, уменьшение ОЦК и понижение артериального давления (АД), а также кровоизлияния в правом предсердии и недостаточность атриального натрийуретического пептида 1–28 приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Под действием ангиотензина-2 развивается спазм приносящих артериол. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие плазмореи и уменьшение притока крови к почечным клубочкам из-за спазма приносящих артериол ведут к снижению фильтрационного давления и уменьшению количества мочи [9, 10]. Инфицирование вирусом клеток почечных клубочков с разрушением межклеточных контактов и гибель подоцитов в условиях ишемии коры почек приводят к нарушению функции гломерулярного фильтра и протеинурии. Нарушение контактов между клетками почечных канальцев, дистрофия и ишемический некроз эпителия канальцев усугубляют нарушение почечной функции. Поражение почек нередко приводит к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). Кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз могут приводить к значительной гипотензии и гипогликемии [9, 10]. В случае развития у пациента инфекционно-токсического шока (ИТШ) происходит депонирование крови на уровне микроциркуляторного русла, значительно снижается ОЦК и возникает централизация кровообращения [9].

Патологоанатомическая картина ГЛПС включает отек почек, изменение почечной гемодинамики по типу «бледная кора, темно-красные пирамиды», дистрофию и некроз эпителия почечных канальцев, поражение сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в органах и тканях (преимущественно венул), кровоизлияния в надпочечники, аденогипофиз, другие железы внутренней секреции, почки, легкие, правое предсердие, по ходу желудочно-кишечного тракта, в ткани глаза, в брюшину, а также небольшой по объему выпот в брюшную

и плевральные полости и признаки миокардита [11–13]. В сосудах МЦР наблюдались набухание и десквамация эндотелиоцитов, оголение базальной мембраны, утолщение стенки сосудов с их плазматическим пропитыванием, сладж-феномен, формирование микротромбов. Эти изменения регистрировались во всех внутренних органах, но в наибольшей степени они были выражены в почках (в том числе в капиллярах клубочков), гипофизе, надпочечниках и легких [12].

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 5 до 49 дней, в среднем 10–14 дней. Для ГЛПС характерна последовательная смена лихорадочного (2–10 дней), олигурического (4–12 дней), полиурического (1–3 недели) и реконвалесцентного периодов. Продолжительность периодов может варьировать и зависит от серотипа вируса и степени тяжести инфекции [6, 13–15].

Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 38–40 °С и проявлений интоксикации. Во время лихорадочного периода наблюдаются ломота в теле, боль в мышцах и суставах, головная боль, гиперемия лица, шеи и верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер, петехии в области мягкого неба, тошнота, рвота, диарея, понижение АД. Регистрируются тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз, признаки гемоконцентрации, появляются протеинурия и эритроцитурия. В лихорадочном периоде имеет место риск развития ИТШ [6, 13–15].

В олигурическом периоде температура тела снижается до субфебрильных значений или нормы, уменьшается количество мочи до уровней олигурии, олигоанурии, а у отдельных пациентов – до анурии. Пациентов беспокоит боль в поясничной области с возможной иррадиацией в подреберья, симптом поколачивания по поясничной области положителен с обеих сторон. Определяются гиперемия и отечность лица, инъекция сосудов склер. Могут быть выявлены склонность к брадикардии и тенденция к повышению АД. Наблюдается манифестация геморрагического синдрома: кровоизлияния в места инъекций; синяки; петехии, чаще носовые и десневые; реже желудочно-кишечные и геморроидальные кровотечения. Характерно ухудшение зрения (нечеткость контуров, ощущение тумана или облачности перед глазами), связанное с развитием васкулита. Развиваются тошнота, рвота и диарея, которые, как правило, умеренно выражены, может наблюдаться икота. Возможно появление боли в животе. В это время сохраняются тромбоцитопения и лейкоцитоз, наблюдается повышение уровней мочевины и креатинина, тенденция к гиперкалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии, протеинурия, в том числе «белковые выстрелы», эритроцитурия, лейкоцитурия, цилиндрурия. В коагулограмме определяется удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени. При проведении ультразвукового исследования выявляют увеличение размеров почек, диффузные изменения паренхимы, синдром гипоехогенных пирамид, выпот в брюшную полость. В этом периоде возможно развитие ОПН, ДВС, кровотечений, острой надпочечниковой недостаточности [3, 4, 6, 11, 13–15].

В полиурическом периоде количество мочи значительно увеличивается и достигает 3–6, а иногда и более, литров в сутки, наблюдаются жажда, никтурия, астения, в ряде случаев – повы-

шение АД. Регрессирует геморрагический синдром, исчезает боль в поясничной области, нормализуются большинство лабораторных показателей. В этом периоде может развиваться гипокалиемия, длительно наблюдается изогипостенурия [13, 14]. В периоде реконвалесценции отмечают астению, субфебрилитет, снижение потенции и функции щитовидной железы [13, 14]. Чаще заболевание завершается выздоровлением, но у некоторых пациентов после перенесенной ГЛПС развивается хронический тубулоинтерстициальный нефрит [13].

Для верификации диагноза применяют метод флюоресцирующих антител (МФА) в парных сыворотках, взятых при поступлении пациента и через 6–7 дней, и иммуноферментный анализ (ИФА), при помощи которого обнаруживают антитела класса М. В МФА наблюдается четырехкратное и более нарастание титра антител, но если сыворотки были взяты поздно, то высокие титры начиная с 1 : 1024 подтверждают диагноз, так как у переболевших регистрируются более низкие титры. Для диагностики может быть применена ПЦР [3, 15].

Специфическими осложнениями ГЛПС, планомерно вытекающими из ее патогенеза, являются ИТШ, ОПН, ДВС крови, кровотечения, острая надпочечниковая недостаточность, недостаточность функции аденогипофиза, надрывы и разрывы капсулы и вещества почки. Неспецифические осложнения связаны с присоединением вторичной бактериальной флоры и включают пиелонефрит и пневмонию [11, 13].

Лептоспироз – острая зоонозная природно-очаговая бактериальная инфекция, характеризующееся развитием лихорадки, гепатита, нефроза, менингита, миозита, экзантемы и геморрагического синдрома.

Характеристика возбудителя и эпидемиология

Заболевание вызывают серотипы *Leptospira interrogans: Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Wolffi, Pomona, Australis, Canicola, Tarassovi, Pyrogenes, Hebdomadis, Saxkoebing, Panama, Sejroe, Bataviae, Autumnalis*. Наиболее тяжелое поражение вызывает *L. icterohaemorrhagiae*. Возбудитель грамотрицателен, имеет следующие факторы патогенности: эндотоксин, гемолизин, фибринолизин, плазмокоагулаза, липаза, гиалуронидаза, ДНКаза, эстераза, уреаз, цитотоксины, факторы адгезии [16, 17]. Спиралевидная форма лептоспир, их подвижность, наличие гиалуронидазы и фибринолизина способствуют инвазивности возбудителя. Гемолизин, липаза, ДНКаза, цитотоксины оказывают повреждающее действие на клетки организма. Эндотоксин липополисахаридной природы обладает пирогенным и некротическим действием [18]. Лептоспиры гидрофильны, поэтому природные очаги расположены в регионах, имеющих хорошо увлажненные низменности и болота [17]. В РФ природные очаги лептоспироза находятся в Северо-Западном, Центральном и Южном федеральных округах [17, 19]. Лептоспироз распространен в Юго-Восточной Азии, в частности в Индонезии и Вьетнаме, очаги имеют место на территории Молдовы, Украины, Индии, Бангладеш, Мали, Буркина Фасо, Бразилии, Японии [17, 20, 21]. Источником инфекции являются дикие (грызуны, ежи, землеройки), сельскохозяйственные (крупный рогатый скот, лошади) и домашние (собаки) животные, которые выделяют возбудителя с мочой. Заражение

человека происходит при контакте инфицированного материала с поврежденной кожей (даже минимально поврежденной) и слизистыми оболочками, даже неповрежденными. Обстоятельствами контакта могут быть работа с животными у ветеринаров, животноводов и сотрудников зоопарков, употребление некипяченой воды из открытых водоемов для питья и умывания, купание в водоемах, рыбалка, охота, манипуляции с мясом, употребление зараженных продуктов, в том числе некипяченого молока [16, 17, 20, 21].

Патогенез и патологическая анатомия

Патогенез лептоспироза состоит из пяти фаз, соответствующих периодам заболевания [16].

1. Внедрение и размножение лептоспир. Возбудитель попадает в организм человека через кожу или слизистые оболочки. В области входных ворот воспалительной реакции не возникает. Лептоспиры захватываются макрофагами, доставляются в лимфоузлы, проникают в кровоток и попадают в печень, селезенку, почки, легкие, ЦНС, где происходит их размножение и накопление в интерстиции. Причем этот процесс наиболее выражен в тканях печени и почек. Эти события соответствуют инкубационному периоду и продолжаются в среднем 6–14 дней.
2. Вторичная лептоспиремия. Происходит массивное поступление лептоспир в кровоток, накопление в крови токсинов и токсических метаболитов лептоспир, а также вторичная диссеминация возбудителя. Лизис лептоспир с освобождением эндотоксина приводит к развитию лихорадки и интоксикации. Создаются условия для развития ИТШ. Эта фаза патогенеза соответствует начальному периоду заболевания и длится от 3 до 6 дней. В это время возможно проникновение лептоспир через гематоэнцефалический барьер и развитие менингита [16, 19].
3. Токсинемия и полиорганные нарушения. Возникают дегенеративные и некротические изменения в печени, почках и мышцах. В результате повреждения эндотелия капилляров под действием лептоспир и их эндотоксина развиваются эндотелиальная дисфункция, генерализованный капилляротоксикоз, повышение проницаемости сосудистой стенки и плазморея. Высокие уровни провоспалительных цитокинов также способствуют повышению проницаемости сосудов и усугубляют ситуацию. Проявляется выраженная тромбоцитопения, основными причинами которой являются миелотоксическое действие токсинов возбудителя и постагрегационный дефицит тромбоцитов. Уменьшается синтез факторов свертывания вследствие поражения печени. Создаются условия для возникновения геморрагического синдрома. Поражение почек обуславливают гемодинамические нарушения (снижение ОЦК вследствие плазмореи), воздействие лептоспир и их токсинов, некроз клубочковых эпителиальных клеток и эпителия почечных канальцев, а также миоглобинурия, возникающая в следствие миолиза (в восходящей части петли Генле миоглобин и продукты его метаболизма откладываются и вызывают повреждение эпителия) [16, 19, 22, 23]. В тяжелых случаях развивается ОПН. Гемолизины лептоспир способствуют развитию гемолитической анемии. Некроз гепатоцитов и гемолиз эритроцитов приводят к появлению желтухи. В тяжелых случаях развивается

острая почечно-печеночная недостаточность. Имеет место возникновение пневмонии, миокардита и менингита. Существует риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и легочного кровотечения. Эта фаза соответствует периоду разгара заболевания (с конца 1-й до 3-й недели болезни) [16, 17, 20, 24, 25].

4. Формирование нестерильного иммунитета. Рост титра антител и фагоцитоз ведут к подавлению инфекции. В почках лептоспирозы из крови проникают в интерстиций и проксимальные извитые канальцы, где лептоспирозы не подвергаются воздействию антител и могут длительно сохраняться на эпителии и в некоторых случаях вызывать рецидивы. Фаза соответствует периоду угасания клинических проявлений (3–4-я недели болезни).
5. Формирование стерильного серовар-специфического иммунитета. Фаза продолжается от 4–8-й недели до 6 месяцев от начала болезни и соответствует периоду реконвалесценции [16].

Патоморфологически выявляют иктеричность кожи и слизистых оболочек, кровоизлияния различных размеров, наиболее выраженные в области скелетных мышц, почек, печени, надпочечников, желудка, селезенки и легких. Гистологическое исследование выявляет поражение сосудов микроциркуляторного русла. Определяются дистрофические изменения паренхимы с очагами некробиоза и некроза в почках (некротический нефроз с преимущественным поражением коркового слоя), печени, надпочечниках, миокарде, поджелудочной железе, скелетных мышцах. В почках обнаруживают явления интерстициального отека и полнокровие; в капиллярах почечных клубочков – утолщение базальных мембран, стазы, агрегацию эритроцитов; в проксимальных канальцах – дистрофию и коагуляционный некроз эпителия; в мозговом слое – кровоизлияния и инфильтраты из лейкоцитов. В печени отмечают отек, зернистую белковую дистрофию гепатоцитов и некроз отдельных клеток, повреждение печеночных балок, явления холестаза. В легких выявляют полнокровие капилляров, явления стаза и агрегацию эритроцитов и лейкоцитов. В миокарде расстройство микроциркуляции сопровождается очаговым повреждением кардиомиоцитов. Отек, полнокровие и кровоизлияния обнаруживают в мозговых оболочках. Патоморфологически при ИТШ наблюдается запустение полостей сердца и крупных сосудов на фоне полнокровия внутренних органов. При ОПН выявляют отек стромы почек, кровоизлияния, инфильтрацию, дистрофию и некроз эпителия извитых канальцев, неравномерное расширение просвета канальцев и заполнение его белковыми массами, лейкоцитами и погибшими эпителиальными клетками. При острой печеночной недостаточности имеют место дистрофия и некроз гепатоцитов, отек стромы, инфильтрация и кровоизлияния [19, 25].

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается от 2 до 30 дней, в среднем – от 7 до 14 дней [16]. Начальный период длится от 3 до 6–7 дней. Заболевание начинается остро с озноба и повышения температуры тела до 39–40 °С. Далее возникает лихорадка ремиттирующего или постоянного типа с максимумом на 2-й день болезни и общей продолжительностью

от 2 до 17 дней (в среднем 5–7 дней). Вслед за лихорадкой следует период апиреksии длительностью от 1 до 14 дней, после чего могут наблюдаться повторные лихорадочные волны. В начальном периоде лицо и шея пациента гиперемизированы, наблюдается отечность лица, сосуды склер и конъюнктив инъецированы, имеют место тошнота, головная боль, тахикардия, кровоизлияния в склере, боль при движениях глазных яблок, конъюнктивит, гиперемия зева, боль при глотании, энантема на слизистой оболочке полости рта, боль в суставах, ломота в теле. Характерна интенсивная мышечная боль, наиболее выраженная в икроножных мышцах, мышцах бедер и поясничной области, также наблюдается боль в мышцах спины, живота, шеи. Боль усиливается при движении и пальпации, может приводить к нарушению передвижения. В связи с развитием миолиза повышается активность креатинкиназы в крови, определяются миоглобинемия и миоглобинурия. Мышечная боль появляется в первые дни болезни и может сохраняться до 2 недель. Иногда возникает розеолезная или полиморфная быстро исчезающая экзантема. Может выявляться увеличение периферических лимфоузлов. Может наблюдаться уменьшение количества мочи. В ОАМ регистрируются протеинурия, цилиндрурия и микрогематурия [16, 17, 20, 22, 24, 25]. Боль в поясничной области и симптом поколачивания сложно интерпретируемы, так как они могут быть обусловлены поражением мышечной ткани и поражением почек.

Далее следует период разгара. В это время появляется симптоматика поражения печени, почек, легких, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также геморрагический синдром. У пациентов отмечают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, анэозинофилию, анемию, тромбоцитопению, ускорение СОЭ. Лептоспироз может протекать в желтушной и безжелтушной формах. Желтуха в большинстве случаев возникает на 4–6-й день болезни, может быть различной интенсивности и продолжительности (от нескольких дней до нескольких недель), сопровождается потемнением мочи и гипохolieй кала. Печень увеличена и болезненна при пальпации, в части случаев наблюдается спленомегалия. Повышается активность АЛТ и АСТ, растет уровень билирубина, наблюдается гипоальбуминемия. Уровень прямого билирубина повышается по причине развития цитолиза гепатоцитов, а непрямого билирубина – вследствие гемолиза и цитолиза (уменьшается захват непрямого билирубина, так как функционирует меньшее количество гепатоцитов). В моче выявляется прямой билирубин [16, 17, 22, 27].

Поражение почек достигает максимума к 7–10-му дням болезни. Уменьшается количество мочи, снижение диуреза может достигать степени анурии. Регистрируются повышение уровней мочевины и креатинина, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. В ряде случаев развивается ОПН, ее особенностью является отсутствие отеков и артериальной гипертензии; гиперкалиемия выявляется в единичных случаях. При благоприятном течении снижение диуреза сменяется полиурией. Наблюдается изогипостенурия. Концентрационная функция почек восстанавливается постепенно в течение 2–4 недель [16, 22, 25, 26].

Для лептоспироза в периоде разгара характерна манифестация геморрагического синдрома: появляются кровоизлияния в склере, геморрагическая сыпь, носовые кровотечения,

кровоизлияния в места инъекций, кровохарканье, макрогематурия, легочные и желудочно-кишечные кровотечения, могут развиваться кровоизлияния в оболочки и вещество головного мозга. Во время манифестации геморрагического синдрома определяются удлинение АЧТВ, ПТВ, ТВ и ВСК [22–25].

Поражение легких протекает в виде бронхита, мелкоочаговых и крупноочаговых пневмоний. В таких случаях на рентгенограмме выявляются множественные очаги инфильтрации легочной ткани. Возможно развитие геморрагической пневмонии и геморрагического отека легких. У пациентов с лептоспирозом может развиваться инфекционно-токсический миокардит, гораздо реже встречаются эндокардит и перикардит. Наблюдаются тахикардия, приглушение тонов сердца, понижение АД, реже регистрируется брадикардия, могут возникать аритмии. У пациентов с лептоспирозом могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, светобоязнь, рвота, адинамия, бред и галлюцинации. Менингеальный синдром может быть обнаружен на 5–8-й день заболевания. У больных выявляется ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, иногда – симптомы Брудзинского. У пациентов чаще развивается серозный менингит, реже – гнойный менингит или менингоэнцефалит. В ликворе наблюдается плеоцитоз чаще лимфоцитарного, реже смешанного или нейтрофильного характера [16, 17, 28].

При лептоспирозе наблюдается лимфаденопатия с вовлечением подчелюстных, затылочных, шейных, подмышечных лимфоузлов; они чувствительны при пальпации и не спаяны с окружающими тканями. К 3–7-му дням болезни у некоторых пациентов возникает экзантема скарлатиноподобного, кореподобного, уртикарного, розеолезного или геморрагического характера, которая сохраняется от нескольких часов до 10 суток, может сопровождаться зудом кожи и завершаться шелушением. Язык сухой, покрыт коричнево-желтым налетом, с гиперплазией сосочков [17, 22].

В поздние сроки могут развиваться увеиты (ирит и иридоциклит) [17].

Течение лептоспироза осложняют ИТШ, ОПН, острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), ОРДС, ДВС и кровотечения, в том числе легочные [19, 25].

Период реконвалесценции. При благоприятном течении лептоспироза начиная с 2–4-й недели наступает постепенное выздоровление больных. Длительность заболевания в большинстве случаев составляет 4–6 недель. После купирования основных проявлений заболевания длительно могут сохраняться астеновегетативный синдром, общая мышечная слабость. Возможно развитие рецидивов, которых может быть несколько [16].

Методами верификации диагноза являются темнопольная микроскопия крови, мочи и ликвора, бактериологическое исследование, реакция микроагглютинации (РМА), реакция агглютинации-лизиса с лептоспирозным антигеном, реакция прямой гемагглютинации (РПГА), реакция слайд-агглютинации, ИФА и ПЦР. РМА характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, но не является методом ранней диагностики, так как антитела к лептоспирам в диагностическом титре 1 : 100 и выше определяются в сыворотке крови не ранее 8–10 дней болезни. Максимальные титры наблюдаются на 14–17-й дни заболевания. Исследуют парные сыворотки (первую – на 5–7-й дни болезни, вторую – через 7–14 дней).

Диагноз подтверждает четырехкратное нарастание титра антител. Диагностический титр антител при проведении РПГА составляет 1 : 80. ПЦР обладает высокой специфичностью и достоверностью уже на первой неделе заболевания [29].

Дифференциальный диагноз

Природные очаги ГЛПС могут территориально совпадать с очагами лептоспироза или же располагаться близко к ним, кроме того, жители Российской Федерации быстро перемещаются по территории страны и нередко имеют высокий риск заражения обеими инфекциями. В анамнезе пациентов с ГЛПС и лептоспирозом имеет место пребывание на природе: в лесу, в саду, в сельской местности, в поле. При ГЛПС преобладает воздушно-пылевой путь заражения, при лептоспирозе – водный.

ГЛПС и лептоспироз имеют ряд общих черт. Лихорадка до 39–40 °С, интоксикация, ломота в теле, мышечная и суставная боль, тошнота и рвота, гиперемия лица, шеи и верхней части грудной клетки, инъекция сосудов склер, кровоизлияния в склеру, отечность лица, энантема геморрагического характера в области неба, поражение почек, геморрагический синдром присутствуют в клинической картине этих инфекций.

При лептоспирозе наблюдаются интенсивная боль в икроножных мышцах, мышцах бедер, спины, поясничной области, обусловленная развитием некрозов в мышечной ткани. Боль усиливается при движении, может приводить к обездвиживанию пациента. Если мышечная боль имеет место при ГЛПС, то, как правило, она носит умеренный характер, к обездвиживанию не приводит никогда. Миолиз для ГЛПС, в отличие от лептоспироза, нехарактерен, а боль в мышцах, вероятно, связана с развитием васкулита и интоксикационного синдрома.

Причиной появления иктеричности при лептоспирозе могут быть гепатит и гемолиз. Наблюдается повышение всех фракций билирубина. Возникает гепатомегалия, повышаются АЛТ и АСТ. В моче может определяться прямой билирубин, так как имеет место синдром цитолиза. У пациентов с ГЛПС может регистрироваться повышение активности АЛТ и АСТ, но желтуха, повышение уровня билирубина и билирубинурия, как правило, отсутствуют.

Поражение почек при ГЛПС и лептоспирозе приводит к уменьшению количества мочи, протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, повышению уровней мочевины и креатинина, а в ряде случаев – к развитию ОПН. Различаются патогенетические аспекты поражения почек при этих инфекциях. У пациентов с ГЛПС преобладают явления васкулита и снижение фильтрационной функции на фоне спазма приносящих артериол, снижения ОЦК в следствие плазмореи и (или) ИТШ. При лептоспирозе развивается поражение сосудов почечного клубочка и эпителия канальцев под действием локализующихся в этих структурах лептоспир, наблюдаются явления васкулита. В результате рабдомиолиза возникают миоглобинемия и миоглобинурия, приводящие к развитию миоглобинурического компонента поражения почек.

Менингит при лептоспирозе развивается в периоде разгара. При ГЛПС иногда выявляются кратковременные сомнительные или слабо выраженные менингеальные симптомы, быстро исчезающие на фоне жаропонижающей и дезинтоксикационной терапии. По-видимому, при ГЛПС такая ситуация связана с развитием васкулита и мелких кровоизлияний в мозговые оболочки.

Развитие экзантемы при ГЛПС приходится на время манифестации геморрагического синдрома в олигурическом периоде. Она носит геморрагический характер и представлена петехиями и геморрагиями различной величины. Причиной ее появления являются васкулит и дефицит факторов свертывания крови в случае развития гипокоагуляционной фазы ДВС. Сыпь на коже не является обязательным симптомом ГЛПС. При лептоспирозе экзантема появляется у некоторых пациентов на 3–6-е сутки. В отличие от сыпи при ГЛПС, она носит не только геморрагический, но и скарлатиноподобный, пятнисто-папулезный, уртикарный или розеолезный характер. Развитие сыпи при лептоспирозе

связано с поражением структур кожи, развитием васкулита и дефицитом факторов свертывания крови в случае развития гепатита и (или) гипокоагуляционной фазы ДВС.

В связи с развитием гемолиза при лептоспирозе наблюдаются анемия, повышение уровня непрямого билирубина и гемоглобинурия. Анемия наиболее выражена в разгаре болезни. В отсутствие кровотечений для ГЛПС анемия нехарактерна, так как в патогенезе этого заболевания нет гемолитического компонента. Напротив, при ГЛПС в связи с развитием плазмореи проявляются признаки гемоконцентрации: повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина. Различия между ГЛПС и лептоспирозом представлены в *таблице*.

Таблица
Различия между ГЛПС и лептоспирозом

Параметры	ГЛПС	Лептоспироз
Анамнез	Нахождение в природном очаге: работа в поле, в огороде, в помещениях, на стройке в сельской местности; сбор ягод и грибов, охота, рыбалка. Основной путь передачи – воздушно-пылевой	Пребывание в природном очаге, купание и питье некипяченой воды из открытых водоемов, рыбалка, работа в сфере ветеринарии и животноводства, охота, работа с мясом, питье некипяченого молока. Основной путь передачи – водный
Патогенез	Разборка «слипчивых контактов» между клетками эндотелия, васкулит, плазморея, кровоизлияния. Спазм приносящих артериол почек, уменьшение ОЦК за счет плазмореи, снижение фильтрационной функции. Ишемия коры почек. Гибель подоцитов и протеинурия	Лизис лептоспир и эндотоксинемия. Генерализованный капилляротоксикоз. Миозит, рабдомиолиз, миоглобинурия. Гемолиз. Нефроз (некроз эпителия канальцев + миоглобинурическое повреждение). Гепатит. Желтуха (гемолиз + некрозы в печени). Менингит. Пневмония. Миокардит
Патоморфология	Бледная кора и темно-красные пирамиды почек. Отек почек. Кровоизлияния в почках, в надпочечниках, аденогипофизе, по ходу ЖКТ, в легких, в брюшину, в ткани глаза и в правое предсердие. Интерстициальный отек тканей	Интерстициальный отек, воспалительная клеточная инфильтрация и кровоизлияния в печени, селезенке, почках, легких, мозговых оболочках. Дистрофия и некроз эпителия почечных канальцев и гепатоцитов. Восковидный некроз поперечнополосатых мышечных волокон. Миоглобин в восходящей части петли Генле
Начало заболевания	Чаше острое, с лихорадки	Чаше острое, с лихорадки и интенсивной боли в мышцах
Боль в мышцах	Умеренная	Интенсивная
Ограничение объема движений	Нет	Имеет место
Боль в суставах	Чаше умеренная	От умеренной до интенсивной, бывает очень интенсивной
Отечность в области суставов	Нет	Может быть
Гепатомегалия	Незначительная	Выражена
Желтуха	Нет	Выражена при желтушных формах
Изменение окраски мочи	Возможна гематурия	Потемнение мочи
Гипохолрия кала	Нет	Имеет место
Спленомегалия	Нет	Может быть
Менингеальные симптомы	В большинстве случаев отсутствуют. Могут быть слабо выраженными и быстро проходящими	Характерны, наблюдаются на 5-8 день заболевания
Пневмония, бронхит, трахеит	Нет	Могут быть
Экзантема	Геморрагическая сыпь, чаше петехии в местах сдавления	Варианты: пятнисто-папулезная, розеолезная, скарлатиноподобная, уртикарная, геморрагическая
Лимфоаденопатия	Нет периферической лимфоаденопатии	Могут быть увеличены подчелюстные, затылочные, шейные, подмышечные лимфоузлы, чувствительны при пальпации, не спаяны с окружающими тканями
Диарейный синдром	Может быть умеренно выражен	Не характерен
Динамика АД	Чаше в лихорадочном периоде АД понижается, в периодах олигурии и полиурии АД повышается, в периоде реконвалесценции АД возвращается к исходному уровню	Чаше понижение АД
ЧСС	Часто брадикардия или относительная брадикардия	Чаше тахикардия
Нарушение зрения (ощущение тумана перед глазами, нечеткость контуров)	Чаше в периоде олигурии	В поздние сроки
Осложнения	ИТШ, ОПН, ДВС, ПОН, кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз, надрывы и разрывы капсулы и вещества почки	ИТШ, ОПН, ДВС, ОППН, ПОН, легочное кровотечение, ОРДС
Количество эритроцитов и уровень гемоглобина	Повышены в лихорадочном и олигурическом периодах	Гемолитическая анемия
Миоглобин крови	Нет значительного повышения	Повышен
Миоглобин мочи	Без значительного повышения	Повышен
Гемоглобинурия	Нет	Присутствует
Прямой билирубин в моче	Отсутствует	Присутствует
Активность АЛТ, АСТ	Может быть слабо или умеренно повышена	Значительно или умеренно повышена в случае развития гепатита
Активность КК	Без значительного повышения	Повышена

Продолжение таблицы		
Билирубин общий, прямой и непрямой	В норме	Повышены все фракции билирубина
Ликвор	В норме	Чаще лимфоцитарный, реже смешанный или нейтрофильный цитоз
Рецидивы	Нет	Возможны

Заключение

Можно выделить основные различия при проведении дифференциальной диагностики между ГЛПС и лептоспирозом. При лептоспирозе, в отличие от ГЛПС, наблюдаются рабдомиолиз и миоглобинурический компонент поражения почечных канальцев; могут развиваться синдром желтухи и выраженные клинические проявления менингита, гемолитическая анемия, пневмония, периферическая лимфоаденопатия, а также различные варианты экзантемы (пятнисто-папулезная, розеолезная, скарлатиноподобная, уртикарная); течение лептоспироза могут осложнять ОППН, ОРДС и легочное кровоотечение; после перенесенного заболевания могут возникать рецидивы. Для ГЛПС, в отличие от лептоспироза, характерны признаки гемоконцентрации, своеобразная динамика АД (сначала понижение АД, потом повышение и возврат к норме), развитие диарейного синдрома и такие осложнения, как кровоизлияния в надпочечники и аденогипофиз, надрывы и разрывы капсулы и вещества почек.

Список литературы / References

- Laenen L, Vergote V, Calisher C.H., et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. *Viruses*. 2019; 11: 788. <https://doi.org/10.3390/v11090788>
- Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Современные эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом: к 85-летию изучения на Дальнем Востоке России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 3: 9–13. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.3.9-13.
- Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Modern epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome: to the 85th anniversary of study in the Russian Far East. *Pacific Medical Journal*. 2018; 3: 9–13. DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.3.9-13.
- Sehgal A., Mehta S., Sahay K., et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses*. 2023; 15 (2): 561. <https://doi.org/10.3390/v15020561>
- Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.
- Ткаченко Е.А., Дзюгурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызываемой генетически податными вирусом Добров/Белград в России. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; 2: 10–14.
- Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Morozov V.G. and others. Features of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by genetic subtypes of the Dobrava/Belgrade virus in Russia. *Pacific Medical Journal*. 2008; 2: 10–14.
- Бородин Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М., Багаудинава Л.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности. *Архив внутренней медицины*. 2019; 6: 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
- Borodina Zh.I., Tsarenko O.E., Monakhov K.M., Bagaudina L.I. Hemorrhagic fever with renal syndrome is a modern problem. *Archive of Internal Medicine*. 2019; 6: 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
- Gorbunova E.E., Gavrilovskaya I.N., Mackow E.R. Pathogenic Hantaviruses Andes virus and Hantaan virus induce adherens junction disassembly by directing vascular endothelial cadherin internalization in human endothelial cells. *J. Virol.* 2010; 84: 7405–7411. DOI: 10.1128/jvi.00576-10.
- Wang P.Z., Li Z.D., Yu H.T., et al. Elevated serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40: 648–656. DOI: 10.1177/1473230012040022.
- Старостина В.И., Валишин Д.А., Музабаева Р.Т., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т. Патогизиологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 4: 142–150.
- Starostina V.I., Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Shaikhullina L.R., Galieva A.T. Pathophysiological aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 4: 142–150.
- Krautkraemer E., Grouls S., Stein N., Reiser J., Zeier M. Pathogenic old-world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembly of cell-to-cell contacts. *J. Virol.* 2011; 85: 9811–9823. DOI: 10.1128/jvi.00568-11.

Сведения об авторах

Старостина Валерия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования. E-mail: alex_gilm@mail.ru. WoS Researcher ID: F-6841–2017. Scopus Author ID: 6602767569. Author ID РИНЦ: 687272

Латыпова Гульнара Руслановна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней. E-mail: gulnara-l-s@yandex.ru

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

Автор для переписки: Старостина Валерия Игоревна. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Для цитирования: Старостина В.И., Гильманов А.Ж., Латыпова Г.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и лептоспироз: дифференциальный диагноз. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-46-52>

- Фигурнов В.А., Марунич Н.А., Гаврилов А.В., Фигурнова Е.В. Особенности клинического проявления и некоторые закономерности патогенеза при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; 2: 76–78.
- Figurnov V.A., Marunich N.A., Gavrilov A.V., Figurnova E.V. Features of clinical manifestations and some patterns of pathogenesis in severe hemorrhagic fever with renal syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2008; 2: 76–78.
- Кириянов Н.А., Мокрецов А.Г., Суханов С.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019; 1–1 (79): 128–131. DOI: 10.23670/ij.2019.79.1.024.
- Kiryaynov N.A., Mokretsov A.G., Sukhanov S.A. Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *International scientific research journal*. 2019; 1–1 (79): 128–131. DOI: 10.23670/ij.2019.79.1.024.
- Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Хабаровск*. 1994; 302.
- Sirotnin B.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Khabarovsk*. 1994; 302.
- Архипова С.В., Аржанова В.В., Чупакина Л.В. и др. Эпидемиологические и клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 7 (328): 42–50. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-328-7-42-50.
- Arkhipova S.V., Arzhanova V.V., Chupakhina L.V. and others. Epidemiological and clinical aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Samara region. *Population health and habitat*. 2020; 7 (328): 42–50. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-328-7-42-50.
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. 2014; 74.
- Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. *Clinical recommendations*. National Infectious Diseases Scientific Society. 2014; 74.
- Лептоспироз у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов. 2014; 96.
- Leptospirosis in adults. *Clinical recommendations*. National Infectious Diseases Scientific Society. 2014; 96.
- Инфекционные болезни: национальное руководство под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 1104.
- Infectious diseases: National guidelines, ed. by N.D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerova. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 1104.
- Литусов Н.В. Лептоспироз. Иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: Изд-во УГМА. 2012; 20.
- Litusov N.V. Leptospirosis. *Illustrated textbook*. Ekaterinburg: Publishing house of UGMA. 2012; 20.
- Авдеева М.Г., Горюхин В.Н., Пронин М.Г. Лептоспироз: осложнения, причины смерти и патоморфозы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (3): 36–46.
- Avdeeva M.G., Gorodn V.N., Pronin M.G. Leptospirosis: Complications, causes of death and pathomorphogenesis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015; 20 (3): 36–46.
- Karpagam K.B., Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39 (5): 835–846. DOI: 10.1007/s10096-019-03797-4.
- Casson J.F., Picardeau M., Mielcarek M., et al. Epidemiology of Leptospira transmitted by rodents in southeast Asia. *PLOS Negl Trop. Dis.* 2014; 8 (6): e2902. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002902.
- Rajapakse S. Leptospirosis: Clinical aspects. *Clin. Med. (Lond)*. 2022; 22 (1): 14–17. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0784.
- Мойсова Д.А., Горюхин В.Н. Концепция нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе. *Журнал инфектологии*. 2021; 13 (3): 70–81. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81.
- Moysova D.A., Gorodn V.N. The concept of hemostasis disorders in severe leptospirosis. *Journal of Infectology*. 2021; 13 (3): 70–81. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-70-81.
- Никитина М.А., Гранитов В.М., Танашикин С.Ф., Волчкова Е.В., Немлюстова Е.А. Проблемы диагностики завозного случая лептоспироза (анализ клинического наблюдения). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (1): 36–41.
- Nikulina M.A., Granitov V.M., Tanashkin S.F., Volchkova E.V., Nemilostova E.A. Problems in diagnosing an imported case of leptospirosis (analysis of clinical observation). *Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 22 (1): 36–41.
- Киселева Е.Ю., Бренева Н.В., Лемешевская М.В., Бурданова Т.М. Завозной случай лептоспироза с летальным исходом из Вьетнама в Иркутскую область. *Инфекционные болезни*. 2014; 12 (3): 95–99.
- Kiseleva E. Yu., Breneva N.V., Lemeshevskaya M.V., Burdanova T.M. An imported case of leptospirosis with a fatal outcome from Vietnam to the Irkutsk region. *Infectious Diseases*. 2014; 12 (3): 95–99.
- Шарошкин М.Б., Бренева Н.В., Лемешевская М.В. и др. Клинико-эпидемиологический анализ случаев лептоспироза в Иркутской области в 2011–2015 гг. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (1): 73–79.
- Sharoshkin M.B., Breneva N.V., Lemeshevskaya M.V. and others. Clinical and epidemiological analysis of cases of leptospirosis in the Irkutsk region in 2011–2015. *Infectious diseases*. 2016; 14 (1): 73–79.
- Zida S., Kania D., Sotto A., et al. Leptospirosis as Cause of Febrile Icteric Illness, Burkina Faso. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (8): 1569–1572. DOI: 10.3201/eid2408.170436.
- Nabity S.A., Araujo G.C., Hagan J.E., et al. Anicteric Leptospirosis-Associated Meningitis in a Tropical Urban Environment. *Braz. J. Infectious Diseases*. 2020; 26 (9): 2190–2192. DOI: 10.3201/eid2609.191001.
- Попов С.Ф., Иоанниди Е.А., Александров О.В. Современные подходы к диагностике и лечению больных лептоспирозом. *Лекарственный вестник*. 2020; 2 (78): 31–34.
- Popov S.F., Ioannidi E.A., Aleksandrov O.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of patients with leptospirosis. *Medicinal Bulletin*. 2020; 2 (78): 31–34.

Статья поступила / Received 11.07.23
Получена после рецензирования / Revised 18.07.23
Принята в печать / Accepted 08.09.23

About authors

Starostina Valeria I., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

Gilmanov Alexander Zh., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Laboratory Diagnostics, Institute of Additional Professional Education. E-mail: alex_gilm@mail.ru. WoS Researcher ID: F-6841–2017. Scopus Author ID: 6602767569. Author ID RSC: 687272

Latypova Gulnara R., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases. E-mail: gulnara-l-s@yandex.ru

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Starostina Valeria I. E-mail: v.i.starostina@yandex.ru

For citation: Starostina V.I., Gilmanov A. Zh., Latypova G.R. Hemorrhagic fever with renal syndrome and leptospirosis: Differential diagnosis. *Medical alphabet*. 2023; (23): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-46-52>



Влияние инфекционных заболеваний на обнаружение антител к бледной трепонеме

В. С. Кузнецова¹, Н. Н. Киселева¹, Д. А. Вошинкина¹, В. П. Мудров^{1,2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

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

РЕЗЮМЕ

Проблема распространения сифилиса приобретает актуальность в связи с быстрым ростом числа первично выявляемых случаев заболевания. При анализе и интерпретации полученных лабораторных данных всегда существует вероятность получения противоречивых результатов как ложноположительных, так и ложноотрицательных, не совпадающих с клинической картиной пациента. Поскольку на практике ложноположительные результаты серологических тестов на сифилис выявляются чаще, чем ложноотрицательные, особое значение придается выявлению и изучению причин их возникновения. На аналитическом этапе причиной может служить перекрестная реактивность тест-системы с различными «частицами» в анализируемых образцах ввиду особенностей ее конструирования и антигенного состава. Для данной работы использованы наборы реагентов Abbott GmbH, Mindray (метод ИХЛА), а также реагенты производства «Вектор-Бест» (метод ИФА и реакция преципитации). При проведении исследования обнаружено, что одной из возможных «частиц», приводящих к кросс-реактивности, могут быть антитела класса G к цитомегаловирусу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сифилис, кросс-реактивность, CMV Ig G.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of infectious diseases on detection of antibodies to *treponema pallidum*

V. S. Kuznetsova¹, N. N. Kiseleva¹, D. A. Voshchinkina¹, V. P. Mudrov^{1,2}

¹Diagnostic Clinical Centre No. 1, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The problem of the spread of syphilis is becoming acute due to the rapid increase in the number of initially detected cases of the disease. When analyzing and interpreting the obtained laboratory data, there is always the possibility of obtaining contradictory results, both false positive and false negative, which do not coincide with the clinical picture of the patient. Since in practice false positive results of serological tests for syphilis are detected more often than false negative ones, special importance is attached to the identification and study of the causes of their occurrence. At the analysis stage, the cause may be the cross-reactivity of the test system with various 'particles' in the analyzed samples, due to the peculiarities of its design and antigenic composition. For this work, sets of reagents Abbott GmbH (CMIA), Mindray (CLIA), as well as reagents produced by Vector-Best (ELISA) were used. During the study, it was found that one of the possible 'particles' leading to cross-reactivity of test systems may be IgG antibodies to cytomegalovirus.

KEYWORDS: syphilis, cross-reactivity, CMV Ig G.

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

Введение

Сифилис – инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*, *T. pallidum*), передающееся преимущественно половым путем, характеризующееся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата и отличающееся стадийным, рецидивирующим, прогрессирующим течением. В связи с повсеместным распространением и тяжелыми последствиями, которые вызывает эта инфекция, а также участвовавшими случаями скрытого течения данного заболевания возрастает актуальность изучения и выявления сифилиса в рамках всеобщего скрининга населения.

Стратегия по увеличению охвата скрининга населения отражена в концепции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Глобальная стратегия сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым

половым путем, на 2022–2030 годы». На основе данного документа во всех странах – участниках ВОЗ, разрабатываются стратегии по снижению распространения заболеваемости сифилисом. В планах ВОЗ к 2030 году увеличить охват скрининга до 90% населения планеты и выйти на показатели регистрации числа новых случаев 0,71 млн человек [1].

В соответствии с ежегодным государственным докладом о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Москве в 2022 году зарегистрировано повышение заболеваемости сифилисом в 1,9 раза по сравнению с 2021-м. Всего в 2022 году зарегистрировано в Москве 10450 случаев заболевания данной инфекцией, показатель заболеваемости составил 82,50 на 100 тыс. человек (в 2021 году – 42,98 на 100 тыс.). Показатель заболеваемости сифилисом в Москве в 2022 году в 4,70 раза выше, чем в Российской Федерации (17,54 на 100 тыс. человек) (рис. 1) [2].

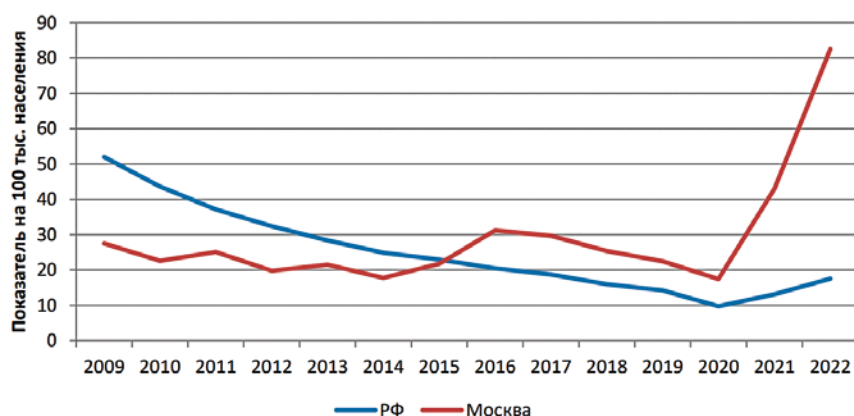


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости сифилисом населения Москвы по сравнению с Российской Федерацией в 2009–2022 годах.

Для лабораторной диагностики сифилиса применяются прямые и непрямые методы. Прямые методы диагностики выявляют самого возбудителя или его генетический материал, что является абсолютным доказательством наличия заболевания.

Прямые методы используются для диагностики ранних форм заболевания (первичный и вторичный сифилис) с клиническими проявлениями (эрозивно-язвенные элементы), для подтверждения врожденного сифилиса (ткань пуповины, плаценты, органы плода, отделяемое слизистой оболочки носа, содержимое пузырей, отделяемое с поверхности папул).

Непрямые методы диагностики сифилиса – это тесты, выявляющие антитела к возбудителю сифилиса в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, также используется термин «серологические лабораторные исследования» [3–6].

В настоящее время хорошо известно, что *T. pallidum* имеет сложный антигенный состав, наибольшую иммуногенность имеют четыре липопротеида наружной мембраны (Trp47, Trp17, Trp15, TrpA). В наборах реагентов в качестве антигена применяются рекомбинантные (в большинстве случаев) или синтетические пептиды.

Основными серологическими методами определения антител к бледной трепонеме являются нетрепонемные (НТТ) и трепонемные (ТТ) тесты.

В НТТ применяется антиген нетрепонемного происхождения (кардиолипн-холестерол-лецитиновый комплекс). Они выявляют антитела к липидам клеточной стенки *T. pallidum*.

В ТТ применяется антиген трепонемного происхождения. Основные ТТ, рекомендуемые к применению в России: ИФА – иммуноферментный анализ, ИХЛ – реакция иммунохемилюминесценции, РПГА – реакция пассивной гемагглютинации, РИФ – реакция иммунофлуоресценции, ИБ – иммуноблоттинг, ПБТ – простые быстрые тесты у постели больного, РИБТ, или РИТ, – реакция иммобилизации бледных трепонем.

Несмотря на многообразие высокочувствительных и высокоспецифичных тест-систем, в настоящее время не создано методов со 100%-ной чувствительностью и специфичностью. Существует вероятность получения ложноположительных результатов (ЛПР) при отсутствии данных анамнеза по данной инфекции [7–9]. Появление ЛПР может быть связано со многими факторами – низкой специфичностью серологических тестов, перекрестными реакциями, возникающими при других бактериальных и вирусных инфекциях, когда наблюдается поликлональная активация Т- и В-лимфоцитов и возникновением гипергаммаглобулинемии.

Антитела к *T. pallidum* часто перекрестно реагируют с другими патогенами, такими как *Helicobacter pylori*, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, ВИЧ и вирусами герпеса. Перекрестные реакции в серологических тестах связаны с типом антигенов, используемых в тесте. Так, при заражении *Borrelia burgdorferi* у пациентов с подозрением на инфекцию ранний иммунный ответ против

белка флагеллина (р41) и белка OspC (р23–25) сопровождается повышением уровня IgM. В своей работе Ма и соавт. (1992) описали, что у больных сифилисом отмечен высокий процент положительных результатов IgM на антиген р41 (75%) [10].

Описаны два вида ЛПР – острые (ОЛПР) и хронические (ХЛПР). ОЛПР могут наблюдаться при беременности, после вакцинации, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при многих инфекционных заболеваниях, при дерматозах. Среди причин ХЛПР отмечают аутоиммунные заболевания, системные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания, хроническую патологию печени и желчевыводящих путей, сердечно-сосудистую и эндокринную патологию, хронические заболевания легких, инъекционное потребление наркотиков, пожилой возраст и другие. ХЛПР могут являться преclinical проявлениями тяжелых заболеваний [11].

Отмечается, что спонтанная негитивация ОЛПР происходит в течение 6 месяцев наблюдения, ХЛПР сохраняются длительное время, иногда пожизненно.

ЛПР могут выявляться любыми серологическими тестами на сифилис. Для ЛПР более характерны регистрация низких титров НТТ ($\leq 1 : 4$), отрицательные или слабopоложительные результаты ТТ, колебания значений тестов при их повторении в одной лаборатории, спонтанное (без антибиотикотерапии) снижение титров или негитивация серореакций, отсутствие клинико-анамнестических показателей [12].

Для исключения аналитической ошибки проводятся исследования проб с использованием различных наборов реагентов.

Так, в работе китайских авторов (K. D. Wang *et al.*, 2016), проведенной для определения оптимальной процедуры скрининга на сифилис, было установлено, что показатели чувствительности и специфичности ИХЛ составили 100 и 99,8%. Уровень ЛПР методом ИХЛ составил 0,22%. В выводах авторы предложили использовать ИХЛ-метод в качестве скринингового теста на сифилис,

а тесты агглютинации искусственных частиц на антитела к *T. pallidum* (ТРПА) и быстрых плазменных реагинов (РПР) – для подтверждения результатов и их мониторинга [13].

Несовпадение результатов серологических реакций может наблюдаться ввиду разной аналитической чувствительности тестов, разной природы и состава входящих в них антигенов и соответственно определяемых антител. При одновременной постановке результаты исследований в разных реакциях могут не совпадать.

Цель работы: выявление потенциальной кросс-реактивности наборов реагентов на антитела к бледной трепонеме и антител класса G к цитомегаловирусу (CMV G).

Материалы и методы

Проведен скрининговый тест на определение суммарных антител к бледной трепонеме в период с 01.01.2023 по 29.05.2023. Для дальнейшего исследования были отобраны пробы, у которых из одного биоматериала наблюдались противоположные результаты, выполненные различными методами. Выборка составила 0,08 % из общего числа обследованных (100 из 123 606) или 3,98 % от количества положительных образцов (100 из 2512). Средний возраст пациентов составил 54,58 года (доверительный интервал [ДИ]: 51,83–57,33).

Во всех пробах было выполнено определение антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу иммунодефицита человека (HIV), антител к вирусу гепатита С (HCV), антител класса G к *H. pylori*.

Проведен анализ проб пациентов на CMV G, в которых выявлено несоответствие результатов исследований суммарных антител к бледной трепонеме, полученных с использованием разных наборов реагентов. Анализ проводился на приборах Alinity i (Abbott GmbH), Architect i2000sr (Abbott GmbH), Mindray CL6000i (Mindray) (метод ИХЛА), а также Tecan infinite F50 (Tecan Austria GmbH), Dynex Charoite (Dynex Technologies) (реагенты производства «Вектор-Бест») (метод ИФА) и набором реагентов «Антикардиолипин-

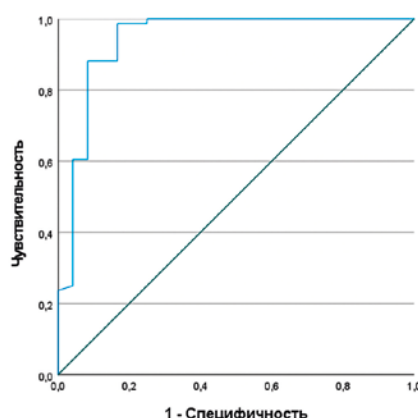


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа для анализаторов Abbott.

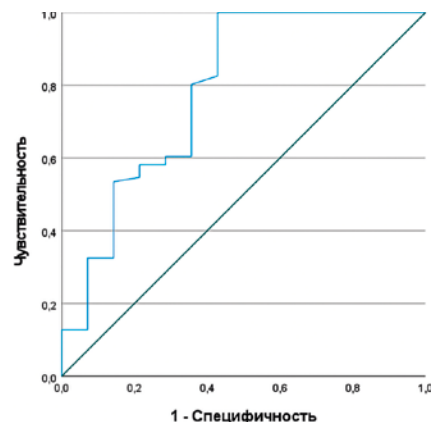


Рисунок 3. Результаты ROC-анализа для анализаторов Mindray.

РПР-БЕСТ» (далее РПР) (производства «Вектор-Бест») (реакция преципитации).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics (IBM, США), версия 27.0. При отсутствии нормального распределения данных использовали непараметрические критерии, в качестве критерия достоверности – статистический критерий Манна – Уитни для двух несвязанных групп и Краскелла – Уоллеса – для трех и более несвязанных групп. При анализе взаимосвязей внутри пары количественных или порядковых качественных признаков выполняли корреляционный анализ по методу Спирмана. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Методом ROC-анализа определялась возможность кросс-реактивности теста при одновременном определении антител к различным инфекционным агентам.

Результаты и обсуждение

В соответствии с рекомендациями Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) за реактивным трепонемным скрининговым анализом (первичный скрининговый тест) следует второй – другой трепонемный анализ, который используется в качестве подтверждающего теста; эта процедура не сопровождается количественным нетрепонемным анализом [14].

В нашем случае в качестве первичного скринингового теста использовался метод ИХЛ. Получены первично положительные результаты. В качестве второго теста использовался набор реагентов, основанный на методе ИФА. Для всех отобранных проб получены отрицательные результаты.

Также было проведено дополнительное обследование проб аналогичным методом (ИХЛ) с использованием наборов реагентов другого производителя, и в 26 % было обнаружено несоответствие результатов. Из 100 проб 82 и 92 – первично положительные (Abbott и Mindray соответственно).

При определении вируса гепатита В (HBsAg), вируса иммунодефицита человека (HIV) были получены отрицательные результаты. При определении антител к вирусу гепатита С (HCV) – 98 % отрицательных результатов.

В ходе постановки были обнаружены антитела класса G к *H. pylori* у отдельных пациентов (62 %), но исследование не выявило достоверной корреляции ни с диагнозом пациентов, ни с другими исследуемыми биомаркерами.

При выполнении исследования на CMV G в 93 случае из 100 (93 %) получены положительные результаты. Медиана результата CMV G = 184,53 Ед/мл (ДИ: 169,12–199,93 Ед/мл; при норме < 6 Ед/мл).

Можно предположить, что высокий уровень антител к CMV снижает диагностическую специфичность наборов реагентов, использующих метод ИХЛ. Площадь, ограниченная ROC-кривой, составила для Abbott – 0,941 (0,873–1,000) (рис. 2), для Mindray – 0,785 (0,631–0,939) (рис. 3).

В исследованных пробах выявлена возможная ЛПР на антитела к бледной трепонеме, причиной которой могла явиться перекрестная реакция с CMV G при использовании наборов реагентов, основанных на методе ИХЛ.

Заключение

Лабораторная диагностика сифилиса остается преимущественно серологической. Для лабораторной диагностики сифилиса доступно несколько методов, но их полезность ограничена природой заболевания и присущими методам ограничениями. Исследования показали, что до 3% доноров с антителами к острой фазе сифилиса имеют отрицательный результат в НТТ. Это свидетельствует о том, что НТТ не идеальны для скрининга доноров крови. [15] Другие работы показали, что НТТ не нужен для диагностики сифилиса, но может быть рекомендован для определения серологической активности и эффекта лечения сифилиса [16].

Высокая чувствительность наборов реагентов, основанных на методе ИХЛ, а также автоматизация процесса и скорость выполнения позволяют использовать их в качестве скринингового теста. При получении первично положительных результатов требуется проведение дальнейших подтверждающих тестов для исключения ЛПР у пациентов другими методами диагностики. Использование алгоритма в серологической диагностике сифилиса, в котором для скрининга используются ТТ, а затем положительные результаты подтверждаются другим ТТ, может повысить диагностические возможности [17].

Серологические тесты, используемые в диагностике сифилиса, могут давать ЛПР у пациентов с активными вирусными инфекциями, что может быть связано с перекрестно реагирующими антителами, появляющимися при поликлональных реакциях активации Т-, В-лимфоцитов, активированных вирусными суперантигенами.

Следует учитывать, что важным аспектом в диагностике сифилиса является использование специфических трепонемных антигенов. Это может свести к минимуму перекрестную реактивность, особенно у пациентов с активной вирусной инфекцией.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что проблемы в серологической диагностике сифилиса существуют. Это обусловлено многообразием применяемых тестов, различиями в их аналитической и клинической чувствительности и специфичности, комплексностью диагностики и другими причинами.

Сведения об авторах

Кузнецова Вероника Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: verkuzne@yandex.ru. ORCID: 0009-0005-2872-4101
Киселева Надежда Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kisenadn.dkc1@gmail.com. ORCID: 0009-0003-1386-8378
Вощинкина Диана Александровна, зав. клинико-диагностической лабораторией¹. E-mail: 0212.kdl@gmail.com. ORCID: 0009-0003-1967-9973
Мудров Валерий Павлович, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики¹, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии². E-mail: vpmudrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1129-8335

¹ГБУЗ г. Москвы «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения Москвы»

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

Автор для переписки: Кузнецова Вероника Сергеевна. E-mail: verkuzne@yandex.ru

Для цитирования: Кузнецова В.С., Киселева Н.Н., Вощинкина Д.А., Мудров В.П. Влияние инфекционных заболеваний на обнаружение антител к бледной трепонеме. Медицинский алфавит. 2023; (23): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-53-56>

Список литературы / References

1. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2022 году. Часть вторая. https://77.rosotrebznadzor.ru/images/part_2.pdf
3. State report on the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the city of Moscow in 2022. Part two. https://77.rosotrebznadzor.ru/images/part_2.pdf
4. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение II). Вестник дерматологии и венерологии. 2015. Т. 91. № 2. С. 11–22. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-11-22>
5. Krasnoselskikh T. V., Sokolovskiy E. V. Current standards for diagnosis of syphilis: Comparing the Russian and foreign guidelines (part II) Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. Vol. 91. No. 2. P. 11–22. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-11-22>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015; MMWR Recomm Rep 2015; 64 (No. RR-3): 1–138.
7. Janier M., Hegyi V., Dupin N. et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28 (12): 1581–1593. <https://doi.org/10.1111/jdv.12734>
8. Ballard R., Hook E. W. III. Syphilis. In: Nemo M., Ballard R., Ison C., Lewis D., Ndowa F., Peeling R., eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013: 107–129.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных сифилисом. М., 2015. 44 с. http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-pоловым-путем
10. Federal guidelines for the management of patients with syphilis. Moscow, 2015. 44 http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/infektsii-peredavaemye-pоловым-путем
11. Приказ от 21 декабря 2016 года № 1023 «О совершенствовании мероприятий по раннему выявлению сифилиса у населения города Москвы». Order dated December 21, 2016 No. 1023 'On improving measures for the early detection of syphilis among the population of the city of Moscow'.
12. Обрядина А.П., Чепурченко Н.В. Ложноположительные результаты серологических исследований на сифилис https://npods.ru/data/pages/science/files/zhurnal_Rzh18_na_sayt.pdf
13. Obryadina A. P., Chepurchenko N. V. False-positive syphilis serology results. https://npods.ru/data/pages/science/files/zhurnal_Rzh18_na_sayt.pdf
14. Ma B., Christen B., Leung D., Vigo-Pelfrey C. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Western immunoblot: Reactivity of various significant antibodies against Borrelia burgdorferi. J. Clin. Microbiol. 1992; 30: 370–376. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.2.370-376.1992>
15. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., Деловой экспресс, 2012; 34–68
16. Clinical guidelines for the management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. M., Business Express, 2012; 34–68.
17. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. М.: Медицина, 2004. 363 с.
18. Dmitriyev G. A., Frigo N. V. Syphilis: Differential clinical laboratory diagnosis. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2004. 363.
19. Wang K. D., Xu D. J., Su J. R. Preferable procedure for the screening of syphilis in clinical laboratories in China. Infect Dis (Lond). 2016; 48 (1): 26–31. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1044465>
20. French P., Gomberg M., Janier M., Schmidt B., van Voorst Vader P., Young H. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. Int J STD AIDS. 2009; vol. 20 (pg. 300–9) <https://doi.org/10.1258/ijisa.2008.008510>
21. Attie A., de Almeida-Neto C., Wilkin S. S. et al. /Detection and analysis of blood donors sero-positive for syphilis. Transfus Med. 2021 Apr; 31 (2): 121–128. <https://doi.org/10.1111/tme.12761>
22. Wojciechowska-Kosko I., Kwiatkowski P., Sienkiewicz M. et al. Cross-Reactive Results in Serological Tests for Borreliosis in Patients with Active Viral Infections Pathogens. 2022 Feb; 11 (2): 203. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020203>
23. Sonmez T., Demir T., Uzunmehmetoglu H., Maden S., Kilic. Serological Diagnosis of Syphilis: Preliminary Study Searching for an Algorithm in Turkey. Acta Dermatovenereol Croat. 2018 Jun; 26 (2): 146–152. PMID: 29989871.

Статья поступила / Received 21.08.23
Получена после рецензирования / Revised 30.08.23
Принята в печать / Accepted 06.09.23

About authors

Kuznetsova Veronika S., physician at clinical laboratory diagnostics¹. E-mail: verkuzne@yandex.ru. ORCID: 0009-0005-2872-4101
Kiseleva Nadezhda N., physician at clinical laboratory diagnostics¹. E-mail: kisenadn.dkc1@gmail.com. ORCID: 0009-0003-1386-8378
Voshchinkina Diana A., head of clinical diagnostic laboratory¹. E-mail: 0212.kdl@gmail.com. ORCID: 0009-0003-1967-9973
Mudrov Valery P., PhD Med, physician at clinical laboratory diagnostics¹, assistant at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of laboratory immunology². E-mail: vpmudrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1129-8335

¹Diagnostic Clinical Centre No. 1, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Veronika S. E-mail: verkuzne@yandex.ru

For citation: Kuznetsova V. S., Kiseleva N. N., Voshchinkina D. A., Mudrov V. P. Influence of infectious diseases on detection of antibodies to treponema pallidum. Medical alphabet. 2023; (23): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-53-56>



Роль сывороточных маркеров в диагностике обострения саркоидоза

Ю. Ю. Гармаш^{1,2}, Л. Н. Новикова¹, А. М. Рыжов¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

²Кафедра фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

С целью улучшения диагностики обострения и активности саркоидоза у пациентов, получающих комплексное лечение, в том числе кортикостероидами, обследовано 303 пациента с саркоидозом органов дыхания при первичном обращении (до лечения) и через каждые 2 месяца лечения в течение 2 лет. 1-я группа – 193 пациента без обострения саркоидоза; 2-я группа – 51 пациент с обострением саркоидоза, не принимавший кортикостероиды (ГКС); 3-я группа – 59 пациентов с обострением саркоидоза, длительно принимающие ГКС. Проводили клинические и биохимические исследования крови, компьютерную томографию органов дыхания, спирографию, эхокардиографию, электрокардиографию в покое. Изучены изменения следующих сывороточных маркеров: свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по разработанной формуле (патент): $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (норма $КК = 1,2-2,4$), определяли маркеры нарушений липидного обмена, для оценки активности эндогенного воспаления рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по ранее разработанной формуле (патент): $ПАЛ = ОХС/ЛПНП_{хс} + ТГЛ$. У 100 % пациентов с саркоидозом до лечения наблюдались признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления, активного гранулематозного процесса, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндеаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31 %, а специфичность – 48 %. Коэффициент корреляции (КК) имел чувствительность 85,0 %; специфичность – 78,8 %; диагностическую эффективность – 80,0 % и более высокую клиническую ценность, чем АПФ, АДА, ПАЛ, СвР, Ук О. Таким образом, сывороточный фермент аденозиндеаминаза (АДА) должен входить в обязательный минимум лабораторных методов у больных саркоидозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркоидоз, окислительный стресс, гранулематозное воспаление, ангиотензинпревращающий фермент, кортикостероиды, аденозиндеаминаза, показатель активности липоидоза, свободные радикалы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of serum markers in diagnosis of exacerbations of sarcoidosis

Yu. Yu. Garmash^{1,2}, L. N. Novikova¹, A. M. Ryzhov¹

¹Moscow Research and Clinical Centre for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

In order to improve the diagnosis of exacerbation and activity of sarcoidosis in patients receiving complex treatment, including corticosteroids, 303 patients with respiratory sarcoidosis were examined at the initial visit (before treatment) and every 2 months of treatment for 2 years. Group 1–193 patients without exacerbation of sarcoidosis; group 2–51 patients with exacerbation of sarcoidosis, who did not take corticosteroids (GCS); group 3–59 patients with exacerbation of sarcoidosis, long-term taking corticosteroids. In order to improve the diagnosis of exacerbation and activity of sarcoidosis in patients receiving complex treatment, including glucocorticosteroids, 303 patients with respiratory sarcoidosis were examined at the initial visit (before treatment) and every 2 months of treatment for 2 years. Group 1–193 patients without exacerbation; group 2–51 patients with exacerbation who did not take corticosteroids (GCS); group 3–59 patients with exacerbation, long-term taking corticosteroids. Conducted clinical and biochemical blood tests, computed tomography of the respiratory organs, spirometry, echocardiography, electrocardiography at rest. Changes in the following serum markers were studied: free radicals (RwR), resistance to oxidative stress calculated by trolox equivalent (UcE), angiotensin-converting enzyme (ACE), adenosine deaminase (ADA), the correlation coefficient (CC) was calculated according to the developed formula (patent): $CC = ACE/ADA$ in arbitrary units ($CC_{norm} = 1.2-2.4$), markers of lipid metabolism disorders were determined, to assess the activity of endogenous inflammation, the indicator of lipoidosis activity (PAL) was calculated according to the previously developed formula (patent): $PAL = TC/LDL_{xc} + TGL$. Before treatment, 100 % of patients with sarcoidosis showed signs of moderate endogenous inflammation, an active granulomatous process, hypoxemia, and a decrease in the body's antioxidant defense. The sensitivity of the serum adenosine deaminase (ADA) enzyme in exacerbations of sarcoidosis was 31 %, and the specificity was 48 %. The correlation coefficient (CC) had a sensitivity of 85.0 %; specificity 78.8 %; diagnostic efficiency of 80.0 % and higher clinical value than ACE, ADA, PAL, SVR, UKO. Thus, the serum enzyme adenosine deaminase (ADA) should be included in the mandatory minimum of laboratory methods in patients with sarcoidosis.

KEYWORDS: sarcoidosis, oxidative stress, granulomatous inflammation, angiotensin-converting enzyme, corticosteroids, adenosine deaminase, indicator of lipoidosis activity, free radicals.

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

Саркоидоз – хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул в лимфатических узлах, легких, других органах с полиморфными клиническими проявлениями [1]. Течение заболевания вариабельное: от бессимптомного, быстро разрешающегося, до неблагоприятного прогрессирующего с развитием дыхательной и легочно-сердечной недостаточности и (или) тяжелыми внелегочными поражениями. Прогноз зависит от патогенетически связанной сопутствующей общепопуляционной патологии [2] – артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек, нарушения обмена углеводов, липидов, мочевой кислоты, которые к тому же могут усугубляться длительным приемом системных кортикостероидов (ГКС), иных препаратов.

Общепринятых диагностических тестов для саркоидоза не существует. В клинической практике диагноз основывается на наличии неказеозного гранулематозного воспаления в биоптате, характерной клинической и рентгенологической картине и дифференциальной диагностике значительного числа сходных по гистологической картине заболеваний. В то время как у некоторых пациентов с саркоидозом наблюдается спонтанная ремиссия, другие страдают длительным волнообразным активным процессом и постепенным ухудшением качества жизни [26]. Изучение новых методов прогнозирования и выявления обострения саркоидоза имеет практическое значение для улучшения прогноза и качества жизни больных саркоидозом.

Многочисленные исследования показывают значение сывороточных маркеров в диагностике, определении активности заболевания, прогнозирования исходов с преимуществами простого сбора образцов для анализа, минимальной инвазии, низкой стоимости, высокой чувствительности и специфичности [24, 31–33].

С точки зрения определения активности гранулематозного воспаления и прогнозирования обострения саркоидоза, значение представляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [3, 12, 13]. Чувствительность АПФ, как маркера активности саркоидоза, в различных научных публикациях составляет 41–100 %, а специфичность – 83–99 % [14–24]. Данный фермент в норме определяется в различных тканях организма (преимущественно в легких) и влияет на регуляцию артериального давления. Основные источники повышения выработки АПФ при саркоидозе – эпителиоидные и гигантские клетки эпителиоидно-клеточных гранул, формирующихся из тканевых макрофагов, следовательно, концентрация этого фермента может отражать тяжесть и распространенность гранулематозного поражения [6–8]. У преобладающего числа пациентов активность АПФ существенно снижается при приеме 15 мг и более преднизолона в сутки и коррелирует с улучшением клинической и рентгенологической картины заболевания [11].

Гипоксия – не менее значимый фактор, влияющий на изменение внеклеточной концентрации пуриновых нуклеотидов. При гипоксии установлено повышение концентрации внеклеточного аденозина. При острой гипоксии повышение внеклеточной концентрации аденозина является защитным событием, ограничивающим воспалительный процесс. Длительное увеличение концентрации внеклеточного аденозина усугубляет

течение воспалительного процесса [27]. Затяжное повышение уровня аденозина способствует прогрессированию легочного воспаления за счет усиления продукции Th1-цитокинов и активации эффекторных клеток, таких как тучные клетки, макрофаги и фибробласты, и наблюдаются изменения в уровнях экспрессии ферментов метаболизма аденозина: аденозиндеаминазы (АДА), транспортных белков [30]. Однако как маркер саркоидоза АДА не используется из-за низкой чувствительности и специфичности.

Для диагностики обострения саркоидоза из уровня техники также известно использование сывороточных маркеров воспаления, таких как показатель активности липидоза (ПАЛ), свободных радикалов (СвР) и устойчивости к окислительному стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО) до лечения и при обострении [31, 34, 35].

На фоне лечения у пациентов саркоидозом снижается активность неспецифических и специфических сывороточных маркеров воспаления, часто затруднительно оценить персистирующее воспаление и обострение основного заболевания на поддерживающих дозах ГКС, установить активность саркоидоза и своевременно корректировать патогенетическое лечение.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности своевременной диагностики обострения саркоидоза, особенно у больных, получающих лечение ГКС.

Цель исследования: улучшение диагностики обострения и активности саркоидоза у пациентов, получающих комплексное лечение, в том числе кортикостероидами.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование на базе клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» включили 303 пациента. Критерии отбора: отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и приема ингибиторов АПФ (ИАПФ). Ингибиторы АПФ могут влиять на сывороточную концентрацию АПФ, при приеме препаратов этой группы сывороточная концентрация АПФ не дает достоверной информации о течении саркоидоза и не может служить маркером [25].

Общая характеристика обследованных больных

В ходе работы с 2020 по 2023 год нами было обследовано 303 пациента с саркоидозом органов дыхания до лечения и в динамике лечения, все пациенты не принимали ИАПФ.

Пациенты были разделены на три группы. 1 группа – 193 пациента без обострения; 2 группа – 51 пациент с обострением, не принимавший ГКС; 3 группа – 59 пациентов с обострением, длительно принимающих ГКС (характеристика групп показана в табл. 1, 2, 3).

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту и полу: средний возраст – 40,5 года (59 %), преобладали курящие мужчины (52 %). Однако индекс курения самый низкий (15,6 пачка/лет) был в 1-й группе и самый высокий (23,5 пачка/лет) – во 2-й группе. Масса-ростовой показатель в пределах нормы оказался у пациентов 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты с избыточной массой тела (54 %). В 3-й группе у 10 пациентов (16,9 %) отмечалась гипергликемия натощак.

Методы исследования

Всех пациентов обследовали при первичном обращении (до лечения) и через каждые 2 месяца лечения в течение 2 лет. Обследование включало оценку анамнеза и жалоб, объективное исследование статуса (включая оценку симптомов дыхательной и [или] сердечной недостаточности), клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию (ЭКГ), спирографию, эхокардиографию (Эхо-КГ), рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки. ЭКГ-исследование выполняли на 12-канальном электрокардиографе «Кардивит АТ101» (Schiller, Швейцария). Эхо-КГ выполняли трансторакально на ультразвуковом сканере (Toshiba, Япония) кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц (из парастернального, апикального и субкостального доступов по длинной и короткой осям, в положении пациента лежа на левом боку). Измерения осуществляли по методу Penn convention (Х. Фейгенбаум, 1999); определяли размеры камер сердца, среднее давление в легочной артерии (ЛА) (по отношению времени выброса в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса: АТ/ЕТ), гемодинамические параметры, систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по методу дисков, диастолическую функцию миокарда ЛЖ – по параметрам трансмитрального диастолического потока. Спирографию выполняли на спирографе SPIRO USB (Microsoft, Германия), фактические значения показателей сопоставляли с должными величинами (д. в.); проводили оценку показателей *жизненной емкости легких* (ЖЕЛ), вентиляционной способности легких и проходимости периферических воздушных путей, обратимости компонента бронхиальной обструкции с применением лекарственных пробы с бронхолитиком.

Лабораторные методы исследования, кроме общеклинических, включали определение в сыворотке крови пациентов активность АПФ (АПФ в норме: 20–70 АСЕ) и активность АДА (АДА в норме: 0–18 Ед/л) кинетическим энзиматическим отслеживанием снижения абсорбции при 340 нм в течение 10 минут.

Для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляли по разработанной формуле расчета коэффициента корреляции (КК), который представляет собой отношение показателей сывороточных маркеров: АПФ к показателю АДА [36]. Затем рассчитывали КК по формуле $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (в норме $КК = 1,2–2,4$). При $КК 0,35–1,10$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение ГКС. При $КК 2,50–4,30$ диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС. Рассчитанный КК не имеет ограничений, позволяет выявить обострение у пациентов саркоидозом при лечении ГКС, а также отражает степень активности саркоидоза, обладает высокой чувствительностью и специфичностью [36].

Маркеры липидного обмена: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВПхс), липопротеиды низкой плотности (ЛПНПхс), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности – $ЛПНПхс / ЛПВПхс$ исследовали при помощи системы Cholestech L*D*X* с применением кассет одноразового применения.

Таблица 1
Характеристика пациентов с саркоидозом без обострения (1-я группа, n = 193)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	47,3 (31,0–61,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	124 (65%) / 69 (35%)
Курящие / некурящие, n (%)	99 (51%) / 94 (49%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	15,6 (6,5–29,8), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	24,9 (20,7–28,5), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	4,8 (4,1–5,9), модифицированный фактор риска

Таблица 2
Характеристика пациентов с саркоидозом без ГКС при обострении (2-я группа n = 51)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	39,5 (27,0–54,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	34 (66,7) / 17 (33,3%)
Курящие / некурящие, n (%)	31 (61) / 20 (39%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	23,5 (19,7–26,2), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	29,2 (20,7–35,5), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 (4,3–5,5), модифицированный фактор риска

Таблица 3
Характеристика пациентов с саркоидозом с обострением на фоне ГКС (3-я группа n = 59)

Характеристики	М (95% ДИ)
Возраст, лет	34,7 (19,0–58,0), немодифицированный фактор риска
Мужчины / женщины, n (%)	31 (52,5%) / 28 (47,4%)
Курящие / некурящие, n (%)	30 (51%) / 29 (49%), модифицированный фактор риска
Индекс курения, пачка/лет	22,1 (13,7–30,1), модифицированный фактор риска
Масса / рост, показатель, кг/кв. м	29,1 (25,4–35,2), модифицированный фактор риска
Глюкоза крови, ммоль/л	5,8 (4,7–6,6), модифицированный фактор риска

Для оценки активности эндогенного воспаления у пациентов с саркоидозом рассчитывали показатель активности липоидоза (ПАЛ) по ранее разработанной формуле $ПАЛ = ОХС/ЛПНПХС + ТГЛ$ в условных единицах (у.е.) [35]. Значения ПАЛ 1,14–1,44 у.е. расценивали как признак отсутствия эндогенного воспаления. При значениях, соответствующих интервалам 1,45–1,80 или 0,76–1,12 у.е., диагностировали умеренно выраженное эндогенное воспаление. Значения ПАЛ в диапазонах 1,82–1,98 или 0,62–0,75 у.е. соответствовали значительно выраженному эндогенному воспалению [31, 35].

Наличие окислительного стресса определяли с помощью теста FORT (Free Oxygen Radicals Testing) по обнаружению активных форм кислорода (свободные радикалы, СвР), основанному на способности ионов переходных металлов катализировать образование свободных радикалов

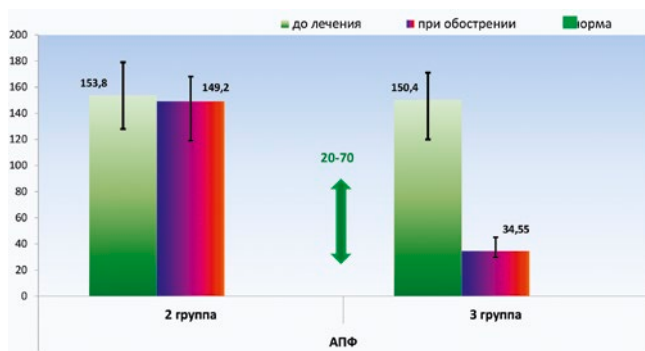


Рисунок 1. Показатель «ангиотензинпревращающий фермент» (АПФ) в группах с обострением саркоидоза (группы 2 и 3).

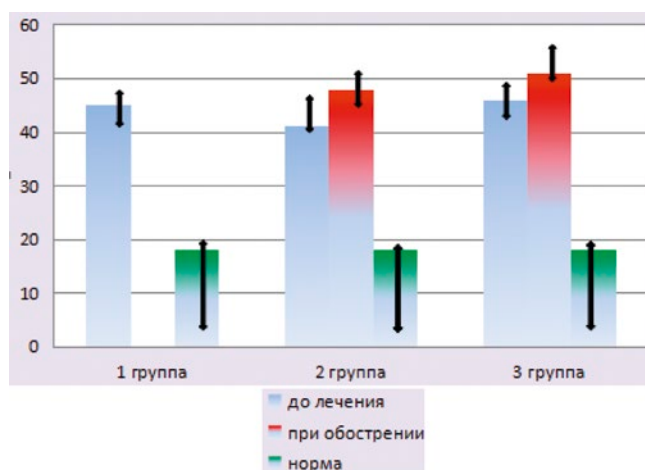


Рисунок 2. Изменения показателя аденозиндеамины (АДА) в анализируемых группах.

в присутствии гидроперекисей. Оценку общей антиоксидативной активности и устойчивости к окислительному стрессу (УкО) проводили с помощью теста Ford, основанного на использовании предварительно образованных радикалов и снижении адсорбции – пропорциональна концентрации антиоксидантов в крови. С-реактивный белок (СРБ) определяли на автоматическом анализаторе Alere Afinion AS 100 иммунохимическим методом.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием статистической программы SPSS Statistic 19. Корреляционный анализ параметрических показателей проведен с помощью коэффициента корреляции Пирсона, анализ непараметрических данных – коэффициента Спирмена, оценка значимости межгрупповых различий – критерия Манна – Уитни, оценка достоверности изменения показателей на фоне лечения – критерия Вилкоксона.

Результаты

В 1-й группе до лечения показатель АПФ был статистически значимо выше по сравнению с нормой: $M1 = 165,1$ (95 % ДИ: 130,4–193,5), $p < 0,001$. По выздоровлении показатель АПФ в 1-й группе снижался до нормальных величин, достоверно отличался от исходных значений: $M1 = 45,3$ (95 % ДИ: 21,2–64,7), $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем.

Во 2-й и 3-й группах до лечения показатель АПФ был статистически значимо выше по сравнению с нормой: $M2 = 153,8$ (95 % ДИ: 128,1–179,6), $p < 0,001$; $M3 = 150,4$ (95 %

ДИ: 120,7–171,5), $p < 0,001$. Изменения показателя АПФ при обострении показаны на рисунке 1. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ вновь был значительно повышен, достоверно не отличался от исходных значений до лечения $M2 = 149,16$ (95 % ДИ: 119,8–168,3), $p = 0,150$. При обострении у пациентов 3-й группы показатель АПФ был в пределах нормы: $M3 = 34,55$ (95 % ДИ: 29,7–45,1) и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2-й группы.

Таким образом, по нашим данным, при лечении ГКС активность АПФ снижается и остается в пределах нормы весь период проведения системной ГКС.

В ходе работы мы также изучали изменения такого сыровоточного маркера как аденозиндеаминаза (АДА), поскольку она имеет наиболее сильные непрямые связи с гипоксией: $-0,897$, $p < 0,001$. У пациентов 1-й группы до лечения, 2-й и 3-й групп как до лечения, так и при обострении имелись признаки гипоксемии: снижалось парциальное напряжение кислорода крови (норма выше 80 %), что приводило к развитию гипоксии тканей. Парциальное напряжение кислорода (pO_2) в группах: $M1 = 77,1$ (95 % ДИ: 74,6–79,5), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; $M2 = 76,3$ (95 % ДИ: 73,7–79,1), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; $M3 = 74,9$ (95 % ДИ: 71,2–77,5), $p < 0,050$ по сравнению с нормой. У пациентов 1-й группы при выписке по выздоровлению pO_2 капиллярной крови был в пределах нормы: $M1 = 83,6$ (95 % ДИ: 80,2–86,5). При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп pO_2 капиллярной крови был достоверно ниже нормы: $M2 = 75,1$ (95 % ДИ: 73,8–77,7), $p < 0,005$ по сравнению с нормой; $M3 = 74,7$ (95 % ДИ: 72,2–76,9), $p < 0,050$ по сравнению с нормой. В ходе работы выявлено, что показатель АДА достоверно повышен по сравнению с нормой у пациентов активным саркоидозом.

Изменения показателя АДА в анализируемых группах показаны на рисунке 2. По нашим данным, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма: 0–18 Ед/л) у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп: $M1 = 45,72$ (95 % ДИ: 33,7–56,6), $p < 0,001$; $M2 = 41,34$ (95 % ДИ: 35,2–53,5), $p < 0,001$; $M3 = 46,11$ (95 % ДИ: 37,4–56,8), $p < 0,001$.

При выздоровлении в 1-й группе показатель АДА был в пределах нормы: $M1 = 13,75$ (95 % ДИ: 9,9–16,5). При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп показатель АДА повышался: $M2 = 48,25$ (95 % ДИ: 34,1–57,3), $p < 0,001$ по сравнению с нормой; $M3 = 51,67$ (95 % ДИ: 43,7–59,1), $p < 0,001$ по сравнению с нормой. Чувствительность показателя сыровоточного фермента аденозиндеамины при обострении саркоидоза составляла 31 %, а специфичность – 48 %.

Для повышения чувствительности и специфичности показателей при диагностике активности саркоидоза осуществляли расчет коэффициента корреляции (КК) по формуле $КК = АПФ/АДА$ в условных единицах (норма $КК = 1,2–2,4$) [36].

КК у пациентов 1-й группы до лечения составил 3,36 (95 % ДИ: 2,49–4,33) ед., после лечения – 1,58 (95 % ДИ: 1,31–1,92) ед., $p < 0,001$. КК у пациентов 2-й группы до лечения составил 3,29 (95 % ДИ: 2,47–4,31) ед., при обострении – 3,31 (95 % ДИ: 2,46–4,34) ед., $p = 0,116$. КК у пациентов 3-й группы до лечения составил 3,34 (95 % ДИ: 2,51–4,34) ед., при обострении – 0,67 (95 % ДИ: 0,35–0,98)

Таблица 4
Результаты исследования оксидативного стресса (СвР), антиоксидативной защиты (УкО), эндогенного воспаления (ПАЛ) и гранулематозного воспаления (АПФ)

Параметр		Группы наблюдения	До лечения		При обострении		Уровень достоверности различия значений 2-й и 3-й групп при обострении
			Средняя величина параметра и ее 95% ДИ		Средняя величина параметра и ее 95% ДИ		
Название	Норма		М	95% ДИ	М	95% ДИ	
СвР, ммоль/л H ₂ O ₂	1,22–2,26	1-я группа	3,92 [#]	(2,69–5,30)			p < 0,01
		2-я группа	3,67 [#]	(2,71–4,90)	4,19 [#]	(3,40–5,20)	
		3-я группа	3,49 [#]	(2,42–4,80)*	1,80	(1,30–2,36)*	
УкО, ммоль/л	1,07–1,53	1-я группа	0,72 [#]	(0,66–1,02)			p < 0,01
		2-я группа	0,77 [#]	(0,62–0,97)	0,74 [#]	(0,61–0,90)	
		3-я группа	0,76 [#]	(0,60–1,00)*	1,26	(1,05–1,48)*	
ПАЛ, ед.	1,14–1,44	1-я группа	0,89 [#]	(0,68–1,11)			p < 0,01
		2-я группа	1,02 [#]	(0,89–1,12)	0,77 [#]	(0,67–0,89)	
		3-я группа	0,88 [#]	(0,72–1,02)*	1,23	(1,14–1,31)*	
АПФ, ед. ACE	20–70	1-я группа	165,1 [#]	(130,40–193,50)			p < 0,01
		2-я группа	153,8 [#]	(128,10–179,60)	149,20 [#]	(119,80–168,30)	
		3-я группа	150,4 [#]	(120,70–171,50)*	34,55	(29,70–45,10)*	

Примечание: * – различия достоверны между показателями до лечения и при обострении внутри группы ($p < 0,01$); # – различия достоверны при сравнении с нормой ($p < 0,01$).

ед., $p < 0,001$. При этом КК показал высокую чувствительность и специфичность при диагностике обострения саркоидоза: чувствительность 85,0%; специфичность 78,8%; диагностическая эффективность составляла 80,0%.

В ходе нашего исследования выявлено, что до лечения у 100% пациентов с саркоидозом при активном гранулематозном процессе со значительным повышением АПФ в анализах крови определялись признаки умеренно выраженного эндогенного воспаления и сниженной антиоксидантной защиты организма.

Обобщенные результаты исследования приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, показатели оксидативного стресса (СвР), антиоксидантной защиты (УкО), эндогенного воспаления (ПАЛ) и гранулематозного воспаления (АПФ) у пациентов саркоидозом 1-й группы до лечения, 2-й группы до лечения и при обострении, а также 3-й группы до лечения достоверно отличались от нормы.

Так, в 1-й группе достоверно выше свободные радикалы (СвР): $M1 = 3,92$ (95% ДИ: 2,69–5,3), $p < 0,010$ по сравнению с нормой; достоверно снижена устойчивость к окислительному стрессу, рассчитанная по тролоксовому эквиваленту (УкО) $M1 = 0,72$ (95% ДИ: 0,66–1,02), $p < 0,050$ по сравнению с нормой; снижен показатель активности липоидоза (ПАЛ) $M1 = 0,89$ (95% ДИ: 0,68–1,11), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. При выписке по выздоровлении лабораторные показатели у пациентов 1-й группы были в пределах нормы: СвР $M1 = 1,75$ (95% ДИ: 1,29–2,30), УкО $M1 = 1,38$ (95% ДИ: 1,09–1,52), ПАЛ $M1 = 1,28$ (95% ДИ: 1,14–1,37).

У пациентов 2-й группы как до лечения достоверно повышены СвР $M2 = 3,67$ (95% ДИ: 2,71–4,90), $p < 0,010$ по сравнению с нормой, так и при обострении СвР $M2 = 4,19$ (95% ДИ: 3,40–5,20), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. Достоверно снижены УкО и ПАЛ как до лечения: УкО $M2 = 0,77$ (95% ДИ: 0,62–0,97), ПАЛ $M2 = 1,02$ (95% ДИ: 0,89–1,12), $p < 0,010$ по сравнению с нормой, так и при обострении: УкО $M2 = 0,74$ (95% ДИ: 0,61–0,90), ПАЛ $M2 = 0,77$ (95% ДИ: 0,67–0,89), $p < 0,010$ по сравнению с нормой.

У пациентов 3-й группы до лечения также достоверно повышен показатель СвР $M3 = 3,49$ (95% ДИ: 2,42–4,80); $p < 0,010$ по сравнению с нормой; снижены показатели УкО $M3 = 0,76$ (95% ДИ: 0,60–1,00); $p < 0,001$ по сравнению с нормой и ПАЛ $M3 = 0,88$ (95% ДИ: 0,72–1,02), $p < 0,010$ по сравнению с нормой. При обострении у пациентов 3-й группы, которые принимали ГКС, активность сывороточных маркеров воспаления определялась в пределах нормальных значений: СвР $M3 = 1,8$ (95% ДИ: 1,30–2,36), УкО: $M3 = 1,26$ (95% ДИ: 1,05–1,48), ПАЛ: $M3 = 1,23$ (95% ДИ: 1,14–1,31).

Лабораторные данные были сопоставлены с основными клиническими и функциональными показателями пациентов саркоидозом. Степень выраженности клинических и функциональных симптомов у пациентов саркоидозом в процессе лечения показаны в таблицах 5 и 6.

Согласно таблицам 5 и 6, у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп до лечения выявляли умеренно выраженные симптомы дыхательной недостаточности в виде снижения вентиляционной способности легких, умеренной легочной гипертензии и незначительно выраженной сердечной недостаточности. У пациентов 1-й группы при выписке состояние удовлетворительное, признаков легочно-сердечной недостаточности и интоксикационного синдрома не выявлено, получена достоверная положительная клиничко-лабораторная динамика. При обострении у пациентов 2-й и 3-й групп вновь появлялись признаки интоксикации и легочно-сердечной недостаточности, значимое снижение вентиляционной способности, легочная гипертензия, изменились сывороточные маркеры воспаления.

Для выявления взаимосвязи между КК с основными клиничко-лабораторными и функциональными показателями у больных саркоидозом 2-й и 3-й групп при обострении был проведен анализ корреляционных связей (табл. 7).

У пациентов 2-й группы при обострении наиболее сильные обратные связи установлены между коэффициентом корреляции (КК) и показателем выраженности эндогенного воспаления (ПАЛ), устойчивости к окислительному

Таблица 5
Функционально-лабораторные показатели пациентов с саркоидозом

Показатели	Этап	1-я группа (n = 193)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 59)
		М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)
ОФВ1 (% от должн.), N ≥ 80	А	73,69 (71,10–76,20)*	71,63 (69,40–75,20)*	74,40 (71,30–76,50)*
	Б	84,48 (81,20–87,80)*	70,20 (67,70–75,30)*	73,20 (68,10–75,90)*
ФВ ЛЖ (%), N ≥ 55	А	53,70 (44,30–63,70)*	51,10 (48,40–53,50)*	50,70 (46,50–53,40)*
	Б	72,00 (62,10–76,50)*	50,30 (48,20–52,90)*	50,10 (45,40–52,60)*
СрДЛА, N = 0,40–0,45	А	0,34 (0,29–0,38)*	0,33 (0,30–0,36)*	0,32 (0,29–0,34)*
	Б	0,43 (0,42–0,44)*	0,32 (0,29–0,35)*	0,31 (0,28–0,33)*
pO ₂ капиллярной крови, N = > 80%	А	77,10 (74,60–79,50)*	76,30 (73,70–79,10)*	74,90 (71,20–77,50)*
	Б	83,60 (80,20–86,50)*	75,10 (73,80–77,70)*	74,70 (72,20–76,90)*

Примечание: 1-я, 2-я и 3-я группы до лечения (этап А), 1-я группа при улучшении, 2-я и 3-я группы при обострении (этап Б); * – различия достоверны между исходными значениями и при выписке в группе 1 (p < 0,05); # – различия достоверны при сравнении с нормой (p < 0,05). ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, по данным спирометрии; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, по данным Эхо-КГ; СрДЛА – расчетное среднее давление в легочной артерии по данным Эхо-КГ.

Таблица 6
Степень клинических симптомов у пациентов саркоидозом в процессе лечения

Показатели	Этап	1-я группа (n = 193)	2-я группа (n = 51)	3-я группа (n = 59)
		М (95% ДИ)	М (95% ДИ)	М (95% ДИ)
Дыхательная недостаточность	А	++	++	++
	Б	–	+++	+++
Сердечная недостаточность	А	+	+	+
	Б	–	+	+
Интоксикационный синдром	А	+	+	+
	Б	–	++	++

Примечание: (–) – отсутствует; (+) – незначительные симптомы; (++) – умеренные симптомы; (+++) – выраженные симптомы.

Таблица 7
Взаимосвязь показателя коэффициент корреляции, как маркера активности воспаления при обострении саркоидоза, с основными показателями у пациентов с саркоидозом

Параметр	Коэффициент корреляции по Спирмену			
	2-я группа (n = 51)		3-я группа (n = 59)	
	Показатель	p	Показатель	p
АПФ	0,761	< 0,001	0,496	< 0,010
ПАЛ	–0,746	< 0,001	–0,471	< 0,010
СвР	0,897	< 0,001	0,395	< 0,001
СРБ	0,242	< 0,050	–0,688	< 0,010
УкО	–0,644	< 0,010	–0,448	< 0,050
ОФВ1	–0,761	< 0,001	0,789	< 0,010
ФВ ЛЖ	–0,406	< 0,010	0,437	< 0,010
СрД ЛА	0,617	< 0,010	–0,759	< 0,001
pO ₂	–0,763	< 0,001	0,799	< 0,001

стрессу, рассчитанному по тролоксовому эквиваленту (УкО), парциальным напряжением кислорода крови (pO₂). Среди клинических показателей наиболее сильные обратные связи выявлены между КК и вентиляционной способностью легких (ОФВ1), ФВ ЛЖ. Наиболее сильные прямые связи установлены между КК и активностью гранулематозного процесса (АПФ), выраженностью окислительного стресса (СвР); умеренные прямые связи установлены между КК и активностью системного воспаления (СРБ). Среди клинических показателей наиболее сильные прямые связи установлены между КК и СрДЛА.

У пациентов 3-й группы при обострении в первую очередь установлены сильные обратные связи между КК и клиническими показателями выраженности легочной гипертензии – СрД ЛА. Также сильные прямые связи между КК и клиническими показателями выраженности легочно-сердечной недостаточности: ОФВ1 и ФВ ЛЖ. Среди лабораторных показателей наиболее сильные прямые связи выявлены между КК и парциальным напряжением кислорода крови (pO₂). Умеренные обратные связи между КК и СРБ, ПАЛ.

Обсуждение

В настоящее время многочисленные исследования показывают значение сывороточных маркеров в диагностике активности заболевания, прогнозировании исходов с преимуществами простого сбора образцов для анализа, минимальной инвазии, низкой стоимости, высокой чувствительности и специфичности [24, 31–33].

Нами изучена диагностическая и прогностическая роль при активном саркоидозе органов дыхания таких сывороточных маркеров, как свободные радикалы (СвР), устойчивость к окислительному стрессу, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), аденозиндеаминаза (АДА), произведен расчет коэффициента корреляции (КК) по запатентованной формуле КК = АПФ/АДА в условных единицах (норма КК = 1,2–2,4), определены маркеры нарушений липидного обмена, и произведена оценка активности эндогенного воспаления по расчетному показателю активности липоидоза (ПАЛ) по запатентованной формуле ПАЛ = ОХС/ЛПНПхс + ТГЛ.

Прежде всего для определения активности гранулематозного воспаления и прогнозирования саркоидоза важное значение играет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – экзопептидаза, синтезируемая клетками эндотелия, отвечающая за конверсию декапептида ангиотензина I в октапептид ангиотензин II, что приводит к вазоконстрикции, увеличению синтеза альдостерона, регулированию значений артериального давления. АПФ циркулирует на клеточных мембранах эндотелия сосудов многих органов, большая его концентрация характерна для легких, значительная часть ангиотензина II образуется при прохождении крови через легкие. На высокую активность сывороточного АПФ при саркоидозе впервые обратил внимание J. Lieberman в исследовании, посвященном изучению причин повышения артериального давления у пациентов с хроническими заболеваниями легких [3], и описал снижение активности АПФ при приеме кортикостероидов [4]. Последующие исследования показали наличие корреляции активности АПФ с течением саркоидоза [5]. Источниками повышения секреции АПФ у больных саркоидозом являются производные тканевых макрофагов – эпителиоид-

ные и гигантские клетки саркоидных гранул, поэтому концентрация этого фермента отражает распространенность гранулематозного поражения [6–8]. Результаты наших исследований показали, что у 100% пациентов с саркоидозом до лечения наблюдались признаки активного гранулематозного процесса. На современном этапе АПФ используется как маркер диагностики и преимущественно мониторинга активности саркоидоза [12, 13]. Чувствительность АПФ, как маркера саркоидоза, в различных клинических исследованиях составляет 41–100%, специфичность – 83–99% [14–24]. При лечении ГКС активность АПФ снижалась до нормы. Это отмечено и в работах зарубежных авторов [9–11]. Отмечена зависимость дозы кортикостероидов и активности сывороточного АПФ. У преимущественного числа пациентов активность АПФ существенно снижается на фоне 15 мг и более преднизолона в сутки на фоне клинической и рентгенологической положительной динамики картины заболевания [11].

По нашим данным, у всех пациентов до лечения наблюдались явления умеренно выраженного эндогенного воспаления, гипоксемия, снижение антиоксидантной защиты организма, показатель гранулематозного воспаления (АПФ) был достоверно выше по сравнению с нормой. При обострении у пациентов 2-й группы показатель АПФ также был значительно повышен и достоверно не отличался от исходных значений до лечения. При обострении у пациентов 3-й группы показатель АПФ был в пределах нормы и достоверно отличался от средних значений АПФ у пациентов 2 группы. Таким образом, результаты наших исследований показали, что при длительном лечении ГКС активность АПФ стойко снижается.

Гипоксия влияет на изменение внеклеточной концентрации пуриновых нуклеотидов, вызывает повышение концентрации внеклеточного аденозина, источником являются различные клетки. Механизм протективного действия аденозина при гипоксии связан со снижением воспаления, индуцированного гипоксией (hypoxia-induced inflammation) [28, 29]. Рецептор аденозина A(2B) играет роль в адаптации тканей к гипоксии. Для активации рецепторов этого типа необходима высокая концентрация внеклеточного аденозина. С точки зрения Y. Zhou *et al.* [30], при остром воспалении легких рецепторы A(2A) и A(2B) играют противовоспалительную роль и оказывают защитный эффект на ткани за счет ингибирования продукции Th1-цитокинов и усиления барьерной функции эпителия. При хронизации легочных заболеваний рецепторы A(2B), A1 и A3 участвуют в увеличении продукции Th1-цитокинов, активации эффекторных клеток (тучные клетки, макрофаги и фибробласты), способствуя прогрессированию болезни и изменениям в уровнях экспрессии ферментов метаболизма аденозина (АДА, CD 73) и транспортных белков (пуринергическое ремоделирование) [27, 30].

По нашим наблюдениям, показатель АДА до лечения и при обострении достоверно был повышен по сравнению с нормой (норма: 0–18 Ед/л) у пациентов саркоидозом 1-й, 2-й и 3-й групп: M1 = 45,72 (95% ДИ: 33,70–56,60), $p < 0,050$; M2 = 41,34 (95% ДИ: 35,20–53,50), $p < 0,050$; M3 = 46,11 (95% ДИ: 37,40–56,80), $p < 0,050$. Чувствительность показателя сывороточного фермента аденозиндеаминазы (АДА) при обострении саркоидоза составляла 31%, а специфичность – 48%. Технический результат нашего изобре-

тения состоит в возможности вовремя выявить обострение у пациентов саркоидозом как на фоне лечения ГКС, так и у пациентов, не получающих ГКС, и установить активность саркоидоза как до лечения, так и в динамике лечения на фоне интоксикационного синдрома и недостаточности антиоксидантной защиты, на ранней стадии заболевания назначить патогенетическое лечение [36]. Указанный технический результат достигается тем, что для диагностики обострения у пациентов саркоидозом осуществляют расчет коэффициента корреляции (КК), который представляет собой отношение показателей сывороточных маркеров: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) к показателю аденозиндеаминазы (АДА) ($КК = АПФ/АДА$ в условных единицах) и при КК 0,35–1,10 диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, получающих лечение глюкокортикостероидами (ГКС), при КК 2,50–4,30 диагностируют обострение саркоидоза у пациентов, не получающих терапию ГКС. Коэффициент корреляции (КК) у пациентов 1-й группы до лечения составил 3,36 (95% ДИ: 2,49–4,33) ед., после лечения – 1,58 (95% ДИ: 1,31–1,92) ед., $p < 0,001$. Коэффициент корреляции (КК) у пациентов 2-й группы до лечения составил 3,29 (95% ДИ: 2,47–4,31) ед., при обострении – 3,31 (95% ДИ: 2,46–4,34) ед., $p = 0,116$. Коэффициент корреляции (КК) у пациентов 3-й группы до лечения составил 3,34 (95% ДИ: 2,51–4,34) ед., при обострении – 0,67 (95% ДИ: 0,35–0,98) ед., $p < 0,001$. При этом КК показал высокую чувствительность и специфичность по сравнению с коэффициентом по Фридвальду: чувствительность – 85,0%; специфичность – 78,8%; диагностическая эффективность – 80,0%. Таким образом, при обострении на фоне лечения ГКС у пациентов саркоидозом КК показал себя как единственный, самый чувствительный и сильный предиктор и имел более высокую клиническую ценность, чем АПФ, АДА, ПАЛ, СРБ, СвР и УкО [36].

Предлагаемые нами методы и параметры сами по себе известны, но ни один из них в отдельности не обеспечивает нового свойства, состоящего в увеличении полезной информации, благодаря взаимосвязи, извлекаемой из определяемых показателей. В целом они позволяют повысить точность диагностики обострения у пациентов с саркоидозом и на ранней стадии заболевания скорректировать патогенетическое лечение.

Заключение

Данные, полученные в результате проведенного исследования, подтверждают наличие у больных саркоидозом органов дыхания эндогенного воспаления, ассоциированного с оксидативным стрессом и активацией перекисного окисления липидов, наличие активного гранулематозного воспаления. Лабораторные данные были сопоставимы с основными клиническими и функциональными показателями пациентов саркоидозом. Для диагностики активности гранулематоза в условиях системной кортикостероидной терапии предпочтительно определение, помимо АПФ, АДА, коэффициента корреляции по соотношению АПФ/АДА с целью своевременной диагностики активации воспаления и коррекции лечения, снижения риска развития осложнений при длительном лечении и наблюдении. Предлагаемый способ диагностики обострения у пациентов саркоидозом при лечении ГКС не требует сложной аппаратуры, может применяться

в любых медицинских учреждениях. Сывороточные маркеры сохраняют большое практическое значение в ходе наблюдения за больными саркоидозом. Сывороточный фермент аденозиндезаминаза (АДА) должен входить в обязательный минимум лабораторных методов у больных саркоидозом.

Список литературы / References

1. Саркоидоз. Клинические рекомендации под ред. Н. А. Мухина, Москва: ИМА 150 ПРЕСС. 2009; 128 с.
2. Martusewicz-Boros M.M. [и др.]. What comorbidities accompany sarcoidosis? A large cohort (n = 1779) patients' analysis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: Official Journal of WASOG*. 2015; 2 (32): 115–20.
3. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *The American Journal of Medicine*. 1975; 3 (59): 365–72.
4. Lieberman J. [et al.]. Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *The American review of respiratory disease*. 1979; 2 (120): 329–35.
5. Rømer F.K., Jacobsen F. The influence of prednisone on serum angiotensin converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 1982; 4 (42): 377–382.
6. Lynch J.P., Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997; 4 (18): 755–85.
7. Sheffield E.A. Pathology of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997; 4 (18): 741–54.
8. Silverstein E., Pertschuk L.P., Friedland J. Immunofluorescent localization of angiotensin converting enzyme in epithelioid and giant cells of sarcoidosis granulomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979; 76 (26): 6646–8.
9. DeRemee R.A., Lufkin E.G., Rohrbach M.S. Serum angiotensin-converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. *Archives of internal medicine*. 1985; 4 (145): 677–9.
10. Khan A.H. [et al.]. Role of Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Journal of Pakistan Medical Association*. 1998; 48: 131–133.
11. Studdy P.R., Bird R. Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis – Its Value in Present Clinical Practice. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*. 1989; 1 (26): 13–18.
12. Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 11 (12): 1191–1208.
13. Csongrádi A. [et al.]. Optimized angiotensin-converting enzyme activity assay for the accurate diagnosis of sarcoidosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 7 (56): 1117–1125.
14. Ashutosh K., Keighley J.F. Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. *Thorax*. 1976; 5 (31): 552–7.
15. Klech H. [et al.]. Assessment of activity in Sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67Gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood 137 lymphocyte subpopulations. *Chest*. 1982; 6 (82): 732–38.
16. Lavaud F. [et al.]. [Assay of angiotensin converting enzyme (ACE) in thoracic forms of sarcoidosis and other pulmonary diseases]. *La Nouvelle Presse Médicale*. 1979; 45 (8): 3755.
17. Lieberman J. The specificity and nature of serum-angiotensin-converting enzyme (serum ACE) elevations in sarcoidosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976; (278): 488–97.
18. Lieberman J. [et al.]. Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67 gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *undefined*. 1983. *Sarcoidosis. Journal Of Pakistan Medical Association*. 1998; 131–133.
19. Nosal A. [et al.]. Angiotensin-I-Converting Enzyme and Gallium Scan in Noninvasive Evaluation of Sarcoidosis. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 3 (90): 328.
20. Rohatgi P.K., Ryan J.W. Simple Radioassay for Measuring Serum Activity of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Chest*. 1980; 1 (78): 69–76.
21. Studdy P., Bird R., James D.G. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet (London, England)*. 1978; (2) 8104–5: 1331–4.
22. Studdy P.R., Bird R. Serum Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis – Its Value in Present Clinical Practice. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*. 1989; 1 (26): 13–18.
23. Ungprasert P. [et al.]. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016; 1 (194): 91–95.
24. Вэньцяо Ван, Юэ Ма, Юнмин Чжан, Цзе Хе, Ин Нонг и др. Диагностическое и стадирующее значение сывороточного ангиотензинпревращающего фермента при саркоидозе. 22.03.2022. DOI: 10.1115/2022/4657502. Wenqiao Wang, Yue Ma, Yongming Zhang, Jie He, Ying Nong, et al. Diagnostic and staging value of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. 03/22/2022. DOI: 10.1115/2022/4657502.
25. Chopra A., Kalkanis A., Judson M.A. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016; 11 (12): 1191–1208.
26. Харпер Л. Дж., Герке А. К., Ван К. Ф. и др. Доход и другие причины плохих исходов у пациентов с саркоидозом в США. Американский журнал респираторной и интенсивной терапии. 2020; 201 (8): 955–964. DOI: 10.1164. Harper LJ, Gerke AK, Wang XF, et al. Income and other reasons for poor outcomes in patients with sarcoidosis in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 201 (8): 955–964. DOI: 10.1164.
27. Eckle T., Koeppen M., Eltzschig H.K. Role of Extracellular Adenosine in Acute Lung Injury. *Physiology*. 2009; 24 (5): 298–306.
28. Ahern C.M., Kewley E.M., Eltzschig H. The resurgence of A2B adenosine receptor signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1808 (5): 1329–1339.
29. Koeppen M., Eckle T., Eltzschig H.K. Interplay of hypoxia and A2B adenosine receptors in tissue protection. *Adv Pharmacol*. 2011; (61): 145–186.
30. Zhou Y., Schneider D.J., Blackburn M.R. Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease. *Pharmacol Ther*. 2009; (123), Issue 1: 105–116.
31. Новикова Л. Н., Гармаш Ю. Ю., Рыжов А. М. Клиническое значение мониторинга показателя активности липоидоза при саркоидозе и туберкулезе. Сб. Научные труды (к 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора, академика РАН В. И. Литвинова). Москва. 2021; С. 250–266. Novikova L.N., Garmash Yu. Yu., Ryzhov A.M. Clinical significance of monitoring the indicator of lipoidosis activity in sarcoidosis and tuberculosis. *Collection. Scientific works (to the 80th anniversary of the birth of the Honored Scientist, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences V.I. Litvinov)*. Moscow. 2021; pp. 250–266.
32. Чу С., Льв Х., Шен Дж. Фосфатаза, связанная с путем JNK, как сывороточный маркер активности заболевания и результатов лечения ювенильного идиопатического артрита. Журнал экспериментальной медицины Тохoku. 2021; 253 (1): 19–28. DOI: 10.1620/tem.253.19.
33. Zhu S., Lv H., Shen J. JNK pathway-associated phosphatase as a serum marker of disease activity and treatment outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2021; 253 (1): 19–28. DOI: 10.1620/topic.253.19.
34. Чакрабартти Р., Кapse Б., Мукерджи Г. Растворимые молекулы иммунных контрольных точек: сывороточные маркеры для диагностики и прогнозирования рака. Отчеты о раке. 2019. 2. статья el 160. DOI: 10.1002/cnr2.1160. Chakrabarti R., Kapse B., Mukherjee G. Soluble immune checkpoint molecules: serum markers for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Reports*. 2019. 2. article el 160. DOI: 10.1002/cnr2.1160.
35. Гармаш Ю. Ю., Новикова Л. Н., Рыжов А. М. Роль липидов в патогенезе воспаления при саркоидозе. Медицинский алфавит. 2017; 33 (330): 45–52. Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. The role of lipids in the pathogenesis of inflammation in sarcoidosis. *Medical Alphabet*. 2017; 33 (330): 45–52.
36. Гармаш Ю. Ю., Новикова Л. Н., Рыжов А. М. Способ диагностики обострения саркоидоза. Патент на изобретение 2795365. С. 2. 03.05.2023. Заявка № 2023103036 от 10.02.2023. Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. Method for diagnosing exacerbation of sarcoidosis. Patent for invention 2795365. P. 2. 03.05.2023. Application No. 2023103036 dated 02/10/2023.

Статья поступила / Received 07.06.23
Получена после рецензирования / Revised 22.06.23
Принята в печать / Accepted 04.09.23

Сведения об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна^{1,2}, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части, врач-фтизиатр, врач-пульмонолог. E-mail: ygarmash@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6501-7944

Новикова Людмила Николаевна, д.м.н., зав. кабинетом функциональной диагностики, врач функциональной диагностики, врач-кардиолог¹

Рыжов Александр Михайлович, к.м.н. врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии

Автор для переписки: Гармаш Юлия Юрьевна. E-mail: ygarmash@mail.ru

About authors

Garmash Yulia Yu.^{1,2}, PhD Med, deputy chief physician for Medical Affairs, phthisiatrician, pulmonologist. E-mail: ygarmash@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6501-7944

Novikova Lyudmila N., DM Sci (habil.), head of Dept of Functional Diagnostics, physician of functional diagnostics, cardiologist¹

Ryzhov Alexander M., PhD Med, physician at Clinical Laboratory Diagnostics of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory¹

¹Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Dept of Phthisiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Garmash Yulia Yu. E-mail: ygarmash@mail.ru

Для цитирования: Гармаш Ю. Ю., Новикова Л. Н., Рыжов А. М. Роль сывороточных маркеров в диагностике обострения саркоидоза. Медицинский алфавит. 2023; (23): 57–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-57-64>

For citation: Garmash Yu. Yu., Novikova L.N., Ryzhov A.M. Role of serum markers in diagnosis of exacerbations of sarcoidosis. *Medical alphabet*. 2023; (23): 57–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-57-64>



Генетическое тестирование в клинической лабораторной диагностике: настоящее и будущее

С. Н. Щербо¹, Д. С. Щербо¹, А. А. Новиков^{1,2}, М. И. Савина¹, Т. И. Туркина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Рассмотрены современное состояние и перспективы развития генетического тестирования в клинической лабораторной диагностике, современные форматы секвенирования нуклеиновых кислот их достоинства и области применения. Несмотря на то что полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) стал стандартной практикой в выявлении ОНП для определения предрасположенности к заболеваниям, отмечаются недостатки указанного подхода. Предлагается новый подход: интегративный полногеномный анализ ассоциаций (iGWAS), в котором используется информация об экспрессии генов для исследования взаимосвязи ОНП с фенотипом заболевания. Многочисленные исследования показали, что iGWAS позволяет существенно облегчить поиск генетических взаимосвязей и в этом плане превосходит метод, включающий только поиск ОНП. Проведение генетического тестирования будет способствовать реклассификации заболеваний человека на молекулярной основе. Описываются технические аспекты секвенирования с использованием нанопор, создание приложения для iPhone в качестве дополнения к миниатюрным устройствам для секвенирования и первого в мире мобильного анализатора геномных последовательностей iGenomics.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генетическое тестирование, секвенирование генома человека, генетические технологии, транскриптом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic testing in clinical laboratory diagnostics: Present and future

S. N. Shcherbo¹, D. S. Shcherbo¹, A. A. Novikov^{1,2}, M. I. Savina¹, T. I. Turkina¹

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

²Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Authors discuss the current state and prospects for the development of genetic testing in clinical laboratory diagnostics, recent nucleic acids sequencing technologies, their advantages and applications. Although genome-wide association studies (GWAS) have become a standard practice in identifying SNPs to determine disease susceptibility, this approach has limitations. A novel approach is proposed: integrative genome-wide association analysis (iGWAS), which relies on gene expression information to investigate the associations between SNPs and disease phenotype. Numerous studies have shown that iGWAS can significantly facilitate the search for genetic correlations and is superior to a method that relies only on the search for SNPs. Genetic testing will facilitate the molecular-based reclassification of human diseases. Authors describe the technical aspects of nanopore sequencing, the development of an iPhone app to complement miniature sequencing devices, and the world's first mobile genomic sequence analyzer, iGenomics.

KEYWORDS: genetic testing, human genome sequencing, genetic technologies, transcriptome.

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

Генетическое тестирование (ГТ) в клинической лабораторной диагностике в настоящее время интенсивно развивается как в количественном масштабе путем создания новых тестов и увеличением исследований с их помощью, так и, что более важно, расширением перечня новых ОМИКСных биомаркеров, биоинформационных алгоритмов и более тесной связью с клиническими потребностями. Более 40 лет назад появление секвенирования по Сэнгеру было революционным, поскольку оно впервые позволило расшифровать полные последовательности генома [1]. Вторая революция произошла, когда появились технологии секвенирования следующего поколения (NGS), которые сделали секвенирование генома намного дешевле и быстрее (недостаток – короткое чтение последовательностей). Недавно появились методы третьего поколения

(long-read), которые могут производить сборки генома беспрецедентного качества, напрямую обнаруживать эпигенетические модификации нативной ДНК и позволяют проводить секвенирование всего транскрипта без необходимости сборки, что знаменует собой третью революцию в технологии секвенирования. Результаты исследования, оценивавшего точность современных методов секвенирования человеческого генома [2], показали, что множество значимых с медицинской точки зрения участков ДНК человека находится в сложных и труднодоступных для анализа областях (составляют почти четверть генома), при секвенировании которых в настоящее время возникают систематические ошибки, поэтому необходимо иметь материалы и методы для верификации результатов исследования в диагностических целях. Такие референсы должны быть

инструментами контроля и обеспечения качества исследования и необходимы для проверки точности данных секвенирования и анализа, то есть предотвращения получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования. Такими референсами были Hg19 (2010), Hg38 (2015), физически доступные референсы, созданные в рамках консорциума Genome in Bottle, Platinum genomes illumine, YH China. Окончательная полная последовательность генома человека была описана в наборе из шести статей в выпуске журнала *Science* от 1 апреля 2022 года. В человеческом геноме содержится множество повторяющихся участков, особенно в гетерохроматине центромер и теломер, а также прочих гетерохроматинизированных участков, восстановление точной нуклеотидной последовательности которых – очень трудная задача. Консорциум Telomere-to-Telomere (T2T) сообщил о расшифровке недостающих 8% сложнейших участков человеческого генома. Новая сборка генома человека, обозначаемая T2T-CHM13, состоит из 3,055 млрд пар оснований и смогла заполнить брешь на всех человеческих хромосомах, за исключением Y-хромосомы, дополнили последовательность генома почти 200 млн пар оснований, среди которых предсказали 1956 генов, из которых 99 кодируют белки [3, 4]. Консорциум T2T представил полногеномный эпигенетический ландшафт человеческого генома [5], а также полную геномную и эпигеномную карты центромер хромосом человека [6] и новые результаты анализа генетических вариаций человека [4]. Исследовав самые сложные участки генома человека, повторы, детально описали их транскрипционный и эпигенетический статус [7]. Международная исследовательская группа Telomere-to-Telomere в конце августа 2023 года также опубликовала научную работу «Полная последовательность Y-хромосомы человека». [8]. Ученые из NVIDIA и Гарвардского университета разработали инструмент на базе технологии глубокого обучения, который поможет исследовать доступные области ДНК, даже когда данные образцов ограничены, что часто происходит при раннем выявлении рака и других генетических заболеваний. Система AtacWorks способна как распознавать данные секвенирования, так и определять области с доступной ДНК и может выполнить анализ всего генома всего за полчаса с помощью графических процессоров NVIDIA Tensor Core [9]. AtacWorks работает с ATAC-seq, популярным методом поиска открытых участков генома, как в нормальных, так и в клетках с патологическими изменениями, что позволяет получить критическую информацию для разработки соответствующего лекарства.

Существующие форматы клинических исследований с использованием геномного секвенирования нового поколения (NGS): полногеномное секвенирование (WGS); секвенирование экзотов (WES); секвенирование геновых панелей. К WGS прибегают, когда остальные методы генодиагностики себя исчерпали, а WES-секвенирование является в настоящее время наиболее перспективным методом анализа, если генетическая природа заболевания неясна, причем результаты WES когорт пациентов, подобранных по нозологиям, обобщены в хорошо клинически аннотированные БД и позволяют выявлять новые генетические компоненты моногенных и мультифакторных заболеваний

(МФЗ). Секвенирование геновых панелей дает возможность исследовать сразу все гены, мутации в которых вызывают клинически сходную картину, и является наиболее распространенным из-за простоты анализа, интерпретации результатов и дешевизны. С развитием популяционных и клинико-генетических БД и снижением стоимости NGS-исследования, секвенирование геномных панелей будет постепенно заменяться экзомным секвенированием, которое позволяет обнаружить в половине случаев генетическую причину заболевания (в экзоте сосредоточено 85% описанных мутаций) и в 6% случаев исключить ранее предполагавшийся диагноз. Для успешного продвижения ГТ необходимы общероссийские БД, объединяющие клинические показатели и генетические данные пациентов. Важным направлением развития станет интерпретация медицинских историй миллионов пациентов с использованием современных технологий и больших данных (big data), а также использование систем искусственного интеллекта. Так, например, количество подтвержденных молекулярных диагнозов повышается при повторном анализе экзотов пациентов [10]: исследование 250 экзотов (первое в 2012 году) и на основе знаний на декабрь 2017 года увеличило молекулярно-диагностический выход подтвержденных случаев с 25 до 47%. Новые молекулярные диагнозы были вызваны как открытием новых генов, ассоциированных с заболеваниями, так и применением улучшенной классификации вариантов в генах известных болезней, а также выявлением патогенных вариантов числа копий некоторых участков экзота. Около трех четвертей пациентов после пересмотра их генетических данных были направлены на дополнительное генетическое консультирование, тактика ведения 17 из них была кардинально пересмотрена.

Генетическое тестирование, задачи и виды

В настоящее время в мире предлагают более 2 тыс. генетических тестов, в том числе компании, рекомендуящие их пройти, минуя врача, однако точность, значение и целесообразность ряда тестов для медицины иногда вызывают сомнения. Развитие рынка ГТ зависит не только от возможностей науки, но и от запросов общества. Большинство тестов стоит проводить людям из группы риска (тем, у кого родственники имели данные заболевания), но не тем, у кого с наследственностью все в порядке, и может привести к излишнему беспокойству и ненужным медицинским манипуляциям. Задача медико-генетических консультантов – объяснять людям, какую именно информацию они получат и что им с ней делать. Формируются группы врачей-генетиков и биоинформатиков для обсуждения и подготовки заключения для клинициста, в котором интерпретируются результаты, и ГТ становится мощным инструментом в арсенале врача. Идеальный метод генетического скрининга заболеваний должен иметь по меньшей мере три преимущества перед «традиционными» диагностическими тестами: результаты могут точнее говорить о риске развития заболевания, чем фенотипический и (или) биохимический скрининг; должен существовать экономически оправданный и высокоэффективный способ предотвращения данного заболевания; рекомендации, полученные в результате ГТ, должны исполняться пациентами беспрекословно.

Полногеномные исследования GWAS, стартовавшие в начале XXI века и продолжающиеся до сих пор, так и не привели к идентификации главных аллелей предрасположенности для МФЗ. Очень редко выявленные предрасполагающие аллели имели высокую предсказательную способность для оценки риска заболевания. Показано, что информация о многочисленных генетических вариантах ОНП не говорит ничего нового по сравнению с уже выявленными факторами риска, такими как семейный анамнез или факторы окружающей среды. Личное ГТ, которое оценивает риск распространенных заболеваний, может влиять на применение профилактических медицинских услуг и стало более доступным для пациентов [11], наиболее часто используют генетическую информацию о массивах ОНП и корреляции данных из GWAS для получения оценок риска для ССЗ, СД и рака. Компания Superdrug начала продажи домашнего теста ДНК, способного сообщить о более чем 500 генетических категориях, включая риск заболеваний, пищевую чувствительность и поведенческие признаки. В отличие от других имеющихся на рынке наборов для тестирования ДНК, комплект CircleDNA является первым и единственным розничным тестовым набором, использующим технологию следующего поколения, предлагающую полное секвенирование. Более 90% мутаций, связанных с раком и выявленных с помощью CircleDNA, будут пропущены другими тестами, сообщают представители Superdrug. Цена тестов Superdrug варьируется от \$260 для набора начального уровня до \$650 для премиум-теста. Для сравнения: компания 23andMe предлагает наборы для домашнего анализа ДНК за \$100 и \$195, но она не использует подобную технологию. Тест CircleDNA начального уровня предлагает 125 отчетов по 14 категориям, таким как диета, а набор премиум-класса охватывает 500 генетических отчетов по 20 категориям, включая питание, реакцию на лекарства, физические черты, поведенческие характеристики, реакцию на загрязнение окружающей среды, планирование семьи и происхождение. Результаты теста доставляются через приложение CircleDNA в течение 18 дней, и предлагается анализ того, что означает каждый из 500 отчетов, которые сопровождаются скользящей шкалой, показывающей научную точность каждой находки, и предлагается связаться с консультантом о результатах теста. Основными и наиболее реальными направлениями использования технологий NGS в медицинской практике являются разные варианты ГТ и исследования микробиомного биоценоза человека [12]. В настоящее время можно выделить несколько направлений ГТ: преимплантационное, пренатальное, неонатальное, педиатрическое и терапевтическое для взрослого населения. Обычно ГТ применяют в случаях наличия клинических симптомов или родственников, страдающих генетическим заболеванием. Технологически ГТ осуществляется двумя методами: во-первых, таргетной диагностики при наличии конкретных генетических полиморфизмов, и, во-вторых, полногеномного секвенирования. В первом случае исследуют конкретные генетические полиморфизмы: ОНП, CNV, вставки, делеции, дупликации и т.д. целевых генов или хромосомного региона. Полногеномные исследования применяют при заболеваниях с не совсем четкой клинической картиной, МФЗ, связанными с мутациями в нескольких генах, а также при проведении скрининговых исследований для

выявления редких и неочевидных фенотипов. Важнейшее значение будет иметь генетический анализ широкого спектра РНК – мРНК, некодирующие РНК и количественно определять известные предопределенные РНК и редкие варианты транскрипции РНК в образце. Альтернативный сплайсинг может быть причиной трехкратного увеличения генерации белков человека. Возможность анализировать процессы сплайсинга РНК дает уникальную информацию о функционировании клетки в норме и патологии.

ДНК-тест имеет критерии достоверности, если полиморфизм и связанный с ним генетический риск обнаружен в ходе GWAS или выделен в результате проведенного метаанализа. Важно учесть, что количество участников научных исследований в группах для популяционной генетики должно быть не менее 1 тыс. человек. На рынке ГТ достаточно генетических точек, выполненных на нерепрезентативной и небольшой выборке, узкой этнической группе; взяты полиморфизмы, не исследованные до конца выбраны гены, по которым было проведено всего одно исследование и которое больше не воспроизводилось, а также не было подтверждено метаанализом. Гены не действуют изолированно, они включены в определенные генные сети, а ОНП реализует патологическое состояние или болезнь, в формировании которой может быть задействовано несколько генных сетей. Наиболее распространенные проблемы у современных продуктов генетических исследований: генетическая панель исследует мало генетических точек и на этой основе формулируются только общеизвестные рекомендации. Другой крайностью является то, что генетическая панель включает много генетических точек, например 500 тыс., что сложно интерпретировать и неудобно для врача-практика. Многие маркеры используют заболевания, для которых нет современных методов воздействия (редкие заболевания и синдромы, онкология), что повышает тревожность пациента. С другой стороны, включены генетические точки болезней, в которых генетика играет минимальную роль. Геномная регуляция куда сложнее, чем касалось ранее: в так называемых некодирующих участках генома (не кодирующих белки, из которых построено наше тело) есть много областей, определяющих специфичную для разных клеток работу генов. Сегодня известно о 80 тыс. таких НП, а по оценкам ученых, их число может достигать нескольких сотен тысяч. Современное развитие технологий и тонкого анализа экспрессии генов открывает новый горизонт понимания сложности и активности нашего генома. И если раньше считалось, что 97% генома бессмысленно, за ближайшее десятилетие станет ясно, что практически весь наш геном активно работает и все его участки имеют определенную функцию. А это резко повысит понимание, почему определенные мутации связаны с определенными заболеваниями. Недавно удалось выявить генетический маркер именно по работе гена, по его экспрессии, который может прямо во время операции по удалению первичной опухоли рака эндометрия предсказать, будут ли у пациентки метастазы или опухоль не метастатическая. Если это понимать уже во время операции, врач может принять решение о том, оставлять или не оставлять лимфатические узлы, которые обычно удаляют в профилактических целях.

Практика показывает, что в 80 % случаев это удаление необоснованно и такая перестраховка снижает качество жизни у 80 % женщин.

Можно выделить два основных направления применения геномного секвенирования в ближайшее время: неинвазивный пренатальный скрининг (оценивается 100 тыс. исследований в год в РФ) и онкология: во-первых, это определение герминальных мутаций у здорового пациента для оценки риска возникновения рака (прежде всего, РМЖ, рака легких, прямой кишки и др.), во-вторых, определение соматических мутаций для подбора оптимальной терапии опухоли. История массового скрининга новорожденных началась в 1962 году, когда американский микробиолог Р. Катри предложил метод скрининга новорожденных на фенилкетонурию. В США в настоящее время проводится неонатальный скрининг более 80 заболеваний (по штатам минимум 29). Методом tandemной масс-спектрометрии (предложил использовать в 1990 году Д. Миллингтон) выявляют одного больного ребенка на 2249 рожденных и улучшают жизнь 12 тыс. детей ежегодно. В России проводится расширенный скрининг новорожденных на 36 заболеваний. В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова провели в рамках пилотного проекта ЭКЗАМЕН («Экзомный Клинически Значимый Анализ Мутаций Единичных Нуклеотидов») в 2022–2023 годах полноэкзомный скрининг всех новорожденных, родители которых дали на это согласие. В итоге обнаружены 245 находки у 8413 новорожденных (~3 %) и только восемь входят в расширенный скрининг на 36 заболеваний. Описан метод, сочетающий геномное секвенирование и машинное обучение для прогнозирования вероятности выкидыша у женщины из-за анеуплоидии яйцеклетки, которое приводит к раннему выкидышу и неудачному экстракорпоральному оплодотворению и составляет основной процент бесплодия (затрагивает около 12 % женщин). Проведено исследование, оценивающее, насколько сильно определенные генетические варианты предсказывают риск бесплодия у женщины с помощью секвенирования всего экзона [13]. Создано программное обеспечение с использованием искусственного интеллекта, когда программы могут обучаться и делать прогнозы на основе разработки алгоритмов и статистических моделей, которые анализировали, и делали выводы из закономерностей в генетических данных. Определили три гена – *MCM5*, *FGGY* и *DDX60L*, полиморфизмы которых в значительной степени связаны с риском получения яйцеклеток с анеуплоидией.

Интегративный полногеномный анализ ассоциаций (iGWAS)

GWAS стал стандартной практикой в выявлении ОНП для определения предрасположенности к заболеваниям. Международная группа исследователей предлагает новый подход, который они называют интегративным полногеномным анализом ассоциаций (iGWAS), где используется информация об экспрессии генов для исследования взаимосвязи ОНП с фенотипом заболевания и для включения генеалогического метода в анализ геномных ассоциаций [14]. В частности, исследуется экспрессия

генов, взаимоотношения внутри кластеров ОНП и само заболевание, что позволяет разделить влияние генотипа на фенотип заболевания на две части. Первая часть – это эффект, опосредуемый уровнем экспрессии генов, который исследователи называют медиаторным эффектом, вторая часть обусловлена влиянием других биологических механизмов или внешней среды и называется альтернативным эффектом. Разработана глобальная система тестирования обоих эффектов для создания простых моделей патогенеза заболеваний. Многочисленные исследования показали, что подход, использующий iGWAS, позволяет существенно облегчить поиск генетических взаимосвязей и в этом плане превосходит метод, включающий только поиск ОНП. Проведен генеалогический GWAS для модели детской астмы, который выявил шесть новых генов, отвечающих за предрасположенность к этому заболеванию (*MANEA*, *MRPL53*, *LYCAT*, *ST8SIA4*, *NDFIP1* и *PTCH1*), со средним уровнем ложноположительных результатов меньше 1 %. Такой уровень достоверности является недостижимым для тестов, использующих только поиск ОНП, а влияние этих генов на заболевание преимущественно реализуется на транскрипционном уровне. ГТ для МФЗ может быть недостаточным для прогнозирования того, подвержен ли человек определенному заболеванию. Так, генотипы гена параоксоназы (*PON*) в хромосоме 7 связаны с атеросклерозом и ССЗ, но генотип у этих людей не всегда отражает фенотип ССЗ. Новая карта на основе CRISPR связывает каждый ген человека с его функцией: представлена первая всеобъемлющая функциональная карта генов, которые экспрессируются в клетках человека [15]. Метод Perturb-seq использует редактирование генома CRISPR-Cas9 для внесения генетических изменений в клетки, а затем с помощью секвенирования РНК одной клетки собирает информацию о РНК, которые экспрессируются в результате данного генетического изменения. Поскольку РНК контролируют все аспекты поведения клеток, этот метод может помочь расшифровать многочисленные клеточные эффекты генетических изменений. В новом исследовании ученые увеличили масштаб метода до целого генома. Используя клеточные линии рака крови человека, а также нераковые клетки, полученные из сетчатки глаза, они провели Perturb-seq более чем с 2,5 млн клеток и использовали полученные данные для построения комплексной карты, связывающей генотипы с фенотипами.

Проведение ГТ будет способствовать реклассификации заболеваний на молекулярной основе и даст возможность использовать одно ЛС для лечения нескольких заболеваний. Многие МФЗ представляют собой совокупность различных состояний, каждое из которых имеет собственную молекулярную природу. Например, два лейкоза могут быть идентичными морфологически, но иметь разные молекулярные профили и по-разному реагировать на ЛС. Результаты ГТ наиболее востребованы в пренатальной диагностике, онкогенетике, фармакогенетике, потребительской генетике (оценка предрасположенностей к заболеваниям, статус носительства наследственных заболеваний, особенности метаболизма, спортивная генетика). Так европейский опыт показывает, что «фармакологический паспорт», включающий 58 генетических вариантов 14 генов (*CYP2B6*, *CYP2C3*, *CYP2C19*, *CYP2D6*,

CYP3A5, DPYD, F5, HLA-A, HLA-B, NUDT15, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1), может быть использован вместе с клиническими рекомендациями для оптимизации дозы и прогнозирования побочных эффектов для 49 часто применяющихся ЛС.

Генетическое тестирование в онкологии

В США уже проводят генетический скрининг населения, направленный на выявление рака груди и яичников, связанного с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* и вариантов *LDLR* с коронарным атеросклерозом [16]. Показатель значимости генетического варианта при скрининге – положительная прогностическая ценность (*positive predictive value, PPV*) – вероятность, что человек с обнаруженным «плохим» генетическим вариантом действительно окажется болен. Технология биочипов, широко используемая коммерческими компаниями по ГТ, ненадежна при обнаружении очень редких вариантов [17]: узнав о случаях, когда женщинам назначили операцию после того, как ГТ ошибочно указали, что у них очень редкие генетические вариации гена *BRCA1*, провели крупномасштабный анализ технологии, используя данные почти 50 тыс. человек. Проанализировали ОНП-чипы, которые отлично подходят для выявления общих генетических вариаций, например диабета второго типа, но чрезвычайно плохо работают при обнаружении очень редких генетических вариантов, вызывающих заболевания, часто давая ложноположительные результаты, которые были использованы для планирования ненужных и необоснованных инвазивных медицинских процедур.

С появлением ГТ онкологические заболевания рассматриваются как генетические, и уже известно большое число онкогенов и супрессоров опухолей. Плюсы и минусы массового скрининга на различные виды рака обсуждаются давно: необходимо найти баланс между стоимостью скрининга и его точностью, сопоставить выгоду от ранней диагностики и возможный ущерб от ложноположительных результатов. В феврале 2022 года была возобновлена программа Cancer Moonshot с целью интенсифицировать борьбу с онкозаболеваниями, в частности снизить уровень смертности от рака не менее чем на 50% в течение следующих 25 лет и повысить качество жизни больных. В рамках этой программы Национальный институт рака (NCI) планирует оценить перспективность скрининговых тестов. Одобрено четырехлетнее пилотное исследование – Cancer Screening Research Network / Multi-Cancer Early Detection Evaluation. В нем примут участие не менее 24 тыс. человек и будут оцениваться главным образом тесты, выявляющие следовые количества опухолевых ДНК и белков в крови (жидкая биопсия), и на основании результатов примут решение, стоит ли запускать более длительные клинические массовые испытания, чтобы узнать, спасает ли жизни скрининговое тестирование. Тесты для раннего выявления онкозаболеваний разрабатывают десятки компаний, в том числе Grail с тестом Galleri и Exact Sciences (Cologuard, Oncotype Dx). Тест Grail стоимостью 949 долларов назначается врачом, обнаруживает широкий спектр онкозаболеваний и предназначен для людей старше 50 лет и других лиц с повышенным риском развития рака. Вначале NCI проверит тесты на образцах крови людей, о которых известно, что они больны раком, а также людей, которые, вероятно,

не имеют онкозаболеваний. Затем несколько тестов войдут в пилотное клиническое исследование, которое начнется в 2023–2024 году. Некоторым участникам сделают жидкую биопсию для выявления различных видов рака и стандартные скрининговые процедуры, например маммографию, тогда как контрольная группа получит только стандартные тесты. В случае успеха приступят к более крупному исследованию, в котором уже будет оценено возможное снижение смертности. Возможные проблемы: тест может снизить число случаев рака на поздних стадиях, но не снизить смертность, может найти вялотекущие заболевания, например рак простаты (тест на ПСА). Возможности раннего выявления рака, связанные с микробиомом, исследованы стартапом Viome [19] для анализа образцов слюны пациентов с раком полости рта. В полученном анализе обнаружили биомаркеры, которые были непосредственно связаны с признаками рака. Диагностика позволила выявить ранние признаки рака полости рта с чувствительностью около 83%, более 93% – для рака I стадии, и специфичностью почти 98%. Компания заявила, что уже выявила более 30 точных биомаркеров, связанных с онкологическими заболеваниями, болезнями обмена веществ, аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями, а также психическими расстройствами. Комплексное геномное профилирование (*comprehensive genomic profiling, CGP*) способно помочь миллионам людей во всем мире, поскольку анализ образцов ДНК позволяет выявить сотни генетических вариантов, которые в настоящее время связаны с раком, задолго до появления симптомов. В 2021 году Roche и ее дочерняя компания Foundation Medicine запускают в производство набор Avenio Tumor Tissue CGP только для исследовательского использования и для лабораторий в Европе, Азии и Америке для анализа 324 генов, связанных с раком, до 24 образцов с каждым из наборов. Этот и другие тесты Avenio предназначены для работы на системах NextSeq компании Illumina. CGP помогает принимать решения о доступных вариантах лечения, включая таргетную терапию, иммунотерапию, диагностику опухоли и участие в клинических испытаниях, на основе уникального геномного профиля опухоли пациента.

Новые перспективные технологии ГТ

Продолжается гонка за уменьшение стоимости секвенирования: первыми о намерении секвенировать геном человека за \$ 100 заявила компания Illumina в 2017 году, а в 2020-м такие же планы озвучила китайская фирма MGI. Однако пока этой цели не удалось достичь никому. Американский стартап Ultima Genomics в этом году обещает секвенировать геном за \$ 100 и разработал новую платформу для массового параллельного секвенирования синтезом, включает сам секвенатор и ПО для обработки данных [20]. Используется кремниевая подложка, на которую нанесены участки, с которыми ДНК связывается за счет электростатических сил вместо проточной ячейки. Другой метод быстрого полногеномного секвенирования (rWGS) для диагностики генетических заболеваний сочетает в себе оптимизированный протокол секвенирования Oxford Nanopore, облачную биоинформатику и индивидуальный подход к отбору вариантов и рекордно короткое время тестирования (на данный момент – 7 часов 18 минут), что

важно – в большинстве решения по оказанию неотложной помощи должны приниматься в течение нескольких часов. В недавно опубликованном обзоре описываются технические аспекты секвенирования нанопор, подчеркиваются преимущества и недостатки этого метода, а также приводятся примеры их потенциального применения в повседневной клинической лаборатории [21], такие как быстрая идентификация вирусных патогенов, мониторинг лихорадки Эбола, окружающей среды и пищевых продуктов, мониторинг безопасности, секвенирование генома человека и растений, мониторинг устойчивости к антибиотикам и другие приложения. Компанией Oxford Nanopore было разработано приложение для iPhone в качестве дополнения к миниатюрным устройствам для секвенирования ДНК, производимым компанией. По мере того как секвенаторы становились все меньше и меньше, не было технологий, позволяющих изучать ДНК на мобильном устройстве: выравнивание последовательностей ДНК, анализ выполняется на больших серверных кластерах или высококлассных ноутбуках. Пользователи могут выполнять секвенирование и переправлять данные друг к другу, причем они могут проводить анализ ДНК в самых удаленных местах, даже тех, где нет доступа к интернету. Недавно ученые из Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) разработали первый в мире мобильный анализатор геномных последовательностей в виде приложения для iPhone, которое получило название iGenomics [22]. Соединив iPhone с портативным секвенатором ДНК, пользователи могут создать мобильную лабораторию генетики. Приложение iGenomics полностью работает на устройстве на основе iOS, исключив потребность в ноутбуках или большом оборудовании в полевых условиях, что удобно для специалистов, занимающихся пандемиями и экологией. Мобильное приложение для смартфонов рассчитывает генетический риск развития ишемической болезни сердца и может оказаться полезным инструментом, предупреждающим людей об их риске и стимулирующим их к лечению [23]. Приложение может импортировать генетическую информацию из широко используемого сервиса генетического тестирования 23andMe и предоставлять персонализированную оценку риска развития ишемической болезни сердца.

Список литературы / References

1. Van Dijk E.L., Jaszczyszyn Y., Naquin D. et al. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet.* 2018; 34 (9): 666–681. DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008.
2. Goldfeder R.L., Priest J.R., Zook J.M. et al. Medical implications of technical accuracy in genome sequencing. *Genome Medicine.* 2016 (8): 1.
3. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022; 376, 6588: 44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987.
4. Aganezov S., Yan S.M., Soto D.C. et al. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj3533.
5. Gershman A., Sauria M.E.G., Guitart X. et al. Epigenetic patterns in a complete human genome. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj5089.
6. Altmeose N., Logsdon G.F., Bzikadze A.V. et al. Complete genomic and epigenetic maps of human centromeres. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj4178.
7. Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A. et al. From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abk3112.
8. Rhie A., Nurk S., Cecova M. et al. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature.* 2023; 621, 7978: 344–354. DOI: 10.1038/s41586-023-06457-y.
9. Lal A., Chiang Z.D., Yakovenko N., Duarte F. Deep learning-based enhancement of epigenomics data with AtacWorks. *Nature Communications.* 2021; 12, Article number: 1507.
10. Pengfei Liu et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2478–2480.
11. Bellcross C.A., Page P.Z., Meaney-Delman D. Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. *Cancer J.* 2012; 18, 4: 293–302.
12. Sherry N.L. et al. Outbreak investigation using high-throughput genome sequencing within a diagnostic microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51, 5: 1396–1401.
13. Sun S., Viller M., Wang Y. et al. Predicting embryonic aneuploidy rate in IVF patients using whole-exome sequencing. *Human Genetics.* 2022; 141: 1615–1627.
14. Huang Y.T., Lin X. et al. iGWAS: Integrative Genome-Wide Association Studies of Genetic and Genomic Data for Disease Susceptibility Using Mediation Analysis. *Genetic Epidemiology.* 2015; 39, 5: 347–356.
15. Replogle J.M., Saunders R.A., Pogson A.N. et al. Mapping information-rich genotype-phenotype landscapes with genome-scale Perturb-seq. *Cell.* 2022; 185, 14: 2559–2575.
16. Schiabor Barrett S. et al. Positive predictive value highlights four novel candidates for actionable genetic screening from analysis of 220,000 clinicogenomic records. *Genetics in Medicine.* 2021; DOI: 10.1038/s41436-021-01293-9.
17. Use of SNP chips to detect rare pathogenic variants: retrospective, population based diagnostic evaluation. *BMJ* 2021; 372 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n214>.
18. Jocelyn Kaiser. 'The complexities are staggering.' U.S. plans huge trial of blood tests for multiple cancers. *Science Insider.* 2022. DOI: 10.1126/science.add6151.
19. The salivary metatranscriptome as an accurate diagnostic indicator of oral cancer. Posted Date: August 19th, 2020 DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-55052/v1>.
20. Gorzynski J.E. et al. Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting. *New England Journal of Medicine.* January 2022. DOI: 10.1056/nejmc2112090.
21. Schmidt J., Blessing F., Fimpler L. et al. Nanopore Sequencing in a Clinical Routine Laboratory: Challenges and Opportunities. *Clin Lab.* 2020 Jun 1; 66 (6). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.191114.
22. Palatnick A., Zhou B., Ghedin E., Schatz M.C. aiGenomics: Comprehensive DNA sequence analysis on your Smartphone. *GigaScience.* 2020; 9, 12, December 2020, gaa138. <https://doi.org/10.1093/gigascience/gaa138>
23. Muse E.D., Chen S-F., Liu Sh. et al. Impact of polygenic risk communication: An observational mobile application-based coronary artery disease study. *NPJ Digital Medicine.* 2022; 5, 30.

Статья поступила / Received 18.09.23
Получена после рецензирования / Revised 20.09.23
Принята в печать / Accepted 22.09.23

Сведения об авторах

Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

Щербо Дмитрий Сергеевич, к.б.н., доцент, с.н.с.¹.
ORCID: 0000-0002-0266-7015

Новиков Александр Александрович, д.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹, в.н.с. лаборатории клинической иммунологии². E-mail: a.novikov@mknc.ru.
ORCID: 0000-0002-2738-2956

Савина Марина Ивановна, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

Туркина Татьяна Ивановна, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО¹

¹ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Щербо Сергей Николаевич. E-mail: shcherbos@mail.ru

About authors

Shcherbo Sergei N., Dr Bio Sci (habil.), professor, head of Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education¹

Shcherbo Dmitry S., PhD Bio, associate professor, senior researcher¹.
ORCID: 0000-0002-0266-7015

Novikov Alexander A., DBio Sci (habil.), associate professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education¹, leading researcher at Clinical Immunology Laboratory²; E-mail: a.novikov@mknc.ru,
ORCID: 0000-0002-2738-2956

Savina Marina I., DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education¹

Turkina Tatiana I., DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education¹

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

²Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Shcherbo Sergei N. E-mail: shcherbos@mail.ru

Для цитирования: Щербо С.Н., Щербо Д.С., Новиков А.А., Савина М.И., Туркина Т.И. Генетическое тестирование в клинической лабораторной диагностике: настоящее и будущее. *Медицинский алфавит.* 2023; (23): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-65-70>

For citation: Shcherbo S.N., Shcherbo D.S., Novikov A.A., Savina M.I., Turkin T.I. Genetic testing in clinical laboratory diagnostics: Present and future. *Medical alphabet.* 2023; (23): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-65-70>

