

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 22 / 2025



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-alfabet.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 Синица

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

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., академик РАН

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (K2).

Публикуемые материалы
могут не отражать точку зрения
редакции. Исключительные
(имущественные) права с мо-
мента получения материалов
принадлежат редакции журнала
«Медицинский алфавит». Любое
воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается с
письменного разрешения издате-
ля и указанием ссылки на журнал.
К публикации принимаются
статьи, подготовленные в соответ-
ствии с правилами редакции.

Редакция не несет ответствен-
ности за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиогра-
фических данных ответственность
несут авторы.

В научной электронной библио-
теке elibrary.ru доступны полные
тексты статей. Каждой статье при-
своен идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуника-
ций. Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ №7711514 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru,
e-mail: podpiska.ma@mail.ru,
«Почта России», Индексы «Урал-
Пресс»: 015670, 015671, 015672,
014355, 015673, 015674, 015675,
014400, 014160, 014824, 015676,
015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 17.09.2025
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 8 Концепция определения референтных интервалов на примере тиреоидной панели
А.П. Ройтман, Т.Е. Кузнецова, А.В. Бугров, С.А. Евгина, В.В. Шустов, М.Г. Ламбакахар, В.В. Долгов, М.А. Годков
- 15 Исследование частоты встречаемости генетических нарушений в регионах 9p21(p16), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1) в тканях аденом гипофиза методом флуоресцентной гибридизации *in situ*
Е.В. Резников, И.В. Клеина, С.П. Казаков, Ш.Х. Гизатуллин, А.Ю. Григорьев
- 21 Использование новых параметров гематологического анализатора как дополнительных лабораторных маркеров в диагностике множественной миеломы. Разбор клинических случаев
О.Ю. Дорн, Е.Г. Степанова
- 27 Сравнение результатов измерения СОЭ, полученных с помощью модернизированного метода Вестергрена и альтернативного метода, интегрированного в гематологический анализатор
А.Г. Комаров, В.А. Малков, А.М. Ульябина, С.Ю. Ломовцева, Ю.Ф. Шубина, В.Е. Колупаев
- 32 Образование криогеля в холодной пробе мочи – маркер нарушений посттрансляционного процессинга уромодулина
М.Г. Залеский, Н.А. Верлов, А.В. Яковлева, К.Дюсупова, В.Л. Эмануэль
- 37 Перипротезная инфекция: диагностические алгоритмы и роль лабораторных биомаркеров (обзор литературы)
С.А. Гузюкина, А.П. Ройтман, М.Г. Ламбакахар, А.В. Овсянник
- 43 Гомоцистемия. Лабораторные аспекты клинического применения
Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, О.Л. Жижина
- 48 Функциональная активность тканевых эозинофилов и костный обмен в персональных наблюдениях
А.В. Соломенников, Н.А. Арсениев, А.А. Барыкина, И.В. Янкина
- 55 Исследование циркулирующих регуляторных Т-клеток при солидных раках
Т.Ю. Мушкарина, Е.Г. Кузьмина, В.А. Бирюков, Г.В. Афонин, Л.Ю. Гривцова
- 59 Достоверность использования метода иммунохроматографического анализа для определения агонистов бензодиазепиновых рецепторов в диагностике острых отравлений
А.А. Волкова, Р.А. Калёкин, А.М. Орлова, С.С. Барсегян
- 65 Влияние врачебного опыта на развитие машинного обучения при автоматизации общего исследования кала с использованием обработки изображений
Н.Ю. Черныш, В.С. Берестовская, А.Н. Тишко, А.А. Руднева, Т.В. Вавилова
- 70 Методические аспекты информативности некоммутируемых лабораторных исследований биологических анализаторов при судебно-биологической экспертизе
В.Л. Сидоров, О.Д. Ягмуров, К.Т. Момыналиев, И.В. Бирюля
- 74 Персонализированная коррекция микронутриентного статуса при гестационном сахарном диабете: от скрининга к терапии
С.В. Хабаров, К.О. Нечай
- 79 Распространенность, вирусная нагрузка и физический статус вируса папилломы человека у пациентов групп риска по инфекциям, передаваемым половым путем
Е.В. Касаткин, Л.В. Лялина, Д.В. Холопов, Т.Г. Задоркина

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (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),
- 3.1.12 Анестезиология и реаниматология (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 (медицинские 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 медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

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



Journal's Website
www.med-alphabet.com

Publishing House's Website
www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief
Tatiana Sinitska

Alfred 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, RAS academician,
Doctor of Medical Sciences (habil.),
Professor

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: 17 September 2025.
© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 8 **The concept of reference intervals using the thyroid panel as an example**
A. P. Roytman, T. E. Kuznetsova, A. V. Bugrov, S. A. Evgina, V. V. Shustov, M. G. Lambakakhar, V. V. Dolgov, M. A. Godkov
- 15 **Investigation of the frequency of genetic disorders in the regions 9p21, 17p13 (TP53), and 11q13(CCND1) in the tissues of pituitary adenomas by fluorescent hybridization insitu**
E. V. Reznikov, I. V. Kleina, S. P. Kazakov, Sh. Kh. Gizatullin, A. Yu. Grigoriev
- 21 **The use of new hematology analyzer parameters as additional laboratory markers in the diagnosis of multiple myeloma: analysis of clinical cases**
O. Yu. Dorn, E. G. Stepanova
- 27 **Comparison of ESR measurement results obtained using the modified Westergren method and an alternative method integrated into a hematology analyzer**
A. G. Komarov, V. A. Malkov, A. M. Ulybina, S. Y. Lomovtseva, Y. F. Shubina, V. E. Kolupaev
- 32 **Cryogel formation in a cold urine sample as a marker of aberrant post-translational uromodulin modification**
M. G. Zalesky, N. A. Verlov, A. V. Iakovleva, K. Dyussupova, V. L. Emanuel
- 37 **Diagnostic algorithms of periprosthetic joint infection. The role of laboratory biomarkers (literature review)**
S. A. Guzyukina, A. P. Roytman, M. G. Lambakakhar, A. V. Ovsyankin
- 43 **Homocysteine. Laboratory aspects of clinical application**
N. A. Kovyazina, N. A. Alkhutova, O. L. Zhizhina
- 48 **Functional activity of tissue eosinophils and bone metabolism in personal observations**
A. V. Solomennikov, N. A. Arseniev, A. A. Barykina, I. V. Yankina
- 55 **Study of circulating regulatory T cells in solid cancers**
T. Yu. Mushkarina, E. G. Kuzmina, V. A. Biryukov, G. V. Afonin, L. Yu. Gritsova
- 59 **Reliability of using the method of immunochromatographic analysis to determine benzodiazepine receptor agonists in the diagnosis of acute poisoning**
A. A. Volkova, R. A. Kalekin, A. M. Orlova, S. S. Barseghyan
- 65 **The impact of physician experience on the development of machine learning in automation of general fecal examination using image processing**
N. Yu. Chernysh, V. S. Berestovskaya, A. N. Tishko, A. A. Rudneva, T. V. Vavilova
- 70 **Methodological aspects of the informativeness of non-commutable laboratory studies of biological analytes in the course of forensic biological examination**
V. L. Sidorov, O. D. Yagmurov, K. T. Momynaliev, I. V. Birulya
- 74 **Personalized correction of micronutrient status in gestational diabetes mellitus: from screening to therapy**
S. V. Khabarov, K. O. Nechay
- 79 **Prevalence, viral load and physical status of human papilloma virus in patients at risk for sexually transmitted infections**
E. V. Kasatkin, L. V. Lyalina, D. V. Kholopov, T. G. Zadorkina

The *Medical Alphabet* is included into <https://www.rcsi.science/> and 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 a) 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),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation (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., Sevruk Z.V., Kopayeva 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., академик 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)

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 ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

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

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Современная лаборатория»

Главный редактор серии «Современная лаборатория»

Щербо Сергей Николаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Аглетдинов Эдуард Феликсович, д.м.н., заместитель директора по научной работе АО «Вектор-Бест», Новосибирск

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н., главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике ФМБА России, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

Билалов Фаниль Салимович, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», доцент кафедры лабораторной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике МЗ РБ, Уфа

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Санкт-Петербург

Гильманов Александр Жанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛД), Уфа

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., заведующий Отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой КЛД с курсом иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Минздрава России, Москва

Долгих Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Минздрава России, Москва

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Островский Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике ЮФО, Волгоград

Падюков Леонид Николаевич, профессор отдела Каролинского института, Стокгольм

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, директор Научно-методического центра молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург

Editor-in-Chief

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, RAS academician, 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)

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., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

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

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Modern Laboratory' series

Editor-in-Chief of 'Modern Laboratory' series

Shcherbo S. N., DMSci (habil.), prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

Agletdinov E. F., DM Sci (habil.), science director, Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

Baklaushev V. P., DM Sci (habil.), chief specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Federal Medical and Biological Agency of Russia, deputy general director for science, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Bilalov F. S., DM Sci (habil.), chief physician at Republican Medical Genetic Center, associate professor at Dept of Laboratory Medicine, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, chief specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Vavilova T. V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Laboratory Medicine with Clinic, V. A. Almazov National Medical Research Center, chief specialist in clinical laboratory diagnostics of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Gil'manov A. Zh., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Laboratory Medicine, Bashkir State Medical University, vice-president of the Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics (RAMLD), Ufa, Russia

Godkov M. A., DM Sci (habil.), head of Dept of Laboratory Diagnostics of N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, head of Dept of Clinical Diagnostics with the Course of Immunology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Dolgikh T. I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Advanced Medical Studies – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Novikov A. A., Dr Bio Sci, leading researcher at Laboratory of Clinical Immunology of A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ostrovsky O. V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Theoretical Biochemistry with a Course in Clinical Biochemistry of Volgograd State Medical University, chief specialist in Clinical Laboratory Diagnostics of the Southern Federal District, Volgograd, Russia

Padyukov L. N., professor at Rheumatology Dept of Medical Dept of Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Emanuel V. L., DM Sci (habil.), professor, director of Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Концепция определения референтных интервалов на примере тиреоидной панели

А. П. Ройтман¹, Т. Е. Кузнецова^{1,2}, А. В. Бугров¹, С. А. Евгина³, В. В. Шустов^{1,2}, М. Г. Ламбакахар¹, В. В. Долгов¹, М. А. Годков^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ Ассоциация «Федерация лабораторной медицины», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен обобщению имеющихся зарубежных и отечественных данных о новых подходах к оценке референтных интервалов (РИ) и обоснованию актуальности их применения в лабораторной практике. Обсуждаются преимущества и ограничения разных методов определения РИ. Приведен пример расчета РИ косвенным методом для тиреоидной панели наборами реагентов компании MINDRAY (Китай).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референтные интервалы, непрямой метод, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The concept of reference intervals using the thyroid panel as an example

A. P. Roytman¹, T. E. Kuznetsova^{1,2}, A. V. Bugrov¹, S. A. Evgina³, V. V. Shustov^{1,2}, M. G. Lambakakhar¹, V. V. Dolgov¹, M. A. Godkov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Association of Laboratory Specialists and Organizations «Federation of Laboratory Medicine (FLM), Moscow, Russia

SUMMARY

The review focuses on summarizing information about new approaches to the assessment of reference intervals (RI) and substantiating the relevance of their further application in clinical practice. The article considers the concept of RI using the thyroid panel as an example. The advantages and limitations of alternative methods for determining RI are discussed kits MINDRAY.

KEYWORDS: reference intervals, indirect method, markers of thyroid gland, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine.

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

Введение

Референтный интервал (РИ) представляет собой статистически охарактеризованный диапазон значений, полученных для конкретного лабораторного анализа у определенной группы здоровых лиц [1–3], он играет важную роль в медицинской практике [4]. Определение РИ осуществляется с помощью прямых и непрямых (косвенных) методов. Принципиальное различие между прямыми и косвенными методами заключается в том, что при прямых методах включают конкретных людей после того, как сбор индивидуального анамнеза и медицинское обследование подтвердили отсутствие патологических состояний. Совокупность этих лиц составляет референтную популяцию. При применении косвенных методов подбор контингента референтных индивидуумов осуществляется из смешанной популяции уже обследованных пациентов с помощью статистической обработки [5].

Создание надежных РИ – сложная задача для клинико-диагностических лабораторий, требующая тщательного отбора референтных индивидуумов, контроля за преаналитическим этапом исследования, включая различные аспекты физиологии и метаболизма, и корректного статистического анализа полученных данных. В качестве возможного решения в 1996 году Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC&LM) впервые издано международное руководство «Определение, установление и верификация референтных интервалов в клинической лаборатории» (последняя версия 2010 года обозначается как CLSI/IFCC EP28-A3c (ранее – C28-A3) [2, 6]. Практическое применение рекомендаций обнаружило ряд затруднительных аспектов: ограничения параметрического и непараметрического методов для разных выборок, обоснования исключения скрытых аномальных значений у пациентов, универсальности расчета для всех анализов и др. [7–9].

В зависимости от масштабов усилий, предпринимаемых производителем медицинских изделий IVD для установления РИ, роль отдельной клинической лаборатории при переносе РИ может варьироваться от переноса РИ путем сравнения аналитических систем или популяций до противоположной крайности – проведения полного независимого установления РИ прямым методом [2, 7]. С ростом популярности непрямых моделей стало очевидно, что требуются дальнейшие стратегии для минимизации риска ошибочной классификации пациентов [7].

Цель работы

Обобщить имеющиеся научные данные по зарубежным и отечественным литературным источникам о новых подходах к оценке референтных интервалов (РИ) и обосновать актуальность их применения в лабораторной практике; провести расчет РИ косвенным методом для тиреоидной панели.

Материалы и методы

Поиск статей осуществляли с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRARY и Кокрановской библиотеки, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Изучены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, мета-анализы и обзорные статьи. Поиск литературы ограничивали исследованиями, опубликованными на русском и английском языках. Источники, содержащие только абстракты, тезисы или не отвечающие задачам настоящего исследования, не использовали. В результате в описательный обзор включена информация из 35 литературных источников.

Лабораторные маркеры функции щитовидной железы (ЩЖ) измеряли в периферической крови (сыворотка венозной крови) 120 здоровых добровольцев (18–75 лет), проживающих в европейской части России, у которых при анкетировании, первичном врачебном осмотре и по данным ультразвукового исследования патологии ЩЖ не обнаружено. Аналитические измерения проводили на автоматическом анализаторе Mindray CL-6000i с применением реагентов для количественного определения тиреотропного гормона (ТТГ), общего (Т3) и свободного трийодтиронина (Т3св), общего (Т4) и свободного тироксина (Т4св), а также тиреоглобулина (ТГ) иммунохемилюминесцентным методом. Первым этапом РИ рассчитывали с использованием непараметрических подходов, описанных в CLSI EP28-A3C, (n=120). Затем, производили расчет РИ косвенным методом, основанным на гомеостатической точке. Для расчета использовали результаты единичных измерений в группе референтных лиц (n=20) и общую вариацию популяционной гомеостатической точки (population set point = PSP), полученную на основе комбинации биологической и аналитической вариаций. Данные о биологической вариации для приведенных аналитов получены из базы данных Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины [10]. Информация об аналитической вариации взята из инструкции к реагентам. Сравнение репрезентативности ширины диапазонов РИ

проведено при помощи индекса референтных интервалов, значение которого близкое к 1 свидетельствует о совпадении диапазонов РИ.

Эволюция представлений о референтном интервале

Концепция РИ разработана R. Gräsbeck и N.-E. Saris в конце 1960-х годов и представлена на конгрессе Клинической лабораторной медицины в 1969 году [11]. Ранее РИ назывались «нормальными значениями» или «нормальными диапазонами», однако эти понятия недостаточно точны [12]. В ранних рекомендациях особое внимание уделялось формализации терминов, качеству образцов и стандартному обращению с пробами.

Комитет IFCC&LM по РИ и пороговым значениям (C-RIDL) и CLSI стандартизировали передовую практику в 2000-е годы, подготовив руководство CLSI C28-A. Рабочая группа опубликовала научные рекомендации, касающиеся наиболее важных аспектов концепции формирования РИ:

- 1) отбор и размер референтной популяции (120–200 человек);
- 2) стратификация на основе биологических переменных, таких как возраст, пол, этническая принадлежность и физиологический статус (например, беременность);
- 3) непараметрические методы – метод процентилей;
- 4) параметрические подходы – вычисление арифметического среднего значения ± 2 стандартных отклонения;
- 5) повышение качества данных посредством исключения аномальных значений – выбросов методом Тьюки (Tukey);
- 6) контроль условий хранения и транспортировки образцов биологического материала;
- 7) периодический (каждые 5–10 лет) повторный пересмотр РИ, с учетом демографических изменений в структуре населения;
- 8) указание доверительных интервалов, характеризующих неопределенность в РИ [2, 13].

Результаты лабораторных исследований не имеют смысла вне контекста определения РИ. Для интерпретации результатов и повышения качества медицинской помощи необходимы надежно установленные РИ. Прямые методы требуют привлечения здоровых людей для тестирования – процесс ресурсоемкий, сложный (особенно для редких демографических групп) и часто непрактичный для отдельных лабораторий. К 2010 году формируется несколько крупных исследовательских инициатив для устранения проблем РИ у отдельных групп населения (например, CALIPER, PRINCE) [14, 15]. В наше время глобальные сообщества продолжают прикладывать усилия по стандартизации передовой практики и финансированию крупных многоцентровых исследований для устранения этих недостатков [16].

Начиная с 2020-х годов наблюдается переход к анализу больших данных, развитие непрямых подходов к определению РИ, появление персонализированных РИ, масштабируются исследования, посвященные непрерывным эталонным РИ.

Благодаря накоплению больших данных клинических лабораторий появляется возможность «добывать» (data mining) необходимую информацию для расчета РИ на основе уже имеющихся результатов анализов. В обзоре Yang и соавт. рекомендуют дополнительно проверять РИ, установленные различными непрямыми методами на предмет клинической прикладной ценности. К ограничениям непрямого подхода авторы относят отсутствие стандартизации, ограниченную поддержку CLSI/IFCC, неоднородность данных. К достоинствам такого подхода относят масштабируемость, экономичность, возможность охвата разных возрастных, географических и демографических групп. Основная задача – обеспечить методологическое единообразие, стандартизацию и верификацию РИ [17].

Активно разрабатываются не прямые методы оценки применимости РИ из метаанализа совокупных данных. Siegel и соавт. предлагают три подхода к оценке РИ: частотный, байесовский и эмпирический. Каждый метод может применяться к метаанализу как совокупных данных, так и результатов отдельных пациентов. Такие подходы легко масштабируемы и потенциально могут заполнить демографические и географические пробелы, оставленные традиционными подходами [4].

Популяционные РИ (popRI) определяются для определенной группы людей с учетом демографических, возрастных, половых и этнических особенности [18, 19]. Однако, результаты исследований пациента предпочтительно сравнивать с его собственными, т.е. персонализированным РИ, полученными в результате предыдущих обследований. Это позволяет обеспечить более высокую чувствительность к обнаружению незначительных индивидуальных изменений.

Особое внимание должно уделяться интеграции электронных медицинских карт для определения субпопуляционных или персонализированных РИ.

Непрерывные РИ – это динамическая модель, отражающая постепенные и непрерывные изменения лабораторных показателей с возрастом, полом, образом жизни или другими факторами, вместо использования статических дискретных групп (например, 0–1 год и т.п.). Моделирование позволяет установить, как меняется РИ «плавно» с возрастом, используя статистические методы (например, непараметрическую квантильную регрессию). Непрерывные РИ отражают истинную динамическую зависимость между возрастом и значениями лабораторных показателей и, следовательно, обеспечивают более точную интерпретацию результатов исследований в популяциях, где наблюдаются выраженные возрастные изменения [14, 20].

Эволюция отражает тенденцию: от упрощенных «нормальных диапазонов» к строгим, индивидуализированным и основанным на больших данных парадигмам эталонных интервалов.

Расчет РИ для тиреоидной панели

В последние десятилетия наблюдается тенденция к пересмотру существующих РИ для лабораторных параметров, характеризующих состояние щитовидной железы.

Отчасти это связано с развитием лабораторных методов, увеличением чувствительности и специфичности тестов, изменениями в образе жизни и здоровье популяций разных стран [21–23]. Ошибки в установлении РИ могут привести к неверным диагнозам, гипер- или гиподиагностике заболеваний щитовидной железы [24, 25].

Одним из важных факторов, влияющих на определение РИ, является возраст. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), связанного (Т3) и свободного трийодтиронина (Т3св), связанного (Т4) и свободного тироксина (Т4св) в сыворотке меняются с возрастом, и это необходимо учитывать при интерпретации результатов. Например, у новорожденных и детей уровни гормонов щитовидной железы могут значительно отличаться от таковых у взрослых, что необходимо учитывать при установлении РИ для этой возрастной группы [26, 27].

Пол также оказывает влияние на сывороточные уровни гормонов щитовидной железы. В исследовании 2025 года, в котором приняли участие более 300 тысяч человек, у женщин отмечались более высокие уровни Т4 в сыворотке [26].

Физиологические состояния, такие как беременность, могут значительно влиять на уровни гормонов щитовидной железы. У женщин в первом и втором триместрах беременности уровни ТТГ могут быть выше, а Т4св ниже в сыворотке, что также нужно учитывать при оценке лабораторных данных [28]. Использование стандартных РИ для пациенток в таком физиологическом состоянии может привести к неверным диагнозам. Например, повышение уровня ТТГ у беременных женщин может быть интерпретировано как гипотиреоз, что не всегда соответствует действительности.

Одним из основных факторов, от которого зависит РИ, является метод исследования. В последние годы совершенствование лабораторных технологий, расширение внедрения иммунохимического анализа, появление жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией позволяют повысить точность измерений. Однако даже при наличии этих технологий существует проблема стандартизации методов, что ведет к различиям в результатах, получаемых из разных лабораторий и исследовательских центров [29].

Определение РИ для гормонов щитовидной железы является важной частью диагностики и мониторинга заболеваний этого органа. Для обеспечения точности диагностики и адекватного выбора лечения существенно, чтобы РИ измерялись современными методами с учетом всех влияющих факторов. В будущем продолжение исследований и совершенствование методов расчета РИ будут стимулировать повышение точности диагностики и эффективности лечения заболеваний щитовидной железы.

Особенности у беременных и новорожденных

Как правило, физиологическая беременность протекает на фоне эутиреоза матери, при нормальных уровнях ТТГ, Т4 и Т3 в крови. Тем не менее, функциональная активность ЩЖ во время беременности имеет свои

особенности. В I триместре беременности повышение синтеза эстрадиола в трофобласте (плаценте) приводит к усилению синтеза тироксинасвязывающего глобулина (ТСГ) в печени, поэтому уровни общих Т4 и Т3 во время беременности возрастают. Кроме того, из-за мимикрической стимуляции хорионическим гонадотропином (ХГЧ) уровень Т4 увеличивается, а уровень ТТГ уменьшается. У 20 % беременных уровень ТТГ находится в диапазоне ниже референтных значений небеременных. Именно поэтому нижнюю границу РИ ТТГ нельзя использовать у беременных. Определение общих тиреоидных гормонов для оценки функции ЩЖ во время беременности неинформативно, так как их уровень зависит от ТСГ, содержание которого в сыворотке крови увеличивается в I триместре беременности и остается высоким до родов. Концентрация Т4св к концу I триместра беременности увеличивается и может превышать верхнюю границу РИ небеременных, определяя снижение уровня ТТГ. Концентрация Т3св также повышается, но обычно не превышает РИ. На протяжении II–III триместра уровни Т4св, Т3св и ТТГ постепенно возвращаются к исходному уровню. На поздних сроках беременности может определяться низконормальный уровень Т4св при нормальном уровне ТТГ. В I триместре беременности примерно у 2 % женщин уровень Т4св превышает верхнюю границу РИ, а уровень ТТГ снижается. Это состояние определяется как транзиторный гестационный гипертиреоз. Это физиологическое состояние, которое не требует назначения лечения.

Тиреоидная система плода начинает функционировать между 10–12 неделями беременности. В эти сроки ткань железы накапливает йод, и ТТГ появляется в крови плода. Окончательное формирование тиреоидной системы завершается к 14-й неделе беременности. Уровни тиреоидных гормонов в крови матери и плода различаются. Примерно 1/3 материнского Т4 проникает через плаценту к плоду, он играет существенную роль в его развитии, особенно его головного мозга, до того момента, пока у плода не начнется синтез собственных тиреоидных гормонов. Плод с гипофункцией ЩЖ может быть частично защищен до момента рождения материнским Т4, если ЩЖ матери находится в состоянии эутиреоза, однако в случае гипотиреоза у матери может возникать риск развития поражения нервной системы у плода, поэтому рекомендуется определять и нормализовать уровень тиреоидных гормонов матери до планируемой беременности и в течение беременности. Того количества Т4, которое проникает через плаценту, обычно недостаточно для того, чтобы повлиять

на диагностику врожденного гипотиреоза у новорожденного. Субклинический гипотиреоз – повышение ТТГ при нормальном уровне Т4св. Манифестный гипотиреоз – повышение ТТГ и снижение уровня Т4св.

В момент рождения происходит резкое высвобождение ТТГ с пиковой концентрацией в сыворотке крови через 30 мин после рождения у доношенных младенцев. В течение последующих суток происходит быстрое снижение его уровня. Резкое повышение уровня ТТГ вызывает значительное повышение уровней Т4 и Т3, затем Т4 постепенно снижается в течение первых 2 недель жизни, Т3 снижается в течение первой недели жизни. У недоношенных младенцев изменения функции ЩЖ после рождения сходны по качеству с таковыми у доношенных детей, однако в количественном выражении они меньше [30].

Собственные данные

Прямым методом получены достоверные референтные интервалы (РИ), характеризующие тиреоидную функцию: тиреотропного гормона 0,64–4,36 мкМЕ/мл, свободного Т3 2,39–3,79 пг/мл и общего трийодтиронина 0,66–1,28 нг/мл, свободного Т4 0,62–1,13 нг/дл и общего тироксина 5,04–9,54 мкг/дл, тиреоглобулина 2,04–48,2 нг/мл в образцах крови взрослой популяции европейской части РФ (18–78 лет) (табл. 1).

Методом на основе биологической вариации (БВ) получены следующие РИ (n=20): ТТГ 0,75–1,78 мкМЕ/мл, Т3 0,87–1,07 нг/мл и Т3св. 2,82–2,93 пг/мл, Т4 6,83–7,11 мкг/дл и Т4св. 0,82–0,97 нг/дл, ТГ 2,03–31,51 нг/мл. Индекс референтных интервалов составил: ТТГ – 0,61; Т3–0,63; Т3св.– 0,69; Т4–0,76; Т4св.– 0,64; ТГ – 0,86 (табл. 2).

Таблица 1
РИ для тиреоидной группы, рассчитанные прямым методом

Показатель	Единицы измерения	Количество образцов (n)	Пол М+Ж	Хср±ст.откл	Медиана
ТТГ	мкМЕ/мл	263*	101+162	2,1 ±0,95	1,92
общий Т ₃	нг/мл	269	103+166	0,90 ±0,16	0,87
общий Т ₄	мкг/дл	269	103+166	7,07 ±1,2	7,0
свободный Т ₃	пг/мл	269	103+166	2,97 ±0,37	2,94
свободный Т ₄	нг/дл	269	103+166	0,86 ±0,13	0,85
ТГ	нг/мл	258**	96+159	18,6 ±11,3	16,5

Примечание. * – из анализа исключались, с учетом объема выборки, аномальные (высокие) результаты измерения ТТГ – «выбросы» (значение критерия Шовене, z>3, ТТГ более 5,6 мкМЕ/мл); ** – из анализа исключены, с учетом объема выборки, аномальные (высокие) результаты измерения ТГ – «выбросы» (значение критерия Шовене, z>3, ТГ более 55 нг/мл).

Таблица 2
РИ для тиреоидной группы, рассчитанные прямым способом и методом на основе биологической вариации

Аналит	Единицы измерения	РИ прямой метод (n=120)	РИ непрямой метод (n=20)	Индекс РИ
ТТГ	мкМЕ/мл	0,73–3,34	0,75–1,78	0,61
Т3	нг/мл	0,68–1,13	0,87–1,07	0,63
Т3св.	пг/мл	2,43–3,56	2,82–2,93	0,69
Т4	мкг/дл	5,33–8,70	6,83–7,11	0,76
Т4св.	нг/дл	0,67–1,06	0,82–0,97	0,64
ТГ	нг/мл	1,27–36,03	2,03–31,51	0,86

Таким образом, нами проведен расчет РИ методом на основе биологической вариации, что может сократить затраты небольших лабораторий. Для применения данной модели расчета для маркеров тиреоидной функции рекомендовано обследовать не менее 20 референтных индивидуумов. Поскольку ответственность за выбор и последующую верификацию РИ остается за специалистами лабораторной медицины, необходимо помнить о важности информирования лечащих врачей о принципах установления РИ и вытекающих из этого ограничений клинического применения.

Обсуждение

РИ – самый распространённый, но не единственный способ интерпретировать результаты лабораторных тестов. Для оценки значимости серийных измерений лабораторных параметров более 40 лет назад Harris и Yasaka предложили параметр, называемый критической разницей или Reference Change Value (RCV) [31]. Дальнейшее развитие этого показателя произошло в работах Fraser, предложившего подход, основанный на расчёте RCV, как альтернативу РИ для мониторинга состояния пациента [32]. Концепция РИ, как основной принцип интерпретации результатов количественных исследований, имеет ограничения. Целесообразно опираться на РИ при первичном обследовании пациента. Объективная интерпретация динамики показателей РИ при повторном исследовании в целях динамического наблюдения, подбора дозы лекарственного препарата или контроля эффективности терапии зачастую затруднена без статистического механизма, учитывающего величины биологической и аналитической вариаций. Достоверность полученных изменений можно оценить при помощи критерия RCV.

Наряду с РИ в клинической практике применяются пороговые значения (ПЗ). Различия между РИ и ПЗ приведены в обзоре комитета IFCC [6] и в отечественном руководстве [19], ключевым из которых является их предназначение, т.к. ПЗ применяются для принятия клинического решения. Например, ПЗ для начала заместительной терапии левотироксином натрия рекомендуется при повышении уровня ТТГ в сыворотке более 10000 мкМЕ/мл, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 4000–10000 мкМЕ/мл [33].

Персонализированные РИ более чувствительны к выявлению значимых изменений, чем популяционные, определение РИ очень важно для различных групп населения. Перед внедрением их в клиническую практику необходимо дополнительно изучить некоторые аспекты, такие как: доступность и качество лабораторных данных, обеспечение инфраструктуры для интеграции лабораторных информационных систем и электронных медицинских карт пациентов [34, 35].

Заключение

В будущем концепция РИ, возможно, будет развиваться в двух основных направлениях: развитии не прямых методов, использующих большие пулы данных из крупных лабораторий, и внедрению персонализированных

РИ в отдельных региональных центрах. Использование статистического метода расчета РИ на основе данных о биологической вариации актуально для небольших лабораторий, так как не требует дополнительных материальных затрат при условии наличия надежных данных о биологической вариации для исследуемых аналитов и организованной надлежащим образом системы внутрилабораторного контроля качества. Независимо от применяемого подхода, обеспечение качества преаналитической и аналитической фазы с учетом биологических переменных и других интерферирующих факторов имеет важное значение.

Список литературы / References

- ГОСТ Р 53022.3–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18 декабря 2008 г. N 557-ст).
GOST R 53022.3–2008 "Clinical laboratory technologies. Requirements for the quality of clinical laboratory studies. Part 3. Rules for assessing the clinical information content of laboratory tests" (approved by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology of the Russian Federation dated December 18, 2008 N 557-st).
- IFCC, CLSI, EP28-A3c document, Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline, 3rd ed., vol. 28, No. 30, 2010.
- Национальное руководство: клиническая лабораторная диагностика / под ред. Долгова В.В., Годкова М.А., Вавиловой Т.В. – 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 672 с.: ил. – DOI:10.33029/9704–8930–7-CLD-2025-1-672
National guidelines: clinical laboratory diagnostics / edited by Dolgov V. V., Godkov M. A., Vavilova T. V. – 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media, 2025. – 672 p.: ill. – DOI: 10.33029/9704–8930–7-CLD-2025-1-672
- Siegel L, Murad MH, Riley RD, Bazerbachi F, Wang Z, Chu H. A Guide to Estimating the Reference Range From a Meta-Analysis Using Aggregate or Individual Participant Data. *Am J Epidemiol*. 2022 Mar 24; 191 (5): 948–956. DOI: 10.1093/aje/kwac013. PMID: 35102410; PMCID: PMC9431652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35102410/>
- Haecel R & Wosniok, Werner & Streichert, Thomas. (2021). Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine. *Journal of Laboratory Medicine*. 45, 35–53. DOI: 10.1515/labmed-2020-0131. <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/labmed-2020-0131/html>
- Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Sep; 55 (6): 420–431. DOI: 10.1080/10408363.2018.1482256. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30047297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047297/>
- Miller WG, Horowitz GL, Ceriotti F, Fleming JK, Greenberg N, Katayev A, Jones GR, Rosner W, Young IS. Reference Intervals: Strengths, Weaknesses, and Challenges. *Clin Chem*. 2016 Jul; 62 (7): 916–23. DOI: 10.1373/clinchem.2016.256511. Epub 2016 May 26. PMID: 27230874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230874/>
- Larsen JB, Hoffmann-Lücke E, Aaslo PH, Jørgensen NR, Greibe E. Automated Interlaboratory Comparison of Therapeutic Drug Monitoring Data and Its Use for Evaluation of Published Therapeutic Reference Ranges. *Pharmaceutics*. 2023 Feb 16; 15 (2): 673. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020673. PMID: 36839995; PMCID: PMC9964937. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839995/>
- Ichihara K, Boyd JC; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Nov; 48 (11): 1537–51. DOI: 10.1515/CCLM.2010.319. PMID: 21062226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062226/>
- Aarsand AK et al. The EFLM Biological Variation Database. <https://biological-variation.eu/>
- Gräsbeck R, Fellman J. Normal values and statistics. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968; 21 (3): 193–5. DOI: 10.3109/00365516809076984. PMID: 5708691. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5708691/>
- Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (7): 692–7. DOI: 10.1515/CCLM.2004.118. PMID: 15327001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327001/> <https://moscow.sci-hub.ru/3942/d1452122b-350d155a08efe1aa2a85d44/10.1515@CCLM.2004.118.pdf?download=true>
- Wright EM, Royston P. Calculating reference intervals for laboratory measurements. *Stat Methods Med Res*. 1999 Jun; 8 (2): 93–112. DOI: 10.1177/096228029900800202. PMID: 10501648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10501648/>
- Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative. *Clin Biochem*. 2009 Nov; 42 (16–17): 1589–95. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.025. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19591815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591815/>
- Ni X, Song W, Peng X, Shen Y, Peng Y, Li Q, Wang Y, Hu L, Cai Y, Shang H, Zhao M, Jiang H, Huang Y, Mu R, Chen W, Peng M, Zhang C, Zeng J, Li C, Yang H, Jiang Y, Xu J, Li G, Chen H, Xiang Y, Cao S, Guo Z, Chen D; study group of Pediatric Reference Intervals in China (PRINCE). Pediatric reference intervals in China (PRINCE): design and rationale for a large, multicenter collaborative cross-sectional study. *Sci Bull (Beijing)*. 2018 Dec 30; 63 (24): 1626–1634. DOI: 10.1016/j.scib.2018.11.024. Epub 2018 Dec 1. PMID: 36658854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658854/>

16. Doyle K, Bunch DR. Reference intervals: past, present, and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023 Sep; 60 (6): 466–482. DOI: 10.1080/10408363.2023.2196746. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37036018/>
17. Yang D, Su Z, Zhao M. Big data and reference intervals. *Clin Chim Acta*. 2022 Feb 15; 527: 23–32. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.001. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34999059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999059/>
18. Coşkun A, Sandberg S, Unsai I, et al. Personalized and Population-Based Reference Intervals for 48 Common Clinical Chemistry and Hematology Measurands: A Comparative Study. *Clin Chem*. 2023;69(9):1009–1030. DOI: 10.1093/clinchem/hvad113 Personalized and Population-Based Reference Intervals for 48 Common Clinical Chemistry and Hematology Measurands: A Comparative Study – PubMed.
19. Качество лабораторных исследований для эффективной диагностики / В.В. Долгов, М.А. Годков, Л.П. Зенина [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 128 с. – ISBN 978-5-9704-9456-1.
20. Yan R, Peng Y, Hu L, Zhang W, Li Q, Wang Y, Peng X, Song W, Ni X. Continuous reference intervals for 21 biochemical and hematological analytes in healthy Chinese children and adolescents: the PRINCE study. *Clin Biochem*. 2022 Apr;102:9–18. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.01.004. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35108586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108586/>
21. Evered DC, Vice PA, Green E, Appleton D. Assessment of thyroid hormone assays. *J Clin Pathol*. 1976;29(12):1054–1059. DOI: 10.1136/jcp.29.12.1054 Assessment of thyroid hormone assays – PubMed.
22. Anand A, Su FY, Chen TH, Chen YF, Chen YT. Ultrasensitive Quantification of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroxine by Nanoelectronic SnS₂ Transistor Sensors. *ACS Sens*. 2025;10(6):4095–4104. DOI: 10.1021/acssensors.5c00115 Ultrasensitive Quantification of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroxine by Nanoelectronic SnS₂ Transistor Sensors – PubMed.
23. Ayala-Moreno MR, Guerrero-Hernández J, Vergara-Castañeda A, Salazar-Aceves G, Cruz-Mercado DE. Thyroid function in pediatric population with different nutritional status. Función tiroidea en población pediátrica con diferente estado nutricional. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(5):279–286. DOI: 10.24875/BMHIM.M18000036 Thyroid function in pediatric population with different nutritional status – PubMed.
24. Jansen HL, Dirks NF, Hillebrand JJ, et al. Age-Specific Reference Intervals for Thyroid-Stimulating Hormones and Free Thyroxine to Optimize Diagnosis of Thyroid Disease. *Thyroid*. 2024;34(11):1346–1355. DOI: 10.1089/thy.2024.0346 Age-Specific Reference Intervals for Thyroid-Stimulating Hormones and Free Thyroxine to Optimize Diagnosis of Thyroid Disease – PubMed.
25. Fu J, Wang Y, Liu Y, Song Q, Cao J, Peichang W. Reference intervals for thyroid hormones for the elderly population and their influence on the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Med Biochem*. 2023;42(2):258–264. DOI: 10.5937/jomb0-39570 Reference intervals for thyroid hormones for the elderly population and their influence on the diagnosis of subclinical hypothyroidism – PubMed.
26. Li Q, Tang Y, Yu X, et al. Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med*. Published online May 6, 2025. DOI: 10.7326/ANNALS-24-01559 Thyroid Function Reference Intervals by Age, Sex, and Race: A Cross-Sectional Study – PubMed.
27. Ziegler GM, Slaughter JL, Chaudhari M, Singh H, Sánchez PJ, Bunch DR. Preterm to term infant postmenstrual age reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine. *Pediatr Res*. 2022; 91 (5): 1130–1135. DOI: 10.1038/s41390-021-01838-3 Preterm to term infant postmenstrual age reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine – PubMed.
28. Osinga JAJ, Derakhshan A, Palomaki GE, et al. TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (10): 2925–2933. DOI: 10.1210/clinem/dgac425 TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis – PubMed.
29. Martínez Brito D, Leogrande P, Donati F, de la Torre X, Botrè F. Quantification of thyroid hormones and analogs by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Preliminary results in athletes and non-athletes serum samples. *Drug Test Anal*. 2022; 14 (8): 1438–1450. DOI: 10.1002/dta.3269 Quantification of thyroid hormones and analogs by liquid chromatography coupled to mass spectrometry. Preliminary results in athletes and non-athletes serum samples – PubMed.
30. Селиванова, А.В. Интерпретация лабораторных исследований при патологии щитовидной железы / А.В. Селиванова, В.В. Долгов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-7686-4. DOI: 10.33029/9704-7686-4-ILT-2023-1-112 Selivanova, A. V. Interpretation of laboratory tests for thyroid pathology / A. V. Selivanova, V. V. Dolgov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2023. – 112 p. – ISBN 978-5-9704-7686-4. DOI: 10.33029/9704-7686-4-ILT-2023-1-112
31. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem*. 1983 Jan; 29 (1): 25–30. PMID: 6848276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6848276/>
32. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (7): 758–64. DOI: 10.1515/CCLM.2004.128. PMID: 15327011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15327011/>
33. Клинические рекомендации «Гипотиреоз», 2024. Clinical guidelines «Hypothyroidism», 2024.
34. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Apr; 51 (4): 741–51. DOI: 10.1515/cclm-2013-0075. PMID: 23435100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435100/>
35. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan; 25 (1): 44–56. DOI: 10.1038/s41591-018-0300-7. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617339/>

Вклад авторов. Ройтман А.П. – разработка концепции и дизайна работы, редактирование текста рукописи (25%); Кузнецова Т.Е. – написание текста рукописи (30%); Бугров А.В. – написание текста рукописи (15%); Евгина С.А. – написание текста рукописи (10%); Шустов В.В. – написание текста рукописи (5%); Ламбакахар М.Г. – написание текста рукописи (5%); Долгов В.В. – редактирование текста рукописи (5%); Годков М.А. – редактирование текста рукописи (5%).

Authors' contribution. Roytman A.P. – development of the concept and design of the work, editing the manuscript text (25%); Kuznetsova T.E. – writing the manuscript text (30%); Bugrov A.V. – writing the manuscript text (15%); Evgina S.A. – writing the manuscript text (10%); Shustov V.V. – writing the manuscript text (5%); Lambakhar M.G. – writing the manuscript text (5%); Dolgov V.V. – editing the manuscript text (5%); Godkov M.A. – editing the manuscript text (5%).

Статья поступила / Received 31.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Ройтман Александр Польевич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 5400-7815. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Кузнецова Татьяна Евгеньевна, врач клинической лабораторной диагностики², старший лаборант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 2927-6952. ORCID: 0009-0002-1063-9492

Бугров Алексей Викторович, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 4321-6433. ORCID: 0000-0003-1404-4699

Евгина Светлана Александровна, к.б.н., программный директор³. SPIN-код: 6492-3974. ORCID: 0000-0002-4945-7269

Шустов Валерий Валерьевич, врач клинической лабораторной диагностики², заведующий клинической лабораторией Клиники имени профессора Ю.Н. Касаткина¹. SPIN-код: 7474-5516. ORCID: 0000-0002-9624-5883

Ламбакахар Мария Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 6833-8104. ORCID: 0009-0003-9534-2520

Долгов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-1537-7444

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., заведующий научным отделом лабораторной диагностики², заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии¹. SPIN-код: 4871-6150. ORCID: 0000-0001-9612-6705

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

² ВУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ Ассоциация «Федерация лабораторной медицины», Москва, Россия

Автор для переписки: Кузнецова Татьяна Евгеньевна. E-mail: kuznetsova@bk.ru

Для цитирования: Ройтман А.П., Кузнецова Т.Е., Бугров А.В., Евгина С.А., Шустов В.В., Ламбакахар М.Г., Долгов В.В., Годков М.А. Концепция определения референтных интервалов на примере тиреоидной панели. Медицинский алфавит. 2025; (22): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-8-13>

About authors

Roytman Alexander P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN code: 5400-7815. ORCID: 0000-0003-2592-6857

Kuznetsova Tatyana E., physician of clinical laboratory diagnostics², senior laboratory assistant at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 2927-6952. ORCID: 0009-0002-1063-9492

Bugrov Alexey V., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN code: 4321-6433. ORCID: 0000-0003-1404-4699

Evgina Svetlana A., PhD Bio, program director³. SPIN-code: 6492-3974. ORCID: 0000-0002-4945-7269

Shustov Valery V., physician of clinical laboratory diagnostics², head of Clinical Laboratory of Yu. N. Kasatkin Clinic¹. SPIN-code: 7474-5516. ORCID: 0000-0002-9624-5883

Lambakhar Maria G., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 6833-8104. ORCID: 0009-0003-9534-2520

Dolgov Vladimir V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. ORCID: 0000-0003-1537-7444

Godkov Mikhail A., DM Sci (habil.), head of Scientific Dept of Laboratory Diagnostics², head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology¹. SPIN-code: 4871-6150. ORCID: 0000-0001-9612-6705

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Association of Laboratory Specialists and Organizations «Federation of Laboratory Medicine (FLM), Moscow, Russia

Corresponding author: E-mail: kuznetsova@bk.ru

For citation: Roytman A.P., Kuznetsova T.E., Bugrov A.V., Evgina S.A., Shustov V.V., Lambakhar M.G., Dolgov V.V., Godkov M.A. The concept of reference intervals using the thyroid panel as an example. *Medical alphabet*. 2025; (22): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-8-13>



Исследование частоты встречаемости генетических нарушений в регионах 9p21(p16), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1) в тканях аденом гипофиза методом флуоресцентной гибридизации *insitu*

Е. В. Резников¹, И. В. Клейна¹, С. П. Казаков^{1,2,7}, Ш. Х. Гизатуллин^{1,5,6}, А. Ю. Григорьев^{3,4}

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет Медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» Минобрнауки России, Москва, Россия

⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование с участием 14 (контрольная группа) и 38 (опытная группа) пациентов. В опытной группе исследовались различные по морфологии и гормонопродукции аденомы гипофиза методом флуоресцентной гибридизации *insitu* (FISH). Исследованию подвергались ДНК гена p16 в регионе 9p21, ген TP53 в регионе 17p13 и ген CCND1 на хромосоме 11q13 на предмет частоты встречаемости таких нарушений как делеция/инактивация, дупликация или полисомия. Нами обнаружены делеции/инактивации в регионе 9p21. Это исследование подтверждает, что в опытной группе существует связь продуцирующего соматотропный гормон аденом гипофиза с выключением или делецией в регионе 9p21. Также мы обнаружили дупликации 9p21 и полисомии по 9 хромосоме. Предполагаем, что дупликации связаны с эпигенетическими нарушениями. Гиперметилирование промотора CDKN2A – частый механизм инактивации этого гена. Наибольшая частота делеций в 17p13 (TP53) выявлена в группе нефункционирующих аденом гипофиза. Наше исследование подтверждает, что делеция 17p13 приводит к снижению экспрессии TP53. Соматотропиномы демонстрируют высокий процент делеций и дупликаций, что, вероятно, отражает наличие как потерь, так и компенсаторных генетических перестроек, например, накопление мутантных форм p53. Делеция/инактивация умеренно встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя CCND1 – онкоген, и его утрата не является типичной для опухолевых процессов, но при комплексных перестройках может наблюдаться утрата 11q13.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза, мутации, делеция, дупликация, полисомия, регионы хромосом, 9p21, 17p13, 11q13, цитогенетика, флуоресцентная гибридизация *insitu*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Investigation of the frequency of genetic disorders in the regions 9p21, 17p13 (TP53), and 11q13 (CCND1) in the tissues of pituitary adenomas by fluorescent hybridization *insitu*

E. V. Reznikov¹, I. V. Kleina¹, S. P. Kazakov^{1,2,7}, Sh. Kh. Gizatullin^{1,5,6}, A. Yu. Grigoriev^{3,4}

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I. I. Dedov, Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁶ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

SUMMARY

A study was conducted involving 14 patients in the control group and 38 patients in the experimental group. In the experimental group, pituitary adenomas of various morphologies and hormone profiles were examined using fluorescence *insitu* hybridization (FISH). The analysis targeted DNA regions of the CDKN2A gene at 9p21, the TP53 gene at 17p13, and the CCND1 gene on chromosome 11q13. The objective was to assess the frequency of genetic alterations such as deletions/inactivations, duplications, or polysomy. The results revealed deletions/inactivations at

9p21, supporting the hypothesis that prolactin-secreting pituitary adenomas are associated with inactivation or deletion in this region. Additionally, duplications of 9p21 and polysomy of chromosome 9 were observed. It is hypothesized that duplications may be related to epigenetic dysregulation, such as hypermethylation of the CDKN2A promoter, which is a common mechanism of gene inactivation. The highest frequency of deletions was detected at 17p13 (the TP53 gene), particularly in non-functioning pituitary adenomas. These findings confirm that deletion of 17p13 leads to reduced TP53 expression, potentially contributing to tumor development. In somatotropinomas, a high percentage of deletions and duplications was observed, likely reflecting both gene losses and compensatory genetic rearrangements, such as accumulation of mutant p53 forms. Deletions or inactivations of the 11q13 region (CCND1) were moderate and not characteristic of tumor processes, as loss of the CCND1 oncogene is generally not associated with tumorigenesis. However, complex genetic rearrangements may include the loss of the 11q13 region.

KEYWORDS: pituitary adenoma, mutations, deletion, duplication, polysomy, chromosome regions, 9p21, 17p13, 11q13, cytogenetics, fluorescence in situ hybridization.

CONFLICT OF INTEREST: All authors declare no conflict of interest.

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. Исследование молекулярных и генетических механизмов, лежащих в основе опухолевого роста, представляет собой один из ключевых подходов к пониманию патогенеза опухолей и разработке эффективных стратегий диагностики и лечения [1–3]. Представляет определенный научный интерес исследование молекулярных и генетических нарушений в нейроэндокринных опухолях, основанных на анализе рецепторного аппарата тканей клеток и генетических нарушений, характеризующих апоптоз и пролиферацию опухолевого клона [4–10].

Аденомы гипофиза, являясь доброкачественными нейроэндокринными новообразованиями, служат ценным объектом для изучения механизмов опухолеобразования. Несмотря на доброкачественный характер, данные опухоли могут вызывать значительные клинические проявления, включая гормональные дисфункции и компрессию окружающих структур [11, 12].

Ряд генетических изменений, включая делеции, дупликации и полисомии, может способствовать нарушению регуляции клеточного цикла и пролиферации клеток. Особый интерес представляют регионы хромосом 9p21 (p16/CCND2A), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1), которые играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза [13].

Регион 9p21 (p16/CCND2A)

Регион 9p21 содержит онкосупрессорные гены p16INK4A и p15INK4B, играющие важную роль в регуляции клеточного цикла через ингибирование комплекса циклин D–CDK4/6. Утрата функции этих генов приводит к бесконтрольному прохождению клеток через фазу G1/S. Нарушения в 9p21 широко изучены при злокачественных новообразованиях, и существует основание предполагать их участие в патогенезе аденом гипофиза [14].

Регион 17p13 (TP53)

Ген TP53, расположенный на 17p13, кодирует белок p53–«страж генома», отвечающий за остановку клеточного цикла при повреждении ДНК, запуск апоптоза и других механизмов контроля [15]. Делеция или инактивация TP53 ведет к геномной нестабильности и высокому опухолевому потенциалу. Метод FISH с использованием зондов к TP53 и центромере 17 хромосомы позволяет выявлять утрату гена или изменения числа его копий.

Регион 11q13 (CCND1)

Ген CCND1 (циклин D1) на хромосоме 11q13 регулирует переход клетки из фазы G1 в S-фазу клеточного цикла.

Его гиперэкспрессия или дупликация часто выявляется при опухолях различных локализаций. Нарушения в CCND1 способствуют ускоренной пролиферации клеток, снижая контроль над делением [16–19].

В настоящем исследовании использован метод флуоресцентной гибридизации *insitu* (FISH) для анализа нарушений в вышеуказанных хромосомных регионах в образцах тканей аденом гипофиза с различными морфофункциональными характеристиками.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости нарушений в хромосомных регионах 9p21, 17p13 и 11q13 в тканях аденом гипофиза с различной гормональной продукцией и морфологией.

Материалы и методы

Проведены исследования на 14 (контрольная группа) практически здоровых людей (аутопсия) и 38-ми (опытная группа) пациентах.

В контрольную группу входили люди возрастом от 51 до 79 лет с морфологически здоровой тканью гипофиза. Материал забирался после аутопсии и подвергался морфологическим исследованиям. В опытную группу – пациенты от 21 до 61 года, которые были распределены в зависимости от морфологии и гормонопродукции аденомы гипофиза:

- монопродуцирующие (21 пациента, продуцирующие соматотропный гормон (СТГ), 4 пациента – тиреотропный гормон (ТТГ), 4 пациента – адренокортикотропный гормон (АКТГ), 6 пациентов – гормон непродуцирующие (ГНП);
- полипродуцирующие (2 пациента, продуцирующие СТГ и пролактин (ПЛ) (СТГ-ПЛ), 1 человек – СТГ и ТТГ (СТГ-ТТГ).

Подгруппы по морфологии представлены в *таблице 1*. Для исследования забирались участки тканей аденом размером 3 мм. Исследованию подвергалась ДНК гена p16 в регионе 9p21, ген TP53 в регионе 17p13 и ген CCND1 на хромосоме 11q13.

Ткани щитовидной железы в опытной группе выделяли после оперативного вмешательства и замораживали в холодильнике при –80°C. Преаналитическая подготовка образцов ткани гипофиза для цитогенетического исследования проводилась стандартизированным методом, согласно инструкции по преаналитическому этапу в центре клинической лабораторной диагностики «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» МО РФ [20]. Микроскопическое исследование проводили методом флуоресцентной гибридизации

insitu (FISH). Методика включала стандартный протокол FISH с применением коммерческих флуоресцентных ДНК-зондов Kreatech (США). Оценка результатов проводилась на микроскопе Carl Zeiss с подсчетом 200 ядер, результат записывался в процентном выражении. Учитывались сигнальные комбинации от исследуемого и контрольного зондов для определения полисомий, дупликаций и делеции.

Результаты

Изучалась частота встречаемости нарушений в трех регионах 9p21 (p16/CCND2A), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1).

Нарушения в регионе 9p21: хромосомный регион 9p21 содержит ключевые гены-супрессоры опухолей –CCND2A (кодирующий белкир16-INK4a ир14-ARF) и CCND2B (p15-INK4b). Эти белки ингибируют циклинзависимые киназы CDK4/6, тем самым регулируя фосфорилирование белка ретинобластомы (pRb) и обеспечивают контроль за прохождением клетки через фазу G1 клеточного цикла.

Наше исследование подтверждает, что в опытной группе существует связь продуцирующих аденом гипофиза с исключением или делецией в регионе 9p21. Предполагается следующий механизм нарушения контроля над клеточным делением: белок p16 ингибирует CDK4/6 и предотвращает фосфорилирование pRb. Неактивный (нефосфорилированный) pRb связывает транскрипционный фактор E2F, блокируя переход клетки в S-фазу. При утрате функции p16, происходящей в результате делеции или гиперметилирования промотора CCND2A, блокировка CDK4/6 снимается, активируется каскад G1/S, и клетка продолжает деление.

Также мы обнаружили дупликации 9p21 и полисомии по 9 хромосоме. Предполагаем, что дупликации связаны с эпигенетическими нарушениями. Гиперметилирование промотора CCND2A – частый механизм инактивации этого гена при опухолях гипофиза. Внепродуцирующих аденомах гипофиза нередко выявляется гиперметилирование без явной хромосомной делеции, что свидетельствует о наличии альтернативных путей инактивации опухолевого супрессора.

Таблица 1
Распределение опытной группы по морфологии

Подгруппа	Количество образцов
СТГ	21
ТПГ	4
АКТГ	4
ГНП	6
СТГ+ПЛА	2
СТГ+ТПГ	1

Согласно данным FISH, у части пациентов с соматотропиномой и тиреотропиномой обнаруживаются полисомии 9-й хромосомы и дупликации локуса 9p21. Однако клиническая значимость этих изменений требует дальнейшего изучения, поскольку дупликация может не коррелировать с экспрессией белка при наличии сопутствующего метилирования промотора (табл. 2).

Проведенные исследования на наличие генетических повреждений в контрольной группе не выявили исследуемых нарушений. В основной группе (n=38) детектируются – полисомия 9-й хромосомы – в 13 (34,2%) случаев, дупликации 9p21 – в 5 (13,16%), делеция – в 2 (5,26%) случаях.

Нарушений в регионе 17p13 (TP53) в контрольной группе не выявлено; в опытной группе (n=38) выявлено: полисомия 9-й хромосомы – 4 (10,5%) случая, дупликации 9p21 – 5 (13,16%), делеция/инактивация – 13 (34,2%) случаев. Согласно полученным нами данным FISH, наибольшая частота делеции TP53 выявлена в группе нефункционирующих аденом гипофиза (66,7%), что согласуется с гипотезой о роли TP53 в пролиферации опухолей, не имеющих выраженной гормональной активности. Соматотропиномы демонстрируют делеции в 38,1% случаев и дупликации – в 23,8%, что, вероятно, отражает наличие как потерь, так и компенсаторных генетических перестроек, например, накопление мутантных форм p53. Современные данные подтверждают эти наблюдения. Согласно новой классификации опухолей гипофиза ВОЗ (2022) [11], статус TP53 включен в критерии оценки агрессивного поведения аденом и инвазией в кавернозный синус. Результаты частоты нарушений в регионе 17p13 представлены в таблице 3.

Таблица 2
Частота нарушений в регионе 9p21 по подгруппам

Гормонопродукция	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	2	4	9	9,5	18,2	42,86
Тиреотропинома	4	0	0	2	0,0	0,0	50,0
ГНП	6	0	1	0	0,0	16,7	0,0
СТГ+ПЛА	2	0	0	1	0,0	0,0	50,0
СТГ + тиреотропинома	1	0	0	1	0,0	0,0	100,0
АКТГ	4	0	0	0	0,0	0,0	0,0

Таблица 3
Частота нарушений в регионе 17p13 (TP53) по подгруппам

Гормонопродукция	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / Инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	8	5	3	38,1	23,8	14,3
Тиреотропинома	4	0	0	1	0,0	0,0	25,0
ГНП	6	4	0	0	66,7	0,0	0,0
СТГ+ПЛА	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
СТГ + тиреотропинома	1	1	0	0	100,0	0,0	0,0
АКТГ	4	0	0	0	0,0	0,0	0,0

Таблица 4
Частота нарушений регионе 11q13 (CCND1) по подгруппам

Вид аденомы по гормонопродукции	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	3	4	3	14,3	19,0	14,3
Тиреотропинома	4	1	1	0	25,0	25,0	0,0
ГНП	6	0	3	0	0,0	50,0	0,0
СТГ+ПРЛ	2	0	0	1	0,0	0,0	50,0
СТГ + тиреотропинома	1	0	0	0	0,0	0,0	0,0
АКТГ	4	0	1	0	0,0	25,0	0,0

Хромосомный регион 17p13 содержит ген опухолевой супрессии, ответственный за продукцию внутриклеточного белка TP53. Он кодирует транскрипционный фактор p53, который регулирует: остановку клеточного цикла в фазе G1/S, апоптоз, репарацию ДНК, клеточное старение и поддержание геномной стабильности.

На стадии G1/S p53 регулирует экспрессию CDKN 1A (p21), блокирующего комплекс CDK2/CyclinE, при его активации клетка входит в фазу G0 или апоптоз.

Нарушения в гене P53 делятся на генетические (мутации, делеции) и эпигенетические (метилование промотора, регуляция микроРНК). В ткани аденом гипофиза такие ошибки вызывают нарушение контроля за делением клеток и апоптозом. В 17p13 чаще всего встречаются missense-мутации в ДНК-связывающем домене, особенно в 5–8 экзонах. Эти мутации преобразуют, продуцируемый белок p53 из супрессора опухоли в онкогенотипный белок (gain-of-function). В аденомах гипофиза эти белки встречаются реже, чем в злокачественных опухолях, но все чаще регистрируются в агрессивных и инвазивных формах, особенно при трансформации в карциномы. Наше исследование подтверждает, что повышенная частота встречаемости делеции 17p13 при некоторых аденомах, согласно литературным данным, приводит к снижению экспрессии гена, регулирующего продукцию белка TP53. Данные делеции выявляются методом FISH, как утрата одного сигнала, аналогично тому, что наблюдается в исследовании при генетических нарушениях 9p21. В аденомах гипофиза делеции гена, ответственного за продукцию белка TP53 выявлены чаще в соматотропиномах, особенно в рекуррентных опухолях. Модификации микро-РНК: miR-125b, miR-504, miR-380–5p подавляют экспрессию TP53, а их гиперэкспрессия связана с агрессивными фенотипами опухолей гипофиза.

Нарушения региона 17p13 могут также вызывать модификация дикого типа белка p53. Он может быть инактивирован при гиперактивации MDM2– белка, вызывающего деградацию p53. Активация MDM2 наблюдается в ряде опухолей гипофиза, особенно пролактиномах.

Исследовались генетические нарушения в регионе 11q13 (CCND1), где ген CCND1 (CyclinD1) расположен на хромосомном участке 11q13 и кодирует белок циклин D1, который является ключевым регулятором перехода из фазы G1 в фазу S-клеточного цикла. Он образует активный комплекс с CDK4/CDK6, фосфорилирует

ретинобластомный белок (pRb), что ведет к активации транскрипционного фактора E2F и последующему запуску синтеза ДНК. В норме ген CCND1 контролирует пролиферацию клеток, регуляцию клеточного роста и дифференцировки. Патологическая активация CCND1 (дупликация, полисомия, транслокации) приводит к неконтролируемому клеточному делению и опухолевому росту. В нашем исследовании у ГНП опухолей (согласно данным FISH) большая частота дупликации CCND1 (50 %) может приводить к ускоренному прохождению G1/S и устойчивости к сигналам торможения роста. Также у ГНП опухолей отмечается значительное влияние этого гена на опухолевую пролиферацию вне зависимости от гормональной дифференцировки опухоли. Соматотропиномы и тиреотропиномы демонстрируют умеренную частоту дупликации, что коррелирует с литературными данными о возможной роли CCND1 в резистентности к терапии. В данном случае это актуально, так как дупликация CCND1 связана с повышенной агрессивностью опухолей, быстрым ростом и сниженной чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам. Полисомия – увеличение числа копий целой хромосомы или ее длинного плеча, ведет к одновременному увеличению экспрессии нескольких онкогенов, включая CCND1, в некоторых случаях ассоциируется с геномной нестабильностью, способствуя прогрессии опухоли.

В нашем исследовании полисомия, наблюдаемая у смешанных форм (СТГ+ПРЛ) аденом гипофиза, может быть маркером геномной нестабильности, соответствуя современным данным о многофокусном онкогенезе.

Делеция/инактивация умеренно встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя CCND1 – онкоген, и его утрата не является типичной для опухолевых процессов, но при комплексных перестройках может наблюдаться утрата 11q13 в результате несбалансированных транслокаций, которые ассоциируются с геномной нестабильностью, способствуя прогрессии опухоли (табл. 4).

Обсуждение

Наши результаты свидетельствуют о высокой частоте генетических нарушений в исследуемых регионах при аденомах гипофиза в сравнении с пациентами контрольной группы.

Полисомии 9-й хромосомы и дупликации p16 могут участвовать в патогенезе гормонально активных опухолей, особенно соматотропином.

Таблица 5

Связь молекулярных механизмов с клиническим прогнозом, адаптировано по рекомендациям ВОЗ, Burman P. и Raverot G. [11,15,21]

Характеристики	Регион 9p21 (CCND2A/B)	Регион 17p13 (TP53)
Тип нарушений	Полисомия, дупликация делеция / инактивация	Делеция / инактивация, дупликация, полисомия
Связь с клеточным циклом	Ингибиторы CDK → G1/S	p53 → активация p21 → G1/S
Роль в опухолях гипофиза	Пролиферация, инвазия	Агрессия, трансформация
Клиническое значение, прогноз	Рецидивы, инвазия	Трансформация в карциному

Усиленная экспрессия CyclinD1 может быть связана с ростом опухоли и резистентностью к терапии соматостатином [8]. Выявленная нами повышенная экспрессия CyclinD1 ассоциируется с гормональной активностью, возможной агрессивностью опухоли, что согласуется с некоторыми литературными источниками [8].

Высокая частота дупликаций при отсутствии продукции гормонов может указывать на важную роль этих нарушений CCND1 в пролиферации, но не в дифференцировке [7].

Генетические нарушения в виде полисомий позволяют связать их наличие с системным увеличением онкогенной нагрузки, что является явным признаком смешанных форм аденом с высокой активностью их роста.

Клинические проявления утраты гена, ответственного за продукцию белка TP53 (делеции или инактивации) связаны по данным литературы, с высокой клеточной пролиферацией. При этом выявляется высокая частота маркера пролиферации – Ki-67 > 3%, сниженная апоптотическая активность, наличие инвазивного роста, в том числе с прорывом через sellardiaphragm или синус кавернозус, рецидивами, после нейрохирургической операции по удалению пораженного участка ткани гипофиза [15]. Связь клинических проявлений с генетическими нарушениями локусов TP53 и CCND2A отражены в адаптированной таблице 5.

Таким образом, каждый из анализируемых локусов вносит вклад в молекулярный профиль опухоли и может использоваться в качестве маркера пролиферативной активности и потенциальной агрессивности аденомы.

Заключение

Метод FISH позволяет эффективно выявлять структурные изменения в ключевых онкогенетических локусах и рассматривать эти изменения в качестве механизмов развития онкогенеза в аденомах гипофиза.

В регионе 9p21 (p16) обнаружены частые генетические нарушения. В исследовании подтверждается, что в опытной группе существует связь продуцирующих соматотропный гормон аденом гипофиза с более частой встречаемостью таких нарушений как полисомия 9-й хромосомы (13 (34,2%) случаев) и дупликации локуса 9p21 (в 5 случаях (13,16%)), что может быть связано с высокой клеточной активностью опухоли. У части пациентов с соматотропиномой обнаруживается инактивация или делеция.

В регионе 17p13 (TP53) нами была выявлена высокая частота делеции/инактивации при гормонально активных опухолях: всего в 9 случаев – 8 соматотропинома (38,1%) и 1 – в опухоли смешанной секреции СТГ+ТТГ (100%). Наиболее выраженная частота делеции/инактивации была в непродуцирующих аденомах гипофиза – 4-х случаях (66,7%). Полученные нами результаты показывают, что высокая частота делеции/инактивации 17p13 приводит к снижению экспрессии TP53, что в фазе G1/S, снижает экспрессию CDKN1A (p21), блокирующего

комплекс CDK2/CyclinE. Следовательно, без его блокировки клетка не входит в фазу G0 или апоптоз, что приводит к неконтролируемому делению клеток опухоли, при этом это не связано с морфологией опухоли.

В регионе 11q13 (CCND1) умеренно частыми генетическими нарушениями являлись делеция/инактивация и встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя изменения в CCND1 по литературным данным могут служить маркерами агрессии. Согласно нашим данным FISH выявлена большая частота дупликации CCND1 (50%) в ГНП опухолях. Эти генетические изменения могут приводить к ускоренному прохождению G1/S и устойчивости к сигналам торможения роста. При таком механизме опухоль использует генетические пути уклонения от контроля клеточного цикла, а не эндокринную активность для прогрессии.

Выявленные нарушения могут использоваться для прогнозирования течения заболевания, разработки индивидуализированных подходов к терапии и мониторинга риска прогрессирования доброкачественных опухолей гипофиза.

Список литературы / References

- Скворцов С. В., Казаков С. П. Полимеразная цепная реакция в клинико-диагностической практике многопрофильных лечебных учреждений: методические указания. / Под общей редакцией заместителя главного специалиста по лабораторному делу МО РФ полковника медицинской службы А. С. Суслова. – Москва: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000. – 50 с. – EDN: YXBTHN
- Skvortsov S. V., Kazakov S. P. Polymerase chain reaction in the clinical and diagnostic practice of multidisciplinary medical institutions: guidelines. / Edited by Deputy Chief Laboratory Specialist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Colonel of the medical service L. S. Suslov. – Moscow: Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, 2000. – 50 p. (In Russ.). – EDN: YXBTHN
- Казаков С. П. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, патогенезе и прогнозе заболеваний щитовидной железы: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика. – Москва: ГОУДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», 2010. – 310 с. – EDN: QFKWZB
- Kazakov S. P. Molecular biological markers in the diagnosis, pathogenesis and prognosis of thyroid diseases: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.03.10 – Clinical laboratory diagnostics. – Moscow: GOUDPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", 2010. – 310 p. (In Russ.). – EDN: QFKWZB
- Kostyushok N., Gornov S., Sizov A. et al. Molecular-genetic and biochemical markers of severe diabetic nephropathy. // Clinica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 558. – P. 119035. – DOI: 10.1016/j.ccca.2024.119035. – EDN: EXCVUX
- Федосюк А. М., Казаков С. П., Анфилов С. В. и др. Изучение экспрессии маркеров CD95, p53, bcl-2 и Ki-67 у больных аутоиммунной патологией и новообразованиями щитовидной железы. // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 296–297.
- Fedosyuk A. M., Kazakov S. P., Anfilov S. V. et al. To study the expression of CD95, p53, bcl-2 and Ki-67 markers in patients with autoimmune pathology and thyroid neoplasms. // Medical immunology. – 2004. – Vol. 6, No. 3–5. – P. 296–297. (In Russ.).
- Цыган В. Н., Казаков С. П., Заботина Т. Н. и др. Маркеры апоптоза и пролиферации у больных с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2010. – № 4(32). – С. 197–204. – EDN: NCFQDF
- Tsygan V. N., Kazakov S. P., Zabolotina T. N. et al. Apoptosis and proliferation markers from patients with thyroid oncology and autoimmune diseases. // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2010. – No. 4(32). – P. 197–204. (In Russ.). – EDN: NCFQDF
- Казаков С. П., Заботина Т. Н., Кушлинский Н. Е. Роль тканевых маркеров апоптоза и пролиферации в дополнительной дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 7. – С. 48–50. – EDN: JSQSTS

- Kazakov S.P., Zabolotina T.N., Kushlinsky N.E. The role of tissue markers of apoptosis and proliferation in the additional differential diagnosis of papillary and follicular thyroid cancer. // *Military Medical Journal*. – 2010. – Vol. 331, No. 7. – P. 48–50. (In Russ.). – EDN: JSQST5
7. Казаков С.П., Заболотина Т.Н., Кушлинский Н.Е. Сравнительный анализ клеток с тканевыми общими маркерами, участвующими в регуляции апоптоза и пролиферации, их диагностическая эффективность у больных фолликулярными аденомами щитовидной железы. // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 111–116. – EDN: NDNFNR
- Kazakov S.P., Zabolotina T.N., Kushlinsky N. Ye. Comparative cells analysis with common and combined tissue markers, participating in apoptosis and proliferation regulations, their diagnostics efficacy in patients with thyroid adenoma. // *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. – 2010. – Vol. 5, No. 4. – P. 111–116. (In Russ.). – EDN: NDNFNR
8. Казаков С.П. Исследование основных тканевых маркеров апоптоза и пролиферации, их диагностическая эффективность при заболеваниях щитовидной железы. // *Военно-медицинский журнал*. – 2010. – Т. 331, № 9. – С. 73–77. – EDN: NYWAPU
- Kazakov S.P. Investigation of the main tissue markers of apoptosis and proliferation, their diagnostic effectiveness in thyroid diseases. // *Military Medical Journal*. – 2010. – Vol. 331, No. 9. – P. 73–77. (In Russ.). – EDN: NYWAPU
9. Казаков С.П. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, патогенезе и прогнозе заболеваний щитовидной железы: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика. – Москва: ГОУДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 2010. – 48 с. – EDN: QHDYJP
- Kazakov S.P. Molecular biological markers in the diagnosis, pathogenesis and prognosis of thyroid diseases: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.03.10 – Clinical laboratory diagnostics. – Moscow: GOUDPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education". 2010. – 48 p. (In Russ.). – EDN: QHDYJP
10. Казаков С.П., Заболотина Т.Н., Королёва О.В. et al. Comparative analysis of cells with combined apoptosis and proliferation markers in thyroid tissue specimens from patients with cancer, adenoma, and autoimmune diseases. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 150, No. 4. – P. 453–458. – DOI: 10.1007/s10517-011-1167-5. – EDN: OHXXOD
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board // *Endocrine and Neuroendocrine Tumours*, 5th edition. – International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
12. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – Vol. 7, No. 5. – P. 257–266. – DOI: 10.1038/nrendo.2011.40
13. Vandeve S., Jaffrain-Rea M.L., Daly A.F. et al. Genomic landscape of pituitary adenomas // *Endocrine-Related Cancer*. – 2023. – Vol. 30. – P. 1–15. – DOI: 10.1530/ERC-22-0450
14. Резников Е.В., Клейна И.В., Казаков С.П. и др. Исследование частоты встречаемости полисомии 9 хромосомы в нейроэндокринных аденомах гипофиза // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной эпидемиологии и инфекционных болезней: Сборник тезисов Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 125-летию создания ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (Казань, 5–6 июня 2025 года) / Под редакцией академика РАН, профессора, д.м.н.*
- В.Г. Акимкина и К.М.Н. И.Д. Решетниковой. – Казань: ФБУН НИИЭМ Роспотребнадзора, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2025. – С. 118–119. – DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-8-7>. – ISBN: 978-5-6052191-8-7. – EDN: MFGPVT
- Reznikov E.V., Kleina I.V., Kazakov S.P. et al. Study of the frequency of occurrence of polysomy 9 chromosomes in neuroendocrine adenomas of the pituitary gland // *Fundamental and applied aspects of modern epidemiology and infectious diseases: Conference Abstracts of the Interregional Scientific and Practical conference dedicated to the 125th anniversary of the foundation of the Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор (Kazan, June 5–6, 2025) / Edited by Vasily G. Akimkin, Full Member of the Russian Academy of Sciences and Irina D. Reshetnikova, Candidate of Medical Sciences. – Kazan: Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology Central Research Institute of Epidemiology, 2025. – P. 118–119. (In Russ.). – DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-8-7>. – ISBN: 978-5-6052191-8-7. – EDN: MFGPVT*
15. Burman P., Casar-Borota O., Perez-Rivas L.G. et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2023. – Vol. 108, No. 7. – P. 1585–1597. – DOI: 10.1210/clinem.2023-01660
16. De Sousa S.M.C., Lenders N.F., Lamb L.S. et al. Pituitary tumours: molecular and genetic aspects in 2023 // *Journal of Endocrinology*. – 2023. – Vol. 257, No. 3. – P. R69–R84 (e220291). – DOI: 10.1530/JOE-22-0291
17. Metzger A.K., Mohapatra G., Minn Y.A. Multiple genetic aberrations including evidence of chromosome 11q13 rearrangement detected in pituitary adenomas by comparative genomic hybridization // *Journal of Neurosurgery*. – 1999. – Vol. 90, No. 2. – P. 306–314. – DOI: 10.3171/jns.1999.90.2.0306
18. Zhu H., Yang F., Li X. et al. FISH analysis of 11q13 and CCND1 gene in pituitary adenomas // *Clinical Endocrinology*. – 2022. – Vol. 97. – P. 123–130. – DOI: 10.1111/cen.14789
19. Raverot G., Ilie M.D., Lasolle H. et al. Aggressive pituitary tumors and carcinomas: WHO classification and management recommendations // *Endocrine-Related Cancer*. – 2022. – Vol. 29, No. 10. – P. R195–R216. – DOI: 10.1530/ERC-22-0034
20. Кудряшов С.К., Канищев Ю.Н., Путьков С.Б. и др. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВК им. Н.Н. Бурденко / Под редакцией С.П. Казакова. – Москва: Эко-Пресс, 2016. – Т. 51. – 220 с. – ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFFVZ
- Kudryashov S.K., Kanishchev Yu.N., Putkov S.B. et al. Instructions for conducting the preanalytical stage (procedure for taking, storing and transporting) with biomaterial for laboratory research at the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry / Edited by S.P. Kazakov. – Moscow: Eco-Press Publishing House, 2016. – Vol. 51. – 220 p. – ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFFVZ
21. Raverot G., Vasiljevic A., Jouanneau E. et al. A prognostic clinicopathologic classification of pituitary endocrine tumors // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 44, No. 1. – P. 11–18. – DOI: 10.1016/j.eccl.2014.10.001

Статья поступила / Received 09.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Резников Евгений Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики медицинского отряда специального назначения¹. E-mail: storm0petrel@gmail.com. SPIN-код: 5522-2980. ORCID:0009-0001-3416-0657

Клейна Ирина Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, заведующий лабораторией цитохимических и цитогенетических исследований отделения клинико-гематологических исследований центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kleinaiv@yandex.ru. SPIN-код: 3324-4186. ORCID:0009-0003-9643-6270

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии Академии последипломного образования², начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант¹, президент⁷. E-mail: mrapo.kafimm@mail.ru. Scopus ID: 57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. SPIN-код: 5560-3931. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Гизатуллин Шамиль Хамбатович, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии⁵, профессор кафедры хирургии повреждений (с курсом военно-полевой хирургии)⁶, начальник нейрохирургического центра, главный нейрохирург¹. E-mail: gizat_sh@mail.ru. Scopus ID: 6603402209. Web of Science Researcher ID ABC-9899-2022. SPIN-код: 2722-3355. ORCID: 0000-0002-2953-9902

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением нейрохирургии³, профессор кафедры нейрохирургии⁴. E-mail: Medway@list.ru. Scopus ID: 57190411198. SPIN-код: 8910-8130. ORCID: 0000-0002-9575-4520

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет Медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» Минобрнауки России, Москва, Россия

⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Москва, Россия

Автор для переписки: Резников Евгений Владимирович. E-mail: storm0petrel@gmail.com

Для цитирования: Резников Е.В., Клейна И.В., Казаков С.П., Гизатуллин Ш.Х., Григорьев А.Ю. Исследование частоты встречаемости генетических нарушений в регионах 9p21 (p16), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1) в тканях аденом гипофиза методом флуоресцентной гибридизации in situ. *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-15-20>

About authors

Reznikov Evgeny V., physician of clinical laboratory diagnostics of Special Purpose Medical Detachment¹. E-mail: storm0petrel@gmail.com. SPIN-code: 5522-2980. ORCID:0009-0001-3416-0657

Kleina Irina V., physician of clinical laboratory diagnostics of the highest category, head of Laboratory of Cytochemical and Cytogenetic Research of Dept of Clinical and Hematological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: kleinaiv@yandex.ru. SPIN-code: 3324-4186. ORCID:0009-0003-9643-6270

Kazakov Sergey P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Microbiology and Pathological Anatomy of the Academy of Postgraduate Education², head of the Clinical Laboratory Diagnostics Center – chief laboratory assistant¹, president⁷. E-mail: mrapo.kafimm@mail.ru. Scopus ID: 57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. SPIN-code: 5560-3931. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Gizatullin Shamil Kh., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurosurgery⁵, professor at Dept of Damage Surgery (with a Course in Military Field Surgery)⁶, head of the Neurosurgical Center, chief neurosurgeon¹. E-mail: gizat_sh@mail.ru. Scopus ID: 6603402209. Web of Science Researcher ID ABC-9899-2022. SPIN-code: 2722-3355. ORCID: 0000-0002-2953-9902

Grigoriev Andrey Yu., DM Sci (habil.), head of the Dept of Neurosurgery³, professor at Dept of Neurosurgery⁴. E-mail: Medway@list.ru. Scopus ID: 57190411198. SPIN-code: 8910-8130. ORCID: 0000-0002-9575-4520

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I.I. Dedov, Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁶ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

Corresponding author: Reznikov Evgeny V. E-mail: storm0petrel@gmail.com

For citation: Reznikov E.V., Kleina I.V., Kazakov S.P., Gizatullin Sh. Kh., Grigoriev A. Yu. Investigation of the frequency of genetic disorders in the regions 9p21, 17p13 (TP53), and 11q13 (CCND1) in the tissues of pituitary adenomas by fluorescent hybridization in situ. *Medical alphabet*. 2025; (22): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-15-20>



Использование новых параметров гематологического анализатора как дополнительных лабораторных маркеров в диагностике множественной миеломы. Разбор клинических случаев

О. Ю. Дорн^{1,2}, Е. Г. Степанова²

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Множественная миелома входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови. Смертность от множественной миеломы очень высокая и составляет 18% от всех гематологических опухолей. Важное значение для повышения эффективности лечения гематоонкологических заболеваний имеет ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение. Оссальгический синдром, присутствующий более, чем у 70% больных в дебюте заболевания, зачастую не рассматривается как признак гематоонкологического заболевания, и первостепенное значение в данном случае будет иметь лабораторная диагностика. Использование в клиническом исследовании крови новых технологий, таких как проточная цитофлуориметрия, открывает поиск новых диагностических маркеров для выявления гематоонкологических заболеваний, и в том числе для диагностики множественной миеломы, а анализ скатерограмм, полученных при проведении ОАК на анализаторе XN, может использоваться как дополнительный лабораторный маркер при идентификации патологических лейкоцитов, позволяющий расширить диагностические возможности клинического анализа крови в диагностике гематоонкологических заболеваний.

Цель. Изучить особенности интерпретации и оценить клиническую значимость скатерограммы канала WDF гематологического анализатора Sysmex XN как возможного лабораторного маркера для диагностики множественной миеломы.

Материалы и методы. Разбор клинических случаев.

Выводы. Разбор представленных клинических случаев показал, что анализ расположения кластеров лейкоцитов на скатерограмме является определяющим фактором для правильной интерпретации результатов проточной цитофлуориметрии. Метод флуоресцентной проточной цитометрии, который используется на гематологических анализаторах Sysmex XN, позволяет получить четкое разделение клеточных субпопуляций на графике. Характерная картина скатерограммы, имеющаяся во всех представленных случаях с расположением патологической популяции в области антителсинтезирующих лимфоцитов в совокупности с морфологическим исследованием мазка крови, может использоваться как дополнительный диагностический лабораторный маркер множественной миеломы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, лабораторная диагностика гемобластозов, клинический анализ крови, гематологический анализатор, проточная цитофлуориметрия, скатерограмма, патологические популяции лейкоцитов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of new hematology analyzer parameters as additional laboratory markers in the diagnosis of multiple myeloma: analysis of clinical cases

O. Yu. Dorn^{1,2}, E. G. Stepanova²

¹ City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Multiple myeloma is among the most common malignant diseases of the hematopoietic system. The mortality rate is high, accounting for 18% of all hematologic malignancies. Early diagnosis and timely initiation of treatment are crucial for improving treatment outcomes in hemato-oncological diseases. Ossalgic syndrome, present in over 70% of patients at disease onset, is often not recognized as a sign of a hemato-oncological disorder, making laboratory diagnostics of primary importance in such cases. The use of modern blood analysis technologies, such as flow cytometry, opens new possibilities for identifying diagnostic markers, including for multiple myeloma. Sysmex XN scattergram analysis can serve as an additional laboratory marker for detecting pathological leukocytes, thereby enhancing the diagnostic potential of the clinical blood test. This article, based on clinical case studies, discusses the interpretation and clinical significance of WDF channel scattergrams from hematology analyzers Sysmex XN as potential laboratory markers for diagnosing multiple myeloma. Case analyses demonstrated that assessing the location of leukocyte clusters on the Sysmex XN scattergram is a key factor in the correct interpretation of flow cytometry results. The fluorescent flow cytometry method used in hematology analyzers XN enables clear separation of cell subpopulations. A characteristic scattergram pattern – observed in all presented cases – showing a pathological population in the region of antibody-producing lymphocytes, when combined with morphological examination of a peripheral blood smear, can serve as an additional diagnostic laboratory marker of multiple myeloma.

KEYWORDS: multiple myeloma, laboratory diagnostics of hemoblastoses, clinical blood analysis, hematology analyzer, flow cytometry, scattergram, pathological leukocyte populations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней

версии классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией

неопластических плазматических клеток (ПК), ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина [1].

ММ составляет приблизительно 1 % из всех злокачественных опухолей и 10–13 % из всех гематологических опухолей. Заболевание чаще встречается у людей негроидной, реже у белой и еще реже у монголоидной расы. Пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни. В 3–5 % случаев ММ встречается у лиц моложе 45 лет и практически не встречается в детском и юношеском возрасте. Так, у лиц старше 60 лет заболеваемость в среднем составляет уже 37 случаев на 100 000 населения. Соотношение женщин и мужчин с этим заболеванием составляет 1,4:1. Каждый год у 3–5 человек из 100 000 развивается ММ. В РФ ежегодно диагностируют приблизительно 20 000 новых случаев ММ, при этом средний возраст заболевших составляет 62 года. Смертность от ММ составляет 18 % от всех гематологических опухолей [2,3]. С введением в практику новых лекарственных препаратов, подходы к лечению ММ претерпели существенные изменения, что привело к улучшению общей выживаемости, которая, в зависимости от возраста пациента, на момент установления диагноза, в настоящее время колеблется в диапазоне 6–10 лет, а показатель 5-летней выживаемости около 52 %. Однако, только 10–15 % пациентов достигают или превосходят ожидаемую выживаемость по сравнению с соответствующей общей популяцией [4, 5].

Субстратом ММ являются трансформированные ПК, подавляющие нормальный гемопоэз и продуцирующие патологический моноклональный белок. Нормальные ПК, представляющие собой зрелые В-лимфоциты, прошедшие этапы антиген-зависимой дифференцировки, обеспечивают продукцию нормальных (неизотипических) иммуноглобулинов различных классов. Дифференцировка ПК с формированием клона клеток, продуцирующих антитела, является принципиальной основой обеспечения гуморального иммунитета. В норме созревание ПК является результатом сложной, поэтапной координации таких процессов, как клеточная дифференцировка, клеточный цикл и апоптоз [4]. Начальным этапом дифференцировки ПК является активация покоящихся В-лимфоцитов в ответ на определенный антиген, что приводит к запуску процессов клеточного деления. В случае Т-независимого ответа конечные стадии дифференцировки обычно ограничиваются формированием IgM-продуцирующих ПК. При Т-зависимом ответе активированные В-лимфоциты, Т-лимфоциты и дендритные клетки формируют зародышевые центры. В зародышевых центрах в В-клетках происходит реаранжировка генов тяжелых цепей, что приводит к переключению классов синтезируемых антител. В процессе антигенной стимуляции В-лимфоциты могут элиминироваться путем апоптоза, в случае низкой аффинности к антигену или аутореактивности могут дифференцироваться в клетки памяти, потенциально способные к реактивации и запуску клеточного цикла, или становиться терминально дифференцированными ПК, которые утрачивают способность к делению и реактивации [5]. Миеломные клетки появляются в результате моноклональной пролиферации трансформированных опухолевых ПК и, как следствие, способны к продукции только одного моноклонального белка. Далее клон миеломы эволюционирует от моноклональной гаммапатии неясного генеза через тлеющую миелому к миеломе симптоматической, и состояние

высокого риска – цитогенетический, плазмоклеточный лейкоз и экстрамедуллярная болезнь являются конечным результатом клональной эволюции [6].

Важное значение для повышения эффективности лечения гематоонкологических заболеваний имеет ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение [7]. Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере обусловлены нарушением продукции кроветворных клеток, высоким уровнем циркулирующего патологического белка, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений костей скелета (главным образом плоских костей) и нарушением функции почек. Оссалгический синдром является ведущим симптомом ММ более, чем у 70 % больных в дебюте заболевания [8]. Но, оссалгический синдром при отсутствии других клинических проявлений, зачастую не рассматривается как признак гематоонкологического заболевания, и первостепенное значение в данном случае будет иметь лабораторная диагностика.

В настоящее время диагноз тлеющей миеломы согласно рекомендациям IMWG 2014 устанавливаются при обязательном выявлении двух следующих признаков: 1) сывороточный М-градиент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10–60 % клональных плазматических клеток в костном мозге; 2) отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидозом. При установлении диагноза симптоматической ММ должны быть обнаружены 10 % и более плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоклеточная инфильтрация в биопсийном материале пораженной ткани при обязательном наличии как минимум одного критерия CRAB и/или SLiM [9,10]. Таким образом, наиболее характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80 % пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93 %. Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. На основании уровня парапротеинов определяются стадия ММ, а также глубина ответа на последующую противоопухолевую терапию. Иммунофиксация проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав) [1]. Изменения в клиническом анализе крови при ММ характеризуются нормохромной нормоцитарной анемией, агрегацией эритроцитов в мазке в виде монетных столбиков. Появление тромбоцитопении, нейтропении и опухолевых клеток характерно на поздних стадиях заболевания. Однако, использование в клиническом исследовании крови новых технологий, таких как проточная цитофлуориметрия, открывает поиск новых диагностических маркеров для выявления гематоонкологических заболеваний, и в том числе для диагностики ММ. Использование метода проточной цитофлуориметрии на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 позволяет дифференцировать лейкоциты по популяциям, а также определять активированные В-лимфоциты (параметр AS-Lymph), продуцирующие иммуноглобулины. Каждая клетка в канале WDF, проходя через проточную кювету, идентифицируется

по ее структурной сложности (оценивается прямое и боковое рассеяние лазерного луча, а также интенсивность флуоресценции клетки). После этого клетка определяется в наиболее вероятный для нее кластер, что отображается на скатерограмме распределения популяций лейкоцитов. Интенсивность флуоресценции зависит от количества РНК в клетке. На скатерограмме в область высокой флуоресценции попадают клетки с высоким уровнем метаболической активности, белоксинтезирующие или клетки с высоким уровнем пролиферативной активности. Интенсивность бокового светорассеяния зависит от внутренней структуры клетки, интенсивность фронтального светорассеяния зависит от размера клетки [11, 12]. Таким образом, анализ скатерограмм может использоваться как дополнительный лабораторный маркер при идентификации патологических лейкоцитов, позволяющий расширить диагностические возможности клинического анализа крови в диагностике гематоонкологических заболеваний, в том числе ММ.

Цель работы: изучить особенности интерпретации и оценить клиническую значимость скатерограммы канала WDF гематологического анализатора Sysmex XN-1000 как возможного лабораторного маркера для диагностики ММ.

Материалы и методы: представлен разбор клинических случаев.

Клинический случай № 1

Пациентка А., 68 лет. Пациентка считает себя больной 3 дня, предъявляет жалобы на нарушение речи, общая слабость, головокружение, доставлена по скорой медицинской помощи для госпитализации в нервное отделение стационара с подозрением на ишемический инсульт. По результатам МСКТ головного мозга поставлен диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Также по МСКТ обнаружены множественные очаги деструкции костей свода и основания черепа, тела С1 – вторичного характера (возможно миеломная болезнь). Данные лабораторных исследований при поступлении в стационар также указывали на возможность имеющейся у пациентки ММ. При исследовании биохимических параметров крови обратила на себя внимание гиперпротеинемия (общий белок 93 г/л (норма 66–83)), гиперкреатининемия (креатинин 219,57 мкмоль/л (норма 44–80)). Также в сыворотке крови было выявлено повышение мочевины (16 ммоль/л (норма 2,8–7,2)), повышение С-реактивного белка (53,4 мг/л (норма 0–5)), снижение альбумина (24,6 г/л (норма 35–53)). При исследовании клинического анализа мочи была обнаружена протеинурия (0,8 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выполненном на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 выявлена нормохромная нормоцитарная анемия (HGB 61 г/л), тромбоцитопения (PLT 112×10^9 /л), количество лейкоцитов в диапазоне нормальных значений ($9,6 \times 10^9$ /л). Однако, обращал на себя внимание вид скатерограммы, отличающийся ненормальным распределением популяций лейкоцитов (рис. 1). Для облака моноцитов

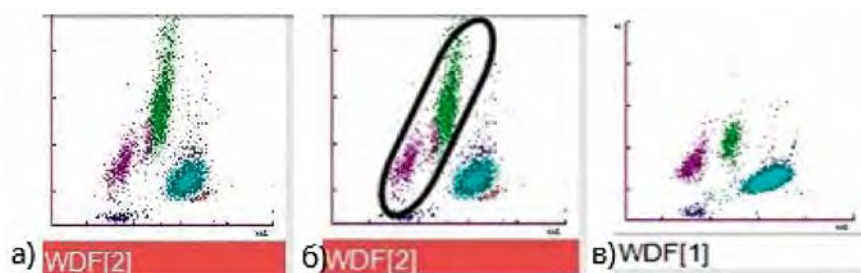


Рисунок 1. а, б – скатерограмма канала WDF пациентки А (нетипичное расположение облака моноцитов в области высокой флуоресценции, характерной для антителсинтезирующих лимфоцитов); в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов

(зеленый цвет маркировки) отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих лимфоцитов. По результатам проточной цитофлуориметрии выявлен моноцитоз, лимфоциты в пределах нормальных значений (табл. 1). При этом реактивные и плазматические клетки (антителсинтезирующие лимфоциты) (параметры RE-Lymph и AS-Lymph) не подлежали измерению из-за трудностей с дифференцировкой, выдан положительный флаг «Патологические лимфоциты или бласты». Совокупность данных с XN, особенно нетипичное расположение облаков на скатерограмме, еще до проведения микроскопического исследования, позволяло предположить ложный моноцитоз, и что при микроскопии будут обнаружены патологические клетки, бласты.

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют клетки с широкой базофильной цитоплазмой с круглым ядром, нежно-сетчатой структурой хроматина и нуклеолами, типированными как бласты (рис. 2).

Состав популяций лейкоцитов, посчитанный ручным методом, отличался от автоматического подсчета по популяции «моноциты» (табл. 1). Выявленная популяция патологических лимфоцитов в связи со сложностью дифференцировки

Таблица 1
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациентки А. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	10^9 /л	%	10^9 /л	%
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		1,15	12
Нейтрофилы	5,77	60,1	6,53	68
Лимфоциты	1,5	15,6	1,25	13
Моноциты	2,22	23,1	0,38	4
Эозинофилы	0,07	0,7	0,29	3
Базофилы	0,04	0,4	0	0

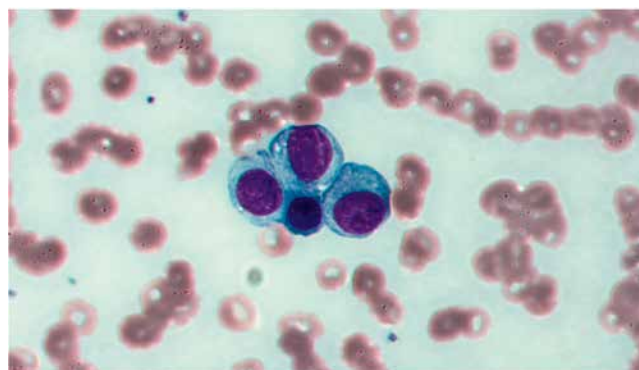


Рисунок 2. Периферическая кровь пациентки А.

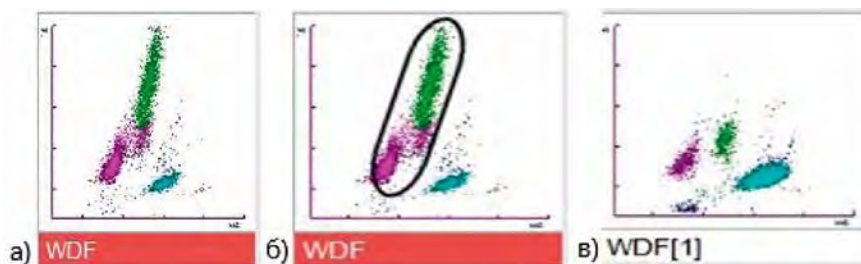


Рисунок 3. а, б – скатерограмма канала WDF пациентки П. (нетипичное расположение облака моноцитов в области высокой флуоресценции, характерной для антителсинтезирующих лимфоцитов); в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов из-за нарушенной морфологии клеток, по результатам

Таблица 2
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациентки П. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		0,27	2
Плазматические кл.			2,74	20
Нейтрофилы	5,29	38,6	5,21	38
Лимфоциты	4,6	33,5	4,66	34
Моноциты	3,81	27,8	0,68	5
Эозинофилы	0,00	0,0	0,0	0
Базофилы	0,02	0,1	0,02	1

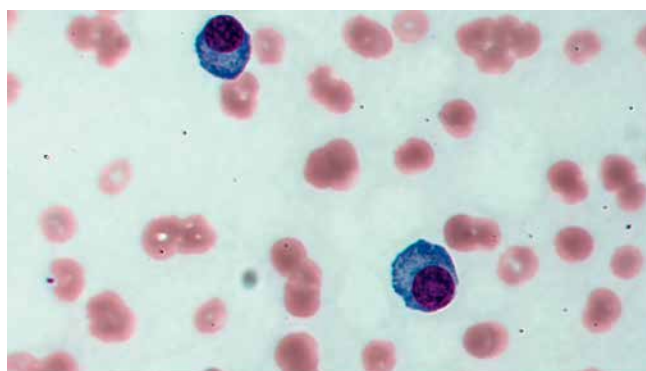


Рисунок 4. Периферическая кровь пациентки П.

проточной цитофлуориметрии была определена в зону «моноциты». При этом определен параметр реактивных моноцитов (RE-Mono) в количестве 7,3 %. Облако, окрашенное в зеленый цвет, обозначающий на скатерограмме моноциты, сдвинуто в область, нехарактерную для моноцитов. И это определяющий фактор для правильного типирования выявленной популяции лейкоцитов. При этом «невозможность подсчета» параметров RE-Lymph и AS-Lymph и флаг «Патологические лимфоциты или бласты» также являются дополнительным маркером наличия патологической популяции лейкоцитов в пробе.

Пациентке А. было проведено исследование электрофореза белков сыворотки крови методом иммунофиксации. Выявлен М-градиент в области гамма фракции 53,7 % (49,51 г/л). Основной заключительный диагноз:

- 1) ишемический (лакунарный) инсульт в бассейне левой СМА;
- 2) множественная миелома. Дальнейшие диагностические действия не проводились в связи со смертью пациентки на 4-й день госпитализации.

Клинический случай № 2

Пациентка П. 87 лет. Направлена участковым терапевтом в стационар для плановой госпитализации с диагнозом: анемия неясного генеза. Отмечает ухудшение состояния в течение последних шести месяцев. В течение последних двух недель нарастала общая слабость. По результатам биохимического исследования крови обнаружена гиперпротеинемия (общий белок 134 г/л (норма 66–83)), гипоальбуминемия (альбумин 29,9 г/л (норма 35–53)), гиперкреатининемия (креатинин 174,9 мкмоль/л (норма 44–80)). По результатам клинического исследования мочи обнаружена протеинурия (2,39 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (HGB 64 г/л), тромбоцитопения (PLT 76×10^9 /л), умеренный лейкоцитоз ($13,72 \times 10^9$ /л). Скатерограмма так же, как и в первом клиническом случае, отличалась ненормальным распределением популяций лейкоцитов (рис. 3). Для облака моноцитов (зеленый цвет маркировки) отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих клеток. Определен параметр реактивные моноциты RE-Mono в количестве 21,5 %. У пациентки П. определены реактивные лимфоциты RE-Lymph в количестве 8,5 %, параметр плазматические клетки (антителсинтезирующие) AS-Lymph составил 0 %. Однако, присутствовало три флага: «Дифференцировка анализатора не является надежной», «Атипичные лимфоциты», «Патологические лимфоциты или бласты».

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют клетки плазматического ряда с широкой базофильной цитоплазмой с перинуклеарным просветлением, круглым эксцентрично расположенным ядром (рис. 4). В некоторых таких клетках визуализируются азурофильные гранулы. В мазке присутствуют единичные бласты.

Относительный состав популяций лейкоцитов, посчитанный ручным методом, так же, как и в первом случае отличался от автоматического подсчета по популяции «моноциты» (табл. 2). Выявленная популяция патологических лимфоцитов, в связи со сложностью дифференцировки из-за нарушенной морфологии клеток, также была определена по результатам проточной цитофлуориметрии в зону «моноциты». Облако, окрашенное в зеленый цвет, обозначающий на скатерограмме моноциты, сдвинуто в область, нехарактерную для моноцитов, что является признаком того, что моноцитоз при подсчете анализатора ложный и в мазке будут обнаружены патологические клетки.

Методом иммунофиксации был выявлен М градиент, повышен в области гамма фракции 86 % (115 г/л). Пациентка П. переведена в гематологический стационар для дальнейшей диагностики и лечения.

Клинический случай № 3

Пациент Ч., 62 лет. Отмечает ухудшение состояния в течение 2 недель, появилась одышка смешанного характера при минимальной физической нагрузке, нарастание отеков нижних конечностей. Поступил в стационар с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Диффузный кардиосклероз. Данные лабораторных исследований при поступлении в стационар выявили следующие изменения: гиперпротеинемия (общий белок 100,8 г/л (норма 66–83)), гиперкреатининемия (креатинин 144,6 мкмоль/л (норма 44–80)), повышение мочевины (8,26 ммоль/л (норма 2,8–7,2)). При исследовании клинического анализа мочи была обнаружена протеинурия (0,43 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (HGB 57 г/л), тромбоцитопения (PLT $77 \times 10^9/\text{л}$), количество лейкоцитов ($7,92 \times 10^9/\text{л}$). Скатерограмма так же, как и в представленных выше случаях, отличалась ненормальным распределением популяций лейкоцитов. Для облака моноцитов (зеленый цвет маркировки) как и в двух предыдущих случаях отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих клеток. Однако, в повторных исследованиях крови пациента Ч. цветная маркировка данного облака частично менялась с зеленого на фиолетовый цвет, указывающий на лимфоцитарную принадлежность (рис. 5). В первичном анализе определен параметр реактивные моноциты RE-Mono в количестве 20,2 %, реактивные лимфоциты RE-Lymph в количестве 10,9 %, параметр плазматические клетки (антителсинтезирующие лимфоциты) AS-Lymph составил 0 %, присутствовало три флага: «Дифференцировка анализатора не является надежной», «Атипичные лимфоциты», «Патологические лимфоциты или бласты». В повторном исследовании параметр RE-Mono в количестве 7,3 %, RE-Lymph в количестве 36,1 %, параметр AS-Lymph составил 17,8 %, присутствовали те же флаги, что и в первичном анализе. Если сравнить скатерограммы первичного и повторного исследования, отмечается идентичность расположения облаков, несмотря на разную окраску. Проанализировав морфологию лейкоцитов при микроскопическом исследовании мазка крови пациента Ч., мы пришли к выводу, что результаты проточной цитофлуориметрии повторного исследования являются более корректными. Далее будут представлены значения повторного исследования.

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют частично разрушенные клетки плазматического ряда с широкой базофильной цитоплазмой с перинуклеарным просветлением, круглым эксцентрично расположенным ядром (рис. 6). Обнаружены единичные бласты.

Сравнение популяций лейкоцитов, посчитанных ручным и автоматическим методами, представлены в таблице 3. Имеющаяся разница по количеству лимфоцитов объяснима лимфоцитарной принадлежностью плазматических клеток, по остальным популяциям достоверных различий нет.

Методом иммунофиксации у пациента Ч. определен М – градиент в области гамма фракции в количестве 35,9 % (36,6 г/л). Поставлен диагноз множественная миелома. Пациент переведен в гематологический стационар для дальнейшей диагностики и лечения.

Обсуждение

Во всех представленных случаях, согласно рекомендации IMWG 2014, установлен диагноз ММ. У всех пациентов, несмотря на впервые установленный диагноз, присутствовали значительные изменения в периферической крови: анемия тяжелой степени, тромбоцитопения и популяция патологических клеток плазматического ряда, что свидетельствует о далеко зашедшей стадии развития миеломного клона. В данных случаях представляет особый клинический

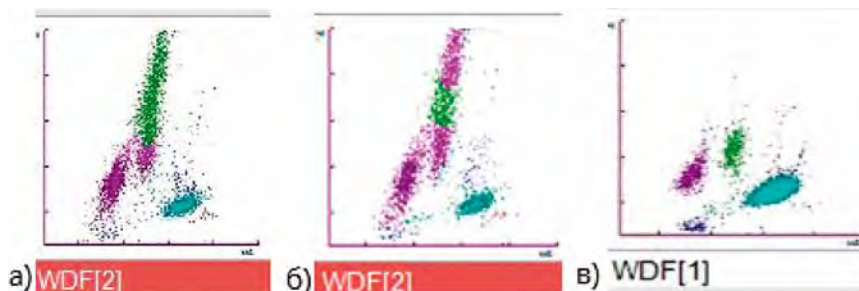


Рисунок 5. а – скатерограмма пациента Ч. при поступлении в стационар, б – скатерограмма пациента Ч. в повторном исследовании, в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов

Таблица 3
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациента Ч. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%
Лейкоциты	7,92			
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		0,15	2
Плазматические кл.			2,45	31
Нейтрофилы	2,29	28,8	2,37	30
Лимфоциты	4,45	56,2	2,13	27
Моноциты	1,13	14,3	0,79	10
Эозинофилы	0,03	0,4	0,0	0
Базофилы	0,02	0,3	0,07	1

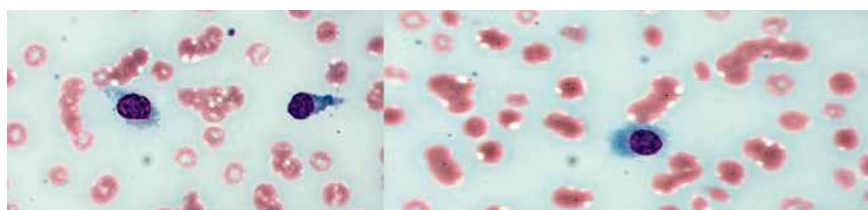


Рисунок 6. Мазок периферической крови пациента Ч.

интерес интерпретация результатов проточной цитофлуориметрии общего анализа крови, так как данная технология позволяет дифференцировать патологическую популяцию лейкоцитов. Как результат проточной цитофлуориметрии мы получаем не только количественные характеристики популяций лейкоцитов, но и можем оценить расположение кластеров на скатерограмме. Это необходимо как раз в тех случаях, когда присутствует патологическая популяция клеток с выраженными изменениями морфологии и автоматическая дифференцировка клеток является ненадежной. Во всех трех случаях скатерограмма имела характерный вид. Патологическая популяция плазматических лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии по внутренней структуре клеток была определена в зону «моноциты», однако данное облако располагалось в верхней половине скатерограммы, в области высоких значений боковой флуоресценции, характерных для клеток с высокой белоксинтезирующей или пролиферативной активностью. И, несмотря на зеленый цвет маркировки облака, обозначающий «моноциты», данная выделенная популяция имеет лимфоцитарное происхождение и относится к клеткам плазматического ряда, что отображается на скатерограмме и позволяет заподозрить наличие патологической популяции или бластных клеток. Учитывая, что в данных случаях это клетки плазмноклеточной опухоли, для них как раз характерны высокая белоксинтезирующая функция и высокая пролиферативная активность. При этом, параметры, определяющие количество моноцитов, лимфоцитов, AS-Lymph, RE-Lymph, RE-Mono, не могут использоваться для пациентов, в крови которых присутствуют бласты и злокачественные лимфоциты. Таким образом, анализ расположения кластеров лейкоцитов на скатерограмме является определяющим фактором для правильной интерпретации результатов проточной цитофлуориметрии. Кроме того, имеет большое значение наличие «флагов», указывающих на наличие патологических лейкоцитов или бластов. Такие пробы должны обязательно отбираться для последующего морфологического анализа мазка крови.

Метод флуоресцентной проточной цитометрии, который используется на анализаторах Sysmex XN, позволяет получить четкое разделение клеточных субпопуляций на графике и заподозрить серьезную патологию на этапе общего анализа крови. Характерная картина скатерограммы XN, имеющаяся во всех представленных случаях с расположением патологической популяции в области антителсинтезирующих лимфоцитов в совокупности с морфологическим

исследованием мазка крови, может использоваться как дополнительный диагностический лабораторный маркер ММ. Так как эти результаты получаются в рамках исследования общего анализа крови, данный лабораторный маркер позволяет проводить доступную диагностику плазмноклеточных заболеваний, в том числе в режиме скрининга, что помогает врачу в диагностическом поиске и способствует более быстрой верификации диагноза.

Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Множественная миелома» / 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines «Multiple Myeloma» / 2024.
2. Аксенова А.Ю., Жук А.С., Степchenkova Е.И. и др. Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы. Клиническая онкогематология. 2022; 15 (3): 259–70. Aksenova A. Yu., Zhuk A. S., Stepchenkova E. I. et al. Stratification of patients with multiple myeloma: the current state of the issue and future prospects. Clinical oncohematology. 2022; 15 (3): 259–70. (In Russ.).
3. Яриков А.В., Бояршинов А.А., Лобанов И.А. и др. Множественная миелома: эпидемиология, этиология, диагностика и современные аспекты хирургического лечения / онковестник / архив / 2021 / 2. Yarikov A. V., Boyarshinov A. A., Lobanov I. A. et al. Multiple myeloma: epidemiology, etiology, diagnosis and modern aspects of surgical treatment / oncovestnik / archive / 2021 / 2. (In Russ.).
4. Chen-Kiang S. Biology of plasma cells // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005. Vol. 18. № 4. P. 493–507.
5. Zhu M. S., Liu D. G., Cheng H. Q. et al. Expression of exogenous NF-IL6 induces apoptosis in Sp2/0-Ag14 myeloma cells // DNA Cell Biol. 1997. Vol. 16. № 2. P. 127–135.
6. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия // Вестник гематологии // том XVIII, № 2, 2022. Bessmeltsev S. S. Multiple myeloma: diagnosis and therapy // Bulletin of Hematology // volume XVIII, No. 2, 2022. (In Russ.).
7. Дорн О.Ю., Легачева О.З., Клинова Т.В. и др. Инновационные лабораторные технологии в диагностике злокачественных новообразований в крупной многопрофильной городской клинической больнице // Диагностические центры: от профилактики до высоких технологий: Материалы ххii ежегодной конференции Diama с международным участием. Ставрополь, 28 сентября – 01/2023 года. Том Выпуск XXV. – Ставрополь: Издательство Воронежский Государственный Университет, 2023. – С. 148–150. – EDN CBNGVI. Dorn O. Y., Legacheva O. Z., Klinova T. V. et al. Innovative laboratory technologies in the diagnosis of malignant neoplasms in a large multidisciplinary urban clinical hospital / Diagnostic centers: from prevention to high technologies: Proceedings of the xxxi annual conference of Diama with international participation / Stavropol, September 28–01, 2023. Volume Issue XXV. – Stavropol: Voronezh State University Publishing House, 2023. – pp. 148–150. – EDN CBNGVI. (In Russ.).
8. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. Bethesda: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed 24 Feb 2020.
9. Craig T. Wallington-Beddoe, Rachel L. Mynott. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma // Journal of Hematology & Oncology volume 14, Article number: 151 (2021)
10. Rajkumar S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // Lancet Oncol. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
11. Françoise Schillinger, Elise Sourdeau, Marouane Boubaya and all. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XN-TM analyzers in routine laboratory practice. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 201 <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1423702>
12. Дорн О.Ю., Клинова Т.В., Легачева О.З. и др. Опыт использования флуоресцентной проточной цитометрии для анализа цитоза плевральной жидкости в диагностике злокачественных новообразований // Справочник заведующего КДЛ. – 2022. – № 9. – С. 50–58. – EDN FBNSFR. Dorn O. Y., Klinova T. V., Legacheva O. Z. et al. The experience of using fluorescent flow cytometry for the analysis of pleural fluid cytosis in the diagnosis of malignant neoplasms / Handbook of the head of the Department. – 2022. – № 9. – pp. 50–58. – EDN FBNSFR. (In Russ.).

Статья поступила / Received 26.08.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Дорн Ольга Юрьевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики². E-mail: domoyu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810

Степанова Елена Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kld54kafedra@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия
² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Дорн Ольга Юрьевна. E-mail: domoyu@yandex.ru

About authors

Dorn Olga Yu., PhD Med, clinical laboratory diagnostics physician¹, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics². E-mail: domoyu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810

Stepanova Elena G., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: kld54kafedra@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹ City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia
² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Dorn Olga Yu. E-mail: domoyu@yandex.ru

Для цитирования: Дорн О.Ю., Степанова Е.Г. Использование новых параметров гематологического анализатора как дополнительных лабораторных маркеров в диагностике множественной миеломы. Разбор клинических случаев. Медицинский алфавит. 2025; (22): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-21-26>

For citation: Dorn O. Yu., Stepanova E. G. The use of new hematology analyzer parameters as additional laboratory markers in the diagnosis of multiple myeloma: analysis of clinical cases. Medical alphabet. 2025; (22): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-21-26>



Сравнение результатов измерения СОЭ, полученных с помощью модернизированного метода Вестергрена и альтернативного метода, интегрированного в гематологический анализатор

А. Г. Комаров¹, В. А. Малков¹, А. М. Улыбина¹, С. Ю. Ломовцева¹, Ю. Ф. Шубина^{1,2}, В. Е. Колупаев¹

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цели. Внедрение альтернативного метода измерения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и его реализация совместно с общим анализом крови (ОАК) на одном гематологическом анализаторе предлагает ряд существенных преимуществ для крупных и средних лабораторий: повышение эффективности, стандартизация аналитического процесса, снижение цены и ускорение получения результата. В данном исследовании мы оцениваем преимущество клинических результатов, полученных с помощью модернизированного метода Вестергрена и альтернативного метода измерения СОЭ в условиях смены технологий в практике лаборатории с большим потоком исследований.

Материалы и методы. Исследовано 414 клинических образца, отобранные в ходе выполнения рутинных анализов таким образом, чтобы их значениями СОЭ были равномерно распределены по всему аналитическому диапазону этого параметра. Рутинное тестирование выполнялось на анализаторе Ves-Matic Cube 200 (производства DIESSE (Италия)), образцы также исследовали с помощью альтернативного метода, реализованного на гематологическом анализаторе BC-6800 Plus (производства Mindray (КНР)). Сравнение данных осуществлялось с помощью алгоритмов линейного регрессионного анализа и диаграммы Бланда – Альтмана.

Результаты. Результаты СОЭ, измеренные двумя методами, хорошо коррелировали между собой ($r=0.93$, $y = 3.387 + 0.695x$). Методы демонстрировали высокую степень согласования результатов ($P>0.05$).

Заключение. Преимущество результатов измерения СОЭ при переходе от модернизированного метода Вестергрена к альтернативному методу исследования обеспечивалась высокой корреляцией результатов, полученных на обоих приборах по всему аналитическому диапазону. Функциональный блок измерения СОЭ анализатора Mindray BC-6800 Plus продемонстрировал высокую точность и хорошую воспроизводимость, что обеспечило более быстрый, безопасный и надежный метод измерения СОЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), метод Вестергрена, сравнение методов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of ESR measurement results obtained using the modified Westergren method and an alternative method integrated into a hematology analyzer

A. G. Komarov¹, V. A. Malkov², A. M. Ulybina³, S. Y. Lomovtseva⁴, Y. F. Shubina⁵, V. E. Kolupaev⁶

¹ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Objectives. The introduction of an alternative method for measuring the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and its combined implementation with a complete blood count (CBC) analysis into automated hematology analyzer offers a number of significant advantages for large and medium-sized laboratories: increased efficiency, standardization of the analytical process, cost reduction, and faster turnaround time. In this study, we assess the consistency of clinical results obtained using the modified Westergren method and the alternative ESR measurement method in the context of a technology transition in a high-volume laboratory practice.

Materials and methods. 414 clinical samples were studied, selected during routine testing in such a way that their ESR values were evenly distributed across the entire analytical range of this parameter. Routine testing was performed on a Ves-Matic Cube 200 analyzer (manufactured by DIESSE (Italy)); samples were also tested using the alternative method implemented on a BC-6800 Plus hematology analyzer (manufactured by Mindray (PRC)). Data comparison was carried out using linear regression analysis algorithms and Bland-Altman plots.*

Results. The ESR results measured by the two methods correlated well with each other ($r=0.93$, $y = 3.387 + 0.695x$). The methods demonstrated a high degree of result agreement ($P>0.05$).

Conclusion. The consistency of the ESR measurement results during the transition from the modernized Westergren method to an alternative research method was ensured by a high correlation of the results obtained on both devices over the entire analytical range. The functional ESR measurement unit of the Mindray BC-6800 Plus analyzer demonstrated high accuracy and good reproducibility, which provided a faster, safer and more reliable ESR measurement method.

KEYWORDS: Erythrocyte sedimentation rate (ESR), Westergren method, comparison of methods.

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

Введение

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – это скорость, с которой эритроциты осаждаются при определенных стандартизованных условиях, и связана с морфологией, поверхностным зарядом и компонентами мембраны эритроцитов, такими как иммуноглобулин и фибриноген. Это – неспецифический показатель, отражающий течение воспалительных процессов различной этиологии и являющийся косвенным признаком текущего воспалительного процесса (или других патологических изменений). Увеличение СОЭ, часто, но не всегда коррелирует с увеличением количества лейкоцитов и повышением концентрации С-реактивного белка, являющегося биохимическим неспецифическим показателем воспаления. Увеличение СОЭ возможно и при нормальных физиологических процессах, например, при беременности, менструации [1]. Повышение СОЭ может свидетельствовать о ревматоидном артрите, инфекциях, опухолях, красной волчанке, множественной миеломе и других заболеваниях, что делает его широко используемым неспецифическим тестом [2, 3].

Метод Вестергрена, как традиционный метод определения СОЭ, рекомендован Международным советом по стандартизации в гематологии (ICSH) в качестве стандартного метода [4, 5]. Ранняя стандартизация метода способствовала росту популярности этого неспецифического параметра в лабораторной диагностике [2], даже несмотря на наличие факторов, влияющих на воспроизводимость результатов, таких как температура, время отбора проб, положение пробирки для осаждения эритроцитов и вибрация [6], а также существенных недостатков самого метода – длительность процедуры (1 час), низкая биобезопасность (пробирки остаются открытыми), большой объем образца [5].

Использование классического метода определения СОЭ в лабораториях с высокой нагрузкой отнимает много времени, и их нелегко масштабировать. Поэтому около 40 лет назад на рынке появились полуавтоматические и полностью автоматизированные анализаторы. Эти системы значительно сократили время анализа, появилась возможность использовать кровь с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), это повышало стабильность образцов и обеспечивало безопасность оператора за счет снижения риска биологического воздействия [5]. Методы полуавтоматического и автоматического анализа СОЭ можно условно разделить на два типа – модификации метода Вестергрена и, так называемые, альтернативные методы, использующие иной принцип измерения. Согласно требованиям международных документов, оба типа методов нуждаются в валидации относительно стандартного метода ICSH [7].

Ранее установленные в лабораториях МНПЦЛИ анализаторы Ves-Matic Cube 200 (производства Diesse, Италия) используют модифицированный метод Вестергрена. Автоматизированный протокол включает следующие этапы: кровь в пробирках для подсчета клеток тщательно перемешивается анализатором; затем инкубируется

в течение установленного интервала 30 минут при заданной температуре; с помощью оптических датчиков (оптоэлектронная группа) анализатор автоматически определяет уровень эритроцитов в пробирке до и после инкубации; затем информация последовательно обрабатывается; полученные значения сопоставляются с контрольным методом Вестергрена (с цитратом) и передаются в информационную систему. Использование модифицированного метода Вестергрена сокращает время измерения, используя интервал осаждения в 0,5 часа для прогнозирования значения СОЭ в течение 1 часа, что по-прежнему занимает много времени.

Резкое увеличение аналитических потоков потребовало реорганизации рабочих процессов и оптимизации их временных характеристик, поэтому было принято решение о замене технологии, описанной выше, на альтернативный метод измерения СОЭ, который реализован на гематологическом анализаторе BC-6800 Plus (производства Mindray, КНР). Технология Mindray основана на фотометрии в ближнем инфракрасном диапазоне и предназначена для точного измерения скорости и степени агрегации эритроцитов на начальной стадии образования монетных столбиков. Динамическая кривая СОЭ может быть смоделирована для прогнозирования значения СОЭ за 1 час (требование ICSH [4]) с помощью высокочастотного сигнала, отслеживающего изменения агрегационного состояния эритроцитов в течение нескольких секунд на первой стадии реакции – образования столбиков эритроцитов [8]. Метод, основанный на информации о степени агрегации эритроцитов, в настоящее время является самым быстрым методом измерения СОЭ. Он решает проблему длительного времени тестирования. Технология Mindray была валидирована относительно стандартного метода ICSH в целом ряде исследований [9, 10, 11], для нее были установлены референтные интервалы [9, 11].

Целью настоящей статьи являлось установить преимущество результатов, полученных с помощью анализатора Ves-Matic Cube 200 (производства Diesse, Италия) и новой технологии измерения СОЭ, реализованной на приборе BC-6800 Plus (производства Mindray, КНР).

Материалы и методы

Сравнительное испытание с целью определения преимущества результатов определения СОЭ проводилось на анализаторах Ves-Matic Cube 200 (Diesse Diagnostica Senese SpA, Siena, Italy) в качестве аналитической системы сравнения и BC-6800 PLUS (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Company Ltd., China), установленных в лабораторных центрах ГБУЗ МНПЦЛИ ДЗМ.

Анализатор BC-6800 Plus, расходные материалы, а также калибраторы SC-CAL Plus, совместимые с анализатором, были поставлены компанией Mindray. Контроли и расходные материалы для анализатора Ves-Matic Cube 200, ранее установленного в лаборатории, были получены от производителя с соответствующим сроком годности в рамках плановых поставок.

Таблица 1

Средние значения и промежуточная прецизионность результатов ВЛК исследованных аналитических систем, рассчитанные на основании данных 20 контрольных постановок. Прецизионность представлена как коэффициент вариации CV%

Название анализатора/ контрольного материала	Уровень 1		Уровень 2	
	Среднее, мм/час	CV, %	Среднее, мм/час	CV, %
Ves-Matic Cube 200/ ESR-Chex	7,62	5,76	46,25	5,26
BC-6800 Plus / BC-6D	14,83	2,18	33,52	0,78

Оценка прецизионности аналитических систем осуществлялась в 20 независимых постановках внутрилабораторного контроля качества (ВЛК) на 2-уровневых контрольных материалах, совместимых с анализаторами BC-6D для BC-6800 Plus и ESR-Chex для Ves-Matic Cube 200 соответственно.

Сравнительная оценка результатов измерения СОЭ осуществлялась на клинических образцах рутинного аналитического потока лабораторий. Ежедневно в течение 3 дней амбулаторным и стационарным пациентам проводилось исследование СОЭ на анализаторе Ves-Matic Cube 200, образцы крови для проведения параллельного тестирования на BC-6800 Plus отбирались в тот же день. Объем каждого образца составлял не менее 2 мл в первичных пробирках, содержащих антикоагулянт ЭДТА-К3 (в концентрации 1,6–2,2 мг/мл). В соответствии со стандартом CLSI H02-A5 [7] образцы с визуально определяемым гемолизом и сгустками не были включены в оценку. Образцы хранили при комнатной температуре (18–26 °C). Интервал времени, в течение которого выполнялось параллельное тестирование, не превышал 4 часов после взятия образца. Всего для сравнительной оценки результатов было отобрано 414 образцов таким образом, чтобы значения СОЭ равномерно распределялись по всему аналитическому интервалу.

Вышеуказанные образцы были протестированы один раз на анализаторе Ves-Matic Cube 200 в рамках рутинного тестирования, затем повторно на приборе BC-6800 Plus. Сравнение результатов с помощью уравнения регрессии с использованием линейного регрессионного анализа и расчета коэффициента корреляции (R), также был проведен анализ относительных разностей между результатами СОЭ, полученными в обеих аналитических системах с использованием алгоритма Бланда – Альтмана.

Результаты и их обсуждение

Воспроизводимость результатов измерения СОЭ на аналитических системах Ves-Matic Cube 200 и BC-6800 Plus оценивалась в ходе выполнения процедуры ВЛК на двух уровнях контрольных материалов, соответствующих анализаторам и рекомендованных

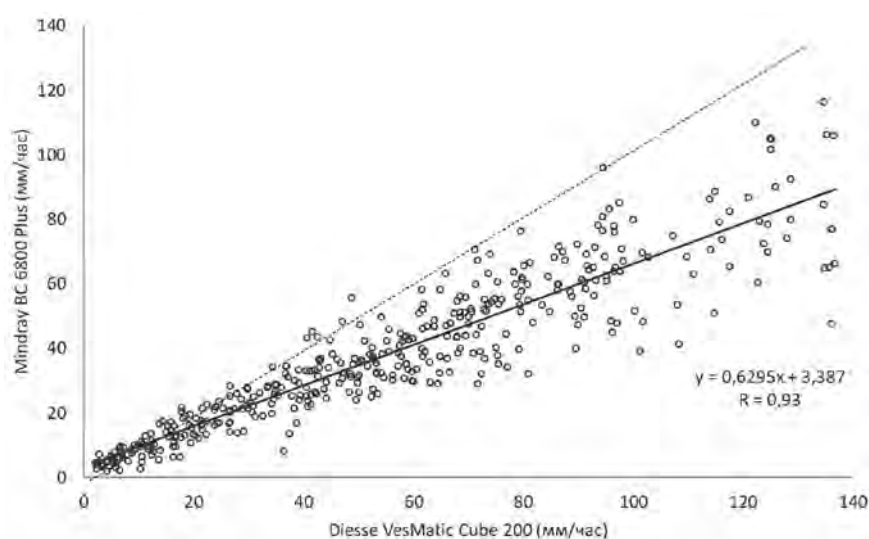


Рисунок 1. Сравнительный анализ данных, полученных при измерении СОЭ на клинических образцах с помощью гематологического анализатора BC-6800 Plus и прибора Ves-Matic Cube 200 (N = 414). По оси X – результаты Ves-Matic Cube 200 (мм/час), По оси Y – результаты измерения с помощью прибора BC-6800 Plus (мм/час). Жирная линия – линия регрессии $y = 3,387 + 0,695x$, рассчитанной по совокупности результатов. Пунктиром обозначена линия полного совпадения результатов. R – коэффициент корреляции двух наборов результатов

их производителями. Используя контрольные данные, собранные за 20 независимых постановок (в условиях промежуточной прецизионности), отдельно для каждого уровня рассчитывался коэффициент вариации (CV%), результаты расчетов представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные демонстрируют, что воспроизводимость результатов альтернативной технологии (BC-6800 Plus) выше, чем у использованной в рутинных исследованиях аналитической системы Ves-Matic Cube 200 для обоих уровней контрольного материала (коэффициент вариации 0,78–2,18 % и 5,26–5,76 % соответственно).

Эксперимент по сопоставимости результатов двух аналитических систем проводился на клинических образцах. Образцы венозной крови 414 амбулаторных и стационарных пациентов были отобраны для определения СОЭ с помощью автоматического гематологического анализатора BC-6800 Plus и прибора для измерения СОЭ Ves-Matic Cube 200. Результаты представлены на рисунке 1. По оси X отложен результаты Ves-Matic Cube 200, а по оси Y – результаты измерения с помощью прибора BC-6800 Plus. Регрессионный анализ Пассинга-Баблока показал, что СОЭ, определяемое с помощью BC-6800 Plus, коррелирует с результатами Ves-Matic Cube 200 ($y = 3,387 + 0,695x$, $R = 0,93$). Статистически значимые систематические различия между совокупностями результатов измерений на двух анализаторах отсутствуют ($P > 0,05$).

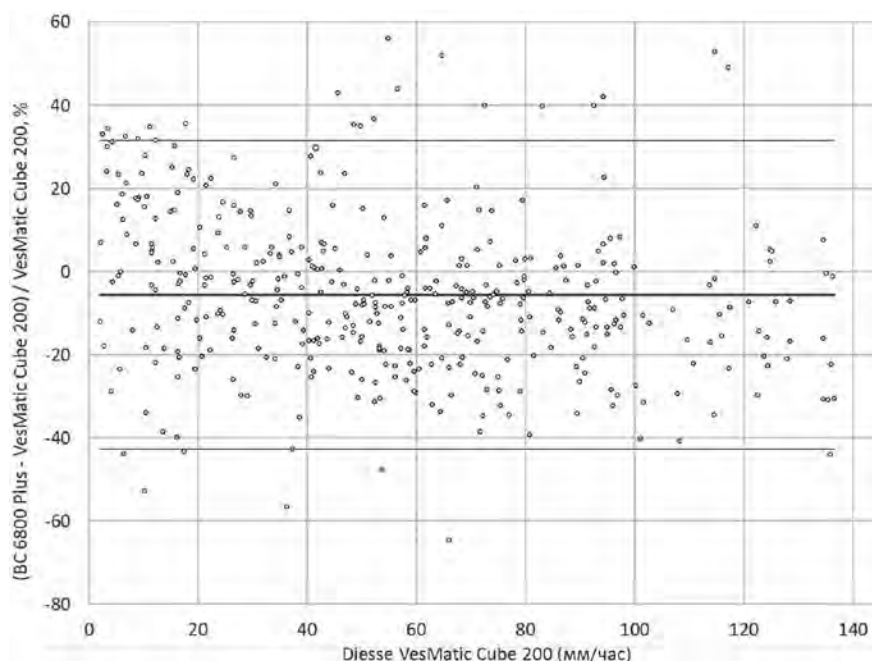


Рисунок 2. Согласованность результатов двух анализаторов – диаграмма Бланда–Альмана. По оси X – результаты Ves-Matic Cube 200 (мм/час), а по оси Y – разность результатов, полученных на одном и том же образце на двух приборах, относительно величины СОЭ, измеренной на анализаторе Ves-Matic Cube 200 (%). Жирной линией показано среднее значение относительной разности результатов (N = 414). Тонкие линии – пределы согласования (среднее $\pm 1,96 \times$ среднеквадратичное отклонение относительной разности результатов)

На рисунке 2 показано относительное отклонение данных BC-6800 Plus от результатов Ves-Matic Cube 200 для тех же пациентов. По оси X отложен результаты Ves-Matic Cube 200, а по оси Y – величина (%) отношения разности результатов, полученных на одном и том же образце на двух приборах, к величине СОЭ, измеренной на анализаторе Ves-Matic Cube 200. Анализ Бланда–Альмана выявил стабильное относительное смещение результатов, которое составляло 5,55%. С учетом относительно высокого коэффициента вариации результатов Ves-Matic Cube 200 ($CV_{\max} = 5,76\%$, табл. 1) полученное смещение, по-видимому, не имеет выраженного клинического значения. Также заметно, что большинство данных по относительной разности показаний приборов находятся в пределах согласованности значений (среднее $\pm 1,96 \times$ среднеквадратичное отклонение), что указывает на хорошую согласованность результатов и подтверждает корреляцию значений СОЭ, полученных на двух приборах. Только 6,5% данных вышли за эти пределы, и примерно 40% «выбросов» (11 из 26) приходится на нижнюю часть аналитического интервала (0–20 мм/час), такая локализация несогласованных результатов вероятно объясняется максимальной величиной CV для анализатора Ves-Matic Cube 200, которая также связана с этой областью значений (табл. 1).

Таким образом, гематологический анализатор BC-6800 Plus показал хорошую корреляцию данных измерения СОЭ с модифицированным методом Вестергрена, реализованном на приборе Ves-Matic Cube 200. Результаты были согласованы, относительное отклонение небольшим и, по-видимому, не имело клинического значения на фоне высокого значения коэффициента вариации, продемонстрированного Ves-Matic Cube 200.

Интеграция блока измерения СОЭ в гематологический анализатор предлагает ряд существенных преимуществ по сравнению с использованием отдельного стоящего прибора:

1. Эффективность рабочего процесса и экономия времени, благодаря исключению нескольких шагов в процедуре исследования. Как только анализ крови по основным параметрам (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты и т.д.) завершен, интегрированная система сразу же, без участия оператора, запускает измерение СОЭ для этого же образца. Результаты по ОАК и СОЭ появляются практически одновременно. Процесс от начала (загрузка пробирки) до конца (получение полного протокола анализа) не требует вмешательства лаборанта. В системе, состоящей из гематологического анализатора и отдельно стоящего прибора для измерения СОЭ образец крови после выполнения ОАК необходимо вручную переносить,

идентифицировать и загружать в анализатор СОЭ. Это занимает время и увеличивает риск ошибок (например, перепутывание пробирок).

2. Качество результата и стандартизация повышается за счет минимизации преаналитических ошибок: BC-6800 Plus использует один и тот же образец крови из одной и той же пробирки. Это исключает ошибки, связанные с неправильным заполнением отдельно пробирки для СОЭ, ее повторным открытием, перемешиванием или неправильной маркировкой. Время между забором крови и проведением анализа строго контролируется интегративной системой, что критически важно для точности СОЭ. В отдельном приборе образец может долго ждать своей очереди, что влияет на результат.

3. Экономическая эффективность связана со снижением трудозатрат: Лаборант тратит значительно меньше времени на обработку одного образца, так как не нужно выполнять дополнительные манипуляции. Это повышает пропускную способность лаборатории и высвобождает персонал для других задач. Экономия места: один комбинированный анализатор занимает меньше места в лаборатории, чем два отдельных прибора.

4. Клинические преимущества – совместный анализ всех показателей крови и СОЭ в одном приборе облегчает их интерпретацию. Например, можно сразу сопоставить высокую СОЭ с количеством лейкоцитов или признаки анемии.

Интеграция альтернативного метода измерения СОЭ в гематологический анализатор при сохранении качества и преемственности результатов с традиционными техниками – это логичный шаг в эволюции лабораторной методологии. Для больших современных

клинико-диагностических лабораторий с умеренной и высокой нагрузкой преимущества интегрированного решения являются неоспоримыми.

Заключение

1. Настоящее исследование не выявило статистически достоверных различий между результатами, полученными на автоматизированном гематологическом анализаторе BC-6800 Plus и на приборе Ves-Matic Cube 200, использовавшимся для измерения СОЭ в лабораториях МНПЦЛИ ранее.
2. Воспроизводимость результатов альтернативной технологии, используемой анализатором BC-6800 Plus выше, чем у аналитической системы Ves-Matic Cube 200 (коэффициент вариации 0,78–2,18 % и 5,26–5,76 % соответственно для обоих уровней контрольного материала)
3. При сравнительном анализе результатов исследования 414 клинических образцов выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между значениями СОЭ, выполненными двумя аналитическими системами. Коэффициент корреляции 0,93217.
4. Показана хорошая согласованность методов по определению исследуемого аналита: 94,5 % измерений находятся в пределах согласия по методу Бланда-Альтмана.
5. Выявлено систематическое смещение значений СОЭ между тест-системами, которое составило менее 6%. Это стабильное отклонение измерений BC-6800 Plus по сравнению с данными Ves-Matic Cube 200 не имеет значительного влияния на преемственность результатов на фоне сравнимых значений коэффициента вариации у прибора Ves-Matic Cube 200.
6. Функциональный блок измерения СОЭ анализатора Mindray BC-6800 Plus продемонстрировал высокую точность и лучшую воспроизводимость. Сокращенное время выполнения исследования и интеграция блока СОЭ в конструкцию гематологического анализатора позволяет оптимизировать аналитические потоки при внедрении альтернативной технологии в практику крупных

лабораторий МНПЦЛИ. При переходе от модернизированного метода Вестергрена к альтернативному методу исследования BC-6800 Plus преемственность результатов измерения СОЭ и, соответственно, снижение риска лабораторной ошибки обеспечивались согласованностью результатов, полученных на обоих приборах на всем аналитическом диапазоне. Безопасность пациентов в переходный период сохранялась. Интеграция измерения СОЭ в гематологический анализатор BC-6800 Plus позволила добиться повышения эффективности и стандартизации исследования, снижения себестоимости исследования и ускорения получения результата.

Список литературы / References

1. Амелиюшкина В.А. СОЭ – методы определения и клиническое значение. // В кн. Лабораторная диагностика / ред. В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М.: Изд. «Реафарм». – 2005. – С. 107–109.
2. Amelyushkina V.A. ESR – methods of determination and clinical significance. // In the book. Laboratory diagnostics / ed. V.V. Dolgov, O.P. Shevchenko. – M.: Publ. «Reapharm». – 2005. – P. 107–109. (In Russ.).
3. Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate: innovative techniques for an obsolete test? Clin Chem Lab Med 2003 (41): 115–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.019>.
4. Reinhart W.H. Erythrocyte sedimentation rate – more than an old fashion? Ther Umsch. 2006; (63): 108–12. <https://doi.org/10.1024/0040-5930.63.1.108>.
5. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. Br J Haematol. 1973; (24): 671–3. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1973.tb01693.x.
6. Kratz A, Plebani M, Peng M, et al.; International Council for Standardization in Haematology (ICSH). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hematol. 2017; (39): 448–457. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12693>
7. Ramsay E.S, Lerman M.A. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2015; (100): 30–6. <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2013-305349>.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Procedures for the Erythrocyte Sedimentation Rate Test; Approved Standard – Fifth Edition. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011: H02-A5.
9. Mahlangu JN, Davids M. Three-way comparison of methods for the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. J Clin Lab Anal. 2008; (22): 346–52. <https://doi.org/10.1002/jcla.20267>.
10. Guofang Shu, Rui Ding, Rong Ding et al. Performance evaluation of the BC-720 auto hematology analyzer and establishment of the reference intervals of erythrocyte sedimentation rate in healthy adults. Ann Transl Med. 2022; (10): 922. <https://doi.org/10.21037/atm-22-3486>
11. Yimin Shen, Dongmei Liu, Yong Wang et al. Clinical application of a new method for determination of the erythrocyte sedimentation rate using the BC-720 automated hematology analyzer. Int J Lab Hematol. 2023; (45): 1–11. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14044>
12. Prompetchara E., Pamsamut C., Wangviwat N. Performance evaluation of alternate ESR measurement method using BC-780 automated hematology analyzer: a comparison study with the Westergren reference method. Clin Chem Lab Med. 2023; (62): 303–311. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0499>.

Статья поступила / Received 03.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Комаров Андрей Григорьевич, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике ДЗМ, директор¹.

E-mail: KomarovAG@dclil.ru. ORCID 0009-0000-8597-7125

Малков Владимир Александрович, заместитель директора по клинико-экспертной работе¹. E-mail: MalkovVA@dclil.ru. ORCID 0009-0000-8597-7125

Улыбина Анна Марковна, заведующая лабораторным центром № 2¹. E-mail: UlybinaAM@dclil.ru.

Ломовцева Светлана Юрьевна, заведующая клинико-диагностической лабораторией № 1 лабораторного центра № 2¹. E-mail: slom27@mail.ru. ORCID 0009-0007-0759-7195

Шубина Юлия Федоровна, к.м.н., заведующий кабинетом КЭР¹, доцент². E-mail: ShubinaYF@dclil.ru. ORCID 0000-0001-8661-3817

Колупаев Всеволод Евгеньевич, к.м.н., член комитета по стандартизации и обеспечению качества клинических лабораторных исследований Федерации лабораторной медицины РФ, глава рабочей группы PBRTQC, менеджер КЭР¹. E-mail: KolupaevVE@dclil.ru. ORCID 0000-0002-1037-196X

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Колупаев Всеволод Евгеньевич. E-mail: KolupaevVE@dclil.ru

About authors

Komarov Andrey G., chief specialist in Clinical Laboratory Diagnostics at Dept of Health of the Ministry of Health; director¹. E-mail: KomarovAG@dclil.ru. ORCID 0009-0000-8597-7125

Malkov Vladimir A., deputy director for Clinical Expertise Work¹.

E-mail: MalkovVA@dclil.ru. ORCID 0009-0000-8597-7125

Ulybina Anna M., head of Laboratory Center No. 21. E-mail: UlybinaAM@dclil.ru.

Lomovtseva Svetlana. Yu., head of Clinical Diagnostic Laboratory No. 1 of

Laboratory Center No. 21. E-mail: slom27@mail.ru. ORCID 0009-0007-0759-7195

Shubina Yulia F., PhD Med, head of Clinical Expertise Office¹, associate professor².

E-mail: ShubinaYF@dclil.ru. ORCID 0000-0001-8661-3817

Kolupaev Vsevolod E., PhD Med, member of Committee for Standardization and Quality Assurance of Clinical Laboratory Research of the Federation of Laboratory Medicine of the Russian Federation; head of the PBRTQC Working Group; manager of Clinical Expertise¹. E-mail: KolupaevVE@dclil.ru. ORCID 0000-0002-1037-196X

¹ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Kolupaev Vsevolod E. E-mail: KolupaevVE@dclil.ru

Для цитирования: Комаров А.Г., Малков В.А., Улыбина А.М., Ломовцева С.Ю., Шубина Ю.Ф., Колупаев В.Е. Сравнение результатов измерения СОЭ, полученных с помощью модернизированного метода Вестергрена и альтернативного метода, интегрированного в гематологический анализатор. Медицинский алфавит. 2025; (22): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-27-31>

For citation: Komarov A.G., Malkov V.A., Ulybina A.M., Lomovtseva S.Y., Shubina Y.F., Kolupaev V.E. Comparison of ESR measurement results obtained using the modified Westergren method and an alternative method integrated into a hematology analyzer. Medical alphabet. 2025; (22): 27–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-27-31>

Образование криогеля в холодной пробе мочи – маркер нарушений посттрансляционного процессинга уромулина

М. Г. Залеский¹, Н. А. Верлов², А. В. Яковлева³, К. Дюсупова³, В. Л. Эмануэль³

¹ ООО Санаторий (курорт) «Краинка», Тульская область, Россия

² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. С XVI века известен феномен «*Sedimentum lateritium*» (SL), заключающийся в том, что при охлаждении мочи в некоторых пробах наряду с осадком солей происходило образование гелеобразной субстанции – криогеля (КГ). Диагностическое значение эффекта образования КГ изучено в серии работ на разработанной лабораторной модели – холодной пробе мочи (ХПМ) [1].

Цель исследования. Определить диагностическую значимость феномена криогелеобразования (SL) для выявления нарушений посттрансляционного процессинга уромулина.

Материалы и методы. Образование КГ проанализировано с позиций современных представлений о функциональном фенотипе изоформ основного ренального протеома – белка Тамма-Хорсфалла или уромулина (УМО). КГ рассматривается как результат фазового перехода (золь-гель) стереохимически модифицированных изоформ УМО цилиндрической формы с гидродинамическим размером около 400 нм и молекулярной массой 28x10³ Д – УМО (28).

Результаты. Формирование геля в коллоидных растворах предполагает наличие нитеобразных высокомолекулярных соединений (ВМС), взаимодействие которых формирует общую структуру геля. Наиболее изученными в моче структурами, отвечающими этим характеристикам, являются изоформы УМО при уролитиазе. Устойчивое нарушение постгенетического процессинга УМО ведет к изменению коллоидной устойчивости мочи и увеличению кристаллизации неорганических компонентов мочи.

Заключение. Констатируется, что КГ – чувствительный биомаркер дисфункции постгенетического процессинга УМО в эндотелиоцитах нефрона, характеризующий повреждения почек различной этиологии и дебют хронической болезни почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Sedimentum lateritium*; холодная проба мочи; криогель мочи; белок Тамма-Хорсфалла, уромулин; маркер повреждения почек, хронической болезни почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cryogel formation in a cold urine sample as a marker of aberrant post-translational uromodulin modification

M. G. Zalesky¹, N. A. Verlov², A. V. Iakovleva³, K. Dyussupova³, V. L. Emanuel³

¹ Sanatorium (Resort) "Krainka" LLC, Tula region, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Since the 16th century the phenomenon of "*Sedimentum lateritium*" (SL) has been known. It consists in the formation of a gel-like substance, cryogel (CG), in some cooled urine samples, along with salt sediment. The diagnostic value of the CG formation effect was studied in a series of studies based on a laboratory model – a cold urine sample (CUS) [1].

Aim. To determine the diagnostic significance of the SL phenomenon for detecting disorders of uromodulin posttranslational processing.

Materials and methods. The analysis of CG formation is grounded in current concepts of the renal proteome, focusing on the functional characteristics of different isoforms of uromodulin (UMO, Tamm-Horsfall protein). CG is considered as the result of the "sol-gel" phase transition of stereochemically modified cylindrical UMO isoforms with a hydrodynamic size of about 400 nm and a molecular weight of 28x10³ D – UMO (28).

Results. Gel formation in colloidal solutions presupposes the presence of filamentous high molecular weight compounds (HMWC), the interaction of which forms the overall structure of the gel. The most studied structures in urine that meet these characteristics are the isoforms of UMO in urolithiasis. A stable violation of the postgenomic processing of UMO leads to a change in the colloidal stability of urine and an increase in the crystallization of inorganic urine components.

Conclusion. Our results indicate that CG formation is a universal sensitive biomarker for impaired post-translational processing of UMO in nephron epithelial cells. This phenomenon characterizes renal damage of diverse etiologies and marks the onset of chronic kidney disease (CKD).

KEYWORDS: *Sedimentum lateritium*; cold urine sample; urine cryogel; Tamm-Horsfall protein (uromodulin); marker of renal pathologies, protein coagulation.

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

Введение

Эффект образования осадка солей при охлаждении мочи с гелеобразным, аморфным компонентом известен более 400 лет как феномен *Sedimentum lateritium* (SL) [2, 3, 4, 5].

Осадок чаще всего образуется в насыщенной, имеющей высокую плотность мочи, и легко растворяется при слабом нагревании [6].

В начале XX столетия, в 1904 году приват-доцентом, доктором Берлинского университета Ф. Блюменталем в монографии «Патология мочи у постели больного. Пособие для врачей и студентов» феномен упоминается при болезнях сердца, почек, пневмонии, лихорадке [7].

Известно, что высокомолекулярные соединения (ВМС) обладают коллоидными свойствами и способны образовывать гели [8]. Среди компонентов мочи таковыми являются белки. Протеом мочи, выявляемый, как правило, методами преципитации, реже электрофоретически и иммунохимически при оценке селективности протеинурии: альбумин, трансферрин, альфа1-микроглобулин, ретинол связывающий белок, цистатин С, бета2-микроглобулин, IgG – при температуре +4 °С – +8 °С стабильны в течение 7 дней [9]. Среди белков мочи особое место занимает белок Тамма-Хорсфалла или уромодулин (УМО).

Сегодня хорошо изучено формирование основного ренального протеома: уромодулина (УМО) – продукта генома UMOD [10]. Мономер УМО с молекулярной массой 87 кДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме эндотелиоцитов восходящего отдела петли Генле нефрона. Приобретая уникальную третичную конфигурацию с 24мя дисульфидными связями, далее транспортируется в аппарате Гольджи, где гликируется, сиаляется и, далее секретируется через апикальную мембрану эпителия канальца в мочу в виде высокомолекулярного олигомера 7×10^6 Да (УМО(7)) – гликопротеина, имеющего глобулярную матрицу и, благодаря большому содержанию сиаловых кислот, обладает высоким отрицательным зарядом [11,12].

УМО(7), являясь ВМС, проявляет свойства гидрофильных коллоидов. Его молекулы создают своеобразное «покрывало» вокруг микрокристаллов нерастворимых минеральных компонентов мочи, препятствуя их адгезии и росту кристаллов [13].

УМО(7) обладает свойствами ингибировать гемагглютинацию вирусов [14] и осуществляет захват микроорганизмов, прежде всего, наиболее актуальных для мочевого тракта: *E.coli*, *Proteus* [15]. Эта функция раскрывает стереохимический зигзагообразный каркас УМО с латерально выступающими ответвлениями, формирующими многовалентный лиганд для бактериального пилиуса адгезина. Так, УМО, связываясь с уропатогенами, опосредует их агрегация и, этим ингибируя адгезию к эпителиальным рецепторам [16]. Суточная экскреция в мочу УМО составляет 50–100мг [17], при этом УМО(7) при охлаждении в осадок не выпадает [18]. Однако, ни эмпирические, ни известные научные исследования не раскрыли механизм феномена и, следовательно, его диагностическое значение.

Цель исследования

Данное исследование направлено на изучение диагностического потенциала феномена криогелеобразования (SL) в холодной пробе мочи в качестве неинвазивного универсального маркера нарушений посттрансляционной модификации уромодулина.

Материалы и методы

Изучения процесса образования и состава гелеобразной субстанции в моче при ее охлаждении проведено на лабораторной модели – холодной пробе мочи (ХПМ) [1]. ХПМ проводится путем отбора в мерную центрифужную пробирку 10 мл утренней порции мочи, которая помещается в холодильную камеру (бытового холодильника, например) при температуре +4°С на 5 часов. При «положительной ХПМ» в пробирке наблюдается локализация гелеобразной субстанции – криогеля (КГ), чаще всего, прикрытой сверху кристаллами солей. Оценка ХПМ осуществляется на основе визуальной индикации КГ. Объем субстанции определяется по шкале, нанесенной на градуированных пробирках [19].

Первоначально исследована популяция из 22254 пациентов, находившихся на санаторно-курортном лечении в санатории общего профиля «Краинка» Тульской области.

В дальнейшем, инициированное нами межцентровое, сквозное, эпидемиологическое исследование, включающее 1200 человек (Тульская область, г. Санкт-Петербург, Якутия – Республика Саха) показало, что образование КГ регистрируется в популяции с различной частотой, нарастающей среди лиц, находящихся на стационарном лечении ($19 \pm 2,2\%$) и, особенно ярко, среди пациентов ОРИТ, прежде всего при заболеваниях легких ($28 \pm 3,4\%$) и ССС ($24 \pm 3,1\%$) [20].

Для понимания механизма биофизической трансформации «золь-гель», а именно, фазового перехода биологической жидкости, в частности, мочи, нами использованы результаты исследований состава ВМС мочи, выполненных в рамках НИР по госзаданию ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ [21] в коллективе ведущей научной школы по клинической лабораторной диагностике Санкт-Петербурга (решение Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга, 2013 г).

Валидация биофизического процесса проведена следующими методами: динамического светорассеивания – лазерная корреляционная спектроскопия (анализатор ЛКС-03-«Интокс», ПИЯФ РАН, Россия); анализом траекторий наночастиц (NTA анализатор NanoSight LM10, Malvern Instruments, Великобритания) и атомно-силовой микроскопией (АСМ) молекул на сканирующем зондовом микроскопе Solver-Bio (NT-MDT, Россия). Одновременное использование трех средств измерений, основанных на разных методиках, обеспечило метрологическую объективность результатов (размеры, заряд, форма частиц) изучения одного и того же объекта – УМО в нативной моче и модельных растворах, имитирующих различные физико-химические условия мочеобразования [22].

Результаты и обсуждение

Изучение биохимического состава КГ проведено по трем направлениям: реакции КГ с биуретовым реагентом на пептидную связь, с пробой Молиша на углеводы и реакции на сиаловые кислоты. Положительные результаты свидетельствуют о том, что КГ ХПМ является гликопротеином, богатым сиаловыми кислотами, и относится к высокомолекулярным соединениям (ВМС) [23].

Процесс гелеобразования даже при низкой температуре не происходит мгновенно и требует определенного периода времени. При температуре +10 °C образование КГ начинается через 9 часов и заканчивается через 12 часов. При +7 °C те же процессы происходят соответственно через 5 и 7 часов, при +5 °C занимает 1 и 7 часов, при 0 – +1 °C оба процесса происходят в течение 1 часа [1]. Количество проб с объемом КГ 0,1–0,5 мл составляет 44,5 %, 0,6–1,0 мл – 38,1 %, 1,1–1,5 мл – 11,3 %, 1,6–6,0 мл – 6,1 %. Объем выборки 937 положительных ХПМ [19].

Образование КГ в моче происходит под действием понижения температуры, и как правило, при достижении относительной плотности мочи 1,010 (ионная сила раствора составляет 0,29М) и выше [24].

Это указывает на присутствие в исследуемой моче ВМС, которые при охлаждении переходят из растворенного состояния в гель [25].

Формирование геля в коллоидных растворах предполагает наличие нитеобразных ВМС, взаимодействие которых формирует общую структуру геля. Известно, что макромолекулы ВМС, имеющие вытянутую форму, образуют гели даже в очень разбавленных растворах. При коагуляции ВМС цепеобразные молекулярные структуры прочно связываются между собой в относительно немногих точках водородными связями и образуют пространственную сетку охватывающую своими объемами заключенную в ней растворитель [8].

Наиболее изученными в моче структурами, отвечающими этим характеристикам, являются изоформы УМО при уролитиазе. Известно, что около 7 % популяции имеют устойчивое нарушение постгеномного процессинга УМО в аппарате Гольджи эпителиоцитов нефрона, при котором не осуществляется полноценное (полное или частичное) сialiрование, предусмотренное на 7 сайтах N-гликозидов молекулы УМО. Дефектные изоформы УМО не обеспечивают коллоидную устойчивость мочи и, уже в физиологическом диапазоне концентраций Na, K, NH₄ в моче они трансформируются: четыре десialiрированные молекулы олигомера УМО(7) со сниженным отрицательным зарядом полимеризуются в жесткую нитеобразную тетрамерную структуру макромолекулы УМО(28) шириной 8–10 нм и длиной 1200 нм [26,17], при этом становясь центрами кристаллизации для неорганических компонентов мочи. Такие «молекулярные» центры кристаллизации, размером более 1000 нм, регистрируются методом динамического светорассеивания в моче при уролитиазе [27]. Иначе говоря, появление таких макрочастиц в моче приводит к полной метаморфозе системы из саногенетической к патогенетической. Верификация этих нитеобразных молекул УМО(28) в формате КГ в моче и происходит путем их объединения в сетчатые или ячеистые структуры, пустоты которых заполнены жидкостью и происходит фазовый переход из растворенного состояния в гель.

Для метафилактики уролитиаза, т.е. для снижения активности кристаллогенеза при наличии описанного биологического дефекта саногенетической системы, можно уменьшить количество таких «молекулярных»

центров кристаллизации их деполимеризацией муколитиками. Предварительные исследования подтверждают перспективность такого вектора фармакологической коррекции [28].

Однако, феномен образования КГ регистрируется в моче и здоровых лиц. Какие ВМС в моче здоровых людей воспроизводят этот фазовый переход, если УМО(7) остается в состоянии золя при охлаждении мочи?

В моче здоровых людей при высокой ее осмолальности наряду с олигомером УМО(7) глобулярной формы, регистрируется наличие УМО(28) цилиндрической формы с молекулярной массой 28МДа [26, 29]. Это объясняется тем, что при существенном нарастании ионной силы мочи, прежде всего, за счет одновалентных ионов, эквивалентных концентрированию мочи в условиях водной депривации около суток, электростатические силы одноименно заряженных макромолекул УМО(7) не обеспечивают необходимую коллоидную устойчивость мочи и УМО(7) претерпевает стереохимическую модификацию из глобулярной формы преобразуется в УМО(28). При этом формируются сетчатые структуры из полимерных нитей УМО, размер ячеек которой определяет селективное ограничение подвижности частиц различного размера, что демонстрируют важную роль УМО в формировании уникальных реологических свойств мочи для предотвращения патологического камнеобразования [30].

Адаптационный механизм изменений третичной структуры изоформ УМО объясняет эмпирическое наблюдение в начальный период изучения фенотипической функции изоформ УМО: при выделении УМО из мочи методом «высаливания», т.е. повышением концентрации NaCl до 0,6М и охлаждением до 4 °C в течение 24 часов отмечено: «...в результате образуется вязкая гелеобразная масса», которая теряет способность ингибировать гемоагглютинацию вирусов. Однако при снижении ионной силы до 0,3М потерянное свойство ингибировать восстанавливается [14]. Аналогично, при разработке ХПМ было отмечено, что КГ положительной ХПМ, растворенный в дистиллированной воде, т.е. при снижении ионной силы, теряет способность при охлаждении возвращаться в гелеобразное состояние. Однако при увеличении ионной силы водным раствором NaCl с относительной плотностью мочи более 1,010 г/мл, он вновь приобретает ранее утраченное свойство и при охлаждении вновь переходит в гелеобразное состояние [31].

Поскольку концентрация УМО в моче составляет всего около 0,004–0,007 %, процесс коагуляции не охватывает одновременно весь объем охлаждаемой жидкости, а начинается с объединения коллоидных частиц в флоккулы – хлопья, которые в результате седиментации локализуются в осадке [11].

Итак, при уролитиазе образование КГ из модифицированных (десialiрированных) изоформ УМО можно считать патогномоничным и, даже, диагностическим тестом. Регистрация КГ у здоровых лиц свидетельствует об адаптационном изменении УМО(7) в тетрамер УМО(28) иной стереохимической конфигурацией при высокой ее осмолальности.

Какие составляющие в моче воспроизводят фазовый переход у лиц без уролитиаза, которые были зафиксированы среди пациентов на стационарном лечении, причем, подверженных в той или иной степени интоксикации, исходящей из первичного поражения легких или сердечно-сосудистой системы?

Данные о положительной ХПМ среди urgentных пациентов ОРИТ необходимо расценивать как наличие в моче патологических ВМС, отражающих повреждения метаболизма мочеобразования, ибо КГ формируется не только из УМО(28), но и из иных модифицированных, нефункциональных изоформ УМО. Внутриклеточное накопление дефектных белковых молекул, формирование «болезней накопления», значительно трагичнее реализуется их транспортом через базальную мембрану эпителиоцитов в интерстициальный компартмент нефрона, инициируя биохимический каскад иммунологических процессов с исходом в фиброз, т.е. в дебют ХБП [32].

Зеркально, пул дефектных изоформ UMD, прежде всего стереохимически не глобулярной формации, освобождая внутриклеточное депо, поступает в мочу и реализует образование КГ, при чем быстрее, чем из модифицированных изоформ при уролитиазе [33]. Т.е. КГ формируется не только из УМО(28), но и из иных модифицированных, не функциональных изоформ УМО. С этих позиций получает окончательное понимание механизм формирования гиалиновых цилиндров, особенно, в дискуссионном контексте возможности обнаружения таковых у здоровых лиц [34]. Факт состава гиалиновых цилиндров из УМО (в прежней терминологии – белка Тамма-Хорсфалла) многократно доказан. Но, почему многофункциональный белок, модулирующий ключевые процессы мочеобразования – фундаментальной системы клиренса организма, обнаруживается «денатурированным» у здоровых лиц? Поверженным в стихии биохимических преобразований ультрафильтрата УМО может быть только модифицированный на стадиях созревания в эпителиоцитах. Этот постгенотипный процессинг, действительно, уязвим, учитывая высокий уровень энтропии системы, обеспечивающей массовый обмен около 150 литров в сутки многокомпонентного состава ультрафильтрата. Нарушения формирования третичной структуры за счет дисульфидных связей и/или в сочетании неполноценного синалирования всех семи сайтов, формирует пул УМО, который и денатурирует в мочевом пространстве, визуализируясь как «гиалиновые цилиндры». Также на жизненном пути здорового человека множество ксенобиотиков: как эндогенных, так и экзогенных, нарушающих или только дополнительно напрягающих метаболизм эндотелиоцитов, приводя к митохондриальной дисфункции. Аргументом в пользу такой концепции можно использовать недавно проведенное исследование о диагностической информативности констатации гиалиновых цилиндров по истечении нескольких часов после проведения коронарографии у лиц без исходного снижения скорости клубочковой фильтрации [35].

Обнаружение у лиц с различными нозологическими формами созвучных лабораторных параметров или, даже «отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи при отсутствии установленного диагноза» – R80-R82 в МКБ10, может явиться «знаменателем», раскрывающим единые механизмы коморбидных патологических процессов, например, мочекаменная болезнь и атеросклероз, отраженных в масштабном обзоре [36].

Заключение

КГ мочи состоит из модифицированных изоформ УМО. Регистрацию образования КГ можно рассматривать в качестве диагностического скринингового теста, характеризующего нарушения посттрансляционного процессинга УМО при ОПП различной этиологии и, возможного дебюта ХБП.

Список литературы / References

1. Залеский М.Г. Способ формирования группы риска с заболеваниями почек. Пат. № 2402769. Рос. Федерация. Заявл. 27.04.09; Опубл. 27.10.10. Зарежистр. 27.10.2010. 9с.
2. Zaleskiy M.G. Method for forming a risk group with kidney diseases. Patent. No. 2402769. Russian Federation. Claimed. 27.04.09; Published. 27.10.10. Registered. 27.10.2010. 9 p. (In Russ.).
3. Краевский В.Я. Атлас микроскопии осадков мочи. М. («Медицина»), 1976, 8 с., ил. Kraevsky V. Ya. Atlas of urine sediment microscopy. Moscow "Medicine", 1976, 8 p., ill. (In Russ.).
4. Тодоров И.Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. Перевод с болгарского. София.; Гос.изд. Медицина и физкультура; 1960. 608 с. Todorov I.T. Clinical laboratory tests in pediatrics. Translation from Bulgarian. Sofia.; State Publishing House Medicine and Physical Education; 1960. 608 p. (In Russ.).
5. Berüter J, Colombo J.P, Schlunegger U.P. Isolation and identification of the urinary pigment uroeritrin. Eur J Biochem. 1975 Aug 1; 56 (1): 239–244.
6. Heintz Robert: Das Harnsediment: Atlas Untersuchungstechnik – Beurteilung/Robrt Heintz: Sabine Althoff. – 5., überarb Aufl. – Stuttgart; New York: Thieme, 1993.
7. Шкляр Б.С. Диагностика внутренних болезней. К.; «Вища школа»; 1972. 516 с. Shklyar B.S. Diagnostics of internal diseases. K.; "Higher school"; 1972. 516 p. (In Russ.).
8. Блюменталь Ф. Патология мочи у постели больного. Для врачей и студентов. / Пер. с нем. – СПб.: Современная медицина и гигиена. 1904–331 с. Blumenthal F. Pathology of urine at the patient's bedside. For doctors and students. / Translated from German. – St. Petersburg: Modern medicine and hygiene. 1904–331 p. (In Russ.).
9. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэл В. Биохимия человека: в 2-х т. Т. 2. Перс. англ. – М.: Мир. 1993. – 415 с. Murray R., Grenner D., Mayes P., Rodwell W. Human biochemistry: in 2 volumes. V.2. Persian English. – M.: Mir. 1993. – 415 p. (In Russ.).
10. Дати Ф., Метцманн Э. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение. / Пер. с англ. – М.: Лабора. 2007–560 с. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-728-734>
11. Dafi F., Metzmann E. Proteins. Laboratory tests and clinical application. / Translated from English. – M.: Labora. 2007–560 p. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-728-734>
12. Хасун М., Орлова С.А., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и почки. Нephrologia.2020, T 24 (1): 22–38.
13. Hasun M., Orlova S.A., Kayukov I.G. et al. Uromodulin and kidneys. Nephrology.2020, T 24 (1): 22–38. (In Russ.).
14. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М. и др. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. Нephrologia.2010; 14.1: 29–49.
15. Zverev Ya.F., Zharikov A. Yu., Bryukhanov V.M. et al. Modulators of oxalate nephrolithiasis. Crystallization inhibitors. Nephrology.2010; 14.1: 29–49. (In Russ.).
16. Knorle R., Schnierle P., Koch A. et al. Tamm-Horsfall Glycoprotein: Role in Inhibition and Promotion of Renal Calcium Oxalate Stone Formation Studied with Fourier-Transform Infrared Spectroscopy. Clin.Chem 1994; 40 (9): 1739–1743.
17. Ланда С.Б., Егоров В.В., Чуловин А.Б., и др. Применение метода динамического рассеивания для исследования мегамолекулярных комплексов белка Тамма – Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза. :Клинико-лабораторный консилум. 2008; 6 (25): 33–38.
18. Landa S.B., Egorov V.V., Chuklovin A.B. et al. Application of the dynamic scattering method for studying megamolecular complexes of Tamm-Horsfall protein and their role in early diagnostics of urolithiasis: Clinical and laboratory consultation. 2008; 6 (25): 33–38. (In Russ.).
19. Tamm I., Horsvall F.L. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. Proc Soc Exp Biol Med 1950; 74: 108–114.
20. Верлов Н.А., Бурдаков В.С., Кулаков И.А. и др. Роль микробиоты мочевого тракта и протеома мочи в патогенезе уролитиаза. Нephrologia.2024; 28 (2): 85–93. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93>. EDN: PRGIJT
21. Verlov N.A., Burdakov V.S., Kulakov I.A. et al. The role of urinary tract microbiota and urine proteome in the pathogenesis of urolithiasis. Nephrology. 2024; 28 (2): 85–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93>. EDN: PRGIJT
22. Верлов Н.А., Ланда С.Б., Егоров В.В. и др. Уромодулин: связь олигомерных форм и функции // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021; 65 (1): 133–140. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.133-140>
23. Verlov NA, Landa SB, Egorov VV et al. Uromodulin: the relationship between oligomeric forms and functions // Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2021; 65 (1): 133–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.133-140>

17. Левицкая Е. С., Батюшин М. М., Гасанов М. З. Уромодулин – биологическая значимость и перспектива клинического применения. Архив внутренней медицины. 2023.- № 1.- С 5–12.
Levitskaya E. S., Batiushin M. M., Gasanov M. Z. Uromodulin: biological significance and prospects for clinical use. Archives of Internal Medicine. 2023.- № 1.- P 5–12. (In Russ.).
18. Аль-Шукри С. Х., Голощапов Е. Т., Горбачев М. И. и др. Способ диагностики уролитиаза. пат. № 2504786. Рос. Федерация. Заявл. 21.09.12; Опубл. 20.01.14, Бюл. № 2. Зареп. 20.01.2014. 13с.
Al-Shukri S. Kh., Goloschchapov E. T., Gorbachev M. I. et al. Method for diagnosing urolithiasis. Patent No. 2504786. Rus. Federation. Claimed 21.09.12; Publ. 20.01.14, Bull. No. 2. Reg. 20.01.2014. 13s. (In Russ.).
19. Залеский М. Г. Эффект *Sedimentum lateritium* является маркером патологических процессов в почках. // Поликлиника. – 2018. – № 4 (1) (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ»), № 13 – С 43–46.
Zaleskiy M. G. The effect of *Sedimentum lateritium* is a marker of pathological processes in the kidneys. // Polyclinic. – 2018. – № 4 (1) (Special issue "Laboratory of LPU"). № 13 – P. 43–46. (In Russ.).
20. Яковлева А. В., Скибо И. И., Семенова Е. В. и др. Скрининг хронической болезни почек в метафизике болезней цивилизации (межцентровое исследование) // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины (PKLM 2023): сборник тезисов. – М. Издательство «Никитский восток», 2023. – С. 34–35.
Yakovleva A. V., Skibo I. I., Semenova E. V. et al. Screening for chronic kidney disease in the metaphysics of diseases of civilization (intercenter study) // Materials of scientific and practical conferences within the framework of the IX Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2023): collection of abstracts. – M. Publishing house "At the Nikitsky Gate". 2023. – P. 34–35. (In Russ.).
21. Яковлева А. В., Верлов Н. А., Залеский М. Г. и др. Патогенетическая роль посттрансляционных изоформ уромодулина // Биофизика. 2023; 68 (3): 609–615. EDN: FTHEXU DOI: 10.31857/S0006302923030225
Yakovleva A. V., Verlov N. A., Zaleskiy M. G. et al. Pathogenetic role of post-translational isoforms of uromodulin // Biophysics. 2023; 68 (3): 609–615. (In Russ.). EDN: FTHEXU DOI: 10.31857/S0006302923030225
22. Верлов Н. А., Бурдаков В. С., Кулаков И. А. и др. Новый подход к оценке уромодулина в моче // Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (12): 728–734.
Verlov N. A., Burdakov V. S., Kulakov I. A. et al. A new approach to assessing uromodulin in urine // Clinical laboratory diagnostics. 2023; 68 (12): 728–734. (In Russ.).
23. Залеский М. Г. Изучение свойств криогеля холодной пробы мочи и диагностически значимых белков // Поликлиника. – 2019. – (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ» № 15), – С 41–43.
Zaleskiy M. G. Study of the properties of cold urine cryogel and diagnostically significant proteins // Polyclinic. – 2019. – (Special issue «Laboratory of LPU» No. 15), – P 41–43. (In Russ.).
24. Залеский М. Г. Закономерность проявления свойств олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла в холодной пробе мочи при заболеваниях почек. – 2020. – (Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ», № 16) – С 30–33.
Zaleskiy M. G. Pattern of manifestation of properties of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in cold urine test in kidney diseases. – 2020. – (Special issue) «Laboratory of LPU», No. 16) – P 30–33. (In Russ.).
25. Ленинджер. Основы биохимии: В 3-х т. Т.3 Перс. англ.-М.: Мир, 1985. – 765 с., ил. Leninger. Fundamentals of biochemistry: In 3 volumes. T.3 Persian English.-M.: Mir, 1985. – 765 p., ill. (In Russ.).
26. Ланда С. Б., Аль-Шукри С. Х., Горбачев И. И. и др. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсфалла при уролитиазе. // Клиническая лабораторная диагностика, 2016, (61). С. 355–341.
Landa S. B., Al-Shukri S. Kh., Gorbachev I. I. et al. Pathochemical features of oligomeric forms of Tamm-Horsfall protein in urolithiasis. // Clinical laboratory diagnostics. 2016, (61). P. 355–341. (In Russ.).
27. Верлов Н. А., Гулина Л. С., Бурдаков В. С. и др. Исследование динамики содержания одновалентных ионов в моче на различных этапах развития уролитиаза в эксперименте in vivo // Медицинский алфавит. 2023 (4): 18–22. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22
Verlov N. A., Gulina L. S., Burdakov V. S., et al. Study of the dynamics of the content of monovalent ions in urine at various stages of urolithiasis development in an in vivo experiment // Medical alphabet. 2023 (4): 18–22. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-18-22
28. Залеский М. Г. Клинико-лабораторная информативность исследования структуризации капель мочи и других биологических жидкостей. Дисс. канд. биол. наук. С. СПб., 2006. С. 151.
Zaleskiy M. G. Clinical and laboratory information content of the study of structurization of urine drops and other biological fluids. Diss. Cand. Biol. Sciences. St. Petersburg, 2006. P. 151. (In Russ.).
29. Maxfield M. Fractionation of the urinary mucoprotein of Tamm and Horsfall // Arch. Biochem. 1960; 89: 281–285
30. Ланда С. Б., Верлов Н. А., Севостьянова М. Ю. и др. Клиническая информативность постгенетической модификации уромодулина // Лабораторная служба. 2018; 7 (1): 10–1. https://doi.org/10.17116/labs20187110-14
Landa S. B., Verlov N. A., Sevostyanova M. Yu. et al. Clinical information content of post-genomic modification of uromodulin // Laboratory Service. 2018; 7 (1): 10–1. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20187110-14
31. Верлов Н. А., Гулина Л. С., Бендт И. В. и др. Динамика содержания олигомерных форм уромодулина в моче крыс при развитии мочекаменной болезни. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 4. С. 89–96. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.89-96
Verlov N. A., Gulina L. S., Bendt I. V. et al. Dynamics of the content of oligomeric forms of uromodulin in the urine of rats during the development of urolithiasis. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2021. Vol. 65. No. 4. P. 89–96. (In Russ.). https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.04.89-96
32. Яковлева А. В., Залеский М. Г., Эмануэль В. Л. Философские аспекты клинической биохимии: эмпирические феномены трансляционных методами IVD в формировании парадигмы «Медицины 5П» // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии: сб. материалов республиканской научно-практической конференции, г. Гродно, 24 мая 2024 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. В. Левиш. – Гродно: ГрПМУ, 2024: 324–326.
Yakovleva A. V., Zaleskiy M. G., Emanuel V. L. Philosophical aspects of clinical biochemistry: empirical phenomena by translational IVD methods in the formation of the paradigm of "5P Medicine" // Actual problems of general and clinical biochemistry: collection of materials of the republican scientific and practical conference, Grodno, May 24, 2024. [Electronic resource] / ed. V. V. Levisch. – Grodno: Grodno State Medical University, 2024: 324–326. (In Russ.).
33. Яковлева А. В., Момыналиев К. Т., Залеский М. Г. и др. Эффект *Sedimentum lateritium* XVI века раскрывает роль ренальных дисфункций в коморбидности болезней XXI века // Медицинский алфавит. 2024 (4): 50–55. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-50-55
Yakovleva A. V., Momynaliev K. T., Zaleskiy M. G. et al. The effect of *Sedimentum lateritium* of the 16th century reveals the role of renal dysfunctions in the comorbidity of diseases of the 21st century // Medical alphabet. 2024 (4): 50–55. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-50-55
34. Миронова И. И., Романова Л. Н., Долгов В. В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М-Тверь: ООО «Изд. «Трида»; 2009. 302с.: 487 ил.
Mironova I. I., Romanova L. N., Dolgov V. V. General clinical studies: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum. M-Tver: OOO "Izd. "Triada"; 2009. 302s.: 487 ill. (In Russ.).
35. Птицына А. И. Маркеры острого повреждения почек у пациентов после кардиохирургических вмешательств [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10 / Птицына Анна Игоревна; Сев.-Зап. гос. мед. ун.-т. – СПб., 2020. – 26 с.: рис., табл. – Библиогр.: с. 21–23.
Ptiitsyna A. I. Markers of acute kidney injury in patients after cardiac surgery [Text]: author's abstract. dis. ... candidate of medical sciences: 14.03.10 / Ptiitsyna Anna Igorevna; North-West state medical university. – vol. – St. Petersburg, 2020. – 26 p.: fig., table. – Bibliography: pp. 21–23. (In Russ.).
36. Просьянников М. Ю., Анохин Н. В., Голованов С. А., Кирпатовский В. И., Сивков А. В., Константинова О. В., Иванов К. В., Аполлихин О. И. Мочекаменная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания: только статистическая связь или общность патогенетических механизмов? // ЭЖУ. 2018. № 3: 34–41.
Prosyannikov M. Yu., Anokhin N. V., Golovanov S. A., Kirpatovskiy V. I., Sivkov A. V., Konstantinova O. V., Ivanov K. V., Apolikhin O. I. Urolithiasis and cardiovascular diseases: only a statistical relationship or a commonality of pathogenetic mechanisms? // EJU. 2018. No. 3: 34–41. (In Russ.).

Статья поступила / Received 27.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 06.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Залеский Михаил Григорьевич¹, к. б. н. E-mail: zalab@yandex.ru
Верлов Николай Александрович, к. б. н., заведующий ресурсным центром Отделения молекулярной и радиационной биофизики², E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701
Яковлева Анастасия Владимировна, зав. лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики³, E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045
Дюсупова Карина, врач клинической лабораторной диагностики³, E-mail: dyussupova.karina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-0164-4832
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины³, E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ ООО Санаторий (курорт) «Краинка», Тульская область, Россия
² ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина, Россия
³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Яковлева Анастасия Владимировна. E-mail: gi_ns@mail.ru

About authors

Zaleskiy Mikhail G.¹, PhD Bio Sci. E-mail: zalab@yandex.ru
Verlov Nikolay A., PhD Bio Sci, head of Resource Center of Dept of Molecular and Radiation Biophysics², E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: 0000-0002-3756-0701
Iakovleva Anastasiia V., head of Laboratory, clinical laboratory diagnostics physician³, E-mail: gi_ns@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6663-7045
Dyussupova Karina, clinical laboratory diagnostics physician. E-mail: dyussupova.karina@mail.ru. ORCID: 0009-0008-0164-4832
Emanuel Vladimir L., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine³, E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-04399

¹ Sanatorium (Resort) "Krainka" LLC, Tula region, Russia
² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Leningrad region, Gatchina, Russia
³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Iakovleva Anastasiia V. E-mail: gi_ns@mail.ru

For citation: Zaleskiy M. G., Verlov N. A., Iakovleva A. V., Dyussupova K., Emanuel V. L. Cryogel formation in a cold urine sample as a marker of aberrant post-translational uromodulin modification. Medical alphabet. 2025; (22): 32–36. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-32-36



Перипротезная инфекция: диагностические алгоритмы и роль лабораторных биомаркеров (обзор литературы)

С. А. Гузюкина¹, А. П. Ройтман², М. Г. Ламбакахар², А. В. Овсянкин¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Смоленск, Россия

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

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов называют операцией века. По степени уменьшения болевого синдрома, коррекции деформаций и восстановления утраченных функций операция не имеет себе равных. Ни одно хирургическое вмешательство не имело таких глубоких социальных последствий и не приносило столь разительный ранний успех. С ростом числа первичных артропластик неизменно увеличивается и количество ревизионных операций, значимой причиной которых является перипротезная инфекция. Скрытое течение инфекции протезированного сустава часто ошибочно принимают за асептическую нестабильность, что существенно влияет на тактику хирургического лечения и его исходы, увеличивает количество повторных ревизионных вмешательств. На протяжении многих лет идет разработка новых диагностических алгоритмов. Поскольку ни один из диагностических тестов не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, необходимо использовать комбинацию различных методов исследований, включая клинические, рентгенологические, цитологические, гистологические и микробиологические тесты. Правильная диагностика позволяет оптимизировать тактику лечения и рассчитывать на благоприятный исход, именно поэтому поиск «золотого» теста продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: имплант, эндопротезирование, перипротезная инфекция, асептическое расшатывание, биопленка, диагностические алгоритмы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic algorithms of periprosthetic joint infection. The role of laboratory biomarkers (literature review)

S. A. Guzyukina¹, A. P. Roytman², M. G. Lambakakhar², A. V. Ovsyankin¹

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russia

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

SUMMARY

Hip and knee arthroplasty is currently considered as the surgery of the century. In terms of pain relief, correction of deformations and restoration of lost functions, the operation is second to none. Moreover, no surgical intervention has had such profound social consequences. The technique is really beneficial to patients because of early recovery. On the one hand, the number of primary arthroplastic surgeries, on the other hand, the number of revision surgeries is increasing as well. Significant number of revision surgeries is associated with periprosthetic joint infection. The latent course of the prosthetic joint infection is often mistaken for aseptic loosening, which significantly affects the tactics of surgical treatment and its outcomes, and increases the number of repeated revision interventions. New diagnostic algorithms have been developed over the years. Since none of the diagnostic tests has 100% sensitivity and specificity, it is necessary to use a combination of various diagnostic procedures, including clinical, radiological, cytological, histological as well as microbiological tests. Proper diagnosis contributes to optimization of treatment tactics and results in favorable outcome. Thus, that is why the search for the "golden" test continues.

KEYWORDS: implant, endoprosthesis, periprosthetic joint infection, aseptic loosening, biofilm, diagnostic algorithm.

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

Введение

Развитие современных методов хирургического лечения тяжелых дегенеративных поражений опорно-двигательной системы внушает оптимизм по поводу возможностей медицины в борьбе с болезнями костей и суставов. Тотальное эндопротезирование крупных суставов является настоящим прорывом, одним из самых успешных достижений ортопедической хирургии, существенно влияющих на качество жизни в нашей неуклонно стареющей популяции. На фоне роста распространенности остеоартрита и при отсутствии эффективного медикаментозного патогенетического лечения этого заболевания, операция позволяет сохранить функциональную способность пациентов в пожилом возрасте [1]. По степени уменьшения болевого синдрома, коррекции деформаций и восстановления утраченных функций операция не имеет себе равных,

к тому же ни одно хирургическое вмешательство не имело таких глубоких социальных последствий и не приносило столь разительный ранний успех.

С ростом числа первичных артропластик неизменно увеличивается и количество ревизионных операций, значимую часть которых занимает перипротезная инфекция (далее ППИ). По данным австралийского регистра за 2018 г. среди всех причин ревизионных вмешательств на тазобедренном суставе ППИ стоит на четвертом месте и составляет 18,1 % [2]. Еще в 1957 г. Elek и соавторы доказали связь высокого риска возникновения инфекции при наличии инородного тела в организме, пороговое количество бактерий для развития инфекции снижается с 1000000 бактериальных клеток без инородных материалов до 100 микроорганизмов при нанесении бактерий на шелковые нити [3]. Эта особенность

характерна для всех имплантируемых изделий, включая эндопротезы крупных суставов. ППИ является частным случаем имплант-ассоциированной инфекции. В США ежегодно проводится более миллиона первичных артропластик и, при самом строгом отношении к правилам асептики и антисептики в хирургических стационарах и применении внутривенных антибактериальных препаратов, частота инфекционных осложнений составляет от 1 до 3% от всех случаев первичных операций и имеет тенденцию к росту. Согласно же сведениям российских авторов, частота ревизий после эндопротезирования тазобедренного сустава составляет 16,6% от количества выполненных операций, причем на долю инфекции приходится 50,3% [4]. Хотя реальная эпидемиология имплант-ассоциированной инфекции в травматологии-ортопедии в РФ не известна, что связано с рядом статистических особенностей регистрации осложнений [5].

Диагноз ППИ является сложной задачей, поскольку не существует абсолютного теста для подтверждения или исключения инфекции. Необходимо использовать комбинацию диагностических исследований с наиболее высоким уровнем чувствительности и специфичности.

Учитывая образующуюся на поверхности эндопротеза биопленку и отсутствие прямого кровоснабжения имплантата, использование антибактериальных препаратов для лечения пациентов с ППИ недостаточно эффективно. В подавляющем большинстве случаев требуется одна или несколько операций, в некоторых случаях предусматривающих эксплантацию протеза, а в редких случаях это может в итоге привести к ампутации или даже к смерти. В дополнение к очевидно сложной ситуации для пациентов, не стоит забывать, что эта проблема затрагивает интересы общества, поскольку стоимость повторного реэндопротезирования, вызванного инфекцией, в пять раз выше, чем при первичной артропластике. Перипротезная инфекция выходит на первый план среди повторных хирургических вмешательств, и ожидается, что к 2030 году частота реэндопротезирований вырастет более чем на 50% [6]. Вопреки низкому проценту инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования, с каждым годом срок ожидания для пациентов с нестабильностью эндопротеза становится все длиннее, и на сегодняшний день составляет уже не менее одного года.

Цель работы

Обобщить имеющиеся научные данные о диагностическом и прогностическом значении маркеров перипротезной инфекции крупных суставов.

Материалы и методы

Поиск статей осуществлялся с помощью ресурсов научных электронных библиотек eLIBRARY и Кокрановской библиотеки, а также наукометрических баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. Были изучены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, клинические рекомендации и обзорные статьи, посвященные изучению маркеров перипротезной инфекции крупных суставов. Поиск литературы был ограничен исследованиями, опубликованными на русском и английском языках. Источники, содержащие только абстракты, тезисы

или не отвечающие задачам настоящего исследования были исключены. В результате в описательный обзор вошла информация из 22 литературных источников.

Обсуждение

Образование биопленок на поверхности имплантов.

Особенностями возникновения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов являются далеко не всегда выраженная воспалительная реакция организма пациента, а способностью микроорганизмов к биопленкообразованию на поверхности имплантатов, чем обусловлена низкая эффективность антибактериальной терапии ввиду устойчивости возбудителей к антимикробным препаратам и факторам иммунной системы организма. Первое свидетельство причастности биопленкообразования на поверхности имплантатов к возникновению инфекции было представлено в 1982 году. Произошло это при электронно-микроскопическом исследовании кардиостимуляторов у пациентов с рецидивирующей инфекцией, вызванной *Staphylococcus aureus* [7]. Однако в 1999 году J. W. Costerton с сотрудниками впервые выявили взаимосвязь между развитием биопленок и хроническими инфекциями [8]. Именно с этого момента времени стала появляться информация о способности бактерий образовывать пленчатые макроструктуры на поверхностях различных медицинских имплантируемых изделий, таких как эндопротезы крупных суставов, катетеры и др.

Выяснилось, что значимая часть инфекционных заболеваний человека обусловлены или сопровождаются образованием биопленок, что способствует хроническому протеканию процессов. Микроорганизмы, находящиеся в подобных структурах, отличаются повышенной устойчивостью к практически любым внешним воздействиям.

Поскольку современная медицина предполагает широкое использование в клинической практике различных инвазивных материалов, проблема приобретает масштабный характер, требуя пересмотра существующих протоколов профилактики, диагностики и лечения.

Несмотря на широкое признание серьезности этого вопроса, многое о механизмах, лежащих в основе образования и распространения биопленок в периимплантном пространстве, до сих пор остается за гранью нашего понимания. Накопленная к настоящему моменту времени научная информация позволяет видеть, что у микробов в биопленках присутствуют почти все типы известной «планктонной» резистентности и особые, присущие только им формы устойчивости [9]. Всестороннее изучение природы биопленок на молекулярном уровне дает специалистам ценные сведения о том, как эффективнее выявлять подобные формы микроорганизмов и как с ними бороться [10].

Классификация перипротезной инфекции. В зависимости от времени манифестации инфекции выделяют три типа ППИ. Если ППИ развивается в течение первых 3 месяцев после первичной имплантации эндопротеза, как правило, она связана с периоперационной бактериальной колонизацией импланта и сопровождается всегда *острым процессом* с типичными признаками инфекции: повыше-

ние температуры, местный отек и гиперемия, наличие раневого отделяемого. Наиболее частыми возбудителями такой ППИ считаются *Staphylococcus aureus*, стрептококки, энтерококки и грамотрицательные бактерии.

Хронические ППИ возникают так же в результате колонизации эндопротеза во время операции, протекают чаще субклинически и проявляются весьма отсроченно, через 3–24 месяцев после проведенной операции. В подобных случаях очень сложно отличить ППИ от асептического расшатывания. Субклинические инфекции вызываются в основном низковирулентными микроорганизмами, такими как коагулазонегативные стафилококки (например, *Staphylococcus epidermidis*) и *Propionibacterium acnes*. Когда мы говорим о *гематогенной ППИ*, манифестация происходит уже остро или подостро, возможное время проявления – через два или три года [11].

Раннее выявление случаев ППИ прежде всего является залогом эффективного лечения. На протяжении достаточно продолжительного периода времени было разработано множество диагностических алгоритмов, но единого консенсуса так и не было достигнуто. Несмотря на растущий объем литературы, посвященной диагностике ППИ, проблемы в верификации диагноза существуют по-прежнему, поскольку нет абсолютного теста для подтверждения или исключения инфекции. При этом значительная часть инфекционных осложнений, особенно вызванных низковирулентной флорой, ошибочно могут расцениваться как асептическое расшатывание.

Алгоритмы диагностики перипротезной инфекции.

В 2011 году Обществом по скелетно-мышечной инфекции (MSIS) впервые с целью стандартизации был разработан принципиально новый алгоритм диагностики ППИ, основанный на определении больших и малых критериев. К большим критериям относятся наличие свища, напрямую сообщающегося с эндопротезом, и два положительных посева с одним и тем же микроорганизмом, при использовании стандартных методов культивирования. Наличие уже одного из этих критериев, согласно определению MSIS 2011 года, указывает на наличие ППИ. При их отсутствии общество рекомендует принимать за инфекционные осложнения те случаи, где мы видим как минимум три малых критерия, такие как повышение лабораторных маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/л в сочетании со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) более 30 мм/ч, высокий цитоз синовиальной жидкости более 3000 кл/мл, повышение нейтрофилов более 70%, один положительный посев и более пяти нейтрофилов в каждом из пяти полей зрения при увеличении 100 при гистологическом исследовании.

Двумя наиболее значимыми прогностическими факторами, связанными с инфекцией после тотального эндопротезирования крупных суставов, были признаны лабораторные маркеры – С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов [12].

Через два года после разработки определения MSIS, в Филадельфии состоялась конференция, на которой около 400 делегатов из более чем 50 стран собрались, чтобы пересмотреть критерии MSIS перед ежегодным собранием. Эта встреча стала известна как Международная конференция по скелетно-мышечной инфекции (ICM). Основываясь на коллективном опыте и обзоре имеющейся литературы, группа экспертов решила дополнительно включить в качестве малого критерия повышение уровня лейкоцитарной эстеразы суставного аспирата. С добавлением данного экспресс-теста чувствительность диагностики ППИ повысилась, а специфичность снизилась с 98% до 95%. Были предложены такие маркеры как альфа-дефензин и D-димер. Кроме того, в качестве возможной замены существующих серологических тестов рассматривались методы ПЦР. Несмотря на то, что в будущем ПЦР-тестирование может сыграть свою роль, многочисленные исследования показали, что в диагностике ППИ оно не превосходит уже существующие критерии и даже может оказаться менее эффективным, чем культуральная идентификация, поскольку специфичность методов диагностики на основе ПЦР может составлять всего 75%, а положительная прогностическая ценность – менее 40% [12].

В 2018 году MSIS провело самый масштабный на сегодняшний день пересмотр существующих критериев ППИ [13] (табл. 1).

В качестве значимого малого критерия был принят тест синовиальный альфа-дефензин, чувствительность и специфичность которого составили примерно 98%

Таблица 1
Диагностические критерии ППИ ICM/MSIS 2018

Большие критерии (один из предложенных)		Решение		
Выделение одинаковых штаммов возбудителя из двух и более биоматериалов пациента		Инфицирован		
свищевой ход, сообщающийся с эндопротезом				
Малые критерии	Тип инфекции: острая	Тип инфекции: хроническая	Сумма баллов	Решение
СРБ в сыворотке крови (мг/л) или Д-Димер (мкг/л)	≥ 100 Неизвестно	≥ 10 ≥ 860	2	Дооперационная и послеоперационная сумма баллов: ≥6 – инфицирован 3–5 – неубедительно <3 – не инфицирован
Повышение СОЭ (мм/ч)	Не имеет значения	≥ 30	1	
Повышение в СЖ лейкоцитов (клеток/мкл) или лейкоцитарной эстеразы	≥ 10000 ++	≥ 3000 ++	3	
или положительный альфа-Дефензин	1,0	1,0		
Повышение в СЖ ПМН (%)	≥ 90	≥ 70	2	
Один положительный посев			2	
Положительная гистология			3	
Выделение возбудителя из интраоперационного биоматериала			3	

Примечание: СЖ – синовиальная жидкость, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы [14].

Таблица 2

Диагностические критерии ППИ EBJIS 2021, русскоязычная адаптация

Критерии	ППИ маловероятна	ППИ вероятна (2 и более «+» критерия, один из которых – основной)	ППИ подтверждена (один «+» критерий)
Основные критерии			
Клинические признаки	Подтверждена другая причина дисфункции сустава	1) Rg-признаки нестабильности до 5 лет после ЭП 2) проблемы с заживлением послеоперационной раны 3) недавняя лихорадка или бактериемия 4) наличие «гноя» вокруг эндопротеза	Свищевой ход, сообщающийся с эндопротезом
CRP		> 10 мг/л	
Цитологическое исследование синовиальной жидкости			
Число лейкоцитов (кл/мл)	≤ 1500	> 1500	> 3000
Доля ПЯН (%)	≤ 65%	>65%	>80%
Биомаркеры синовиальной жидкости			
Альфа-дефензин			«+»
Микробиологическое исследование			
Предоперационный аспират		Положительная культура	
Интраоперационный аспират и перипротезные ткани	Роста нет	Выделение возбудителя из 1 биоматериала	Одинаковые возбудители из ≥2 биоматериалов
Соникационная жидкость	Роста нет	Количество МО > 1 КОЕ/мл	Количество МО > 50 КОЕ/мл
Гистологическое исследование			
Поля зрения х400	«-»	≥ 5 ПЯН в 1 п/з	≥ 5 ПЯН в ≥ 5 п/з Визуализация МО
Другое			
Ядерная визуализация	«-» скintiграфия	«+» скintiграфия	

Примечание: ППИ – перипротезная инфекция, Rg-признаки – рентгенографические признаки, ЭП – эндопротезирование, CRP – С-реактивный белок, ПЯН – полиморфноядерные нейтрофилы, МО – микроорганизмы, п/з – поле зрения [16].

и 99 % соответственно, что выше, чем у других маркеров. Позднее, Бао-Чжань Юй с соавторами показали, что экспресс-тесты на определение лейкоцитарной эстеразы и α-дефензина в синовиальной жидкости достоверно указывают на наличие нейтрофилов. Чувствительность α-дефензина и тест-полосок на лейкоцитарную эстеразу вполне сопоставима, и оба этих метода обладают достаточно высокой специфичностью [12]. Однако, стоимость α-дефензина примерно в 10000 раз превышает стоимость лейкоцитарной эстеразы, поэтому, при полной сопоставимости результатов, выбор очевиден.

В 2018 и 2019 годах, Европейское общество по изучению инфекций костей и суставов (EBJIS) при поддержке MSIS и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) провело еще один тщательный анализ диагностического алгоритма, утвержденного на второй международной согласительной конференции, которая состоялась в феврале 2018 г. Вместо того, чтобы разделять критерии на большие и малые, EBJIS использует трехкомпонентный подход к диагностике на основе существующих клинических и серологических маркеров: инфекция вероятна, инфекция маловероятна и инфекция подтверждена. Как

и в предыдущих алгоритмах, здесь используются клинические и рентгенологические данные, лабораторные маркеры – С-реактивный белок, количество лейкоцитов суставного аспирата с высоким процентным содержанием сегментоядерных нейтрофилов, альфа-дефензин, лейкоцитарная эстераза, результаты прямого культурального исследования, посевов компонентов эндопротеза после ультразвуковой обработки, гистология, а также ядерно-магнитно-резонансная томография [15] (табл. 2).

Среди относительно новых тестов, более высокую чувствительность для диагностики ППИ, по мнению Карбышевой С. и др., продемонстрировал D-лактат синовиальной жидкости. Результаты сравнивали с определением количества лейкоцитов суставного аспирата (диагностическая чувствительность 86 % и 80 %, соответственно). Пороговая концентрация D-лактата при ППИ составила 1,26 ммоль/л. Такие аналитические характеристики как высокая чувствительность и быстрота получения результата делают целесообразным использовать D-лактат в качестве скринингового теста.

Мультиплексная ПЦР синовиальной и соникационной жидкости имеет сходную чувствительность и специфичность по сравнению с культуральным исследованием.

Преимущество использования основано на более быстром получении результата исследования и полной автоматизации процесса. При дальнейшем улучшении диагностических характеристик, например включении дополнительных праймеров, мультиплексная ПЦР может дополнять рутинное микробиологическое исследование, особенно в случаях хронической ППИ [17].

Одним из компонентов всех диагностических алгоритмов ППИ является гистологическое исследование. Специфичность и чувствительность гистологии никогда не были 100 %, и это обусловлено рядом причин. Ложноположительные результаты могут быть вызваны тем, что образцы для посева и гистологического исследования берутся из разных участков. Ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены слабовирулентными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus epidermidis* или *Propionibacterium* spp., которые не всегда приводят к инфильтрации перипротезной ткани нейтрофилами. Причиной несоответствий в результатах гистологического исследования может быть так же тип образца, отправленного в лабораторию. Большинство исследователей берут образцы из псевдокапсулы, синовиальной поверхности, пограничной мембраны и любой области ткани, окружающей сустав. В исследованиях Borj G и др. перипротезная

мембрана показала более высокую чувствительность и прогностическую ценность, чем псевдокапсула пораженного сустава, т.к. основная бактериальная биопленка находится между имплантатом и костью [18]. Включение экстренного гистологического исследования в состав скрининга по многочисленным данным последних лет улучшает диагностическую ценность как в общей когорте пациентов, так и при анализе групп сравнения за счет увеличения чувствительности в 2 и более раз [19].

Посев синовиальной жидкости и образцов интраоперационных тканей являются «золотым» стандартом для выявления этиологии ППИ, но могут давать большое количество ложноотрицательных результатов (от 17% до 53%) [20]. Обычно причиной ложноотрицательных результатов является лечение антибиотиками перед взятием биоматериала, трудно культивируемые микроорганизмы, сформировавшаяся биопленка и неправильный сбор образцов. Есть несколько способов улучшить результативность культивирования и свести к минимуму риск получения ложноотрицательных результатов, наиболее распространенным из них является ультразвук низкой интенсивности для разрушения биопленки, образующейся на извлеченных имплантатах. При этом эксплантированный эндопротез помещают в стерильный пакет, заливают физиологическим раствором и помещают в ультразвуковую мойку. После воздействия ультразвуковых волн, полученную соникационную жидкость высевают на плотные питательные среды и флаконы для условно стерильных жидкостей. Инкубируют до 14 дней. Применение в ходе микробиологического исследования соникационной обработки удаленных компонентов эндопротеза значительно повысило выявляемость возбудителей и заставило пересмотреть подходы к ведению таких пациентов.

Определение и классификация перипротезной инфекции напрямую влияет на диагностические подходы и хирургическую тактику лечения. За последнее десятилетие было предложено по меньшей мере пять различных определений ППИ, каждое из которых имеет свои ограничения. Чтобы продвинуться на шаг вперед, Всемирная ассоциация по борьбе с инфекциями в ортопедии и травматологии (W.A.I.O.T.) привела возможное альтернативное решение, основанное на относительной способности каждого диагностического теста для исключения и/или подтверждения диагноза ППИ, клинических симптомах и различии между данными, полученными на предоперационном этапе, интраоперационно и послеоперационными подтверждающими тестами. Согласно определению, любой положительный тест со специфичностью >90% оценивается как +1 балл, в то время как отрицательный тест на исключение с чувствительностью >90% оценивается как –1 балл. При получении как минимум двух подтверждающих тестов и двух исключающих, баланс между положительным и отрицательным результатом, интерпретированные с учетом клинической картины и послеоперационных результатов, позволяют выявить пять состояний: ≥ 1 балла- высокий риск ППИ, ≥ 0 баллов- низкий риск ППИ, нестабильность имплантата, связанная с биопленкой, контаминация и отсутствие инфекции – <0 баллов. Предлагаемый подход предоставляет свободу выбора для клинициста между используемыми тестами, исходя

из медицинских и экономических соображений, в то время как новые диагностические методы могут быть использованы при условии, что они соответствуют установленным значениям чувствительности и/или специфичности. Предложенное определение W.A.I.O.T. является результатом международных, междисциплинарных усилий [21]. Следующим шагом стало крупномасштабное, многоцентровое клиническое исследование по валидации данного алгоритма [22]. Не так давно предложенные пошаговые диагностические алгоритмы W.A.I.O.T., IBJIS, MSIS показывают достаточно высокую чувствительность и специфичность [13].

Заключение

Поиск новых тестов продолжается. Подтверждением тому стало международное мероприятие – 3th Meeting of the International Consensus Meeting (ICM-2025), которое состоялось 8–10 мая 2025 г. в Стамбуле (Турция). Масштабный конгресс был посвящен коллективному формированию новых рекомендаций по диагностике и лечению перипротезной инфекции и в очередной раз собрал на своей площадке ведущих травматологов-ортопедов из разных стран мира.

По результатам прошедшего Консенсуса, во второй половине 2025 года ожидается принятие итогового документа, который станет основополагающим мировым рекомендательным документом по диагностике и лечению перипротезной инфекции.

Список литературы / References

1. Хлабошина В.Н., Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Макаров М.А. Тотальное эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов при ревматоидном артрите: тенденции настоящего времени. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (2): 227–236. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-227-236>
2. Khlavoshchina V.N., Karateev A.E., Polischuk E. Yu., Makarov M.A. Total knee and hip arthroplasty in rheumatoid arthritis: current trends. Scientific and practical rheumatology. 2024; 62 (2): 227–236. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-227-236>
3. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty: 2018 Annual Report. Adelaide: AOA, 2018. Available from: <https://aoanjr.sahmri.com/annual-reports-2018>
4. ELEK SD, CONEN PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. Br J Exp Pathol. 1957 Dec;38(6):573–86. PMID: 13499821; PMCID: PMC2083292.
5. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О., Ахмедиллов М.А., Черный А.Ж., Тотоев З.А., Джавадов А.А., Карпухин А.С., Муравьева Ю.В. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? Травматология и ортопедия России. 2019; 25 (4): 9–27. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27
6. Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Denisov A.O., Akhmedilov M.A., Cherny A.Zh., Totoev Z.A., Dzhabadov A.A., Karpushin A.S., Muravyova Yu.V. What has changed in the structure of revision hip arthroplasty in recent years? Traumatology and Orthopedics of Russia. 2019; 25 (4): 9–27. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27
7. Середина А.П., Кочис А.А., Черный А.А., Антипов А.П., Алиев А.Г., Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Божкова С.А., Шубняков И.И., Тихилов Р.М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации // Травматология и ортопедия России. 2021; 27. (3): 84–93. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
8. Sereda A.P., Kocish A.A., Cherny A.A., Antipov A.P., Aliev A.G., Weber E.V., Vorontsova T.N., Bozhkova S.A., Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M. Epidemiology of hip and knee replacement and periprosthetic infection in the Russian Federation // Traumatology and Orthopedics of Russia. 2021; 27. (3): 84–93. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
9. Анализ экономической и клинической эффективности одно- и двухэтапных ревизий при лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы) // И.И. Рожков, А.М. Ермаков, А.В. Бурцев, А.С. Тряпичников, Н.В. Сазонова, Л.И. Малоченко // Гений ортопедии. 2022; 28 (6): 842–851. DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851. EDN AYCNUK
10. Analysis of the economic and clinical effectiveness of one- and two-stage revisions in the treatment of periprosthetic infection of the hip joint (literature review) // I.I. Rozhkov, A.M. Ermakov, A.V. Bursev, A.S. Tryapichnikov, N.V. Sazonova, L.I. Malyuchenko // Genius of Orthopedics. 2022; 28 (6): 842–851. (In Russ.). DOI: 10.18019/1028-4427-2022-28-6-842-851. EDN AYCNUK
11. Marie T.J., Nelligan J., Costerton J.W. A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead // Circulation. – 1982. – Vol. 66. – P. 1339–1341
12. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999 May 21;284(5418):1318–22. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318. PMID: 10334980
13. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов // Фарматека. 2020. Т. 27. Т. 27. Т. 27.
14. Khryanin A.A., Knorring G. Yu., Modern concepts of microbial biofilms // Pharmateka. 2020. Vol. 27. Vol. 27. Vol. 27. (In Russ.).
15. Staats A, Li D, Sullivan AC, Stoodley P. Biofilm formation in periprosthetic joint infections. Ann Jt. 2021 Oct;6:43. DOI: 10.21037/ajot-20-85. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34859164; PMCID: PMC8635410
16. Винклер Т., Трампш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2016; 22 (1): 33–45. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45

- Winkler T., Trampush A., Renz N., Perka K., Bozhkova S.A. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of periprosthetic infection of the hip joint // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2016; 22 (1): 33–45. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45
12. Mian, H.M., Lyons, J.G., Perrin, J. et al. A review of current practices in periprosthetic joint infection debridement and revision arthroplasty. *Arthroplasty* 4, 31 (2022). <https://doi.org/10.1186/s42836-022-00136-5>
 13. Gazendam A, Wood TJ, Tushinski D, Bali K. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: a Scoping Review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2022 Jun; 15 (3): 219–229. DOI: 10.1007/s12178-022-09751-w. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35368214; PMCID: PMC9107560
 14. Материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции/пер. с англ.; под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубнякова. СПб.: РНИИТО им.Р.Р. Вредена, 2019. 314 с. ISBN 978-5-6040358-0-1.
Proceedings of the Second International Consensus Meeting in musculoskeletal infections/ transl. from English; under total ed. R.M. Tikhilov, S.A. Bozhkova, I.I. Shubnyakov. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena, 2019. 314p. ISBN 978-5-6040358-0-1. (In Russ.).
 15. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, Clauss M, Higuera CA, Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021 Jan; 103-B (1): 18–25. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1. PMID: 33380199; PMCID: PMC7954183
 16. А. Н. Пантелеев, С. А. Божкова, П. М. Преображенский, А. В. Каземирский/ Возможности выявления латентной ППИ при ревизионном эндопротезировании коленного сустава // *Гений ортопедии*. 2021; 27 (5): 562–569. <https://doi.org/10.18019/1028-44272021-27-5-562-569ID: PMC7954183>
A. N. Panteleev, S. A. Bozhkova, P. M. Preobrazhensky, A. V. Kazemirsky/ Possibilities of detecting latent PJI in revision knee arthroplasty // *Genius of Orthopedics*. 2021; 27 (5): 562–569. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-44272021-27-5-562-569ID: PMC7954183>
 17. Карбышева С., Ренц Н., Ермак К., Кабрик С., Трampush А. Новые методы диагностики перипротезной инфекции // *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25 (4): 56–63. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-56-63
Karbysheva S., Renz N., Ermak K., Kabrik S., Trampush A. New methods for diagnosing periprosthetic infection // *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25 (4): 56–63. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-56-63
 18. Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, Garcia E, Riba J, Mensa J, Soriano A. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol*. 2011 Apr; 24 (4): 579–84. DOI: 10.1038/modpathol.2010.219. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21131917
 19. Пантелеев А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Каземирский А.В., Анисимова Л.О., Гузюкина С.А., Преображенский П.М., Зиновьев М.П., Овсянкин А.В., Накопия В.Б. Экстренное гистологическое исследование в диагностике перипротезной инфекции при ревизионном эндопротезировании коленного сустава. *Гений ортопедии*. 2023; 29 (2): 180–189. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-2-180-189>. EDN: NZAQNT
 20. Polan J, Nolan C, Sarantos K, Westerman R, King R, Foguet P. Culture-negative periprosthetic joint infections. *EFORT Open Rev*. 2019 Oct 7; 4 (10): 585–594. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180067. PMID: 31754464; PMCID: PMC6836077
 21. Romanò CL, Khawashki HA, Benzakour T, Bozhkova S, Del Sel H, Hafez M, Johari A, Lob G, Sharma HK, Tsuchiya H, Drago L; World Association against Infection in Orthopedics and Trauma (W.A.I.O.T.) Study Group on Bone and Joint Infection Definitions. The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2019 May 10; 8 (5): 650. DOI: 10.3390/jcm8050650. PMID: 31083439; PMCID: PMC6571975
 22. Bozhkova, Svetlana & Suardi, Virginia & Sharma, Hemant & Tsuchiya, Hiroyuki & Del Sel, Hernán & Hafez, Mahmoud & Benzakour, Thami & Drago, Lorenzo & Romanò, Carlo, (2020). The W.A.I.O.T. Definition of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Multi-center, Retrospective Validation Study. *Journal of Clinical Medicine*. 9. 1965. 10.3390/jcm9061965.

Статья поступила / Received 10.08.2025
Получена после рецензирования / Revised 18.08.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Гузюкина Светлана Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией¹.
SPIN-код: 7431–0544. ORCID: 0000–0001–6753–278X
Ройтман Александр Полевич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии².
SPIN-код: 5400–7815. ORCID: 0000–0003–2592–6857
Ламбакахар Мария Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии².
SPIN-код: 6833–8104. ORCID: 0009–0003–9534–2520
Овсянкин Анатолий Васильевич, к.м.н., доцент, главный врач¹.
SPIN-код: 4417–3617. ORCID: 0000–0002–0970–1714

¹ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Смоленск, Россия
² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Гузюкина Светлана Анатольевна.
E-mail: sguzykina@yandex.ru

About authors

Guzyukina Svetlana A., physician of clinical laboratory diagnostics, head of Clinical Diagnostic Laboratory¹. SPIN-code: 7431–0544. ORCID: 0000–0001–6753–278X
Roytman Alexander P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology². SPIN-code: 5400–7815. ORCID: 0000–0003–2592–6857
Lambakhar Maria G., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology². SPIN-code: 6833–8104. ORCID: 0009–0003–9534–2520
Ovsyankin Anatoly V., PhD Med, associate professor, chief physician¹. SPIN-code: 4417–3617. ORCID: 0000–0002–0970–1714

¹ Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russia
² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Guzyukina Svetlana A. E-mail: sguzykina@yandex.ru

Для цитирования: Гузюкина С.А., Ройтман А.П., Ламбакахар М.Г., Овсянкин А.В. Перипротезная инфекция: диагностические алгоритмы и роль лабораторных биомаркеров (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-37-42>

For citation: Guzyukina S.A., Roytman A.P., Lambakhar M.G., Ovsyankin A.V. Diagnostic algorithms of periprosthetic joint infection. The role of laboratory biomarkers (literature review). *Medical alphabet*. 2025; (22): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-37-42>



Гомоцистеин. Лабораторные аспекты клинического применения

Н. А. Ковязина¹, Н. А. Алхутова¹, О. Л. Жижина²

¹ ФГБУ «Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия
² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В многочисленных исследованиях подтверждена роль гомоцистеина как маркера риска развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и беременности. В клинической практике используются количественные критерии гомоцистеинемии. Необходимо принимать во внимание, что результаты, полученные с использованием разных диагностических систем и вариантов ведения преаналитического этапа, могут различаться. Рассмотренные в статье иммунохимические методы в целом демонстрируют приемлемую воспроизводимость и прецизионность измерения концентрации гомоцистеина. Для оценки степени гармонизации различных методов, в том числе ферментативных, требуется внедрение в практику медицинских лабораторий профильных программ внешней оценки качества и систем межлабораторных сличений с открытым доступом к их межлабораторным аналитическим отчетам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гомоцистеин, сердечно-сосудистые заболевания, метрологическая прослеживаемость, воспроизводимость, иммунохемилюминесцентный метод

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Homocysteine. Laboratory aspects of clinical application

N. A. Kovyazina¹, N. A. Alkhutova¹, O. L. Zhizhina²

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia
² St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Numerous studies have confirmed the role of homocysteine as a marker of the risk of developing and adverse outcome of cardiovascular, neurodegenerative, oncological diseases and pregnancy. Quantitative criteria for homocysteinemia are used in clinical practice. The results obtained using different diagnostic systems and options for conducting the preanalytical stage may vary. The immunochemical methods discussed in the article generally demonstrate acceptable reproducibility and precision in measuring homocysteine concentrations. To assess the degree of harmonization of various methods, including enzymatic ones, it is necessary to introduce specialized external quality assessment programs and interlaboratory comparison systems with open access to their analytical reports into the practice of medical laboratories.

KEYWORDS: homocysteine, cardiovascular diseases, metrological traceability, reproducibility, immunochemiluminescent method.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Гомоцистеин (L-изомер гомоцистеина) или 2-амино-4-меркаптобутановая кислота имеет молекулярную формулу $C_4H_9NO_2S$ и молярную массу 135,19 г/моль. Эта аминокислота содержит свободную сульфгидрильную группу и синтезируется в клетке в качестве промежуточного продукта обмена метионина. Функция гомоцистеина заключается в резервном обеспечении организма метионином и цистеином, поскольку он может быть либо снова восстановлен до метионина при участии фолиевой кислоты и витамина B_{12} , либо подвергаться дальнейшему превращению в цистеин при участии витамина B_6 . До половины поступившего с пищей метионина метаболизируется печенью [1], больше 70% гомоцистеина выводится почками, поэтому возрастное и патологическое ослабление функций этих органов часто сопровождается гипергомоцистеинемией. Причиной умеренного повышения уровня гомоцистеина в крови может служить недостаток фолиевой кислоты и витаминов B_6 , B_{12} и B_1 , который возникает при снижении их всасывания на фоне язвенной колиты, болезни Крона, целиакии, хронических энтеритов и другие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, среди факторов, располагающих

к гипергомоцистеинемии за счет относительного дефицита витаминов группы В, присутствуют злоупотребление кофеином, курение, малоподвижный образ жизни и высокие эмоциональные нагрузки. У лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, содержание гомоцистеина в плазме крови почти вдвое выше, чем у непьющих, что также может быть связано со снижением содержания витамина B_6 и фолатов. Пролиферативные заболевания, такие как псориаз, системная красная волчанка, лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, также сопровождаются повышением концентрации гомоцистеина в крови вследствие увеличения числа делящихся клеток. К транзитному повышению уровня гомоцистеина приводит применение некоторых лекарственных препаратов: закись азота при анестезии ингибирует метионинсинтазу; метилпреднизолон снижает концентрацию витамина B_6 ; эстроген-содержащие контрацептивы, противосудорожные препараты нарушают обмен фолиевой кислоты в печени; теофиллины – конкурентные ингибиторы фосфодиэстеразы, вызывают снижение метаболизма витамина B_6 [2]. Наследственные и приобретенные нарушения в системе

метаболизма фолатов и гомоцистеина, являются основными причинами тяжелой формы гипергомоцистеинемии и гомоцистинурии. Концентрация гомоцистеина в крови в пределах 15–30 мкмоль/л свидетельствует об умеренной гипергомоцистеинемии, от 30 до 100 мкмоль/л – о промежуточной, а более 100 мкмоль/л – о тяжелой форме гипергомоцистеинемии [3].

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: атеросклероза, инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии [4, 5]. Показано, что повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда на 33 %, а частоту атеросклеротических поражений магистральных артерий и венозных тромбозов в 1,6–1,8 раз [6]. Прирост концентрации гомоцистеина в крови на 3 мкмоль/л сопровождается повышением риска развития ишемической болезни на 48 % [7]. В общей популяции лиц от 65 до 72 лет повышение на 5 мкмоль/л связано с увеличением общей смертности на 49 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – на 50 %, смертности от онкологических заболеваний – на 26 % [8]. Повышенное содержание гомоцистеина в плазме крови приводит к возникновению протромботических состояний, которые характеризуются угнетением антикоагулянтов, выделяемых сосудистой стенкой кровеносных сосудов: тромбомодулина, антитромбина III, гепарина, простациклина. Показано и непосредственное влияние гомоцистеина на тромбоциты путем увеличения их адгезии, агрегации и активации биосинтеза тромбоксанов [9]. Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина [10]. Значительный вклад в развитие тромбоэмболических осложнений вносит связывание гомоцистеина с активированными протеиназами: α -2-макроглобулином, фибронектином, трансферритином и другими крупномолекулярными белками крови [10]. Кроме того, образование свободных радикалов в процессе окисления гомоцистеина приводит к прямому повреждению эндотелия. При формировании атеромы липопротеиды низкой плотности окисляются с образованием комплексов, которые стимулируют процессы атерогенеза [11]. Установлена достоверная связь между уровнем гомоцистеина в кровотоке и толщиной стенки сонной артерии [12], что может быть обусловлено усиленной пролиферацией гладкомышечных клеток поврежденных сосудов на фоне повышенной концентрации гомоцистеина. Таким образом, опосредованные гипергомоцистеинемией атерогенный и тромбогенный эффекты определяют выраженность хронической эндотелиальной дисфункции.

Гипергомоцистеинемия рассматривается как значимый независимый фактор риска различных форм деменции, в том числе, и болезни Альцгеймера. Так, уровень гомоцистеина, превышающий 14 мкмоль/л, удваивают риск данного заболевания [13]. Установлено также, что гипергомоцистеинемия у беременных женщин приводит к увеличению риска осложнений беременности и риска врожденных пороков развития плода [12, 14].

Пониженный уровень гомоцистеина, напротив, способствует уменьшению риска развития не только тяжелых инфарктов, инсультов и венозных тромбозов, но и частоты стенокардии у пациентов [12]. Снижение его концентрации в крови с 12 до 9 мкмоль/л уменьшает риск ишемической болезни сердца на 11 %, риск инсульта – на 19 % [15].

В то же время Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых рисков 2012 г. отмечают незначительное влияние гомоцистеина на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рассматривают его в качестве маркера «второй линии» [16]. В более поздних публикациях кардиологических отечественных и зарубежных сообществ этот показатель не упоминается [17,18,19].

Таким образом, определение уровня гомоцистеина может быть использовано в составе комплекса мер по сохранению здоровья людей разных возрастных групп. Тем не менее, необходимо принимать во внимание, что гармонизация методов измерения в лабораторной медицине несовершенна, и при использовании разных диагностических систем и вариантов ведения преаналитического этапа и разных производителей результаты исследований могут различаться.

При поступлении из эритроцитов и эндотелия в плазму большая часть гомоцистеина окисляется и димеризуется, чаще с альбумином, за счет дисульфидных связей. В системном кровотоке присутствует лишь 1–2 % свободной формы гомоцистеина. Лабораторные иммунохемилюминесцентные методы определяют все формы гомоцистеина (общий гомоцистеин), поскольку на первом этапе анализа восстанавливают их и расщепляют до образования S-аденозил-гомоцистеина. Опубликованы данные о повышении уровня гомоцистеина в пробе крови на 3 мкмоль/л в час при ее хранении до центрифугирования при температуре 37 °C [20], что может быть обусловлено продолжающимся выходом гомоцистеина из эритроцитов в плазму. Однако имеются экспериментальные данные и о повышении уровня гомоцистеина в 10 раз и уровня S-аденозил-гомоцистеина на 84 % в эритроцитах при их гипотермическом хранении [21]. Информация об изменении концентрации гомоцистеина в период от взятия пробы до отделения эритроцитов противоречива, но чаще всего пробы с момента взятия крови и до центрифугирования рекомендуется хранить во льду [14, 22, 23, 24]. Нами не было выявлено различий между результатами измерения (в сыворотке) концентрации гомоцистеина при хранении проб крови до центрифугирования 30 мин и 6 часов при комнатной температуре [25]. В то же время выполненное исследование подтвердило, что результаты определения концентрации гомоцистеина в плазме с цитратом натрия примерно на 20 % ниже, чем в сыворотке крови. Так, согласно ранее опубликованным данным [24], уровень гомоцистеина при определении в плазме с цитратом натрия на 10–25 % ниже, чем в сыворотке крови. Наиболее часто для исследования этого показателя рекомендованы пробирки для получения сыворотки (с разделительным гелем либо без него), а также плазмы (литий гепарин либо калиевая соль EDTA).

Национальным институтом стандартов и технологий (NIST), США разработаны стандартные референтные материалы (SRM) по содержанию ряда аналитов, в том числе гомоцистеина, в замороженной сыворотке и плазме крови. В актуальной базе (<https://www.jctlmdb.org>, дата обращения 18.02.2025) Объединённого комитета по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM) указана только референтная методика измерения концентрации гомоцистеина

NIST. Всемирной организации здравоохранения референтный образец гомоцистеина не установлен. В связи с этим, наивысшая ступень метрологической прослеживаемости калибраторов разных аналитических методик различается (табл. 1). Информирование потребителя о деталях метрологической прослеживаемости диагностической системы в настоящее время не является общепринятым.

В 2008 году было проведено исследование коммутателности NIST SRM, код 1955 (содержащего гомоцистеин и фолиевую кислоту), с использованием 14 иммуноферментных и ферментативных методик. Межлабораторная вариация результатов измерения гомоцистеина составила 3–7 % в NIST SRM 1955 и 4 % в пробах пациентов [26]. Опосредованно оценить воспроизводимость результатов измерения, выполненных разными аналитическими методами, можно с помощью систем внешней оценки качества и межлабораторных сличений и даже при сравнении популяционных референтных диапазонов. В таблице 2 приведены средние значения результатов ежемесячных исследований контрольных материалов системы «External Quality Assurance Services» (EQAS), Bio-Rad в 2024 г. в лабораториях, оснащенных различными автоматическими закрытыми иммунохимическими анализаторами, а также референтные популяционные диапазоны, установленные производителями диагностических систем. Дополнительно приведены сведения, касающиеся ферментативного метода определения концентрации гомоцистеина с использованием автоматических биохимических систем серии Cobas c, Roche.

Методзависимые референтные диапазоны установлены для лиц от 22 до 65 лет. «Нормы» для детей не предусмотрены производителями, поскольку до 16 лет нормальная концентрация гомоцистеина в крови соответствует пределу аналитического обнаружения диагностических систем (около 5 мкмоль/л). Свойственное лицам пожилого возраста повышение уровня гомоцистеина оценивается как патологическое и поэтому обычно не рассматривается в аспекте возрастной «нормы».

Результаты контрольных измерений, выполненных системами Immulite, Siemens и Architect, Abbot, сопоставимы. Нам не удалось получить информацию от производителя о наивысшей ступени метрологической прослеживаемости системы Immulite, Siemens. Однако можно предположить, что рабочие калибраторы обеих диагностических систем были стандартизованы по одному и тому же референтному материалу, например – NIST. Иначе, хорошую воспроизводимость можно объяснить относительно простой химической структурой небелковой кислоты и ограниченным числом ее производных в отличие от сложной конформации белков и изомерной вариативности стероидов, что создает наилучшие условия для обеспечения специфичности метода. Для углубленной оценки значимости различий на основании предела воспроизводимости [27] необходимы сведения о межлабораторной аналитической вариации методов. В таблице 3 указаны данные инструкций к диагностическим системам, отчетов системы межлабораторных сличений UNITY, Bio-Rad для контрольного материала Cardiac Markers Plus, лот 87850, Bio-Rad и сведения информационной

поддержки EQAS о программе Cardiac Markers, 2024 г. Коэффициенты аналитической вариации (CVa) указаны для концентраций, соответствующих референтному диапазону, и только для групп с числом участников (n) более 10.

Наиболее полно в межлабораторных системах представлена диагностическая система Architect, Abbott. В системе EQAS в 2024 году ежемесячно участвовали до 51 лаборатории, что обеспечивает корректную оценку относительной правильности и прецизионности измерения. В частности, при расчете неопределенности может быть учтено, что фактическая прецизионность в условиях воспроизводимости превышает предустановленное значение. Малочисленность групп «Immolute, Siemens» в данном случае не позволяет уверенно оценить воспроизводимость, однако установленные производителем показатели прецизионности были нами верифицированы ранее [25]. Производитель диагностической системы Maglumi, Snibe относительно недавно вышел на рынок Российской Федерации. В то же время программа EQAS «Cardiac Markers» в России не сертифицирована, а доступность систем межлабораторного сличения ограничено их высокой стоимостью. Между тем, такие программы – это, зачастую, единственный источник сведений о правильности измерения и незаменимый инструмент для верификации прецизионности. Таким образом, внедрение этих программ особенно актуально для тех новых методов, показатели точности которых напрямую влияют на клиническое решение, основанное на пороговой величине.

Таблица 1
Метрологическая прослеживаемость калибраторов некоторых иммунохемилюминесцентных диагностических систем определения уровня гомоцистеина

Диагностическая система	Наивысшая ступень метрологической прослеживаемости
Immolute, Siemens, США	Нет доступных данных
Architect, Abbott, Германия	Внутренний стандартный образец S-аденозил-L-гомоцистеина в фосфатном буфере
Maglumi, Snibe, Китай	Standard reference material "Metabolites in frozen human plasma" National institute of standards and technology (NIST SRM, код 1950; 8,5 мкмоль/л)

Таблица 2
Средние значения концентрации гомоцистеина в контрольных материалах (KM) EQAS и референтные диапазоны для некоторых диагностических систем

Диагностическая система	Средние значения, мкмоль/л				95% референтный диапазон
	KM 8	KM 9	KM 5	KM 10	
Immolute, Siemens	2,8	4,57	11,5	22,5	<12,0
Architect, Abbott	2,7	4,61	11,4	21,9	<16,2 мужчины <13,6 женщины
Maglumi, Snibe	–	–	–	–	<14,7
Cobas c, Roche	4,42	7,17	16,1	25,6	<12,0 женщины <15,0 мужчины

Таблица 3
Показатели прецизионности некоторых методов измерения уровня гомоцистеина, в условиях воспроизводимости

Диагностическая система	Инструкция, CVa	UNITY		EQAS	
		CVa	n	CVa	n
Immolute, Siemens	4,1–10,4	–	1	8,1	11
Architect, Abbott	5,9–6,3	6,8–9,2	5	4,7–14,1	48–51
Maglumi, Snibe	3,9–5,7	–	0	–	0

Таблица 4
Сведения о биологической вариации уровня гомоцистеина, *biologicalvariation.eu*

Источник, год получения данных	БВ		Характеристика наблюдений			
	CV ₁	CV ₆	Пол	n	Возраст, лет	Период, недели
ГОСТ Р 53022.3–2008 (1951–1998)	2,8	6,4	-	-	-	-
EFLM, мета-анализ 2024, медиана (2019–2022)	6,1	27,3	М Ж	-	-	5–10
EFLM, Ma L. et al., 2022	4,6	28,1	М Ж	26 22	21–45	5
EFLM, Corte Z. et al., 2020	8,8	48,3	М Ж	3 8	21–50	5
EFLM, Lindberg M. et al., 2019	7,4	24,2	Ж	-	-	10

При трактовке результатов с использованием референтных диапазонов, а также при динамическом клинико-лабораторном обследовании, определенную роль играют сведения о биологической вариации уровня аналита [28]. Актуальные на апрель 2024 года данные о коэффициентах индивидуальной (CV₁) и межиндивидуальной (CV₆) биологической вариации (БВ) уровня гомоцистеина присутствуют в базе данных Европейской федерации аналитической химии и лабораторной медицины (EFLM) и представлены в *таблице 4*.

Данные о БВ (*табл. 4*), так же, как и референтные популяционные диапазоны (*табл. 2*), относятся к лицам молодого и среднего возраста, поскольку для других возрастных категорий их ценность менее значима. Возможно, по мере публикации результатов новых исследований, сведения о биологической вариации будут уточняться и детализироваться. В целом важно, что CV₁ не превышает CV₆. Следовательно, клинически информативно и достаточно оценивать динамику уровня гомоцистеина на основании неопределенности измерения.

Заключение

Роль гомоцистеина как маркера риска развития и неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических заболеваний и беременности подтверждена в многочисленных исследованиях. В клинической практике используются количественные критерии гомоцистеинемии, однако результаты лабораторных исследований могут различаться в зависимости от аналитического метода. Рассмотренные иммунохимические методы в целом демонстрируют приемлемую воспроизводимость и прецизионность измерения концентрации гомоцистеина. Для оценки степени гармонизации различных методов, в том числе ферментативных, требуется внедрение в практику медицинских лабораторий Российской Федерации программы внешней оценки качества «Cardiac Markers, EQAS» и систем межлабораторных сличений при условии открытого доступа к их итоговым межлабораторным отчетам.

Список литературы / References

- Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis: mechanisms and role in vascular and hepatic fibrosis / E.R. Garcia-Tevijano, C. Berasain, J.A. Rodriguez, F.J. Corrales, R. Arias, A. Martin-Duce, J. Caballeria, J.M. Mato, M.A. Avila. // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – № 5. – P. 1217–1221. DOI:10.1161/hy1101.099499.
- Лебедева, А.Ю. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему / А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // *Российский кардиологический журнал*. К 95-летию кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета в рамках 100-летия РГМУ. Внеочередной выпуск. – 2006. – С. 149–157. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157
- Lebedeva A. Yu. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему / А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // *Russian Journal of Cardiology*. – 2006. – P. 149–157. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2006-0-149-157
- Lentz, S.R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? // S.R. Lentz, W.G. Haynes // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – Vol. 71. – № 9. – P. 729–734. DOI:10.3949/cjcm.71.9.729
- Uel, P.M. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease plasma levels in health, disease, and drug therapy / P.M. Uel, H. Refsum // *Medicine*. – 1989. – P. 114–150.
- Relation of plasma total homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A. Benetos, J. Kirzin, A. Malmeljac, L. Guize, M.E. Safar // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90. – № 6. – P. 591–595. DOI: 10.1016/S00002-9149 (02) 02561-4.
- Homocysteine and risk of cardiovascular disease / F. Andreotti, F. Burzotta, A. Manzoli, K. Robinson // *The Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2000. – Vol. 9. – № 1. – P. 13–21. DOI: 10.1023/a:1018675624181.
- Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. Homocysteine Studies Collaboration // *The Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 288. – № 1. P. 2015–2022. DOI:10.1001/jama.288.16.2015
- Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study / S.E. Vollset, H. Refsum, A. Tverdal, O. Nygard, J.E. Nordrehaug, G.S. Tell, P.M. Ueland // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 74. – № 1. – P. 130–136. DOI:10.1093/ajcn/74.1.130
- Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction / G. Hu, J. Zhang, Y.G. Tian, Y.H. Li, L. You, L. J. Qiao // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – Vol. 20. – № 19. – P. 4124–4128.
- Медведев, Д.В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д.В. Медведев, В.И. Звягина // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 52–57.
- Medvedev, D.V. Molecular mechanisms of homocysteine's toxic action / D.V. Medvedev, V.I. Zvyagina // *Russian cardiology bulletin*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 52–57. (In Russ.)

- Маслов, А.П. Гипергомоцистеинемия и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной гиперхолестеринемией / А.П. Маслов, А.Т. Теляков, А.В. Кузнецова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 18–24. Maslov, A.P. Hyperhomocysteinemia and increased risk of cardio-vascular complications in patients having ischemic heart disease with atherogenic hypercholesterolemia / A.P. Maslov, A.T. Telyakov, A.V. Kuznetsova // *Siberian Scientific Medical Journal*. – 2009. – № 4. – С. 18–24. (In Russ.)
- Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk / B.C. Teixeira, A.L. Lopes, R.C.O. Macedo, C.S. Correa, T.R. Ramis, J.L. Ribeiro, Oliveira A. Reischak // *The Journal Vascular Brasileiro*. – 2014. – Vol. 132. – P. 108–115.
- Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease / S. Seshadri, A. Beiser, J. Selhub, P.F. Jacques, I.H. Rosenberg, R.B.D'Agostino, P.W. Wilson, P.A. Wolf // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – № 7. – P. 476–483. DOI: 10.1056/NEJMoa011613.
- The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease / H. Refsum, E. Nurk, A.D. Smith, P.M. Ueland, C.G. Gjesdal, I. Bjelland, A. Tverdal, G.S. Tell, O. Nygard, S.E. Vollset // *The Journal of Nutrition*. – 2006. – Vol. 136. – № 6. – P. 1731S–1740S. DOI: 10.1093/jn/136.6.1731S.
- Van Guldener, C. Hyperhomocysteinemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation / C. Van Guldener, F. Stam, C.D. Stehouwer // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2005. – Vol. 43. – № 10. – P. 1026–1031. DOI: 10.1515/CCLM.2005.180
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых рисков в клинической практике (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал*. 2012. – № 4. – Приложение 2. – С. 4–84.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012) // *Russian Journal of Cardiology*. 2012. – № 452. – P. 4–84. (In Russ.)
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *European Heart Journal*. 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина, Н.Е. Гаврилова, Р.А. Еганян, А.М. Калинина, Н.С. Карамнова, Ж.Д. Кобалава, А.В. Концевая, В.В. Кухарчук, М.М. Лукьянов, Г.Я. Масленникова, С.Ю. Марцевич, В.А. Метельская, А.Н. Мешков, Р.Г. Оганов, М.В. Попович, О.Ю. Соколов, О.Ю. Сухарева, О.Н. Ткачова, С.А. Шальнова, М.В. Шестакова, Ю.М. Юферева, И.С. Явехов // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Том 23. – № 6. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 23. – № 6. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Клинические рекомендации Европейской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) / В.В. Кухарчук, М.М. Ехов, И.В. Сергиенко, Г.Г. Арабидзе, Т.В. Балахонova, Гуревич В.С., Зельвейн П.А., Мураталиев Т.М., Мырзахметова Г.Ш., Суджаева О.А., А.Б. Шек, В.А. Азизов, Н.Б. Горнякова, М.А. Качковский, П.П. Малышев, С.Н. Овровский, А.А. Соколов, А.Б. Сумароков, А.Г. Обрезан, И.И. Шапошник, М.Б. Анциферов, А.А. Анцелес, Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, М.Г. Бубнова, М.И. Воевода, Г.Р. Галстян, А.С. Галавич, О.М. Драпкина, Д.В. Дуляков, С.Я. Ерётин, Р.С. Карпов, Ю.А. Карпов, Н.А. Козилова, Г.А. Конавалов, В.О. Константинов, Е.Д. Космачёва, С.В. Недогода, В.Э. Олейников, Ю.И. Рапино, В.В. Скибицкий, О.Г. Смоленская, Ю.Ш. Халимов, И.Е. Чазова, А.Е. Филиппов, М.В. Шестакова, С.С. Якушин // *Европейский кардиологический журнал*. – 2020. – № 2. – С. 6–29.
- Eurasian Association of Cardiology (EAC) / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020) / Valery V. Kukharuchuk, Marat V. Ezhov, Igor V. Sergienko, Grigory G. Arabidze, Tatyana V. Balakhonova, Victor S. Gurevich, Parunak A. Zelyevan, Tulkun M. Murataliev, Gulzhan Sh. Myrzhakmetova, Olga A. Sudzhaeva, Alexander B. Shek, Vasaadaf A. Azizov, Natalya B. Gornoyakova, Michael A. Kachkovsky, Pavel P. Malyshev, Sergei N. Pokrovsky, Igor V. Sergienko, Alexey A. Sokolov, Alexander B. Sumarokov, Andrei G. Obrezan, Igor I. Shaposhnik // *Eurasian heart journal*. – 2020. – № 2. – P. 6–29. (In Russ.) DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
- Andersson, A. Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling / A. Andersson, A. Isaksson, B. Hultberg // *Clinical chemistry*. – 1992. – Vol. 38. – № 7. – P. 1311–1315.
- Metabolomics of ADSOL (AS-1) red blood cell storage / J.D. Roback, C.D. Josephson, E.K. Waller, J.L. Newman, S. Karateka, K. Uppal, D.P. Jones, J.C. Zimring, L.J. Dumont // *Transfusion medicine reviews*. 2014. Vol. 28. – № 2. – P. 41–55. DOI: 10.1016/j.tmr.2014.01.003.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. – Т.1, под ред. Б.В. Догдова, Б.В. Меншикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
- Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: nacional'noe rukovodstvo. – Vol. 1 / ed. V.V. Dolgov, V.V. Menshikov. – Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 928 p. (In Russ.)

23. ГОСТ Р 53079.4–2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа= Clinical laboratory technologies. Quality assurance of clinical laboratory tests. Part 4. Rules for conducting of preanalytical stage: национальный стандарт Российской Федерации: официальное издание: утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. N 554-ст: введен впервые: дата введения 2010–01–01 / разработан Лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова Росздрава, кафедрой биохимии Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава.– Москва: Стандартинформ, 2009.– 65 с.
GOST R 53079.4–2008. Quality assurance of clinical laboratory tests. Part 4. Rules for conducting of preanalytical stage.– Moscow: Standartinform, 2009.– 65 p. (In Russ.).
24. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Алан Г.Б. Ву [и др.]; пер. с англ. В.В. Меньшикова; ред. пер. Т.И. Лукичева.– 4-е изд.– Москва: Лабора, 2013.– 1279 с.; 24 см.; ISBN 978-5-903284-12-2.
Tietz clinical guide to laboratory tests. Fourth edition / Alan H.B. Wu [и др.]; transl. V.V. Menshikov.– Moscow: Labora, 2013.– 1280 p.; ISBN 978-5-903284-12-2. (In Russ.)
25. Ковязина, Н.А. Лабораторные аспекты стандартизации преаналитического этапа исследования гомоцистеина / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова // Справочник заведующего КДЛ.– 2017 г.– № 11.– С. 20–32.
Kovyazina, N.A. Laboratornyye aspekty standartizatsii preanaliticheskogo etapa issledovaniya gomoicisteina / N.A. Kovyazina, N.A. Alkhutova // Spravochnik zaveduyushchego KDL.– 2017.– № 11.– P. 20–32. (In Russ.).
26. Commutability of NIST SRM 1955 Homocysteine and Folate in Frozen Human Serum with selected total homocysteine immunoassays and enzymatic assays / B.C. Nelson, C.M. Pfeiffer, M. Zhang, D.L. Duewer, K.E. Sharpless, K.A. Lipka // Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.– 2008. Vol. 395.– № 1–2.– P. 99–105. DOI: 10.1016/j.cca.2008.05.016.
27. ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике= Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6. Use in practice of accuracy values: государственный стандарт Российской Федерации: официальное издание: принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 23 апреля 2002 г. N 161-ст.: введен впервые: дата введения 2002–11–01 / разработан Федеральным государственным унитарным предприятием (Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы) Госстандарта России (ВНИИМС). Всероссийским научно-исследовательским институтом стандартизации (ВНИИ Стандарт), Всероссийским научно-исследовательским институтом классификации, терминологии и информации по стандартизации и качеству (ВНИИКИ) Госстандарта России.– Москва, Стандартинформ, 2009.– 42с.
GOST R ISO 5725-6-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 6. Use in practice of accuracy values.– Moscow. Standartinform, 2009.– 42 p. (In Russ.).
28. Ковязина, Н.А. Биологическая вариация – вклад в клиническую неопределенность и роль в обеспечении качества количественных лабораторных исследований / Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова, С.С. Алексанин // Менеджмент качества в медицине.– 2023.– № 3.– С. 101–107.
Kovyazina, N.A. Biological variation – contribution to clinical uncertainty and role in quality ensuring of quantitative laboratory studies / N.A. Kovyazina, N.A. Alkhutova, S.S. Aleksanin // Quality management in medicine.– 2023.– № 3.– P. 101–107. (In Russ.).

Статья поступила / Received 18.03.2025

Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Ковязина Надежда Алексеевна, д.м.н., заведующая лабораторией серологических исследований и алергодиагностики¹. SPIN-code: 4158-6606. ORCID: 0000-0002-0482-0802

Алхутова Н.А., к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории отдела лабораторной диагностики¹. SPIN-code: 8732-2680. ORCID: 0000-0002-6268-8969

Жижица О.Л., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней².

¹ ФГБУ «Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам Гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Ковязина Надежда Алексеевна. E-mail: nakovzn@gmail.com

Для цитирования: Ковязина Н.А., Алхутова Н.А., Жижица О.Л. Гомоцистеин. Лабораторные аспекты клинического применения. Медицинский алфавит. 2025; (22): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-43-47>

About authors

Kovyazina Nadezhda A., DM Sci (habil.), head of Laboratory of Serological Research and Allergy Diagnostics¹. SPIN-code: 4158-6606. ORCID: 0000-0002-0482-0802

Alkhutova N.A., PhD Bio Sci., senior researcher at Laboratory of Clinical Laboratory Dept¹. SPIN code: 8732-2680. ORCID: 0000-0002-6268-8969

Zhizhina O.L., PhD Med, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases².

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Kovyazina Nadezhda A. E-mail: nakovzn@gmail.com

For citation: Kovyazina N.A., Alkhutova N.A., Zhizhina O.L. Homocysteine. Laboratory aspects of clinical application. Medical alphabet. 2025; (22): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-43-47>



Функциональная активность тканевых эозинофилов и костный обмен в персональных наблюдениях

А. В. Соломенников, Н. А. Арсениев, А. А. Барыкина, И. В. Янкина

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

На основе результатов анализа лабораторных данных 82-х пациентов с патологией костно-суставной системы при использовании метода визуализации многомерных связей авторы демонстрируют возможность дифференцированного определения влияния эозинофилов на костный обмен в персональных наблюдениях. При этом используя в расчетах панели соотношений лейкоцитов и показателей водно-электролитного обмена авторы приходят к выводу о возможности дифференцировать количественное перераспределение субпопуляций лейкоцитов в циркулирующей крови и их функциональную активность в тканях. Этот вывод обосновывается известными литературными данными. Установлено, что наиболее частым «образом» является участие эозинофилов в процессах остеосинтеза. При этом остеосинтетическая активность эозинофилов устойчиво сопровождается положительной связью с активностью базофилов. Однако, в отдельных наблюдениях, влияние эозинофилов на остеосинтез на межсистемном уровне может подавляться альтернативными механизмами, например, с участием нейтрофилов. При этом среди выделенных пациентов с высоким влиянием эозинофилов на показатели водно-электролитного обмена наиболее часто встречались пациенты с нормальными абсолютными значениями лейкоцитов в клиническом анализе крови, но значимыми изменениями ассоциированных связей в панели соотношений электролитов. По мнению авторов предлагаемый способ определения отличительных функциональных свойств тканевых лейкоцитов в индивидуальных наблюдениях может быть использован в линейных ЛПУ на основании полученных результатов рутинных показателей крови. Полученные «образы» многомерных связей хорошо отличимы друг от друга и могут стать началом создания «базы знаний» (библиотеки), которую в дальнейшем можно использовать для опознания установленных ранее типовых «образов» в рутинной работе специалистов и выбора «целей» для таргетной фармакологической коррекции в индивидуальных случаях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тканевые эозинофилы, костный обмен, экспертно-аналитическая система

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional activity of tissue eosinophils and bone metabolism in personal observations

A. V. Solomennikov, N. A. Arseniev, A. A. Barykina, I. V. Yankina

Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Based on the results of the analysis of laboratory data of 82 patients with pathology of the musculoskeletal system using the method of visualization of multidimensional relationships, the authors demonstrate the possibility of differentiated determination of the effect of eosinophils on bone metabolism in personal observations. At the same time, using in the calculations the panels of leukocyte ratios and water-electrolyte metabolism indicators, the authors come to the conclusion about the possibility of differentiating the quantitative redistribution of leukocyte subpopulations in circulating blood and their accumulation and activity in tissues. This conclusion is substantiated by known literature data. It has been established that the most frequent "image" is the participation of eosinophils in osteosynthesis processes. In this case, the osteosynthetic activity of eosinophils is consistently accompanied by a positive relationship with the activity of basophils. However, in some observations, the effect of eosinophils on osteosynthesis at the intersystem level can be suppressed by alternative mechanisms, for example, with the participation of neutrophils. At the same time, among the selected patients with a high influence of eosinophils on the parameters of water-electrolyte metabolism, the most common were patients with normal absolute values of leukocytes in a clinical blood test, but significant changes in associated relationships in the panel of electrolyte ratios. According to the authors, the proposed method for determining the distinctive functional properties of tissue leukocytes in individual observations can be used in linear healthcare facilities based on the obtained results of routine blood parameters. The obtained "images" of multidimensional connections are clearly distinguishable from each other and can become the beginning of the creation of a "knowledge base" (library), which can be further used to identify previously established typical "images" in the routine work of specialists and to select "targets" for targeted pharmacological correction in individual cases.

KEYWORDS: tissue eosinophils, bone metabolism, expert-analytical system

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

Введение

Нарушения и хронические болезни костно-мышечной системы являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире. При лечении этой патологии специалисты, в основном, уделяют внимание снятию симптоматики клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата при отсутствии эффективных средств достижения полноценной реабилитации [1]

Разработка и создание эффективных фармакологических средств связано со сложностью патогенеза этих заболеваний, большого числа факторов, участвующих

в регуляции костного обмена, как на местном, так и межсистемном уровне, часто под влиянием особенностей формирования коморбидных заболеваний и их фармакотерапии, что необходимо учитывать в этих исследованиях. Поэтому продолжение определения значения динамики отдельных лабораторных показателей и связь между ними в формировании этой патологии в индивидуальных случаях остается актуальной задачей диагностики, разработки целевых эффективных фармакологических средств для дифференцированного выбора целей таргетной терапии.

В последние годы была продемонстрирована возможность участия в процессах обмена костной ткани различных субпопуляций лейкоцитов крови. Одной из таких субпопуляций, способных оказывать влияние на костный обмен являются эозинофилы (ЕО) [2].

Вместе с тем оценка их роли в поддержании нормального структурного гомеостата и формирования патологии опорных тканей остается до конца не изученной. С открытием и изучением важного значения в формировании и поддержании физиологических и патологических изменений отличительных функциональных свойств т.н. резидентных тканевых лейкоцитов, возникла необходимость дифференцированного определения их активности в тканях. Однако методика оценки свойств резидентных лейкоцитов (выделение и секвенирование РНК отдельных клеток; scRNA-seq технология) доступна только для специализированных научных лабораторий, требует сложной аппаратуры и дорогостоящих реактивов, участия специалистов [3].

Исходя из этого нами было предложено для выявления и дифференцированной оценки функциональной активности ЕО костной ткани использовать метод визуализации многомерных связей по рутинным показателям цельной крови [4].

Цель исследования

Оценка возможности использования метода визуализации многомерных связей в дифференцированном определении отличающихся функциональных связей резидентных эозинофилов с показателями костного обмена в персональных наблюдениях.

Материалы и методы исследований

Материал исследования основан на результатах архивных данных обследования 82-х пациентов (№№ 1–82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г.И. Турнера. Средний возраст пациентов составил $9,90 \pm 0,55$ года. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN 1000 Sysmex), электролитного состава плазмы: Na (натрия), K (калия), CaO (кальция общего), Ca_i (кальция ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K_г (креатинина), Ur (мочевины), которые определялись с использованием анализаторов AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter. TP1NP (маркер остеосинтеза) и B-crossLaps (маркер остеолитика) определялись на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics) с использованием реактивов производителя.

Обработка полученных результатов

В основу использовавшейся экспертно-аналитической системы положен метод кластеризации – выделение из общего массива однородной группы, близкой по структуре соотношений определенного перечня лабораторных показателей к анализируемому наблюдению [4].

Последующий последовательный избирательный корреляционный анализ в выделенной кластерной группе позволял определять отличительные особенности

влияния на структуру соотношений каждого определявшегося показателя и сопоставлять их между собой. Получаемые результаты формализуются в матричной таблице в виде значений коэффициентов корреляции (ККр). При этом используемая методика позволяла оценивать влияние на рассчитанную панель соотношений показателей, абсолютные значения которых исходно не входили в ее линейку, что предполагало определение значения силы и их функциональных свойств в формировании последней [4].

При этом можно было оценить не только «силу» влияния анализируемого показателя на общую структуру панели соотношений выбранных параметров, но и выявлять совпадение его (фактора) влияния на панель соотношений с влиянием других определявшихся показателей (ККр), что косвенно свидетельствовало об их связи в формировании патологических расстройств.

В настоящем исследовании использовали панель соотношений показателей лейкоцитарной формулы крови (ПСЛ) и панель соотношений электролитов (ПСЭ). Использование двухкластерного анализа (ПСЛ и ПСЭ) результатов лабораторных исследований в индивидуальных случаях позволяло сопоставлять отличительные особенности количественного перераспределения субпопуляций лейкоцитов в гемограмме (ПСЛ) и его «отражение» в панели соотношений электролитов (ПСЭ), что позволяло оценивать их функциональную активность [4].

Отличительные значения, получаемых ККр при расчетах ПСЛ и ПСЭ так же, по нашему мнению, позволяли сравнивать и дифференцировать процессы динамики накопления лейкоцитов в циркулирующей крови (ПСЛ) и их активность в тканях (ПСЭ).

Известно, что низкомолекулярные водорастворимые вещества интенсивно диффундируют через межклеточные контакты из интерстициального пространства в плазму циркулирующей крови и наоборот, тем самым поддерживая их одинаковую концентрацию в плазме и межклеточной жидкости (ПСЭ). В тоже время диapedез лейкоцитов через сосудистую стенку – сложно регулируемый процесс избирательного связывания лейкоцитов с эндотелием и их последующим накоплением в тканях. На этом этапе проникновения лейкоцитов в ткани происходит активация их специфических функциональных свойств, завершающаяся задержкой и избирательным накоплением клеток в тканях. Поэтому количество и функциональная активность циркулирующих лейкоцитов и лейкоцитов, накапливающихся в тканях, могут существенно различаться [5].

Исходя из этого можно сделать обоснованное предположение, что – изменения в ПСЭ могут отражать, в том числе, «события» тканевого обмена, в то время как ПСЛ ограничено – в циркулирующей крови, что, при их сопоставлении, может являться важной информацией в диагностике патогенеза фиксируемых расстройств. Таким образом для достижения цели настоящего исследования (определение функциональной активности тканевых ЕО), основное внимание при анализе полученных результатов уделялось совпадению структурных изменений, рассчитанных на основе ПСЭ.

ПСЭ рассчитывали на основании полученных персональных значений НСТ (гематокрит), МНС (концентрация гемоглобина в эритроците), Na, K, Ca_{общ}, Cl, F, K_r, Ur. Для построения панели соотношения лейкоцитов (ПСЛ) использовали лейкоцитарную формулу крови: WBC (лейкоциты), NEUT (нейтрофилы), LYMPH (лимфоциты), MONO (моноциты), EO (эозинофилы), BASO (базофилы).

После построения панели соотношений второго уровня ряд «опорных» точек (число рассчитанных соотношений в каждом наблюдении) в панели ПСЭ достигало n=630, а в ПСЛ n=260 [4].

Согласно М. Б. Славину (1989) при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях для подтверждения знака ККр с уровнем значимости $p < 0,01$ значение r (ККр) должно превышать [0,14]. Однако, учитывая достаточно вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных в представляемой работе эмпирически было принято считать значимыми ККр $> [0,7]$ (коэффициент детерминации ($r^2 \cdot 100\%$) более 50%), что могло соответствовать наблюдениям с наиболее информативно значимыми для анализа избирательными связями ЕО-ассоциированного комплекса.

Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Полученные результаты

После предварительного анализа из всего массива (n=82) были выбраны пациенты, у которых фиксировали повышенное количество ЕО в клиническом анализе крови (больше, чем $M+G=0,37 \cdot 10^9/L$; n=10). Далее из них были выделены те наблюдения, в которых динамика роста числа ЕО по ПСЭ в кластерной группе совпадала с влиянием роста/снижения показателей костного обмена (ТР1NP

Таблица 1
Значения совпадения (ККр) влияния на структуру панели соотношений электролитов (ПСЭ) эозинофилов с влиянием на нее других анализируемых показателей в наиболее демонстративных наблюдениях

№ в общем массиве	№ 28	20,00	№ 65	№ 7	№ 31
Показатели	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО	ПСЭ ЭО
WBC	0,97	0,96	-0,88	0,98	0,99
NEUT%	-0,98	-0,98	-0,94	-0,90	0,97
NEUT	0,96	-0,96	-0,90	0,99	0,99
LYMPH%	-0,92	0,96	0,93	0,90	0,93
LYMPH	-0,87	0,97	-0,91	0,95	0,97
MONO%	-0,92	0,98	0,99	0,88	-0,93
MONO	-0,9	0,99	0,99	0,95	-0,90
EO%	0,99	0,99	1,00	-0,85	1,00
EO	1	1	1	1	1
BASO%	0,97	0,98	0,96	0,93	0,96
BASO	0,97	0,98	0,59	0,95	0,98
B-cross Laps	-0,96	-0,87	0,94	-0,84	-0,82
ТР1NP	0,94	0,96	0,86	-0,89	-0,83

(маркер остеосинтеза) и B-crossLaps (маркер остеолитического ККр $> [0,7]$ (совпадение высокой силы), что могло свидетельствовать о высокой функциональной связи динамики ЕО и показателей костного обмена в этих случаях (№ 20 и № 28).

Отметим, что и в других наблюдениях с высоким числовым значением ЕО их влияние на ПСЭ могло с высокой силой проявляться в интегральной ПСЭ, но при этом не «сочетаться» с динамикой влияния на эту панель соотношений ТР1NP и B-crossLaps, тем самым дифференцируя их активность в других тканях при отсутствии выраженного функционального влияния ЕО на костный обмен в этих случаях [3].

Поэтому эти наблюдения в настоящей работе далее не анализировались, поскольку не отвечали цели настоящего исследования.

Вместе с тем в наблюдениях № 5, № 7, № 10, № 14, № 30, № 31, № 65, № 66 и № 82 фиксировали высокое влияние ЕО на ПСЭ (ККр $> [0,7]$) в комплексе с влиянием ТР1NP и B-crossLaps и при абсолютных значениях клеток, не выходящих за пределы $M \pm G$. Это могло свидетельствовать о важной роли влияния накапливающихся в тканях ЕО на костный обмен и при «нормальных» значениях ЕО в циркулирующей крови, что послужило основанием включения их в группу анализируемых наблюдений, позволяющих избирательно выявлять связи функциональной активности ЕО и показателей костного обмена.

Алгоритм анализа индивидуальных наблюдений

Фиксируемые значительные отличия структуры ЕО-ассоциированных комплексов в отдельных наблюдениях обуславливали необходимость персонального подхода к анализу полученных результатов (табл. 1 и табл. 2). При этом обращали на себя внимание существенные отличия в значениях соответствующих ККр в индивидуальных наблюдениях, рассчитанных по ПСЛ и ПСЭ, демонстрируя наибольшую значимость по ПСЭ, как показателей, характеризующих активность резидентных ЕО (табл. 2). Поэтому основное внимание при анализе полученных результатов уделялось ККр, полученным на основе ПСЭ, как показателей, характеризующих, преимущественно, динамику тканевого обмена.

Учитывая выбранную цель настоящего исследования, в первую очередь, в каждом наблюдении оценивали силу и знак ККр совпадения влияния на ПСЭ динамики ЕО и их связь с динамикой маркеров костного обмена (ТР1NP и B-cross Laps), что позволяло дифференцировать функциональную активность этой субпопуляции лейкоцитов в комплексе персональных лабораторных данных (табл. 1). Одновременно с этим оценивали значимость влияния (ККр) других определявшихся показателей лейкоцитарной формулы в комплексе ЕО-ассоциированных связей, что позволяло определять их (отдельных субпопуляций) участие в балансе фиксируемых сдвигов, связанных с активностью ЕО. Далее фиксировали общую выраженность влияния (ККр) ЕО-ассоциированного комплекса на интегральную панель соотношений, тем самым оценивая его значение (комплекса) в формировании баланса интегральной

Таблица 2
Значения совпадения (ККр) влияния на интегральную структуру панели соотношений электролитов (ИнПСЭ) с влиянием на нее других анализируемых показателей

№№ в общем массиве	Показатели	№ 28			№ 20			№ 65			№ 7			№ 31		
		абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ	абс	ИнПСЛ	ИнПСЭ
	Среднее общего массива М±С															
NEUT%	44,3±10,0	49,1	0,12	-0,87	21,2	-0,96	0,91	0,88	0,43	0,88	47,6	-0,15	-0,94	47,7	-0,03	0,90
NEUT 10 ⁹ /L	3,2±1,5	2,455	-0,11	0,95	2,4	-0,09	0,93	0,91	0,00	0,91	5,0	0,05	0,85	2,4	-0,03	0,94
LYMPH%	46,7±9,8	42,6	0,08	-0,98	69,3	0,92	-0,89	-0,88	-0,44	-0,88	45,9	0,18	0,95	45,5	0,16	0,96
LYMPH 10 ⁹ /L	3,3±1,4	2,13	-0,24	-0,96	7,9	0,63	-0,86	0,96	-0,50	0,96	4,8	0,28	0,89	2,3	0,19	0,98
MONO%	5,2±2,1	5,9	-0,36	-0,98	4,0	0,44	-0,93	-0,93	-0,81	-0,93	3,3	-0,37	0,91	4,0	-0,72	-0,94
MONO 10 ⁹ /L	0,4±0,2	0,295	-0,36	-0,99	0,46	0,59	-0,90	-0,91	-0,81	-0,91	0,34	0,01	0,87	0,20	-0,78	-0,91
EO%	3,1±1,6	0,05	-0,58	0,96	4,6	0,08	-0,94	-0,92	0,62	-0,92	2,5	0,04	-0,96	2,3	-0,17	0,93
EO 10 ⁹ /L	0,2±0,1	0,38	-0,76	0,93	0,52	0,39	-0,91	-0,91	0,36	-0,91	0,26	0,31	0,81	0,12	-0,11	0,94
BASO%	0,54±0,25	0,3	-0,16	0,88	0,9	0,59	-0,92	-0,87	-0,61	-0,87	0,7	-0,04	0,89	0,5	-0,15	0,95
BASO 10 ⁹ /L	0,04±0,03	0,015	-0,35	0,89	0,10	0,54	-0,88	0,26	-0,56	0,26	0,07	0,14	0,87	0,03	-0,13	0,96
B-cross Laps ммоль/л	1,36±0,65	1,61	0,22	-0,96	3,1	-0,21	0,83	-0,9	0,59	-0,9	2,14	0	-0,9	0,55	-0,02	-0,82
TP1NP ммоль/л	520,5±407,5	661,1	0,45	0,83	2338	0,87	-0,79	-0,85	-0,3	-0,85	758,4	0,27	-0,79	247,3	0,11	-0,76

Примечание. Полужирным шрифтом выделены значения ККр > [0,70].

(межсистемной, итоговой) панели соотношений (ИнПСЛ и ИнПСЭ) и ее структурное совпадение с влиянием TP1NP и B-cross Laps (табл. 2).

Персональный анализ выделенных наблюдений

В первую очередь, было рассмотрено наблюдение № 28 (ЕО 0,38*10⁹/L). Согласно сделанным расчетам, влияние ЕО на структуру ПСЛ составляло ККр:-0,76 и структуру ПСЭ:+0,93. При этом влияние ЕО по ПСЭ совпадало с влиянием на соответствующую панель TP1NP (ККр по ПСЭ ЕО/ TP1NP: +0,94 и ЕО/B-cross Laps:-0,96) (табл. 1). В этом наблюдении (№ 28) так же можно выделить совпадение влияния ЕО на ПСЭ с ЕО/BASO и ЕО/BASO% (ККр:+0,97 и +0,97 соответственно) (табл. 1). Это могло свидетельствовать об их «совместном» влиянии на динамику показателей костного обмена в этой кластерной группе. ККр ЕО/NEUT по ПСЭ, в этом случае, достигал:+0,96, а ЕО/ NEUT%:-0,98. Это было оценено как частичный «синергизм» функциональной активности ЕО и NEUT при значительном преобладании роста функциональной активности ЕО.

Одновременно с указанным фиксировали отрицательные связи ЕО с LYMPH (ККр ЕО/ LYMPH: -0,87 и ЕО/ LYMPH%: -0,92; ЕО/MONO:-0,90 и ЕО/ MONO%:-0,92 (табл. 1).

На этом фоне зафиксировано преобладание влияния на ИнтПСЭ показателя TP1NP (ККр по ПСЭ ИнтПСЭ/ TP1NP:+0,83) и торможения B-cross Laps (ИнтПСЭ/ B-cross Laps:-0,96) (табл. 2), что демонстрировало преобладание и ведущую роль ЕО-комплекса в ее формировании (остеосинтез).

При этом «динамика» влияния ЕО на ПСЛ в интегральной ПСЛ (ИнПСЛ) демонстрировала выраженную отрицательную величину (ККр ЕО и ЕО%/ИнПСЛ: -0,76 и -0,58 соответственно) (табл. 2). Это свидетельствовало об общей направленности динамики в сторону снижения значимости численного влияния ЕО на структуру ПСЛ в клиническом анализе крови этого пациента, несмотря на высокие абсолютные показатели этой субпопуляции лейкоцитов в циркулирующей крови.

Таким образом можно сделать общее заключение, что в наблюдении № 28, снижение влияния численного значения ЕО на ПСЛ и рост его (ЕО) влияния по ПСЭ, сочетающегося с ростом влияния TP1NP и снижением влияния B-cross Laps, свидетельствовало о высокой активности диапедеза этой субпопуляции лейкоцитов в ткани с активацией остеосинтетической функцией клеток в месте накопления.

После последовательного сопоставления распределений ККр ЕО по ПСЭ наблюдения № 28 в ряду показателей гемограммы (ККр ЕО/RBC, ЕО/HGB, ЕО/HCT, ЕО/MCV, ЕО/MCH, ЕО/MCHC, ЕО/RDW-CV, ЕО/RDW-SD, ЕО/PLT, ЕО/MPV, ЕО/PCT, ЕО/PDW, ЕО/WBC, ЕО/NEUT%, ЕО/NEUT, ЕО/LYMPH%, ЕО/LYMPH, ЕО/MONO%, ЕО/MONO, ЕО/EO%, ЕО/ЕО, ЕО/BASO%, BASO; n=24; «образ» ККрГем) с их распределением в других выделенных наблюдениях установлено, что оно (распределение значений ККр) практически полностью совпадает (ККр=1,0) с наблюдениями № 14, № 30 и № 66 (рис), что так же обуславливало «результатирующее» преобладание в ИнтПСЭ влияния роста TP1NP (ККр

по ПСЭ ИнтПСЭ/TP1NP: +0,96, +0,71 и +0,87 соответственно). Это свидетельствовало об общности механизма проявления функциональной активности ЕО («образ» ККрГем) в этих наблюдениях с наблюдением № 28 и, по нашему мнению, не требовало «персонального» разбора в проводимом анализе. Отдельно отметим повторяющееся и в этих наблюдениях высокие значения положительного совпадения по ПСЭ ЕО/BASO (ККр>+0,94).

Следующим в анализе полученных результатов были рассмотрены результаты расчетов и совпадения структуры соотношений лабораторных показателей пациента № 20. В этом наблюдении абсолютные значения ЕО так же превышали «рамки» $M \pm G$ общего массива ($0,52 \times 10^9/L$). При этом влияние ЕО на ПСЛ не выявляло значимого совпадения с ИнтПСЛ (ККр ЕО/ИнтПСЛ и ЕО%/ИнтПСЛ: +0,39 и +0,08), на фоне выраженного влияния ЕО на ИнтПСЭ (ККр ЕО/ИнтПСЭ: -0,95 и ЕО%/ИнтПСЭ: -0,91) (табл. 2).

Динамика влияния «собственно» ЕО высоко положительно коррелировала по ПСЭ с TP1NP (ККр по ПСЭ ЕО/TP1NP: +0,96), BASO (ККр ЕО/BASO: +0,98), LYMPH (ККр ЕО/LYMPH: +0,96), MONO (ККр ЕО/MONO: +0,99) и отрицательно с B-cross Laps (ККр по ПСЭ ЕО/B-cross Laps: -0,87), NEUT (ККр ЕО/NEUT: -0,96) (табл. 1). Т.е. ЕО в этом наблюдении проявляли высокую местную остеосинтетическую активность при отсутствии значимого влияния их динамики на структуру общего клинического анализа крови (табл. 2).

Однако, «результатирующий эффект» проявления TP1NP и B-cross Laps в ИнтПСЭ наблюдения № 20 демонстрировал противоположные значения ККр (ККр TP1NP/ИнтПСЭ: -0,79 и B-cross Laps/ИнтПСЭ: +0,83). Следует полагать, что в этом наблюдении (№ 20) положительное влияние ЕО на синтез коллагена I типа подавляется опережающим остеолитическим эффектом NEUT (ККр по ПСЭ NEUT/ B-cross Laps: +0,95 и NEUT/TP1NP: -0,96) (табл. 2).

Последовательное сопоставление распределения ККр ЕО по ПСЭ наблюдения № 20 с их распределением по соответствующим показателям ККр гемограммы (ККрГем n=24) других выделенных наблюдений демонстрировало совпадение с ККр=1,0 с наблюдениями № 10 и № 82, т.е. демонстрировали в этих случаях однотипную функциональную активность ЕО (рис.).

Вместе с тем, если в наблюдении № 82 рост остеосинтетического влияния ЕО, аналогично наблюдению № 20, подавлялся активностью NEUT (ККр по ПСЭ NEUT/ B-cross Laps: +0,89

и NEUT/TP1NP: -0,93), что в ИнтПСЭ соответствовало ККр TP1NP/ИнтПСЭ: -0,93 и B-cross Laps/ИнтПСЭ: +0,87), то в наблюдении № 10 – определялся преобладанием влияния ЕО-ассоциированного комплекса (ККр TP1NP/ИнтПСЭ: +0,95 и B-cross Laps/ИнтПСЭ: -0,88). Последнее, в этом случае, соответствовало преобладанию остеосинтетической местной активности комплекса ЕО клеточной ассоциации над влиянием других субпопуляций лейкоцитов.

Так же совпадало распределение значений ККр по показателям гемограммы в ПСЭ (ККрГем n=24) в случаях № 5 и № 65 (ККр=1,0 рис), отличаясь по этому значению от соответствующего распределения в других выделенных наблюдениях (ККр<+0,23). При этом влияние динамики ЕО на ПСЛ в обоих случаях не превышало значения ККр>+0,36. Основные совпадения фиксировали в ПСЭ.

Эти совпадения на примере № 65 заключались в высокой положительной корреляции особенностей влияния ЕО на структуру ПСЭ с TP1NP и B-cross Laps (ККр ЕО/TP1NP: +0,86 и ЕО/ B-cross Laps: ККр+0,94), BASO (ККр ЕО/BASO: +0,59), MONO (ККр ЕО/MONO: +0,99) и отрицательной с NEUT (ККр ЕО/NEUT: -0,90), LYMPH (ККр ЕО/LYMPH: -0,91) (табл. 1). При этом значения ККр TP1NP и B-cross Laps в ИнтПСЭ демонстрировали отрицательные значения высокой силы (ККр ИнтПСЭ/ TP1NP: -0,85 и ИнтПСЭ/ B-cross Laps: -0,90) (табл. 2).

Это было оценено как преобладание на межсистемном уровне угнетения ремоделирующей активности ЕО-ассоциированного комплекса в наблюдении № 65. Основными клетками, способствующими подавлению этих свойств ЕО, в последнем случае, являлись NEUT и MONO.

Однако в наблюдении № 5, несмотря на совпадение распределения ККр связей ЕО по ПСЭ с наблюдением № 65 (рис), результирующий баланс в ИнтПСЭ демонстрировал преобладание активности ЕО-ассоциированного комплекса (ККр ИнтПСЭ/ TP1NP: +0,68 и ИнтПСЭ/ B-cross Laps: +0,71).

Таким образом в этих наблюдениях (№ 5 и № 65) ЕО проявляли ассоциированную связь с процессами образования матрикса костной ткани, подавляемые активностью NEUT и LYMPH в случае № 65.

Наблюдения № 7 и № 31 (ЕО $0,26 \times 10^9/L$ и $0,12 \times 10^9/L$) демонстрировали слабое избирательное влияние на ПСЛ ЕО (ККр ИнтПСЛ/ЕО: +0,31 и -0,11 соответственно) и не имели «аналогов» структурного распределения ККр в панели ПСЭ по определенным гематологическим показателям (ККрГем

№ пац.	№ 20	№ 28	№ 5	№ 7	№ 10	№ 14	№ 30	№ 65	№ 66	№ 82	№ 31
№ 20	1	0,21	0,00	0,49	1,00	0,22	0,21	-0,01	0,20	1,00	-0,15
№ 28	0,21	1	-0,39	0,01	0,20	1,00	1,00	-0,40	1,00	0,20	0,34
№ 5	0,00	-0,39	1	-0,10	-0,01	-0,38	-0,40	1,00	-0,40	0,02	-0,27
№ 7	0,49	0,01	-0,10	1	0,49	0,02	0,02	-0,10	0,00	0,50	0,01
№ 10	1,00	0,20	-0,01	0,49	1	0,21	0,20	-0,02	0,19	1,00	-0,15
№ 14	0,22	1,00	-0,38	0,02	0,21	1	1,00	-0,39	1,00	0,21	0,34
№ 30	0,21	1,00	-0,40	0,02	0,20	1,00	1	-0,41	1,00	0,20	0,33
№ 65	-0,01	-0,40	1,00	-0,10	-0,02	-0,39	-0,41	1	-0,41	0,01	-0,26
№ 66	0,20	1,00	-0,40	0,00	0,19	1,00	1,00	-0,41	1	0,20	0,33
№ 82	1,00	0,20	0,02	0,50	1,00	0,21	0,20	0,01	0,20	1	-0,14
№ 31	-0,15	0,34	-0,27	0,01	-0,15	0,34	0,33	-0,26	0,33	-0,14	1

Рисунок. Значения совпадения (ККр) распределения ККр ЕО по ПСЭ по соответствующим показателям гемограммы («образ» ККрГем) отдельных наблюдений с их распределением в других выделенных случаях. Полуужирным шрифтом выделены наблюдения, совпадающие с ККр>+0,9

n=24) с выше рассмотренными случаями, что свидетельствовало об их отличительных особенностях формирования связей ЕО и показателей костного обмена.

Общей отличительной «чертой» наблюдения № 7 и № 31 являлись высокой силы отрицательные значения по ПСЭ ККр ЕО/ TP1NP:-0,89 и ЕО/ B-cross Laps: ККр:-0,84; ККр ЕО/TP1NP:-0,83 и ЕО/B-cross Laps: ККр:-0,82 соответственно, что могло свидетельствовать об их связи с торможением процессов osteoобмена (табл. 1). Отрицательные значения ККр ЕО/ TP1NP и ЕО/B-cross Laps «повторялись» и в ИнтПСЭ (ККр Инт/TP1NP:-0,79 и Инт/B-cross Laps:-0,90, Инт/ TP1NP:-0,76 и Инт/B-cross Laps:-0,82 соответственно; табл. 2), что демонстрировало торможение процессов ремоделирования костной ткани на межсистемном уровне в этих наблюдениях.

В связи с указанным выше в анализируемых наблюдениях (№ 7 и № 31) не представляется возможным дифференцировать особенности функциональной активности ЕО, поскольку в этих случаях высоко значимые отрицательные значения совпадения влияния на ПСЭ TP1NP, B-cross Laps и ЕО (ККр), по нашему мнению, могут свидетельствовать, как о снижении их активности, так и участие в «торможении» процессов osteoобмена в комплексе ассоциированных связей.

Вместе с тем отметим, что в обоих наблюдениях (№ 7 и № 31) сохраняется высокая положительная связь между функциональным влиянием на ПСЭ ЕО и BASO (ККр ЕО/ BASO: +0,95 и ЕО/ BASO:+0,98 соответственно).

Обсуждение полученных результатов

Высоко значимую связь между TP1NP, B-cross Laps (ККр) и лейкоцитами демонстрировали именно расчеты, сделанные на основе панели ПСЭ. Так из общего массива избирательная связь изменений в структуре ИнтПСЛ и динамикой TP1NP и/или B-cross Laps с ККр>[0,5] зафиксирована в 27 наблюдениях. Из них в 8 наблюдениях ККр достигал значение >[0,7]. При расчетах ККр, сделанных на основе ПСЭ эти значения (ККр>[0,5] и ККр>[0,7]) фиксировали в 56 и 23 наблюдениях соответственно.

Одновременно с этим полученные результаты распределения значений ККр для одних и тех же показателей, рассчитанных на основе ПСЛ и ПСЭ у одного и того же пациента («образ» ККрГем по ПСЛ и ПСЭ) значимо не совпадали. Так, если рассчитать ККр между распределением ККр в соответствии с определявшимися показателями гемограммы («образ» ККрГем) по ПСЛ и ПСЭ для каждого выделенного пациента, то он не превышал значения +0,37 и колебался в пределах от -0,56 до +0,37. Это свидетельствовало о том, что численное перераспределение лейкоцитов в циркулирующей крови не соответствует их значениям избирательного функционального влияния на показатели водно-электролитного обмена (двухкластерный анализ) [4]. Полагаем, что изменения в структуре ПСЛ зависят, в первую очередь, от баланса процессов их образования и выхода из костного мозга и процессов связывания и выхода в ткани.

Одновременно с указанным заметим, что показатели TP1NP и B-cross Laps являются специфическими продуктами метаболизма костной ткани, т.е. отражают строго

динамику местных (тканевых) процессов osteoлизиса и osteoсинтеза, что подтверждает более высокую информативность для достижения цели представляемого исследования ККр, результатов рассчитываемых по ПСЭ [6], поскольку наиболее значимо демонстрируют свою связь с ними (TP1NP и B-cross Laps).

Таким образом совпадение высокой силы структурной перестройки ПСЭ на фоне роста влияния анализируемых показателей TP1NP и B-cross Laps, в наших исследованиях, в отличие от ПСЛ, подтверждало сделанное выше заключение об избирательном отражении динамики местных (тканевых) процессов при анализе ПСЭ.

В настоящее время признано, что ЕО, заселяющие различные ткани при нормальном развитии и заболеваниях, могут встречаться как в иммунном, так и в не иммунном контексте [7].

В частности, установлено влияние ЕО на транскрипционную активность остеокластов, сопровождающееся подавлением дифференцировки и деминерализационной активности остеокластов. Этот эффект ЕО основан на высвобождении ЕО пероксидазы и индукцию митоген-активируемой протеинкиназы в предшественниках остеокластов [8].

В нашем исследовании способность ЕО участвовать в усилении процессов восстановления костной ткани зафиксированы в наблюдениях № 28, № 14, № 30, № 66, № 20, № 10 и № 82, в которых рост активности ЕО совпадал с влиянием на ПСЭ TP1NP и являлся противоположным динамике влияния B-cross Laps. В эту группу так же можно было отнести и наблюдения № 5 и № 65 с высокой положительной корреляцией особенностей влияния ЕО на структуру ПСЭ, как с TP1NP, так и B-cross Laps, поскольку они соответствовали понятию стимулирования процесса ремоделирования костной ткани, т.е. процессам репарации.

Вместе с тем, в наблюдениях № 20, № 82 и № 65 репаративная активность ЕО «опережалась» osteoлитической активностью NEUT, о чем свидетельствовали отрицательные значения TP1NP в ИнтПСЭ, отражающей конечный «результат» взаимодействия альтернативных механизмов влияния на межсистемном уровне.

В отличие от приведенных выше наблюдений, в случаях № 7 и № 31 их (ЕО) избирательное значение в процессах стимуляции osteoобмена значимо снижается. По нашему мнению, это могло свидетельствовать о прогрессивном снижении специфической репаративной активности тканевых ЕО на внутриклеточном уровне.

В дополнение к изложенному следует добавить отмечающуюся во всех выделенных наблюдениях положительную функциональную связь высокой силы ЕО и BASO.

Мы не нашли в доступной нам литературе описание влияния этого феномена на костный обмен. Вместе с тем эта взаимосвязь (ЕО-BASO) активно обсуждается в научной литературе при других заболеваниях. Предполагается, что IL-4 базофилов, индуцирует активацию молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), на эндотелиальных клетках, что облегчает инфильтрацию ЕО в ткани. Так же IL-4 базофилов, в синергизме с фактором некроза опухоли-альфа (TNF-α) стимулирует фибробласты и эндотелиальные

клетки к выработке эотаксинов, включая CCL11 и CCL24, которые, в свою очередь, могут привлекать CCR3-положительные ЕО [9]. Таким образом наше исследование косвенно демонстрирует возможную роль BASO, как клеток, способных избирательно «открывать путь» ЕО в костную ткань.

Важность и значение избирательного накопления активированных ЕО и BASO в тканях в регуляции костного обмена по ПСЭ хорошо демонстрируют наблюдения № 5, № 7, № 10, № 14, № 30, № 31, № 65, № 66 и № 82, несмотря на «нормальные» абсолютные значения ЕО в циркулирующей крови. Т.е. в этих наблюдениях можно констатировать активный диapedез преимированных ЕО в ткани, компенсируемый их численным образованием в костном мозге. Причем число таких наблюдений (с нормальными абсолютными значениями ЕО в клиническом анализе крови и их значимым влиянием на показатели костного обмена) в наших исследованиях встречались наиболее часто.

Таким образом количественное значение ЕО крови не отражает их возможное влияние на местные процессы остеобмена.

Учитывая ограниченность объема наших исследований (n=82), нельзя исключить существование других «образов» многомерных связей ЕО и показателей костного обмена, например, с ЕО зависимой активацией остеолитизиса. Однако, согласно данным литературы, участие ЕО в лизисе костной ткани встречается довольно редко и мало изучено [10] поэтому эти случаи могли не попасть в нашу базу данных.

Заключение

На основе данных, получаемых с использованием метода визуализации многомерных связей, можно дифференцированно определять функциональную связь активности лейкоцитов и динамику маркеров костного обмена на основании индивидуальных результатов лабораторных исследований. Наиболее информативными для последующего анализа в определении функциональной активности лейкоцитов являлись значения коэффициентов корреляции, полученные на основании расчетов панели соотношений электролитов, как отражение процессов, протекающих в тканях. Установлено, что наиболее частым «образом» этих связей является участие эозинофилов в процессах остеосинтеза. При этом остеосинтетическая активность эозинофилов устойчиво сопровождается положительной

связью с активностью базофилов. Однако, в отдельных наблюдениях, остеосинтетическая активность ЕО-BASO на межсистемном уровне может подавляться альтернативными механизмами (остеолитическая активность), например, нейтрофилами.

Предлагаемый способ определения отличительных функциональных свойств тканевых лейкоцитов в индивидуальных наблюдениях может быть использован в линейных ЛПУ на основании результатов рутинных показателей крови. Полученные «образы» (ККрГем) многомерных связей с использованием ПСЭ хорошо отличимы друг от друга и могут стать началом создания «базы знаний» (библиотеки), которую в дальнейшем можно использовать для опознания установленных ранее типовых «образов» в рутинной работе специалистов.

Список литературы / References

1. Чичасова Н.В. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность/Современная ревматология. 2015; 9 (2): 83–90. Chichasova NV. Therapy of diseases of the musculoskeletal system: efficacy and safety/ Modern rheumatology. 2015; 9 (2): 83–90. (In Russ.).
2. Darja Andreev, Katerina Kachler, Mengdan Liu, Zhu Chen et al. Eosinophils preserve bone homeostasis by inhibiting excessive osteoclast formation and activity via eosinophil peroxidase/ Nat Commun. 2024 Feb 5; 15 (1): 1067. DOI: 10.1038/s41467-024-45261-8.
3. Psaila, A.M., Vohralik, E.J. and Quinlan, K.G.R. (2022), Shades of white: new insights into tissue-resident leukocyte heterogeneity. FEBS J. 289: 308–318. <https://doi.org/10.1111/febs.15737>
4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Объективизация функциональных связей показателей лабораторных исследований, как способ повышения их информативности. Обзор собственных исследований. Медицинский алфавит. 2025; (5): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078563120255716>
5. Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Objectivization of functional connections of laboratory research indicators as a way to increase their informativeness. Own research review. Medical alphabet. 2025; (5): 7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078563120255716>
6. Stefano A P Colombo, Sheila L Brown, Matthew R Hepworth, Jenny Hankinson et al. Comparative phenotype of circulating versus tissue immune cells in human lung and blood compartments during health and disease/Discovery Immunology, Volume 2, Issue 1, 2023, kyad009, <https://doi.org/10.1093/discim/kyad009>
7. Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белаia Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике // Consilium Medicum.–2019.–Т. 21.–№ 4.–С. 97–102. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
8. Grebennikova T. A., Troshina V. V., Belaia Z. E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice // Consilium Medicum.–2019.–Vol. 21.–N. 4.–P. 97–102. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
9. Hiam Abdala-Valencia, Mackenzie E. Coden, Sergio E. Chiarella et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease/J Leukoc Biol. 2018 Jul; 104 (1): 95–108. Published online 2018 Apr 14. DOI: 10.1002/JLB.1MR.1117-442RR
10. Darja Andreev, Katerina Kachler, Mengdan Liu, Zhu Chen et al. Eosinophils preserve bone homeostasis by inhibiting excessive osteoclast formation and activity via eosinophil peroxidase/ Nat Commun. 2024 Feb 5; 15 (1): 1067. DOI: 10.1038/s41467-024-45261-8.
11. Joseena Iype and Michaela Fux Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation/Cells. 2021 Apr; 10 (4): 895. Published online 2021 Apr 14. DOI: 10.3390/cells10040895
12. Gibson J. Neugarten J. Fantasia R. Koelsch S. Sachs Massive osteolysis with histologic features of eosinophilic angiocentric fibrosis/ Oral and Maxillofacial Pathology Volume 98, Issue 2p206August 2004 <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.048>

Статья поступила / Received 13.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.05.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-код: 2255–5204

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии. E-mail: ars_nik@mail.ru

Барыкина Александра Андреевна, студентка. E-mail: aleksandra.barykina@spcpu.ru

Янкина Ирина Валерьевна, студентка. E-mail: yankina.irina@spcpu.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Соломенников Александр Васильевич. E-mail: solomen33@mail.ru

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology and Clinical Pharmacology. E-mail: solomen33@mail.ru. SPIN-code: 2255–5204

Arseniev Nikolay A., PhD Bio, associate professor at Dept of Pharmacology and Clinical Pharmacology. E-mail: ars_nik@mail.ru

Barykina Alexandra A., student. E-mail: aleksandra.barykina@spcpu.ru

Yankina Irina Valerievna, student. E-mail: yankina.irina@spcpu.ru

Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solomennikov Alexander V. E-mail: solomen33@mail.ru

Для цитирования: Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В. Функциональная активность тканевых эозинофилов и костный обмен в персональных наблюдениях. Медицинский алфавит. 2025; (22): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-48-54>

For citation: Solomennikov A. V., Arseniev N. A., Barykina A. A., Yankina I. V. Functional activity of tissue eosinophils and bone metabolism in personal observations. Medical alphabet. 2025; (22): 48–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-48-54>



Исследование циркулирующих регуляторных Т-клеток при солидных раках

Т. Ю. Мушкарина, Е. Г. Кузьмина, В. А. Бирюков, Г. В. Афонин, Л. Ю. Гривцова

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют ключевую роль в поддержании периферической иммунной толерантности. Нарушение их функционирования связано с развитием аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний.

Целью исследования было изучить уровень циркулирующих Treg-клеток при солидных злокачественных новообразованиях (рак шейки матки, рак предстательной железы и рак легкого)

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии определен уровень Treg-клеток (CD 45⁺CD 4⁺CD 25⁺CD 127^{low}) в периферической крови пациентов с раком шейки матки (РШМ, n=10), раком предстательной железы (РПЖ, n=23) и раком легкого (РЛ, n=10). Контрольную группу составили 40 здоровых доноров. Для сравнения показателей групп использован U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Исследование показало повышенный уровень циркулирующих Treg-клеток у пациентов с РШМ, РПЖ и РЛ по сравнению с контрольной группой (p<0,05). При РШМ уровень Treg был повышен в 1,5 раза (относительное число) и в 2,5 раза (абсолютное число); при РПЖ – в 1,8 раза (как относительное, так и абсолютное), что возможно указывает на вовлеченность этих клеток в патогенез рака независимо от пола. Наиболее выраженное увеличение Treg-клеток наблюдалось при РЛ (в 2,7 и 3,2 раза по проценту и абсолютному количеству соответственно), что коррелирует с поздними стадиями заболевания.

Заключение. Полученные данные подтверждают универсальную роль Treg-клеток в развитии и прогрессировании солидных опухолей, что указывает на перспективность иммуномодулирующих подходов, направленных на регуляцию активности этих клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регуляторные Т-клетки (Treg), периферическая кровь, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак легкого.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Study of circulating regulatory T cells in solid cancers

T. Yu. Mushkarina, E. G. Kuzmina, V. A. Biryukov, G. V. Afonin, L. Yu. Grivtsova

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

SUMMARY

Regulatory T cells (Tregs) play a key role in maintaining peripheral immune tolerance. Disorders in their functioning are associated with the development of autoimmune, allergic and oncological diseases.

The aim of the study was to evaluate the involvement of circulating Treg cells in the development of solid malignancies.

Materials and methods. The level of Treg cells (CD 45⁺CD 4⁺CD 25⁺CD 127^{low}) in the peripheral blood of patients with cervical cancer (CC, n=10), prostate cancer (PC, n=23) and lung cancer (LC, n=10) was determined by flow cytometry. The control group consisted of 40 healthy donors. The Mann-Whitney U-test was used to compare the indicators of the groups.

Results. The study showed an increased level of circulating Treg cells in patients with CC, PC and LC compared with the control group (p<0.05). In CC Treg cells levels were increased 1.5-fold (relative number) and 2.5-fold (absolute number); in PC, they were increased 1.8-fold (both relative and absolute), which possibly indicates the involvement of these cells in the pathogenesis of cancer regardless of gender. The most pronounced increase in Treg cells was observed in LC (2.7 and 3.2 times in percentage and absolute number, respectively), which correlates with the late stages of the disease.

Conclusion. The data obtained confirm the universal role of Treg cells in the development and progression of solid tumors, which indicates the promise of immunomodulatory approaches aimed at regulating the activity of these cells.

KEY WORDS: regulatory T cells (Treg), peripheral blood, cervical cancer, prostate cancer, lung cancer.

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

Funding. The study was performed without external funding.

Введение

Регуляторные Т-клетки (Treg) – малочисленная особая субпопуляция Т-хелперов, играющая ключевую роль в поддержании гомеостаза иммунной системы [1]. Treg-клетки в организме выполняют основную функцию в поддержании иммунологической периферической толерантности к собственным тканям через супрессию аутореактивных лимфоцитов [2–3]. Нарушения иммунной толерантности являются фундаментальной причиной развития многих заболеваний человека. Дефицит или снижение функциональной активности Treg-клеток может способствовать развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний,

в то время как их избыточная активность может быть связана с онкологическими заболеваниями [4].

Treg-клетки супрессируют функционирование широкого спектра иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в реакции врожденного и адаптивного иммунитета, включая Th1-, Th2- и Th17-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, NK- и NKT-клетки, дендритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги и тучные клетки [5–6]. Механизмы их воздействия разнообразны и включают три основных типа: межклеточное взаимодействие через ингибиторные рецепторы, секрецию растворимых факторов и нарушение обмена веществ [7–8].

Опухоль использует множественные молекулярные механизмы иммуносупрессии Treg-клеток в своем микроокружении для подавления противоопухолевого иммунного ответа [9]. Активация и клональная экспансия Treg-клеток специфичных для опухоли стимулируются как локально в микроокружении, так и на системном уровне [10].

Цель нашего исследования заключалась в оценке участия циркулирующих Treg-клеток в развитии солидных злокачественных новообразований.

Материалы и методы

На базе МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России обследованы 43 первичных пациента с солидными злокачественными новообразованиями (рак шейки матки, РШМ; рак предстательной железы, РПЖ; рак легкого, РЛ). Онкологические диагнозы подтверждены данными анамнеза, клинических, морфологических и лабораторно-инструментальных методов обследования. В группу больных РШМ ($T_{1a-3b}N_{0-1}M_0$) вошли 10 женщин, средний возраст которых составил 47 ± 10 лет (диапазон: 30–58 лет). Группа пациентов с локализованным РПЖ ($T_{1-2a,c}N_0M_0$) состояла из 23 мужчин. Их возраст колебался от 54 до 75 лет (67 ± 6 лет). В группе из 10 пациентов с РЛ ($T_{1c-4}N_{1-3}M_{0-1}$) было 8 мужчин (80%) и 2 женщины (20%). Средний возраст пациентов равнялся 65 ± 8 лет (от 49 до 76 лет).

В качестве контроля использованы данные периферической крови 40 практически здоровых людей в возрасте от 22 до 57 лет (39 ± 10 лет). Группа контроля состояла из 22 женщин (55%) и 18 мужчин (45%).

Относительное содержание Treg-клеток ($CD45^+CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$) определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на 6-цветном приборе FACS Canto II (BD Biosciences, США) с использованием программного обеспечения FACSDiva Software 6.0 (BD Biosciences, США). Моноклональные антитела (BD Biosciences, США) применяли в следующей комбинации: CD127-FITC, CD4-PE, CD25-PE-Cy7, CD45-APC-H7. Абсолютное количество клеток подсчитано двухплатформенным методом на основании значений лимфоцитов,

полученных на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США).

Обработку полученных данных проводили при помощи программы «STATISTICA 8.0» (StatSoft). Статистическую значимость различий между показателями групп оценивали непараметрическим U-критерием Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

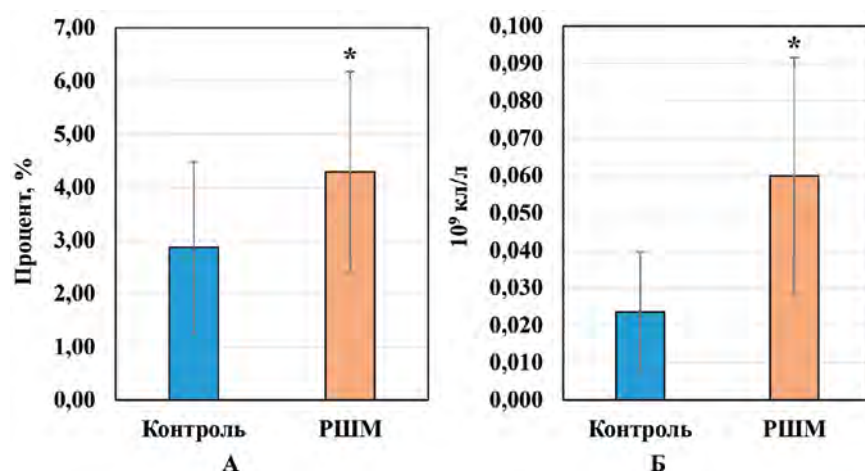
При исследовании уровня циркулирующих Treg-клеток в норме обнаружено, что их процентное количество составило $3,69 \pm 1,89\%$, абсолютное – $0,031 \pm 0,017 \cdot 10^9$ кл/л. Полученные нами данные соответствуют типичному диапазону референсных значений для здоровых взрослых (2–10%), описанному в литературе [11–12]. Однако следует отметить, что четкий референсный интервал для Treg-клеток не установлен. Это связано с тем, что на результаты анализа могут оказывать существенное влияние различные факторы. В частности, используемые методы анализа, такие как выбор моноклональных антител с разной аффинностью или различные стратегии гейтирования клеток при проточной цитометрии, могут приводить к разбросу получаемых значений. Кроме того, клинические характеристики обследуемых, включая возраст, пол и этническую принадлежность, также влияют на вариабельность результатов. Например, известно, что с возрастом происходит изменение иммунного профиля, в том числе количества и функциональной активности Treg-клеток [13].

Анализируя различия в контрольной группе в зависимости от пола, выявлено, что у мужчин, по сравнению с женщинами, статистически значимо повышены как относительное ($4,76 \pm 1,81\%$ против $2,87 \pm 1,61\%$), так и абсолютное ($0,040 \pm 0,016 \cdot 10^9$ кл/л против $0,024 \pm 0,016 \cdot 10^9$ кл/л) значения Treg-клеток ($p < 0,05$). Несмотря на ограниченное количество исследований связи гендерного признака с уровнем Treg-клеток, в имеющихся работах также подтверждается более высокий уровень этих клеток у мужчин независимо от возраста. Авторы предполагают, что более низкий уровень Treg-клеток у женщин

может объяснять их повышенную предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям [14–15].

В связи с выявленными различиями Treg-клеток у мужчин и женщин в контрольной группе, далее уровень Treg-клеток в группах больных РШМ и РПЖ сравнивали со значениями нормы, соответствующих им по полу.

У женщин с впервые выявленным РШМ наблюдалось значительное увеличение доли Treg-клеток в периферической крови относительно нормы ($4,29 \pm 1,89\%$ / $0,060 \pm 0,032 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,05$): процент был выше в 1,5 раза, абсолютное число в 2,5 раза (рис. 1). Повышенные уровни



* Статистически значимые отличия от нормы, $p < 0,05$.

Рисунок 1. Относительный (А) и абсолютный (Б) уровень Treg-клеток при РШМ

циркулирующих Treg-клеток при РШМ вероятно отражают активное участие этой клеточной популяции в системном формировании иммуносупрессивной среды, которая способствует развитию заболевания, ослабляя эффективность противоопухолевого иммунного ответа и обеспечивая ускользание опухоли от иммунного надзора.

У мужчин с диагнозом РПЖ также отмечено значительно более высокое исходное содержание Treg-клеток. По сравнению с контрольной группой, как процент ($8,81 \pm 2,46\%$), так и абсолютное количество ($0,072 \pm 0,027 \cdot 10^9$ кл/л) увеличены примерно в 1,8 раза ($p < 0,05$, рис. 2). Подобно наблюдениям в группе РШМ, эти результаты позволяют предположить, что Treg-клетки играют важную роль в патогенезе РПЖ. Возможно, полученные данные свидетельствуют об универсальной роли Treg-клеток в развитии РПЖ и РШМ.

При впервые выявленном РЛ уровень Treg-клеток в периферической крови значимо превышал референсные значения ($p < 0,05$, рис. 3). Относительный показатель превосходил норму в 2,7 раза ($9,88 \pm 3,19\%$), абсолютный показатель демонстрировал еще более выраженное увеличение – в 3,2 раза ($0,100 \pm 0,046 \cdot 10^9$ кл/л). Согласно нашим данным, при РЛ обнаружено наиболее выраженное повышение циркулирующих Treg-клеток по сравнению с группами РШМ и РПЖ. Следует отметить, что в группу РЛ входили пациенты преимущественно с поздними стадиями заболевания по сравнению с РШМ и РПЖ. При РЛ у всех пациентов выявлены регионарные метастазы, и у некоторых – опухоли стадии Т4. Напротив, при РПЖ метастазы отсутствовали, а размеры опухоли были ограничены стадиями Т1-Т2. В группе РШМ регионарные метастазы наблюдали не во всех случаях, и стадии опухоли варьировали от Т1 до Т3. Таким образом, изучаемый показатель проявляет связь с прогрессированием опухоли и усилением иммуносупрессии, причины которой нуждаются в более подробном изучении.

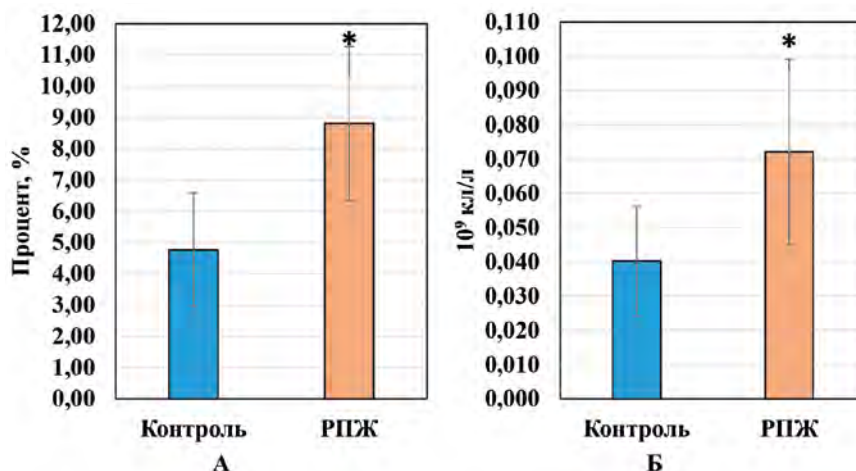
Заключение

Проведенное исследование демонстрирует значительное и устойчивое увеличение уровня Treg-клеток в периферической крови при изученных формах солидных опухолей (РШМ, РПЖ и РЛ). Наблюдение повышенного уровня данной популяции клеток при различных типах рака, независимо от гендерной принадлежности, подчеркивает потенциально универсальную роль этих клеток в развитии опухолевого процесса. Примечательно, что наиболее выраженное возрастание доли Treg-

клеток обнаружено при более распространенных стадиях заболевания, что подтверждает предположение о вкладе иммуносупрессии, опосредованной Treg-клетками, в процессы прогрессирования и метастазирования опухолей. В целом, полученные результаты указывают на значимость, перспективность и необходимость продолжения исследований иммунотерапевтических стратегий, направленных на модуляцию численности и активности Treg-клеток.

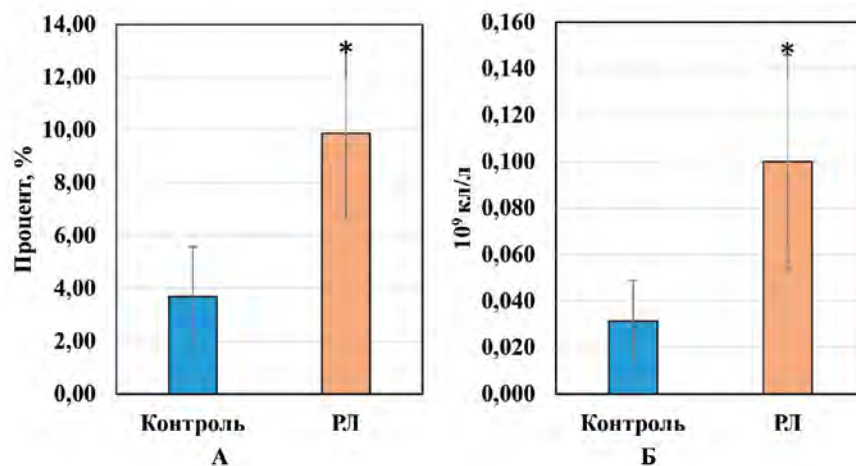
Список литературы/ References

1. Sakaguchi S, Mikami N, Wing J.B. et al. Regulatory T cells and human disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2020; 38: 541–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
2. Супрун Е. Н. Иммунологическая толерантность: от истории к практике / Е. Н. Супрун. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013; 3 (34): 29–36. Suprun E. N. Immunological tolerance: from history to practice / E. N. Suprun. *Allergy and immunology in pediatrics.* 2013; 3 (34): 29–36. (In Russ.).
3. Курганова Е. В., Тихонова М. А., Лебедева В. А. и др. Характеристика регуляторных T-клеток у больных раком яичников. *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 6 (30): 40–45. Kurganova E. V., Tikhonova M. A., Lebedeva V. A., et al. Characteristics of regulatory T cells in patients with ovarian cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2008; 6 (30): 40–45. (In Russ.).
4. Козлов В. А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 7–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17> Kozlov V. A. Immune paradigm and immunosuppressive dominant in the pathogenesis of major diseases of modern humans. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18 (1): 7–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>
5. Bayati F., Mohammadi M., Valadi M., et al. The Therapeutic Potential of Regulatory T Cells: Challenges and Opportunities. *Front Immunol.* 2021; 11: 585819. PMID: 33519807. doi: 10.3389/fimmu.2020.585819.



* Статистически значимые отличия от нормы, $p < 0,05$.

Рисунок 2. Относительный (А) и абсолютный (Б) уровень Treg-клеток при РПЖ



* Статистически значимые отличия от нормы, $p < 0,05$.

Рисунок 3. Относительный (А) и абсолютный (Б) уровень Treg-клеток при РЛ

6. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Стратегия иммунной эвазии патогенов: супрессия иммунного ответа путем активирования Т-регуляторных клеток. *Иммунология*. 2016; 37 (1): 35–46. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46
Gharib FY, Rizopoulou AP. Cpathogen immune evasion strategy: suppression of the immune response by activation of T regulatory cells. *Immunology*. 2016; 37 (1): 35–46. (In Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-35-46
7. Li Z., Li D., Tsun A. et al. FOXP3+ regulatory T cells and their functional regulation. *Cell Mol Immunol*. 2015; 12 (5): 558–65. PMID: PMC4579651. DOI: 10.1038/cmi.2015.10
8. Ferreira L.M.R., Muller Y.D., Bluestone J.A. et al. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019; 18 (10): 749–769. PMC7773144. DOI: 10.1038/s41573-019-0041-4
9. Wing J.B., Tanaka A., Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity*. 2019; 50 (2): 302–316. PMID: 30784578. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020
10. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci*. 2019; 110 (7): 2080–2089. PMID: 31102428. DOI: 10.1111/cas.14069
11. Саяпина М.С., Борунова А.А., Заботина Т.Н. и др. Анализ динамики субпопуляции Т-регуляторных клеток CD4+CD25+ при метастатическом почечно-клеточном раке. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 6 (2): 91–96. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-91-96
Sayapina M.S., Borunova A.A., Zabolotina T.N., et al. Analysis of the dynamics of the subpopulation of T-regulatory cells CD4+CD25+ in metastatic renal cell carcinoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 6 (2): 91–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-91-96
12. Darrasse-Jéze G., Marodon G., Salomon B.L. et al. Ontogeny of CD4+CD25+ regulatory/suppressor T cells in human fetuses. *Blood*. 2005; 105 (12): 4715–21. PMID: 15731180. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4051
13. Чуров А.В. Регуляторные Т-клетки и старение организма. *Успехи геронтологии*. 2013; 26 (4): 603–609. Churov A.V. Regulatory T-cells and aging of the organism. *Advances in Gerontology*. 2013; 26 (4): 603–609. (In Russ.).
14. Afshan G., Afzal N., Qureshi S. CD4+CD25(hi) regulatory T cells in healthy males and females mediate gender difference in the prevalence of autoimmune diseases. *Clin Lab*. 2012; 58 (5–6): 567–71. PMID: 22783590.
15. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (10): 626–38. PMID: 27546235. DOI: 10.1038/nri.2016.90

Вклад авторов. Мушкаркина Т.Ю. – выполнение и анализ данных проточно-цитометрических исследований, написание текста исследования; Кузьмина Е.Г. – разработка дизайна исследования, анализ данных, общее руководство работой; Гривцова А.Ю. – общее руководство работой, корректировка данных.

Authors' contribution. Mushkarina T. Yu. – implementation and analysis of flow cytometric studies data, writing the study text; Kuzmina E. G. – development of study design, data analysis, general supervision of the work; Grivtsova L. Yu. – general supervision of the work, data correction.

Статья поступила / Received 16.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 16.07.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Мушкаркина Татьяна Юрьевна, научный сотрудник отделения клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-1266-1792
Кузьмина Евгения Геннадьевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-0728-593X
Бирюков Виталий Александрович, к.м.н., заведующий отделением контактной радиотерапии. ORCID: 0000-0002-6750-521X
Афонин Григорий Владиславович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области. ORCID: 0000-0002-7128-2397
Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., заведующая отделением клинической иммунологии. ORCID: 0000-0001-9103-9688

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Автор для переписки: Мушкаркина Татьяна Юрьевна. E-mail: jeweltany@gmail.com

Для цитирования: Мушкаркина Т.Ю., Кузьмина Е.Г., Бирюков В.А., Афонин Г.В., Гривцова А.Ю. Исследование циркулирующих регуляторных Т-клеток при солидных раках. *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 55–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-55-58>

About authors

Mushkarina Tatyana Yu., researcher at Dept of Clinical Immunology. ORCID: 0000-0002-1266-1792
Kuzmina Evgenia G., PhD Bio Sci, senior researcher at Dept of Clinical Immunology. ORCID: 0000-0002-0728-593X
Biryukov Vitaly A., PhD Med, head of Dept of Contact Radiotherapy. ORCID: 0000-0002-6750-521X
Afonin Grigory V., PhD Med, head of Dept of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases. ORCID: 0000-0002-7128-2397
Grivtsova Lyudmila Yu., Dr Bio Sci, head of Dept of Clinical Immunology. ORCID: 0000-0001-9103-9688

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

Corresponding author: Mushkarina Tatyana Yu. E-mail: jeweltany@gmail.com

For citation: Mushkarina T. Yu., Kuzmina E. G., Biryukov V. A., Afonin G. V., Grivtsova L. Yu. Study of circulating regulatory T cells in solid cancers. *Medical alphabet*. 2025; (22): 55–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-55-58>



Достоверность использования метода иммунохроматографического анализа для определения агонистов бензодиазепиновых рецепторов в диагностике острых отравлений

А. А. Волкова^{1,2}, Р. А. Калёкин^{1,2}, А. М. Орлова¹, С. С. Барсегян¹

¹ ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В качестве представительного и скринингового исследования при судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе широко применяется иммунохроматографический метод (ИХА). Используемый метод имеет преимущества и недостатки. К недостаткам относятся как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Проведено исследование при обнаружении методом ИХА агонистов бензодиазепиновых рецепторов разной химической структуры, результаты которого имеют достоверные отрицательные результаты на залеплон и зопиклон. При исследовании на клобазам результат положительный на бензодиазепины, а на феназепам дает ложноотрицательный результат при обнаружении на группу бензодиазепинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунохроматографический метод, залеплон, зопиклон, клобазам, феназепам.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reliability of using the method of immunochromatographic analysis to determine benzodiazepine receptor agonists in the diagnosis of acute poisoning

A. A. Volkova^{1,2}, R. A. Kalekin^{1,2}, A. M. Orlova¹, S. S. Barseghyan¹

¹ Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

The immunochromatographic method (ICA) is widely used as a representative and screening study for forensic chemical and chemical-toxicological analysis. The method used has advantages and disadvantages. The disadvantages include both false positive and false negative results. A study was conducted on the detection of benzodiazepine receptor agonists of different chemical structures by the IHA method, the results of which have significant negative results on zaleplon and zopiclone. When tested for clobazam, the result is positive for benzodiazepines, and for phenazepam, it gives a false negative result when detected for a group of benzodiazepines.

KEYWORDS: immunochromatographic method, zaleplone, zopiclone, clobazam, phenazepam.

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

Введение

В современном мире использование психотропных лекарственных средств постоянно растет и выходит на уровень стандартных схем в применении при легких и средних формах психических нарушений или для поддержания психического здоровья пациента без клинической симптоматики. Это позволяет иметь регулярный доступ большой массы населения к данной группе препаратов, что обуславливает бесконтрольное применение их [1]. Отравления психотропными препаратами носит в настоящий момент значимый уровень и достигает в последние годы больших значений, в связи, с чем возросла потребность в лекарственном мониторинге психотропных и сильнодействующих лекарственных веществ и химико-токсикологических исследованиях при определении токсикантов [2, 3].

Для скринингового определения психотропных, наркотических и токсических веществ для установления факта приема в биологических жидкостях широко используется

иммунохроматографический метод (ИХА), оценивающий общее содержание представителей группы исследуемых соединений. Данные методы имеют отрицательное токсикологическое значение. Не обнаружение на этом этапе психотропных веществ исключает необходимость дальнейшего использования подтверждающих методов анализа. В таких случаях присутствует вероятность ложноотрицательных результатов, что ставит под сомнение употребление данных веществ даже при наличии клинической картины употребления их. Существует недостаток при использовании данного метода – низкая избирательность специфических антител, которая может привести к ложноположительному результату исследования [4, 5].

В зоне риска ложноположительных реакций при использовании метода ИХА находятся лекарственные средства группы агонистов бензодиазепиновых рецепторов, поскольку по химической структуре не все они являются

бензодиазепинами, а некоторые (залеплон и зопиклон) другой химической структуры, но схожим механизмом действия на рецепторы в организме [6]. Из производных бензодиазепинов активно используется в медицинской практике феназепам и клобазам

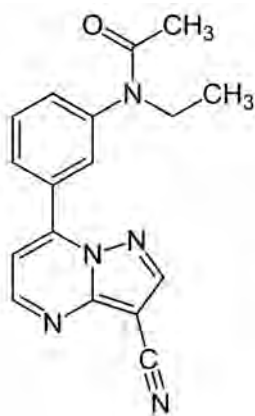


Рисунок 1. Структурная формула залеплона

Залеплон – снотворное средство, предназначенное для лечения тяжелых форм нарушения сна, так же встречается применение вне медицинских показаний или злоупотребление, которое избирательно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами 1 типа (омега-1). Химическое название – N-(3-(3-(цианопиразола [1,5-а] пиримидин-7-ил) фенил)-N-этилацетамид), является производным пирозолпиримидина [7, 8].

Зопиклон – снотворное средство, относится к группе агонистов бензодиазепиновых рецепторов так же, как залеплон. Химическое название – (RS)-6-(5-хлор-2-пиридил)-7[4(4-метилпиперазин-1-ил) карбонилокси]-5,6-дигидропиразин-5-он [9, 10].

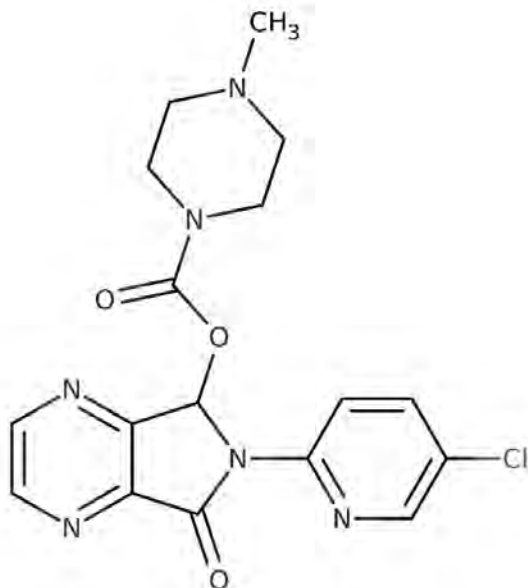


Рисунок 2. Структурная формула зопиклона

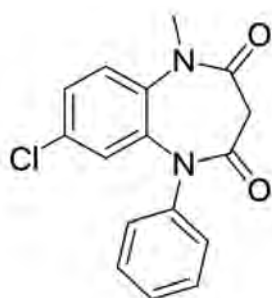


Рисунок 3. Структурная формула клобазам

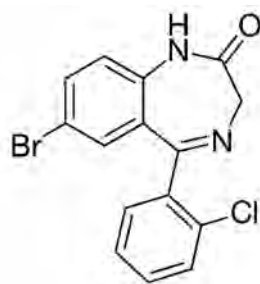


Рисунок 4. Структурная формула феназепама

Клобазам – транквилизатор (анксиолитическое средство), относится к группе бензодиазепинов. Химическое название – 7-Хлор-1-метил-5-фенил-1Н-1,5-бензодиазепин-2,4(3Н,5Н)-дион [11, 12].

Феназепам – транквилизатор, так же как клобазам относится к группе бензодиазепинов. Международное непатентованное название (МНН) – бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. Химическое название – 7-бром-5-(орто-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он [13, 14].

Цель исследования – предложить рекомендации по использованию метода иммунохроматографического анализа (ИХА) в условиях ложноположительных и ложноотрицательных реакций на наркотические препараты при анализе мочи.

Методы исследования

Действующее вещество залеплона, зопиклона, клобазам и феназепама выделяли из таблеток соответствующих лекарственных форм, очищали методом фильтрационной адсорбции от вспомогательных веществ, с последующим центрифугированием и повторной фильтрацией полученного раствора после довели в мерной колбе нативной мочой до концентрации 0,001 % (10 мкг/мл).

В исследовании методом иммунохроматографического анализа использовали экспресс-тест ИХА-10-МУЛЬТИТЕСТ-ФАКТОР (ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия) для выявления 10 групп наркотических и психотропных веществ, предназначенный для исследования *in vitro* при одноэтапном качественном одновременного выявления следующих соединений: морфина, марихуаны, кокаина, амфетамина, метамфетамина, метадона, барбитуратов, бензодиазепина, МДМА (уличное название – экстази) и ТАД (трициклических антидепрессантов) в моче человека.

В иммунохроматографическом анализе анализируемый образец мочи абсорбируется поглощающими участками хроматографических полосок и в случае наличия в нем исследуемого наркотического вещества (или его метаболитов), которое реагирует со специфическими моноклональными антителами, пропитанными полоской. При положительной реакции качественный результат проявляется в тестовой зоне планшета в виде линий розового цвета на уровне маркировок С (Control) и в случае появления второй линии розового цвета в зоне Т (Test), что указывает на отсутствие в исследуемом образце исследуемых наркотических веществ или их метаболитов, то есть является отрицательным результатом анализа. Также возможность отрицательного результата может быть в случае, когда же концентрация ниже предела обнаружения (чувствительности) на исследуемое вещество. Данные по пределам обнаружения представлены в *таблице 1*.

Анализируемые рабочие образцы растворов залеплона, зопиклона, клобазам и феназепама в моче и используемые наборы полосок ИХА-10-МУЛЬТИ-ФАКТОР предварительно в течение 5–20 минут перед проведением анализа доведены до комнатной температуры ($t=+18-25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Таблица 1

Чувствительность тест-системы методом ИХА

Тест-полоски для определения	Чувствительность, мкг/мл
опиатов	0,3
каннабиноидов (ТГК)	0,05
для кокаина	0,3
для амфетамина	1,0
для метамфетамина	0,5
для метадона	0,3
для барбитуратов	0,3
для бензодиазепина	0,3
для МДМА (экстази)	0,5
для катинонов	0,01
для «спайсов» (синтетических каннабимиметиков)	0,03
для ТАД (трициклических антидепрессантов)	1,0
для фентанила	0,01
для тропикамида	0,1

В чистую сухую емкость вносили анализируемый раствор исследуемого вещества объемом 1,5–2,0 мл.

Вскрытие индивидуальной упаковки планшета проводили непосредственно перед анализом, извлекали планшет и погружали строго вертикально концом со стрелками в раствор до уровня ограничительной линии на 20–30 секунд. После чего извлекали планшет из жидкости, клали его на ровную чистую сухую поверхность. Оценку результата через 5 минут визуально оценивали по появлению и отсутствию соответствующих полос в зоне реакции.

Результаты и их обсуждение

Результаты визуального контроля проведенного исследования представлены на *рисунке 5*.

Согласно данным представленным на *рисунке 5* феназепам показывает отрицательный тест на бензодиазепины, а клобазам показывает положительную реакцию на бензодиазепины, залеплон и зопиклон показывают отрицательную реакцию на все 10 групп тестируемых соединений. Результаты были апробированы в 6 повторностях на 3-х концентрациях – 1 мкг/мл, 10 мкг/мл, 100 мкг/мл. Феназепам дал отрицательный результат при проведении исследования, что возможно предположить согласно данным научно-практической литературы [15] – в настоящее время отсутствует достоверной информации о чувствительности и селективности метода при определении методом ИХА феназепама или высоким порогом предела обнаружения нативного феназепама. Это позволяет предположить, что при определении феназепама возможно получение ложноотрицательных результатов при определении на группу бензодиазепинов.

Проведена валидационная оценка разработанной методики со статистической обработкой полученных данных в соответствии с методическими рекомендациями по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. Методика прошла валидационную оценку по следующим обязательным параметрам: эффект переноса аналита, определение интерференционных эффектов и подавление/повышение ионизации. Параметры – чувствительность и специфичность не изучались, так как разработанная методика относится к пробоподготовке, а качественное определение проводится по представленной ранее методике [16].

Эффект переноса аналита оценивали для идентификации исследуемого вещества в 6-ти повторностях. Установление эффекта переноса аналита подтверждали путем 3-х кратного анализа пробы с высокой концентрацией аналита и холостого образца.

Определение интерференционных эффектов проводили в части других часто встречающихся аналитов.

В практике используются те соединения, которые могут быть совместны в приеме с исследуемыми веществами или которые могут показать схожие результаты. В нашем исследовании использовали соединения внутри группы агонистов бензодиазепиновых рецепторов ввиду схожей симптоматики при клинической оценке отравления. Оценку достигали путем анализа холостых образцов со стандартными добавками аналита (залеплона, зопиклона, клобазам и феназепам).

Результаты валидационной оценки разработанной методики по данным параметрам, представлены в *таблице 2*.

Из *таблицы 2* видно, что параметры валидационных характеристик соответствуют критериям приемлемости (стандартизация отбора проб, обеспечение условий для хранения проб, контроль результатов) исследования объектов при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования.

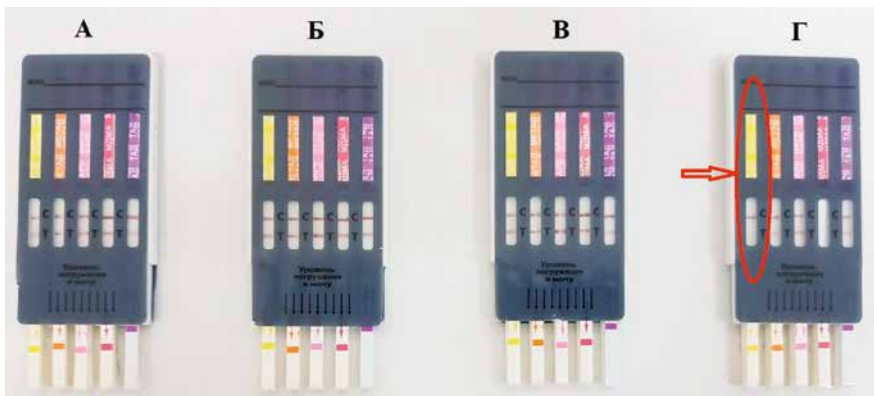


Рисунок 5. Результат иммунохроматографического анализа агонистов бензодиазепиновых рецепторов водных растворов с концентрацией 10 мкг/мл (А – зопиклон, Б – феназепам, В – залеплон, Г – клобазам)

Таблица 2

Результаты оценки валидационных характеристик методики ИХА при исследовании образцов залеплона, зопиклона, клобазам и феназепама

Параметр	Результат
Оценка переноса аналита	«Переноса» аналита для 10 мкг/мл не наблюдается
Определение интерференционных эффектов	Отсутствие интерференционных эффектов среди агонистов бензодиазепиновых рецепторов (залеплон, зопиклон, клобазам, феназепам) и их метаболитов

Выводы

Используемый метод ИХА в качестве предварительного скринингового метода при обнаружении агонистов бензодиазепиновых рецепторов разной химической структуры дает достоверные отрицательные результаты на залеплон и зопиклон. При исследовании на клобазам результат положительный на бензодиазепины, а на феназепам дает ложноотрицательный результат при обнаружении на группу бензодиазепинов.

Список литературы / References

1. Калекин, Р. А. Токсикологическая характеристика нейролептиков – замещенных бензамидов / Р. А. Калекин, Е. М. Саломатин, В. А. Калекина. Судебно-медицинская экспертиза. 2007; 50 (6): 31–35. EDN IIRSF.
2. Калекин, Р. А. Перспективы разработки судебно-химического и химико-токсикологического анализа нейролептиков замещенных бензамидов / Р. А. Калекин, Е. М. Саломатин, В. А. Калекина. Современные проблемы медико-криминалистических, судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз исследований. Сборник материалов Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Ю. М. Кубицкого, Москва, 31 октября – 01 ноября 2007 года / Редактор: В. А. Клевно. Москва: Российский центр судебно-медицинской экспертизы, 2007. С. 212–218. EDN XWHAXJ.
3. Калекин, Р. А. Токсикологическая характеристика нейролептиков – замещенных бензамидов / Р. А. Калекин, Е. М. Саломатин, В. А. Калекина. Судебно-медицинская экспертиза. 2007; 50 (6): 31–35. EDN IIRSF.
4. Особенности и перспективы исследования птомаинов для целей судебно-химического анализа / Е. М. Саломатин, Д. Калекин, К. Орлова, М. И. Валуева. Судебно-медицинская экспертиза. 2015; 58 (6): 49–52. EDN VIISWH.
5. Скорнякова, А. Б. Идентификация галоперидола и тиоприда в моче методом тонкослойной хроматографии / А. Б. Скорнякова, Р. А. Калекин, Д. С. Лазарян. Судебно-медицинская экспертиза. 2006; 49 (2): 37–39. EDN HUZGPV.
6. Калекин, Р. А. Анализ тиоприда в трупном материале / Р. А. Калекин, Д. С. Лазарян, М. Г. Цыбулина. Судебно-медицинская экспертиза. 2007; 50 (1): 24–26. EDN HYJBF.
7. Определение залеплона и клобазам методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии с высоким разрешением с использованием технологии Orbitrap / Р. А. Калекин, Н. Е. Москалева, А. А. Волкова [и др.]. Судебно-медицинская экспертиза. 2022; 65 (2): 24–28. DOI 10.17116/sudmed20226502124. EDN VZDNPF.
8. Химико-токсикологическое исследование залеплона и его метаболитов в биологическом объекте мочи / А. А. Волкова, Р. А. Калекин, А. М. Орлова [и др.]. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022; 25 (4): 15–22. DOI 10.29296/25877313-2022-04-03. EDN LBQUKI.

- Chemical and toxicological study of zaleplon and its metabolites in a biological object – urine / A. A. Volkova, R. A. Kalekin, A. M. Orlova [et al.]. *Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022; 25 (4): 15–22. [In Russ.]. DOI 10.29296/25877313-2022-04-03. EDN LBQUKI.
9. Определение метаболитов зопиклона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии высокого разрешения с технологией орбитальной ловушки / А. А. Волкова, Р. А. Калекин, А. М. Орлова [и др.]. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85 (11): 32–36. DOI 10.30906/0869-2092-2022-85-11-32-36. EDN IHNJNV.
 10. Волкова, А. А. Токсикокинетика зопиклона / А. А. Волкова, Р. А. Калекин, А. М. Орлова. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2025; 8 (1): 46–52. EDN MRPHKU.
 11. Обнаружение клобазам в моче методом тонкослойной хроматографии / А. М. Орлова, Р. А. Калекин, А. А. Волкова [и др.]. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021; (3): 106–113. EDN BRXSAU.
 12. Анализ возможности проведения судебно-химического исследования при отравлении клобазамом / А. А. Волкова, А. М. Орлова, Р. А. Калекин, С. П. Невмязова. Судебно-медицинская экспертиза. 2022; 65 (1): 35–40. DOI 10.17116/sudmed20226501135. EDN OSOSWL.
 13. Обнаружение бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (феназепама) и его метаболита в биологическом объекте при сверхнизких концентрациях / А. А. Волкова, Р. А. Калекин, Н. Е. Москалева [и др.]. Медицина экстремальных ситуаций. 2022; 24 (1): 56–61. DOI 10.47183/mes.2022.007. EDN IUBAXY.
 14. Новый способ пробоподготовки крови для определения наличия феназепама / А. А. Волкова, Р. А. Калекин, А. М. Орлова [и др.]. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2025; 88 (4): 35–38. DOI 10.30906/0869-2092-2025-88-4-35-38. EDN ZZATAT.
 15. Белова М. В., Клыев Е. А., Мельников Е. С., Елисеева Д. М. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений феназепамом. Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7 (4): 319–324. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-319-324.
 16. Методические рекомендации по валидации аналитических методов, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала: Методические рекомендации утверждены и рекомендованы к изданию Ученым советом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации (19 июня 2014 г.) / С. С. Барсегян, Е. М. Саломатин, Т. В. Плетенева [и др.]. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014. 73 с. EDN XXOAFJ.

Статья поступила / Received 18.08.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Волкова Алла Андреевна, к. фарм. н., ведущий научный сотрудник^{1,2}.
E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-9882-2330
Калёкин Роман Анатольевич, д. фарм. н., главный научный сотрудник^{1,2}.
E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-4989-3511
Орлова Алевтина Михайловна, к. фарм. н., ведущий научный сотрудник¹.
E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-5419-1418
Барсегян Самвел Сергеевич, к. фарм. н., заведующий отделом судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы¹. E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0001-6234-4253

¹ ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Алевтина Михайловна. E-mail: himija@rc-sme.ru

About authors

Volkova Alla A., PhD Pharm, leading researcher^{1,2}. E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-9882-2330
Kalekin Roman A., Dr Pharm Sci (habil.), chief researcher^{1,2}. E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-4989-3511
Orlova Alevtina M., PhD Pharm, leading researcher¹. E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0002-5419-1418
Barseghyan Samvel S., PhD Pharm, head of Dept of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Examination¹. E-mail: himija@rc-sme.ru. ORCID: 0000-0001-6234-4253

¹ Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Alevtina M. E-mail: himija@rc-sme.ru

For citation: Volkova A. A., Kalekin R. A., Orlova A. M., Barseghyan S. S. Reliability of using the method of immunochromatographic analysis to determine benzodiazepine receptor agonists in the diagnosis of acute poisoning. *Medical alphabet*. 2025; (22): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-59-62>



Влияние врачебного опыта на развитие машинного обучения при автоматизации общего исследования кала с использованием обработки изображений

Н. Ю. Черныш¹, В. С. Берестовская¹, А. Н. Тишко^{1,2}, А. А. Руднева³, Т. В. Вавилова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А. М. Никифорова МЧС России», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

РЕЗЮМЕ

Создание интеллектуальных программ анализа изображений кала на основе машинного обучения связано с качеством разметки изображений экспертами. В пилотном исследовании выявлена крайне низкая степень меж- и внутриэкспертной согласованности распознавания морфологических объектов по F1-score. Определены три типа расхождений: в количестве, наличии и категории объектов. Предложено использование консенсусного подхода, который позволит нивелировать субъективность и повысить надежность алгоритмов для автоматизации копрограммы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: общий анализ кала, машинное обучение; разметка данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The impact of physician experience on the development of machine learning in automation of general fecal examination using image processing

N. Yu. Chernysh¹, V. S. Berestovskaya¹, A. N. Tishko^{1,2}, A. A. Rudneva³, T. V. Vavilova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Ministry of Emergency Situations of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

SUMMARY

The creation of intelligent fecal image analysis software based on machine-learning is dependent on the quality of image annotation by experts. A pilot study revealed an extremely low degree of inter- and intra-expert agreement in recognizing morphological objects, as measured by the F1-score. Three types of discrepancies were identified: in quantity, presence, and category of objects. It is proposed to use a consensus-based approach to mitigate subjectivity and enhance the reliability of algorithms for automation of general fecal examination.

KEY WORDS: general fecal analysis, machine learning; data annotation.

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

Введение

Общий анализ кала (копрограмма) представляет собой доступный способ для диагностики и мониторинга многих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Неинвазивный и менее затратный, чем колоноскопия, копрограмма является отправной точкой диагностического поиска при острых и хронических заболеваниях ЖКТ различной природы, помогает выявить возбудителей инфекционной и паразитарной природы, оценить состояние микробиома кишечника. Несмотря на то, что многие лабораторные процессы автоматизированы, исследование кала до недавнего времени оставалось исключением. Существующий метод для общего анализа кала требует технологических усовершенствований на преаналитическом (сбор/обработка) и аналитическом (исследование) этапах.

Последние годы автоматизированные системы с фотофиксацией препаратов активно выходят на рынок лабораторного оборудования [1]. Цифровая микроскопия

является практичной альтернативой для визуальной оценки препарата под микроскопом и может обеспечить повышение эффективности работы химико-микроскопического подразделения медицинских лабораторий. Традиционный препарат для проведения копрограммы невозможно сохранить, пересмотреть позже, интегрировать изображение в электронную медицинскую карту и образовательные модули. Внедрение автоматизированной цифровой микроскопии создает условия для совершенствования традиционного способа исследования кала за счет унификации процедуры подготовки препарата, качеству и количеству полей зрения, стандартизации требований к качеству изображений.

Ключевым фактором для стандартизации результатов цифровой микроскопии является программное обеспечение, разработанное с использованием технологии машинного обучения (МО), как важного инструмента программ искусственного интеллекта [2].

Цель

В пилотном исследовании оценить согласованность результатов и выявить ключевые параметры разногласий при оценке цифровых фотографий препаратов кала врачами клинической лабораторной диагностики.

Материалы и методы

Материалы. Для проведения исследования была сформирована база изображений из 70 снимков, выполненных на автоматической многофункциональной станции для анализа кала SCIENDOХ 2000R. В базу включены изображения, с которыми исследователи знакомились в процессе обучения работе на SCIENDOХ 2000R, и снимки, которые исследователи видели впервые. Все снимки содержали объекты, которые требуют идентификации и классификации в рамках микроскопии кала при проведении копрограммы. Снимки были представлены в оригинальном формате без добавления шумов и поворота изображений. В качестве инструмента разметки поля зрения и программы для оценки результатов использовались собственные инструменты и программы на основе решений с открытым исходным кодом компании ООО «АврораАИ», являющейся резидентом Фонда Сколково, Российская Федерация; расчеты проводились с использованием языка программирования Python.

Методы. Всего в пилотном исследовании приняли участие 10 врачей клинической лабораторной диагностики. Для промежуточного аудита, результаты которого представлены в данной работе, сравнивали результаты 4 врачей клинической лабораторной диагностики с опытом проведения микроскопических исследований кала более

Таблица 1

Результаты среднего значения F1 по результатам распознавания объектов из базы изображений, выполненных разными экспертами

Объект	F1
Неперевариваемая клетчатка	0,21
Перевариваемая клетчатка	0,20
Яйцо аскариды человека неоплодотворённое	0,16
Переваренные мышечные волокна	0,16
Непереваренные мышечные волокна	0,14
Кристаллы холестерина	0,09
Капли жира	0,06
Слабопереваренные мышечные волокна	0,02
Глыбки жира	0,01
Оксалаты кальция	0,00
Мыла	0,00
Кристаллы билирубина	0,00
Слизь	0,00
Жирные кислоты	0,00
Зерна крахмала	0,00
Клетки цилиндрического эпителия	0,00
Неидентифицированные гельминты	0,00
Трипельфосфаты	0,00
Дрожжевые клетки	0,00

10 лет у каждого (далее – эксперты). Экспертам было предложено независимо друг от друга провести разметку, т. е. классифицировать параметры, идентифицируемые в рамках общего анализа кала, на снимках, включенных в базу изображений.

Обработка данных. Одна из метрик, используемых в машинном обучении: F1 – score (далее – F1), позволяет одновременно оценивать возможность разрабатываемой модели обеспечить баланс между обнаружением правильно размеченных объектов и предотвращением ошибочной идентификации [3]. Для количественной оценки согласованности результатов разметки рассчитывали F1 (рис. 1), исходя из того, что в данной работе в качестве назначенного эталона (правильно размеченные объекты) при попарном сравнении использовались результаты одного из экспертов. Вначале проводили расчёт F1 по результатам идентификации каждого морфологического объекта, полученного при разметке изображения, при сравнении данных пары экспертов. Далее результаты, полученные в парах, усредняли.

$$F1 = \frac{2 TP}{2TP + FP + FN}, \text{ где}$$

TP (True Positive) – количество правильно размеченных объектов;
FP (False Positive) – количество ложных правильно размеченных объектов;
FN (False Negative) – количество неразмеченных или неправильно размеченных объектов.

Рисунок 1. Формула для расчёта показателя F1

Результаты

В таблице 1 представлены средние значения F1 по результатам разметки изображений в базе данных четырьмя экспертами, всего 6 сравнений.

Значения F1 могут находиться в диапазоне от 0 до 1, где: 0 – наихудший возможный результат, т. е. отсутствие согласованности в результатах идентификации, 1 – наилучший возможный результат, т. е. полное совпадение результатов идентификации, при целевом значении для согласованности результатов – 0,90–0,95.

Данные, приведенные в таблице 1 демонстрируют крайне низкую степень согласования результатов разметки, проведенной четырьмя независимыми специалистами. В данном случае значение F1 равное 0,00 означает, что при разметке снимков среди всех экспертов по данной морфологической категории ни одного согласования не зафиксировано. Наиболее высокий уровень согласования наблюдался для неперевариваемой клетчатки и перевариваемой клетчатки, F1 = 0,21 и 0,20, соответственно. Самыми проблемными для распознавания, т. е. полное отсутствие согласованности при оценке морфологических параметров в кале, оказались 10 объектов.

Оценка снимков из базы изображений позволила выявить три основных типа несогласованности при разметке объектов на изображении, определяющих высокий уровень разброса результатов:

Тун 1. При разметке снимка эксперт не обозначил то же количество объектов определенной морфологической категории, который отметил другой эксперт при попарном сравнении данных;

Тун 2. При разметке снимка эксперт не обозначил объект определенной морфологической категории, который отметил другой эксперт при попарном сравнении данных;

Тип 3. При разметке снимка эксперт обозначил объект, как относящийся к определенной морфологической категории, в то время как другой эксперт при попарном сравнении данных отнес этот объект к другой морфологической категории.

На рисунке 2 приведена разметка одного изображения четырьмя экспертами с выявленными несоответствиями. В частности, для эксперта 3 выявлены следующие типы несоответствий:

Тун 1 (расхождение в числе выявленных объектов). Эксперт 3 идентифицировал 7 объектов «Переваренные мышечные волокна», при этом эксперт 1 не обнаружил ни одного объекта, эксперт 2 – разметил 3, а эксперт 4 выделил более 30 объектов соответствующей категории.

Тип 2 (расхождение в числе категорий выявленных объектов). Эксперт 3 идентифицировал на снимке объекты «Оксалаты кальция», «Переваримая клетчатка», «Мыла», которые отсутствуют при разметке изображения другими экспертами.

Тун 3 (расхождение в идентификации категории одного и того же объекта при разметке разными экспертами). Эксперт 3 и эксперт 4 разметили крупные объекты как «Непереваренные мышечные волокна», а эксперт 4 идентифицировал эти же объекты только как «Переваренные мышечные волокна».

Дизайн исследования предусматривал возможность оценки изображений, используемых при обучении работе на системе SCIENDO X 2000R без информирования об этом обстоятельстве экспертов, так как эти снимки не имели отдельной маркировки. Таким образом, появилась возможность сравнить разметку изображения одним и тем же экспертом в разные периоды времени, в ситуации, когда эксперт не знал, что проводит повторную разметку изображения. Условия эксперимента выявили те же три типа несоответствия, что и при разметке оригинальных изображений (рис. 3).

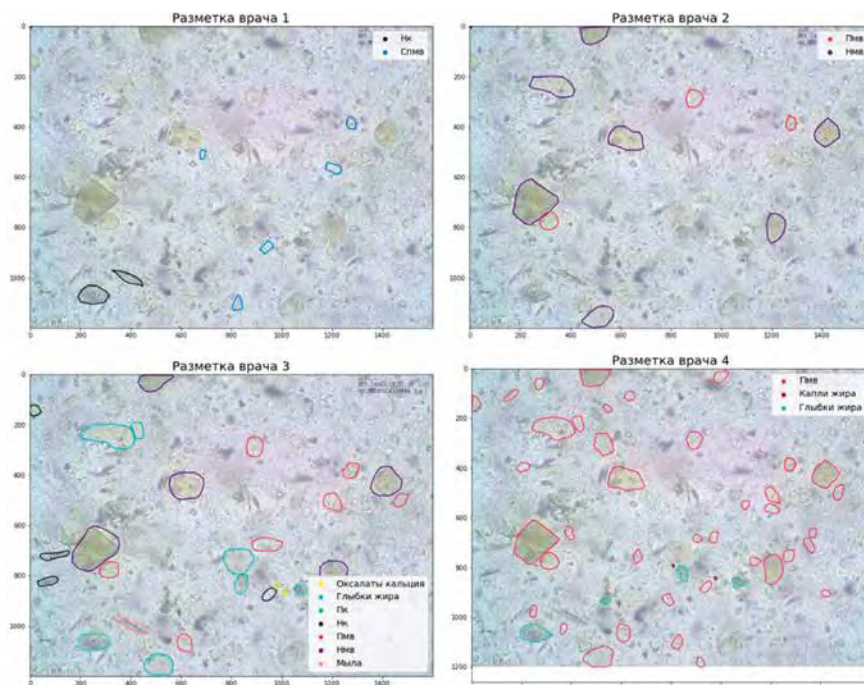


Рисунок 2. Результаты разметки одного изображения 4 экспертами

Таблица 2

Результаты среднего значения F1 по результатам распознавания объектов при попарном сравнении результатов одного эксперта

Эксперт 1		Эксперт 2	
Объект	F1	Объект	F1
Неперевариваемая клетчатка	0.34	Неперевариваемая клетчатка	0.11
Капли жира	0.00	Капли жира	0.86
Переваренные мышечные волокна	0.33	Переваренные мышечные волокна	0.21
Перевариваемая клетчатка	0.00	Перевариваемая клетчатка	0.75
Непереваренные мышечные волокна	0.00	Непереваренные мышечные волокна	0.31
Жирные кислоты	0.00	Зерна крахмала	0.15
Слабопереваренные мышечные волокна	0.00	Слабопереваренные мышечные волокна	0.00

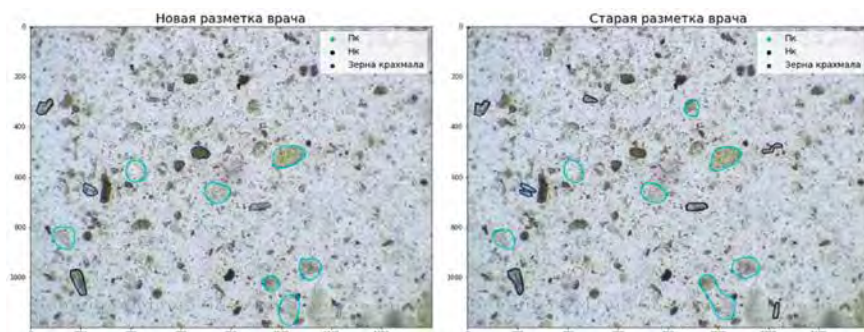


Рисунок 3А. Результат разметки одного эксперта

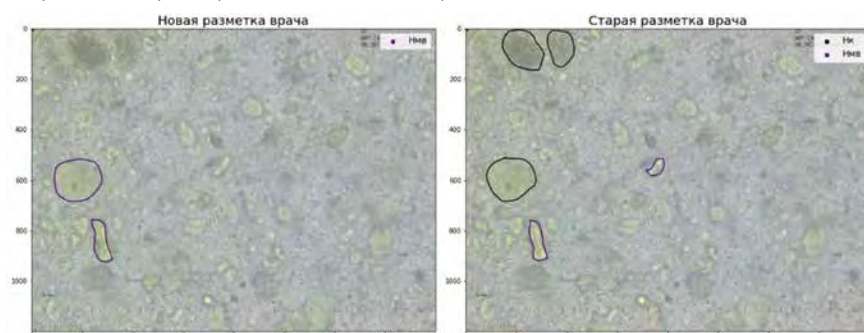


Рисунок 3В. Результат разметки одного эксперта

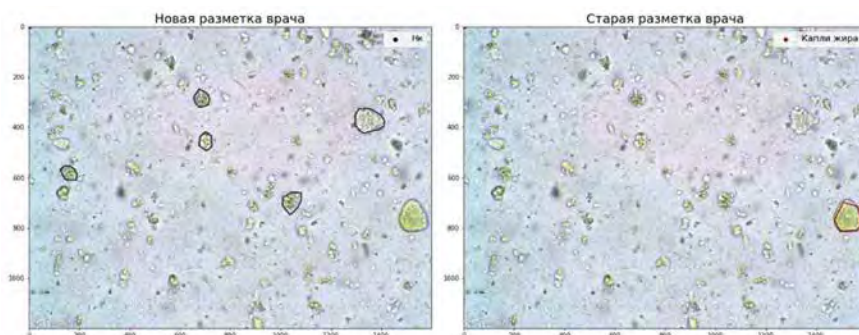


Рисунок 3С. Результат разметки одного эксперта

В таблице 2 приведены значения F1 при попарном сравнении результатов разметки одного изображения, выполненной в разное время экспертами 1 и 2. Для количественной оценки согласованности результатов разметки также рассчитывали F1 (рис. 1), исходя из того, что в качестве назначенного эталона (правильно размеченные объекты) при попарном сравнении использовались результаты первичной разметки, выполненной экспертом. Далее результаты, полученные при двух разметках одного слайда, усредняли. При анализе данных в таблице можно отметить, что для приведенных примеров, воспроизводимость при разметке определялась не морфологическим параметром, а индивидуальным опытом эксперта.

В данном случае значение F1 равное 0.00 означает, что при повторной разметке изображений, эксперт данный объект не выделил, хотя при первичной разметке объект присутствовал.

При последовательной разметке изображений одним экспертом также отмечены три типа несогласованности, представленные на рисунке 3, части А-С.

Несогласованность *типа 1* (расхождение в числе выявленных объектов). Объекты «Перевариваемая клетчатка» выделены на обоих изображениях, но их абсолютное число различается.

Несогласованность *типа 2* (расхождение в числе категорий размеченных объектов). При первичной разметке эксперт разметил объекты «Неперевариваемая клетчатка» и «Неперевариваемые мышечные волокна», при повторной оценке снимка выделены только «Неперевариваемые мышечные волокна».

Несогласованность *типа 3* (расхождение в идентификации одного и того же объекта). При первичной разметке эксперт идентифицировал на изображении объект «Капли жира», при повторной этот же объект был размечен как «Неперевариваемая клетчатка».

Заключение

Модели машинного обучения – движущая сила искусственного интеллекта. Они точны настолько, насколько точны данные, на которых они обучаются [4]. При обучении с участием МО функционал системы опирается на метки, размечаемые при обработке базы данных экспертами, которые модель искусственного интеллекта пытается предсказать. Эффективная обработка больших данных и сбор меток в нужном масштабе сопряжены

со множеством сложностей. Одним из ключевых вопросов, отмечаемых при оценке медицинских изображений, являются ошибки в разметке. Неточные или непоследовательные метки приводят к созданию моделей, которые плохо работают в реальной практике. Эта проблема усугубляется при решении задач, базирующихся на субъективных суждениях, таких как диагностика изображений кала, где даже эксперты могут существенно расходиться

во мнениях. Таким образом, выявление согласований и ошибок, а также приемлемых критериев при разметке объектов, необходимы для оценки эффективности выбранного метода, квалификации сотрудников и формирования экспертной группы [5]. Наше исследование по оценке согласованности результатов распознавания экспертами объектов на изображениях для копрограммы продемонстрировало высокую долю разногласий. Этот вывод не позволяет рекомендовать описанный подход для машинного обучения при анализе изображений препаратов кала.

Международное руководство по надежному и применимому искусственному интеллекту в здравоохранении указывает возможность использования консенсусного подхода при машинном обучении [6]. Маркировка изображений на основе консенсуса использует коллективные суждения экспертов для окончательной разметки. Этот подход основан на теории «мудрости толпы», использующий гипотезу, что совокупные ответы группы точнее ответов отдельных её членов за счет статистической компенсации индивидуальных ошибок и предвзятостей. Усредняя субъективные предубеждения и ошибки, консенсусная разметка может значительно повысить согласованность.

Аргументами в пользу использования в медицине маркировки на основе консенсуса выступают повышенная точность (снижение индивидуальных предубеждений), устойчивость к неоднозначности (отражение сбалансированного мнения), повышенная мотивация и производительность экспертов (состязательная нацеленность), а также гибкость и масштабируемость (вариация изображений в базе данных, задач, числа и уровня экспертов) [5]. Следующим шагом в разработке интеллектуальной программы анализа изображений кала для автоматической многофункциональной станции для анализа кала SCIENDOХ 2000R будет реализация консенсусного подхода.

В последние годы наблюдается рост внедрений автоматизированных систем для диагностических исследований, требующих осмысления больших объемов данных. Машинное обучение – не волшебство, а серьезная работа в междисциплинарном пространстве, объединяющем различные методы и приемы для выявления закономерностей и принятия решений на основе баз данных.

Список литературы/ References

1. Евгина С. А., Гусев А. В., Шаманский М. Б., Годков М. А. Искусственный интеллект на пороге лаборатории. *Лабораторная служба*. 2022; 11 (2): 18–26. <https://doi.org/10.17116/labs20221102118>
Evkina SA, Gusev AV, Shamanskiy MB, Godkov MA. Artificial intelligence on the doorstep of the laboratory. *Laboratory Service*. 2022; 11 (2): 18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/labs20221102118>
2. Nkamgang O. T., Tchiotsop D., Fotsin H. B., Talla P. K., Dorr V. L., Wolf D. Automating the clinical stools exam using image processing integrated in an expert system. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2019; 15: 100165. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.100165>
3. Takahashi K., Yamamoto K., Kuchiba A., Shintani A., Koyama T. Hypothesis testing procedure for binary and multi-class F1-scores in the paired design. *Stat Med*. 2023; 42 (23): 4177–4192. doi: 10.1002/sim.9853
4. Никитин Е. Д. Моделирование индивидуального стиля разметки врача-рентгенолога для улучшения точности нейронных сетей // *Digital Diagnostics*. 2023; 4 (1S): 99–101.
Nikitin ED. Learning radiologists' annotation styles with multi-annotator labeling for improved neural network performance. *Digital Diagnostics*. 2023; 4 (1S): 99–101. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD430358>
5. Alonso O. Challenges with Label Quality for Supervised Learning. *Journal of Data and Information Quality (JDIQ)*. 2015; 6 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1145/2724721>.
6. Lekadir K., et al., FUTURE-AI Consortium FUTURE-AI: international consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare. 2025. *BMJ*; 5:388: e081554. DOI: 10.1136/bmj-2024-081554.

Статья поступила / Received 01.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 04.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Черныш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой¹. E-mail: nycher@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3800-2680

Берестовская Виктория Станиславовна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой¹. E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Тишко Анна Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой¹, врач клинической лабораторной диагностики². E-mail: labtishan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-6625-597X

Руднева Анастасия Алексеевна, заведующая циклом «Лабораторная диагностика» Медицинского колледжа высшей школы медицины ОНК «Института медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»³. E-mail: tank2605@mail.ru. ORCID: 0009-0008-6901-8192

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой¹. E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8537-3639

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А. М. Никифорова МЧС России», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

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

Для цитирования: Черныш Н.Ю., Берестовская В.С., Тишко А.Н., Руднева А.А., Вавилова Т.В. Влияние врачебного опыта на развитие машинного обучения при автоматизации общего исследования кала с использованием обработки изображений. *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-65-69>

About authors

Chernysh Nataliia. Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Laboratory Medicine with Clinic¹. E-mail: nycher@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3800-2680

Berestovskaya Victoria S., PhD Med, associate professor at Dept of Laboratory Medicine with Clinic¹. E-mail: viksta@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5916-8076

Tishko Anna N., PhD Med, Assistant at Dept of Laboratory Medicine with Clinic¹, clinical laboratory diagnostics physician² E-mail: labtishan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-6625-597X

Rudneva Anastasia A., head of Laboratory Diagnostics Cycle³. E-mail: tank2605@mail.ru. ORCID: 0009-0008-6901-8192

Vavilova Tatyana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Laboratory Medicine with a Clinic¹. E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8537-3639

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Ministry of Emergency Situations of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Institute of Medicine and Life Sciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

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

For citation: Chernysh N. Yu., Berestovskaya V. S., Tishko A. N., Rudneva A. A., Vavilova T. V. The impact of physician experience on the development of machine learning in automation of general fecal examination using image processing. *Medical alphabet*. 2025; (22): 65–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-65-69>



Методические аспекты информативности некоммутабельных лабораторных исследований биологических аналитов при судебно-биологической экспертизе

В. Л. Сидоров^{1,2}, О. Д. Ягмуров¹, К. Т. Момыналиев², И. В. Бируля³

¹ СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты методических решений для объективизации критериев достоверности лабораторных исследований биологических материалов, выделенных из «вещественных доказательств» при судебно-биологической экспертизе, т. е. не коммутабельных для традиционных лабораторных технологий. Исследование выполнено на примере динамики содержания общего простатического специфического антигена спермы волонтеров в лабораторной модели, где в качестве тканевой основы «вещественных доказательств» использована марля, а концентрация ПСА определялась методом ИФА. Критерии достоверности результатов лабораторных исследований базируются на принципах внутрилабораторного контроля качества.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПСА_{общ.}, ИФА, стабильность, вещественные доказательства, контроль качества.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Methodological aspects of the informativeness of non-commutable laboratory studies of biological analytes in the course of forensic biological examination

V. L. Sidorov^{1,2}, O. D. Yagmurov¹, K. T. Momynaliev², I. V. Birulya³

¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Bureau of Forensic Medical Examination, St. Petersburg, Russia

² All-Russian Scientific Research and Testing Institute of Medical Technology of the Federal Service for Healthcare Supervision, Moscow, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents the results of methodological decisions for objectifying criteria for the reliability of laboratory studies of biological materials isolated from "material evidence" during forensic biological examination, i.e. not commutable for traditional laboratory technologies. The study was performed using the example of the dynamics of the content of total prostate-specific antigen in volunteers' sperm in a laboratory model, where gauze was used as the tissue basis of "material evidence", and the concentration of total PSA was determined by ELISA. The criteria for the reliability of laboratory test results are based on the principles of in-laboratory quality control.

KEYWORDS: total PSA, ELISA, stability, material evidence.

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

Введение

При совершении преступлений сексуального характера против личности самым информативным видом исследования является установление наличия спермы на вещественных доказательствах. Для установления наличия спермы используют ориентировочные (предварительные) и доказательные (подтверждающие) технологии [1,2,3].

В практике судебно-биологической экспертизы, наряду с спектральными [4,5,6] и молекулярно-генетическими [7,8,9] технологиями для поиска спермы в следах на вещественных доказательствах, сохраняют свою актуальность

предусмотренные нормативными протоколами и стандартами иммунологические методы, основанные на обнаружении простатического специфического антигена, в частности, методом иммуноферментного анализа [10] и иммунохроматографическими методиками [11,12,13].

Простатический специфический антиген человека является белком, который продуцирует только человеческая простата. Это обстоятельство позволяет использовать его для обнаружения спермы и, одновременно, установления ее видовой принадлежности [14]. Указанный антиген присутствует в семенной жидкости даже в случаях полной

азооспермии, что позволяет доказательно устанавливать наличие спермы на вещественных доказательствах в тех случаях, когда морфологическими методами этот факт установить невозможно.

Целью наших исследований было адаптировать традиционные принципы контроля качества в лабораторной медицине к исследованиям некоммутабельных биологических материалов, рассматриваемых как «вещественные доказательства» при судебно-биологической экспертизе.

Методология

Исследование выполнено на примере динамики содержания простатического специфического антигена спермы пяти волонтеров на протяжении трех суток в лабораторной модели с применением марли как имитатора бытовой ткани. Исследовано пятнадцать проб экстрактов биоматериала с исходно смоделированными тремя уровнями концентраций ПСА в течение трех суток, при хранении их в бытовом холодильнике (+4–5 °C).

Дизайн исследования: цельную сперму пяти волонтеров с «высокой» концентрацией ПСА, а также сперму, разведенную в дистиллированной воде в пропорции 1+1, принятую как «средняя» концентрация ПСА, и разведенную в пропорции 1+19 («низкая» концентрация ПСА), помещали на стерильную марлю (0,5 см x 0,5 см) в объеме 1 мкл, после чего высушивали при температуре 18–20 °C в течение 3–4 часов. Затем исследуемые образцы экстрагировали 100 мкл дистиллированной воды при температуре +4–5 °C в течение 18 часов. Экстракт делили на шесть порций для каждого уровня концентрации и выдерживали при температуре +4–5 °C в течение 3 дней. Концентрацию ПСА во всех экстрактах измеряли методом ИФА дважды в день в течение трех суток. Использовали тест-набор «ОнкоИФА – общий ПСА» ООО Алкор-Био. Отмывание от несвязавшихся компонентов реакции проводили на автоматическом вошере «Hydro FLEX» фирмы «TECAN». Учет результатов осуществлялся – с помощью ридера «Infinite F50» фирмы «TECAN». Статистический анализ включал вычисление CV% в серии и между сериями, а также процент потери концентрации ПСА при хранении образца.

Результаты

Исходная концентрация ПСА в представленной модели составила: 29,3±0,16 нг/мл – «высокая»; 17,7±0,26 нг/мл – «средняя» и 7,3±0,12 нг/мл – «низкая». За трехдневный срок проведения эксперимента концентрация ПСА в пробах с «низким» содержанием антигена снизилась с 7,3 нг/мл до 4,4 нг/мл (на 39,7%, *рис. 1*) что свидетельствует о нестабильности ПСА при исходно «низких» его концентрациях. Статистически значимые различия степени снижения уровней антигена отмечались при исследовании проб с низкой концентрацией ПСА уже в течение первого дня при измерениях с промежутком 4 часа ($p<0,006$), становились более значимыми на второй ($p<0,001$) и третий день ($p<0,001$). Таким образом, при хранении проб с низкой концентрацией ПСА в бытовом холодильнике

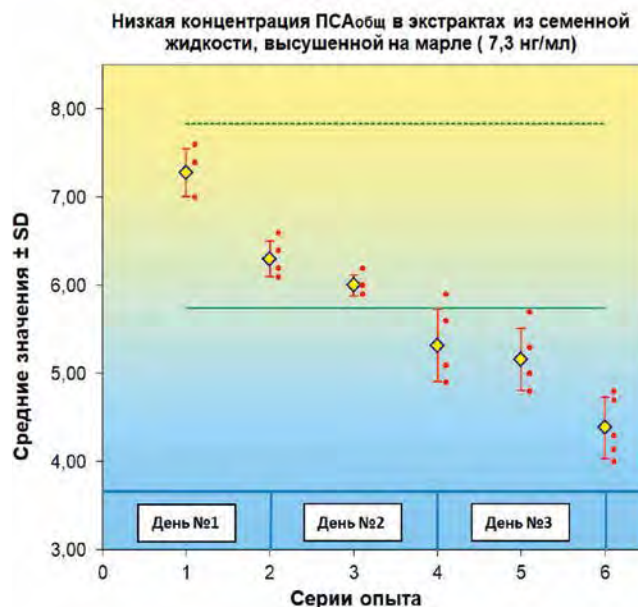


Рисунок 1. Изменения концентрации общего ПСА в образцах с низкими уровнями антигена в течение трех дней наблюдения

даже в течение суток, результаты исследований методом ИФА нельзя использовать при судебно-биологической экспертизе.

При «среднем» и «высоком» исходных уровнях ПСА снижение концентрации отмечалось к утру второго дня ($p<0,035$; $p<0,007$), и усиливалось вечером второго дня ($p<0,001$) и на третий день ($p<0,001$). Концентрация ПСА снижалась с 17,7 нг/мл до 13,1 нг/мл при «среднем» уровне и от 29,3 нг/мл до 24,2 нг/мл – при «высоком» исходном уровне (*рис. 2, 3*).

Результаты измерения проб со средними и высокими уровнями ПСА в динамике в течение первого дня значимо не различались ($p>0,05$). Следовательно, при проведении судебно-медицинских экспертиз вещественных доказательств пробы с вышеуказанными концентрациями можно, в отличие от проб с низким содержанием ПСА.

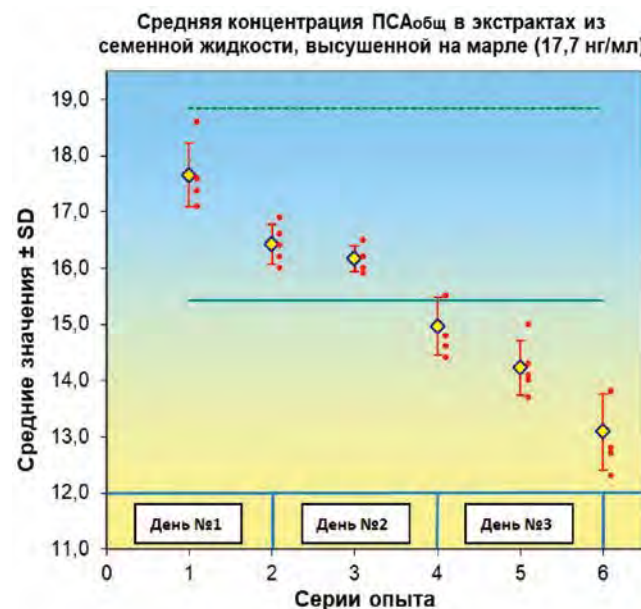


Рисунок 2. Изменения концентрации ПСАобщ в образцах, исходно содержащих средние уровни антигена, в течение трех дней наблюдения

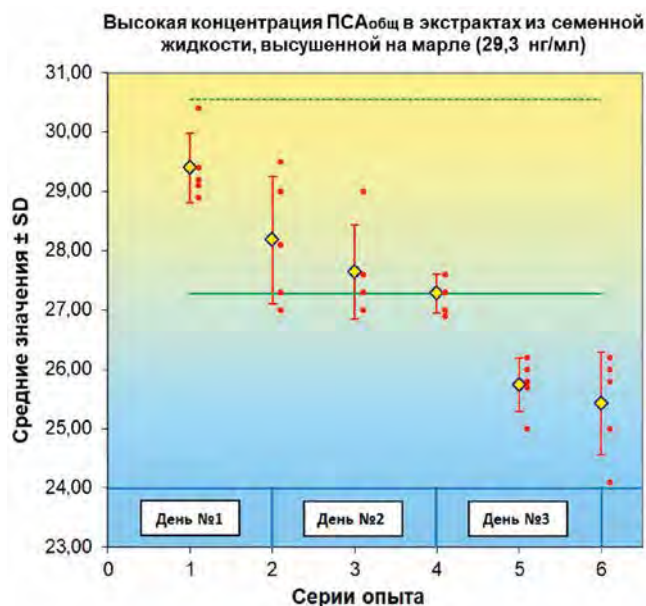


Рисунок 3. Изменения концентрации ПСА_{общ} в образцах, исходно содержащих высокие уровни антигена, в течение трех дней наблюдения

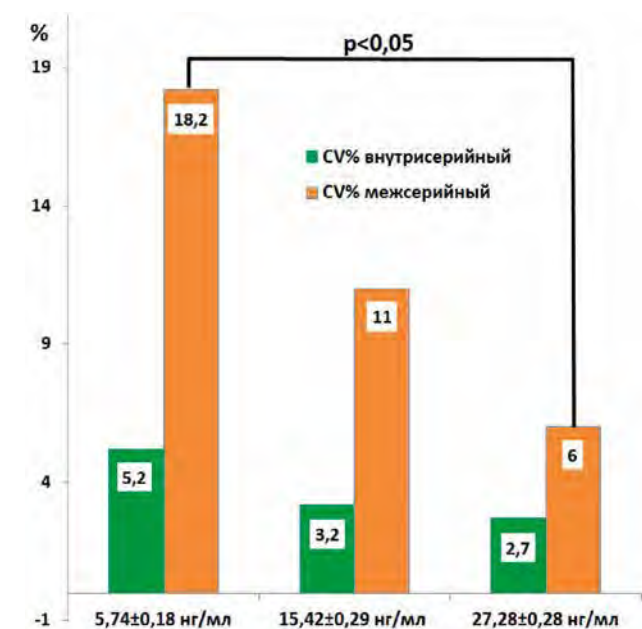


Рисунок 4. CV% внутрисерийный и межсерийный при различных уровнях ПСА_{общ} в течение трех дней

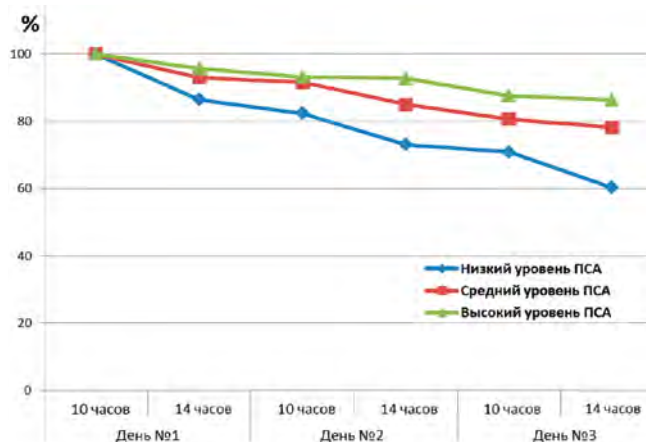


Рисунок 5. Динамика снижения содержания ПСА в пробах с различными его исходными уровнями, в течение трех дней наблюдения

Внутрисерийная воспроизводимость результатов измерений ПСА (CV%) была наиболее высокой при низких и средних уровнях антигена и колебалась от 1,05 до 7,93 % ($p < 0,05$) и от 1,47 до 5,13 % ($p < 0,05$) для каждой серии измерений соответственно. При высоких уровнях ПСА CV% был меньше и находился в диапазоне от 1,15 % до 3,83 % ($p < 0,05$).

Внутрисерийный CV% составил 5,2 % для низких концентраций ПСА, 3,1 % для средних и 2,7 % – для в высоких. Показатель межсерийной воспроизводимости был самым высоким при низком уровне (18,2 %), меньше – при среднем уровне (11,1 %) и еще ниже – при высоком уровне антигена (6,0 %). Значимые различия выявлены между величинами межсерийной воспроизводимости при низком и высоком уровнях ПСА ($p < 0,005$), что отражено на рисунке 4.

Содержание ПСА к 10 часам второго дня уменьшилось до 93,2 % от исходного значения при высоких, до 91,6 % при средних и до 82,4 % при низких концентрациях. К 14 часам третьего дня концентрация ПСА составила 86,4 %, 78,2 % и 60,3 %, соответственно (рис. 5).

Выводы

Таким образом, содержание ПСА в водных экстрактах семенной жидкости, высушенной на марле при комнатной температуре, наиболее значимо снижается в пробах с низким уровнем ПСА: в течение трех дней на 39,7 %, в течение двух дней – на 26,9 %, в течение одного дня – на 13,5 % при хранении исследуемых проб при температуре +4°C. Снижение содержания ПСА в динамике при высоких и средних его исходных концентрациях проявляется в меньшей степени, однако при поиске следов спермы на вещественных доказательствах, когда заранее неизвестно содержание исследуемого анализата, необходимо исследовать биоматериал как можно скорее. В любом случае экспертная тактика при установлении наличия спермы в пятнах, следах и участках на вещественных доказательствах по наличию в исследуемых водных вытяжках ПСА_{общ} должна сводиться к тому, чтобы определить его содержание (концентрацию) в течение первых суток. Спустя двое суток исследование, а в течение первых суток достоверно и является ценным для судебно-биологической экспертизы. После установления содержания ПСА в исследуемом материале можно принять решение – какие пробы подлежат хранению, а какие хранить нежелательно. Материал с низкими концентрациями ПСА хранить не рекомендуется, а нужно сразу использовать для проведения молекулярно-генетической либо

Список литературы/References

1. Sterzik V., Hinderberger P., Panzer S., Bohnert M. Visualizing old biological traces on different materials without using chemicals. *Int. J. Legal. Med.* 2018; 132 (1): 36–41.
2. Douglas H., Fraser I., Davidson G., Murphy C., Gorman C., Boyce M., Doole S. Assessing the background levels of body fluids on hands // *Sci. Justice.* 2023; 63 (4): 493–499.
3. Taylor A., Davidson G., Boyce M., Murphy C., Doole S., C. Rogers, Fraser I. Background levels of body fluids and DNA on the shaft of the penis and associated underpants in the absence of sexual activity. *Sci. Justice.* 2023; 63 (4): 529–536.
4. Alkhuder K. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy: a universal analytical technique with promising applications in forensic analyses. *Int. J. Legal. Med.* 2022; 136. (6): 1717–1736.
5. Takamura A., Ozawa T. Recent advances of vibrational spectroscopy and chemometrics for forensic biological analysis. *Analyst.* 2021; 6:146 (24): 7431–7449.

6. Davidovics R., Saw Y. L., Brown C. O., Prinz M., McKiernan H. E., Danielson P. B., Legg K. M. High-throughput seminal fluid identification by automated immunoaffinity mass spectrometry. *J. Forensic Sci.* 2022; 67 (3): 1184–1190.
7. Peters K. S., Swaminathan H., Sheehan J., Duffy K. R., Lun D. S., Grgicak C. M. Production of high-fidelity electrophoregrams results in improved and consistent DNA interpretation: Standardizing the forensic validation process. *Forensic Sci. Int. Genetic.* 2017; 31: 160–170.
8. O'Leary K. R., Glynn C. L. Investigating the isolation and amplification of microRNAs for forensic body fluid identification. *Microna.* 2018; 7 (3): 187–194.
9. Mayes C., Houston R., Seashols-Williams S., LaRue B., Hughes-Stamm S. The stability and persistence of blood and semen mRNA and miRNA targets for body fluid identification in environmentally challenged and laundered samples. *Leg. Med. (Tokyo).* 2019; 38: 45–50.
10. Jonson E. D., Kotowski T. M. Detection of prostate specific antigen by ELISA. *J. Forensic Sci.* 1993; 38 (2): 250–258.
11. Feine I., Gafny I., Pinkas R. Combination of prostate-specific antigen detection and micro-Raman spectroscopy for confirmatory semen detection. *Forensic Sci. Int.* 2017; 270: 241–247.
12. Basset P., Blandin P., Grini A., Delemont S., Samie L., Castella V. A simplified protocol for the detection of blood, saliva, and semen from a single biological trace using immunochromatographic tests. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2022; 18 (2): 141–148.
13. Egger S., Vöhringer C., Währer J., Schulz I. Technical note: Comparison of forensic swabs for intravaginal sampling. *Sci Justice.* 2022; 62 (4): 418–423.
14. Kamenev L., Leclercq M., Francois-Gerard C. An enzyme immunoassay for prostate-specific p30 antigen detection in postcoital vaginal tract. *J. Forensic Sci. Soc.* 1989; 29 (4): 233–241.

Статья поступила / Received 05.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 09.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Сидоров Владимир Леонидович, к.б.н., судебный эксперт судебно-биологического отделения¹, научный сотрудник научно-практического центра испытаний медицинских изделий. E-mail: v.l.sidorov60@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2214-895X

Ягмуров Оразмурад Джумаевич, д.м.н., профессор, начальник¹. E-mail: oraz.yagmurov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0200-8474

Момыналиев Куват Темиргалиевич, д.б.н., доцент, руководитель Научно-практического центра испытаний медицинских изделий². E-mail: KMomynaliev@vniimrt.ru. ORCID: 0000-0003-4656-1025

Бируля Ирина Вацлавовна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины³. E-mail: irina_bir@bk.ru. ORCID: 0009-0005-9994-0522

¹ СПб ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Москва, Россия

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

Автор для переписки: Сидоров Владимир Леонидович. E-mail: v.l.sidorov60@gmail.com

About authors

Sidorov Vladimir L., PhD Bio, forensic expert of the Forensic Biology Dept¹, research fellow at Scientific and Practical Center for Testing Medical Devices. E-mail: v.l.sidorov60@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2214-895X

Yagmurov Orazmurad D., Dr Bio Sci (habil.), professor, head¹. E-mail: oraz.yagmurov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0200-8474

Momynaliev Kuwat T., Dr Bio Sci (habil.), associate professor, head of Scientific and Practical Center for Testing Medical Devices². E-mail: KMomynaliev@vniimrt.ru. ORCID: 0000-0003-4656-1025

Birulya Irina V., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine³. E-mail: irina_bir@bk.ru. ORCID: 0009-0005-9994-0522

¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Bureau of Forensic Medical Examination, St. Petersburg, Russia

² All-Russian Scientific Research and Testing Institute of Medical Technology of the Federal Service for Healthcare Supervision, Moscow, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Sidorov Vladimir L. E-mail: v.l.sidorov60@gmail.com

Для цитирования: Сидоров В.Л., Ягмуров О.Д., Момыналиев К.Т., Бируля И.В. Методические аспекты информативности некоммутабельных лабораторных исследований биологических аналитов при судебно-биологической экспертизе. *Медицинский алфавит.* 2025; (22): 70–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-70-73>

For citation: Sidorov V. L., Yagmurov O. D., Momynaliev K. T., Birulya I. V. Methodological aspects of the informativeness of non-commutable laboratory studies of biological analytes in the course of forensic biological examination. *Medical alphabet.* 2025; (22): 70–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-70-73>

Персонализированная коррекция микронутриентного статуса при гестационном сахарном диабете: от скрининга к терапии

С. В. Хабаров^{1,2,3}, К. О. Нечай²

¹ Группа медицинских компаний «Медма», Сеть клиник репродуктивного здоровья «Геном», ООО «ВИТРОМЕД», Клиника ВитроКлиник, Москва, Россия

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, г. Тула, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Низкий уровень витамина D, фолиевой кислоты, инозитола, в организме беременных женщин ассоциируется с наличием в анамнезе как акушерских и перинатальных осложнений, так и экстрагенитальных заболеваний. В последнее время все больше исследований направлено на поиск причинно-следственных связей между нарушением микронутриентного статуса в период гестации и признаками гестационного сахарного диабета.

Цель исследования. Обзор литературы за последние 7 лет в международных (PubMed) и российских (eLIBRARY.RU) электронных библиотеках с целью изучения микронутриентного статуса у женщин с существующим гестационным сахарным диабетом в анамнезе и оценки влияния данного заболевания на беременность.

Материалы и методы исследования. Проанализированы научные базы данных PubMed и eLIBRARY.RU за период 2018–2025 годы. Было идентифицировано 107 работ, из которых 36 отобраны для анализа.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием женщинами с гестационным сахарным диабетом добавок с витамином D и инозитолом коррелировало с более благополучным протеканием беременности и успешным родоразрешением. Исследование влияния фолиевой кислоты на пациенток с этим заболеванием дало прямо противоположный результат.

Заключение. Таким образом, существует необходимость внедрения систематического мониторинга микронутриентного статуса в прегравидарном периоде и на протяжении всей беременности для своевременной коррекции выявленных дефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит витамина D, дефицит фолиевой кислоты, дефицит инозитола, дефицит витамина B₁₂, гестационный сахарный диабет, планирование беременности, рутинное тестирование, персонализированный подход.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Personalized correction of micronutrient status in gestational diabetes mellitus: from screening to therapy

S. V. Khabarov^{1,2,3}, K. O. Nechay²

¹ Medma Medical Group, Genom Reproductive Health Clinic Network, VITROMED LLC, VitroClinic Clinic, Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³ Tula State University, Medical Institute, Tula, Russia

SUMMARY

Relevance. Low levels of vitamin D, folic acid and inositol in pregnant women are associated with a history of both obstetric and perinatal complications, as well as extragenital diseases. Recently, an increasing number of studies have been focused on identifying cause-and-effect relationships between impaired micronutrient status during gestation and signs of gestational diabetes mellitus.

Objective. To review literature from the past 7 years in international (PubMed) and eLIBRARY.RU to study the micronutrient status in women with a history of gestational diabetes mellitus and to evaluate the impact of this condition on pregnancy.

Materials and Methods. Scientific databases PubMed and eLIBRARY.RU were analyzed for the period 2018–2025. A total of 107 publications were identified, of which 36 were selected for analysis.

Results. The obtained data indicate that supplementation with vitamin D and inositol in women with gestational diabetes mellitus correlated with a more favorable course of pregnancy and successful delivery. The study of folic acid's impact on patients with this condition yielded directly opposite results.

Conclusion. Therefore, there is a need to implement systematic monitoring of micronutrient status in the pregravid period and throughout pregnancy to ensure timely correction of identified deficiency states.

KEYWORDS: vitamin D deficiency, folic acid deficiency, inositol deficiency, vitamin B₁₂ deficiency, gestational diabetes mellitus, pregnancy planning, routine testing, personalized approach.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

В современной акушерско-гинекологической практике установлено, что период гестации характеризуется повышенным риском развития различных патологических состояний, способных негативно повлиять как на соматическое здоровье беременной женщины, так и плода. Экстрагенитальные патологические состояния матери, такие как *гестационный сахарный диабет* (ГСД), могут существенно осложнить течение беременности и привести к неблагоприятным перинатальным исходам. Особую значимость приобретает патогенетическая взаимосвязь между существующими заболеваниями матери и формированием внутриутробных нарушений развития плода.

ГСД является заболеванием, проявляющимся как гипергликемия, впервые выявленная во время периода гестации. В процессе беременности развивается прогрессирующая инсулинорезистентность – основной этиологический фактор развития ГСД. Патогенез данного состояния обусловлен повышением концентрации фетоплацентарных гормонов (плацентарный лактоген, прогестерон) и материнских гормонов (кортизол, эстрогены, пролактин), уровень которых возрастает с увеличением срока беременности. Компенсация этих процессов осуществляется за счет гиперсекреции и снижения клиренса эндогенного инсулина [1].

Согласно данным *The International Diabetes Federation* (IDF), в 2024 году у 23 млн (19,7%) женщин, родивших живых детей, наблюдалась гипергликемия в той или иной форме во время беременности. Из них 79,2% страдали ГСД, 11% – диабетом, выявленным до беременности, а 9,9% – диабетом (в том числе 1-го и 2-го типа), впервые выявленным во время беременности [2]. Распространенность этого заболевания у беременных женщин подчеркивает необходимость особого подхода к мониторингу состояния матери и плода. В связи с этим также представляется целесообразным осуществление комплексной прегравидарной подготовки женского организма, предусматривающей всестороннюю оценку состояния здоровья до момента оплодотворения.

Актуальность исследования микронутриентного статуса (витамин D, фолиевая кислота, витамин B₁₂, инозитол,) в прегравидарном периоде и гестации подтверждается многочисленными научными работами как международного, так и отечественного научного сообщества, что особенно важно при наличии у пациентки в анамнезе ГСД. Мониторинг содержания упомянутых микронутриентов у данной социально-уязвимой группы лиц должен быть одним из приоритетных компонентов прегравидарной подготовки и ведения беременности.

Цель исследования: провести систематический обзор литературы за последние 7 лет в международных (*PubMed*) и российских (*eLIBRARY.RU*) электронных библиотеках с целью изучения микронутриентного статуса у женщин с существующим гестационным сахарным диабетом в анамнезе и оценки влияния данного заболевания на беременность.

Материалы и методы исследования

Проанализированы научные базы данных *PubMed* и *eLIBRARY.RU* за период 2018–2025 годы. Было идентифицировано 107 работ, из которых 36 отобраны для анализа.

Результаты и их обсуждение

Метааналитические данные демонстрируют существенные нарушения микронутриентного профиля у женщин репродуктивного возраста. Согласно исследованию *Godfrey K. M. et al.* (2023) [3], у 90% обследованных пациенток в период прегравидарной подготовки выявлен субнормальный или дефицитный уровень одного или нескольких водорастворимых витаминов, включая: фолиевую кислоту, рибофлавин, витамин B₁₂, витамин D. Дополнительно было установлено прогрессирование дефицита пиридоксина (витамина B₆) в позднем гестационном периоде у значительной части исследуемых.

Региональные исследования в Северо-Западном федеральном округе РФ (О. Н. Беспалова и соавт., 2022) [4] выявили статистически значимые корреляции между нарушениями микронутриентного статуса и репродуктивной дисфункцией. В исследуемой когорте пациенток с нарушениями репродуктивной функции и бесплодием зафиксированы: выраженный дефицит витамина D, гипергомоцистеинемия, сниженный индекс омега-3 жирных кислот.

Многоцентровое исследование Н. М. Платоновой и соавт. (2020) [5], включившее 1198 клинически здоровых беременных из различных регионов РФ (Москва, Смоленск, Иваново), продемонстрировало следующие результаты оценки уровня 25(OH)D: оптимальный уровень – 7% обследованных, выраженный дефицит – 25% пациенток, тенденция к снижению концентрации в III триместре беременности.

Недостаток витамина D у беременных связан с повышенной частотой выкидышей, преждевременных родов, преэклампсии, гестационного сахарного диабета [6, 7, 8]. Клинические наблюдения С. В. Хабарова и соавт. [9] и Л. Ю. Замаховской [10] подтверждают, что дефицит витамина D статистически значимо ассоциирован с нарушениями репродуктивной функции, снижением вероятности успешного вынашивания, неблагоприятными репродуктивными исходами.

Исследование уровня витамина D в крови детей, рожденных от матерей, страдающих ГСД показало, что у большинства детей не был обнаружен дефицит 25(OH)D, однако, авторы указывали на необходимость приема добавок витамина фертильным женщинам до зачатия и во время беременности для предотвращения развития осложнений [11].

Недостаточность витамина D в сыворотке крови является значимым фактором риска развития ГСД. Установлена прямая корреляционная связь между сниженной концентрацией метаболитов витамина и повышенным риском манифестации данного патологического состояния в период гестации [12].

При изучении взаимосвязи между приемом витамина D и уровнем глюкозы натощак и HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) у беременных женщин было выявлено отсутствие влияния на эти показатели при назначении добавок, также не зафиксирована статистически достоверная разница между результатами группы «случая» и группы «контроля» [13].

При этом *Ojo O. et al.* [14] отмечают, что по сравнению с контрольной группой прием женщинами добавок витамина D коррелировал со снижением уровня глюкозы в крови и улучшал показатели гликемического контроля у пациенток с диагностированным ГСД.

Похожий результат заявлен исследователями Wang M. et al. [15]. Метаанализ продемонстрировал снижение глюкозы в крови беременных женщин при приеме витамина D; также при наличии ГСД назначение добавок способствовало снижению риска развития неблагоприятных исходов для матери и плода, в частности, послеродовое кровотечение, преждевременные роды, гипербилирубинемия новорожденных.

Показатели HOMA-IR и HOMA- β (Homeostasis Model of Assessment-estimated B cell function) при оценке терапевтического эффекта приема витамина D женщинами с ГСД были улучшены, что свидетельствовало о положительном влиянии добавок на период гестации данных пациенток [16].

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, беременные и лактирующие женщины классифицируются как группа риска развития тяжелого дефицита витамина D, что обосновано необходимостью проведения биохимического скрининга [17]. Тем не менее, результаты исследований Demay M. B. et al. [18] опровергают обязательность рутинного мониторинга уровня 25(OH)D в сыворотке крови у беременных при отсутствии специфических показаний, однако авторы поддерживают эмпирический приём витаминных добавок с целью профилактики патологических состояний матери и плода.

При изучении роли мио-инозитола в профилактике ГСД Е. Н. Ляшенко и соавт. [19] выяснили, что профилактическое применение препаратов мио-инозитола способствует существенному снижению риска развития различных неблагоприятных перинатальных осложнений.

Motuhifonua S. K. et al. [20] в своем обзоре, включавшем семь рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивали влияние мио-инозитола на профилактику ГСД у беременных женщин. Несмотря на заявленные авторами недостатки в дизайне исследования, было продемонстрировано, что прием добавок снижал риск развития ГСД и расстройств гипертензивного характера.

Godfrey K. M. et al. [21], изучая исходы зачатия и периода гестации у женщин Великобритании, Сингапура и Новой Зеландии, планировавших беременность, пришли к выводу, что добавки с мио-инозитолом на протяжении всего исследования не снижали гликемию у пациенток, но способствовали снижению частоты преждевременных родов.

Метаанализ Liu Q. et al. [22], включающий 8 РКИ, содержал выводы о том, что терапевтическая эффективность мио-инозитола в контексте превентивной медицины подтверждается его положительным влиянием на ряд значимых метаболических показателей в период гестации. Клиническая значимость применения добавок проявлялась в статистически значимом снижении частоты развития ГСД, оптимизации показателя двухчасового гликемического профиля, улучшении индекса HOMA-IR, снижении риска преждевременного родоразрешения. Полученные данные обосновывают целесообразность включения мио-инозитола в профилактические протоколы для предупреждения развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин.

Vitagliano A. et al. [23] учитывали частоту появления ГСД в группе вмешательства (женщины, получающие изоформы инозитола) и группе контроля (женщины, не получающие добавки). Прием инозитола в группе вмешательства был

ассоциирован с более низким процентом ГСД, что отразилось в выводах авторов о профилактическом эффекте этого вещества.

Исследование Э. В. Вартанян и соавт. [24] заключалось в анализе влияния прекоцепционной терапии инозитом на качество ооцитов, эмбрионов и результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток со сниженным овариальным резервом. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимые различия между группой, получающей препарат, и контрольной группой: увеличенное количество зрелых ооцитов в первой группе (медиана 5 против 2; $p=0,049$), повышение доли эмбрионов высокого качества (42,2% против 30,1%; $p=0,049$), улучшение частоты наступления беременности на перенос (38,1% против 30,0%; $p=0,041$).

Современные исследования также посвящены изучению влияния дефицита витамина B_{12} на период гестации и здоровье новорожденных. Таким образом, индийские ученые искали взаимосвязь недостаточности этого витамина в крови матерей с показателями потомства и пришли к выводу, что концентрация B_{12} у ребенка прямо пропорционально зависит от уровня данного метаболита в крови беременной женщины [25].

Работа Kouroglou E. et al. [26] демонстрировала более низкую концентрацию B_{12} у женщин с ГСД и более высокий риск развития ГСД при наличии дефицита B_{12} по сравнению с контрольными группами.

Wilson R. D. et al. [27] при написании своего обзора пришли к выводу, что прием добавок фолиевой кислоты до зачатия и в период гестации способствует благополучному течению беременности. Отдельно авторы подчеркивают необходимость проведения лабораторного мониторинга показателей в крови женщин для корректировки выбранных лечащим врачом дозировок.

He J. et al. [28] изучали взаимосвязь дефицита витаминов B_{12} и фолиевой кислоты и ГСД и обнаружили, что низкая концентрация показателей в крови беременных женщин с большей частотой приводила к развитию заболевания.

Низкая концентрация глюкозы в крови натощак и сниженный риск развития ГСД наблюдались при высоком уровне B_{12} у женщин на сроке беременности 24–28 недель, при этом для фолиевой кислоты была отмечена прямо противоположная зависимость [29].

Saravanan P. et al. [30] в своем проспективном многоцентровом исследовании показали довольно высокую частоту встречаемости недостаточности витамина B_{12} (42,3%) и избытка фолиевой кислоты (36,5%) на ранних сроках беременности; также более высокий уровень глюкозы в крови женщин обнаруживался при совокупности повышенной концентрации фолиевой кислоты и сниженной B_{12} , что в свою очередь могло инициировать развитие ГСД.

При этом Lai J. S. et al. [31] отметили, что высокий уровень фолиевой кислоты в плазме крови находящихся на 26-й неделе беременности женщин коррелировал с гликемией, что повышало риск развития ГСД. Примечательно, что повышенный уровень фолиевой кислоты был ассоциирован с низкой концентрацией витамина B_{12} .

Подобного мнения придерживались и Li N. et al. [32]. Метаанализ исследователей содержал информацию о существующей связи между высоким уровнем фолиевой кислоты в эритроцитах женщины и развитием ГСД.

Тем не менее, Wang L. et al. [33] в своей работе сомневаются в наличии достоверных результатов о взаимосвязи между уровнями витамина B₁₂ и фолиевой кислоты и развитием ГСД и призвали проводить дальнейшие крупномасштабные исследования.

На неоднозначный подход к добавкам фолиевой кислоты указывают и Williamson J. M. et al. [34]. Так, несмотря на рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по приему микронутриента для предотвращения развития патологических процессов созревания нервной системы плода, ученые советуют проявлять осторожность из-за выявленной корреляции между повышенной концентрацией фолиевой кислоты в организме женщины и ГСД.

Примечательно, что результаты проведенного в Германии исследования, оценивающего значимость пищевых добавок во время беременности, продемонстрировали: более 80 % немецких гинекологов признавали важность таких микронутриентов, как фолиевая кислота и йод, при этом проявляя скептицизм относительно необходимости приема витамина D [35]. В то же время ВОЗ настаивает на целесообразности эмпирического приема витамина D беременными женщинами для предупреждения развития патологических состояний [36].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных отечественных и зарубежных источников продемонстрировал, что в большинстве изученных нами исследований прием женщинами добавок витамина D, изоформ инозитола до беременности и в период гестации коррелировал с более благополучным течением беременности и успешным родоразрешением, снижая риски осложнений, в том числе экстрагенитальных заболеваний, что особенно важно при изучении гестационного сахарного диабета. При этом избыточное поступление фолиевой кислоты при отсутствии лабораторного контроля в организм беременных женщин способствовало увеличению частоты развития ГСД. Профилактическая направленность прегравидарной подготовки и мониторинг периода гестации позволяет минимизировать потенциальные риски и создать оптимальные условия для реализации репродуктивной функции. Комплексный подход к оценке состояния здоровья женщины до наступления беременности способствует снижению частоты осложнений гестационного периода и улучшению перинатальных исходов. В связи с этим вопрос мониторинга концентрации метаболитов микронутриентов в сыворотке крови пациенток по-прежнему остается чрезвычайно важным, так как их использование как прогностических лабораторных показателей поможет лечащим врачам скорректировать лечение, в том числе с помощью добавок, что в свою очередь позволит увеличить процент успешного вынашивания и родоразрешения.

Список литературы/References

1. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов» [Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет», 2024] Public organization «Russian Association of Endocrinologists», Public organization «Russian Society of Obstetricians and Gynecologists» [Clinical recommendations «Gestational diabetes mellitus», 2024]. (In Russ.).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edn. Brussels, Belgium: 2025. [Internet]. <https://diabetesatlas.org/resources/idd-diabetes-atlas-2025/>
3. Godfrey KM, Tilmcombe P, El-Heis S, Albert BB, et al. Maternal B-vitamin and vitamin D status before, during, and after pregnancy and the influence of supplementation preconcep-

tion and during pregnancy: Prespecified secondary analysis of the NiPPeR double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2023; 20(12): e1004260. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004260>

4. Беспалова О. Н., Жернакова Т. С., Шенгелия М. О. и др. Микронутриентный статус женщин с нарушением репродуктивной функции в Северо-Западном регионе Российской Федерации. *Акушерство и гинекология.* 2022; 10: 93–102. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102>
5. Беспалова О. Н., Жернакова Т. С., Шенгелия М. О. Микронутриентный статус беременных женщин с нарушением репродуктивной функции в Северо-Западном регионе Российской Федерации // *Акушерство и гинекология* [Micronutrient status of women with reproductive dysfunction in the North-Western region of the Russian Federation. *Obstetrics and Gynecology*] 2022; 10: 93–102. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.93-102>
6. Платонова Н. М., Рыбакова А. А., Никанкина А. В., Малышева Н. М. и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66(6). – С. 81–87. <https://dx.doi.org/10.14341/probl12693>
7. Платонова Н. М., Рыбакова А. А., Никанкина А. В., Малышева Н. М. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы эндокринологии* [Vitamin D and pregnancy: the current state of the problem in the central regions of the Russian Federation]. *Problems of endocrinology.* 2020; 66(6): 81–87. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.14341/probl12693>
8. Артымук Н. В., Тачкова О. А. Дефицит витамина D и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 189–195. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195>
9. Артымук Н. В., Тачкова О. А. Дефицит витамина D и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология* [Vitamin D deficiency and a woman's reproductive health. *Obstetrics and Gynecology*] 2021; 3: 189–195. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195>
10. Леваков С. А. Дефицит витамина D как фактор развития неблагоприятных исходов беременности. *Зарождение жизни.* 2024; 1: 16–19. https://dx.doi.org/10.46393/z72826384_2024_1_16
11. Леваков С. А. Дефицит витамина D как фактор развития неблагоприятных исходов беременности // *Зарождение жизни* [Vitamin D deficiency as a factor in the development of adverse pregnancy outcomes. *The origin of life*] 2024; 1: 16–19. (In Russ.). https://dx.doi.org/10.46393/z72826384_2024_1_16
12. Ших Е. В., Махова А. А., Сизова Ж. М., Ших Н. В. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021; 20(5): 114–123. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-114-123>
13. Ших Е. В., Махова А. А., Сизова Ж. М., Ших Н. В. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* [Vitamin D in the prevention of pregnancy complications and diseases in infants. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*] 2021; 20(5): 114–123. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-114-123>
14. 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://dx.doi.org/10.17116/rosakush202005145>
15. Хабаров С. В., Хадарцева К. А., Волков В. Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. *Российский вестник акушера-гинеколога* [Vitamin D and a woman's reproductive health]. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2020; 20(5): 45–53. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush202005145>
16. Замаховская А. Ю., Хабаров С. В., Волков В. Г. Оптимальный уровень витамина D как проблема современности // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* 2024; 4(1) – 63–67. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-63-67>
17. Замаховская А. Ю., Хабаров С. В., Волков В. Г. Оптимальный уровень витамина D как проблема современности. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория* [Optimal vitamin D levels as a modern problem]. *The medical alphabet. Modern laboratory.* 2024; 4(1): 63–67. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2024-4-63-67>
18. Weiler HA, Altar A, Farahnak Z, Sotunde OF, Razaqhi M, et al. Vitamin D Status of Infants of Mothers with Gestational Diabetes: Status at Birth and a Randomized Controlled Trial of Vitamin D Supplementation across Infancy. *J Nutr.* 2022; 152(11): 2441–2450. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/nxac194>
19. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018; 125(7): 784–793. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15060>
20. Mirzaei-Azandaryani Z, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shaseb E, Abbasalazadeh S, Mirghafourvand M. Effects of vitamin D on insulin resistance and fasting blood glucose in pregnant women with insufficient or deficient vitamin D: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 254. <https://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-01159-4>
21. Ojo O, Weldon SM, Thompson T, Vargo EJ. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(10): 1716. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph16101716>
22. Wang M, Chen Z, Hu Y, Wang Y, Wu Y, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021; 40(5): 3148–3157. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.016>
23. Yin W, Jin D, Yao M, Yu W, Zhu P. Effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes mellitus: a Meta-analysis. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2019; 48(5): 811–821. Chinese. PMID: 31601326
24. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» [Клинические рекомендации «Дефицит витамина D», 2021]. Public organization «Russian Association of Endocrinologists» [Clinical recommendations «Vitamin D deficiency», 2021]. (In Russ.).
25. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(8): 1907–1947. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
26. Ляшенко Е. Н. Молекулярно-физиологические эффекты мио-инозитола и его роль в профилактике гестационного сахарного диабета у беременных с избыточной массой тела и ожирением. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023; 23(6–2): 120–126. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush202323062120>
27. Ляшенко Е. Н. Молекулярно-физиологические эффекты мио-инозитола и его роль в профилактике гестационного сахарного диабета у беременных с избыточной массой тела и ожирением. *Российский вестник акушера-гинеколога* [Molecular and physiological effects of myo-inositol and its role in the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women]. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2023; 23(6–2): 120–126. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush202323062120>
28. Mafuhonova SK, Lin L, Alsweller J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 2(2): CD011507. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011507>
29. Godfrey KM, Barton SJ, El-Heis S, Kenealy T, Nield H, Baker PN, et al. Myo-Inositol, Probiotics, and Micronutrient Supplementation From Preconception for Glycemia in Pregnancy: NiPPeR International Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021; 44(5): 1091–1099. <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-2515>
30. Liu Q, Liu Z. The efficacy of myo-inositol supplementation to reduce the incidence of gestational diabetes: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2022; 38(6): 450–454. <https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2022.2071865>

23. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, Berghella V. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 299(1): 55–68. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-5005-0>
24. Вартамян Э.В., Цатурова К.А., Девятков Е.А., Михайлюкова А.С., Левин В.А., Саламнова К.Ю. и др. Подготовка к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения при сниженном овариальном резерве. *Акушерство и гинекология*. 2019; 8: 134–142. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.134-142>
25. Finkelstein JL, Fothergill A, Krisher JT, Thomas T, Kurpad AV, Dwarkanath P. Maternal vitamin B12 deficiency and perinatal outcomes in southern India. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0248145. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248145>
26. Kourougrou E, Anagnostis P, Daponte A, Bargiota A. Vitamin B12 insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019; 66(2): 149–156. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02053-1>
27. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Rep*. 2021; 24: 101617. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101617>
28. He J, Jiang D, Cui X, Ji C. Vitamin B12 status and folic acid/vitamin B12 related to the risk of gestational diabetes mellitus in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1): 587. <https://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04911-9>
29. Li S, Hou Y, Yan X, Wang Y, Shi C, et al. Joint effects of folate and vitamin B12 imbalance with maternal characteristics on gestational diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2019; 11(9): 744–751. <https://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12899>
30. Saravanan P, Sukumar N, Adaikalakoteswari A, Goljan I, Venkataraman H, et al. Association of maternal vitamin B12 and folate levels in early pregnancy with gestational diabetes: a prospective UK cohort study (PRIDE study). *Diabetologia*. 2021; 64(10): 2170–2182. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05510-7>
31. Lai JS, Pang WW, Cai S, Lee YS, Chan JKY, Shek LPC, et al. High folate and low vitamin B12 status during pregnancy is associated with gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2018; 37(3): 940–947. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.022>
32. Li N, Jiang J, Guo L. Effects of maternal folate and vitamin B12 on gestational diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76(11): 1502–1512. <https://dx.doi.org/10.1038/s41430-022-01076-8>
33. Wang L, Hou Y, Meng D, Yang L, Meng X, Liu F. Vitamin B12 and Folate Levels During Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021; 8: 670289. <https://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.670289>
34. Williamson JM, Arthurs AL, Smith MD, Roberts CT, Jankovic-Karasoulos T. High Folate, Perturbed One-Carbon Metabolism and Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2022; 14(19): 3930. <https://dx.doi.org/10.3390/nu14193930>
35. Buhling KJ, Scheuer M, Laakmann E. Recommendation and intake of dietary supplements periconceptional and during pregnancy: results of a nationwide survey of gynaecologists. *Arch Gynecol Obstet*. 2023; 308(6): 1863–1869. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-023-07167-6>
36. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience. Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Статья поступила / Received 12.09.2025.
Получена после рецензирования / Revised 15.09.2025.
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Хабаров Сергей Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии², профессор каф. «Акушерство и гинекология»³, главный врач¹. E-mail: s.v.habarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Нечай Ксения Олеговна, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии². E-mail: xenya.ne4ay2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6052-9721

¹ Группа медицинских компаний «Медма», Сеть клиник репродуктивного здоровья «Геном», ООО «ВИТРОМЕД», Клиника ВитроКлиник, Москва, Россия

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНЦ ФМБА России), Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, г. Тула, Россия

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

About authors

Khabarov Sergey V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Microbiology and Pathological Anatomy², professor at Dept of Obstetrics and Gynecology³, chief physician¹. E-mail: s.v.habarov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1736-9408

Nechay Ksenia O., postgraduate student at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Microbiology and Pathological Anatomy². E-mail: xenya.ne4ay2016@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6052-9721

¹ Medma Medical Group, Genom Reproductive Health Clinic Network, VITROMED LLC, VitroClinic Clinic, Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³ Tula State University, Medical Institute, Tula, Russia

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

Для цитирования: Хабаров С.В., Нечай К.О. Персонализированная коррекция микронутриентного статуса при гестационном сахарном диабете: от скрининга к терапии. *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-74-78>

For citation: Khabarov S.V., Nechay K.O. Personalized correction of micronutrient status in gestational diabetes mellitus: from screening to therapy. *Medical alphabet*. 2025; (22): 74–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-74-78>



Распространенность, вирусная нагрузка и физический статус вируса папилломы человека у пациентов групп риска по инфекциям, передаваемым половым путем

Е. В. Касаткин^{1,2}, Л. В. Лялина^{1,3}, Д. В. Холопов⁴, Т. Г. Задоркина⁵

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) – наиболее распространенная в мире инфекция, передаваемая половым путем (ИППП). Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) играет ключевую роль в возникновении рака шейки матки (РШМ) и других злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации. Основными средствами современных стратегий профилактики ВПЧ-инфекции считаются вакцинация и скрининг с высоким охватом целевых групп. Пациенты дерматовенерологического профиля относятся к группам высокого риска заражения и последующего распространения ВПЧ.

Цель исследования. Изучение распространенности различных генотипов вируса папилломы человека и основных биомаркеров риска возникновения злокачественных новообразований у пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Материалы и методы. Обследовано 32398 женщин, пациенток лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга в 2019–2023 гг. Проводили выявление, генотипирование, определение вирусной нагрузки и степени интеграции ДНК ВПЧ в геном человека. В Калининградской области обследовано 51536 женщин в 2020–2024 гг. Методы исследования: ПЦР в реальном времени, клинический, эпидемиологический, методы статистики.

Результаты и обсуждение. Распространенность ВПЧ ВКР среди пациентов дерматологического профиля составила 30,5%–31,3%, в группе сравнения (пациенты гинекологического профиля) – 27,3%, различия статистически значимы ($p < 0,001$). Анализ вирусной нагрузки у пациентов дерматовенерологического профиля показал наличие риска персистенции и передачи ВПЧ контактным. Среди пациентов с ИППП и высокой вирусной нагрузкой частота интеграции ВПЧ в геном клетки встречалась в 7–20 раз чаще, чем в группе не дерматологического профиля, что указывает на повышенный риск возникновения ЗНО. В Калининградской области частота обнаружения ВПЧ ВКР среди женщин в возрасте от 30 до 49 лет составила в среднем 9,5%, однако ВПЧ-позитивными оказались 42% пациенток с NILM (патология не выявлена), 88% с LSIL и 100% с HSIL, в 71 случае диагностирован РШМ. Наиболее часто обнаруживались ВПЧ 16, 31, 33 и 58 типов.

Заключение. Высокая распространенность онкогенных типов вируса папилломы человека и значительный риск развития ЗНО у пациентов с ИППП и контактных являются обоснованием для совершенствования системы скрининга и включения указанных контингентов в группы, которым рекомендуется вакцинация против ВПЧ по эпидемическим показаниям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус папилломы человека, распространенность, вирусная нагрузка, интеграция ДНК вируса, пациенты дерматовенерологического и гинекологического профиля.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence, viral load and physical status of human papilloma virus in patients at risk for sexually transmitted infections

E. V. Kasatkin^{1,2}, L. V. Lyalina^{1,3}, D. V. Kholopov⁴, T. G. Zadorkina⁵

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

² Skin and venereological dispensary No. 8, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴ City polyclinic No. 109, Saint Petersburg, Russia

⁵ Center for Specialized Types of Medical Care of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

SUMMARY

Relevance. Human papillomavirus infection (HPV) is the most common sexually transmitted infection (STI) worldwide. High-risk human papillomavirus (HR-HPV) plays a key role in the development of cervical cancer (CC) and other malignant neoplasms (MN) of various localizations. The main tools of modern HPV prevention strategies are vaccination and high-coverage screening of target groups. Patients of dermatovenereological profile belong to high-risk groups for HPV infection and subsequent transmission.

Purpose of the study. To investigate the prevalence of different HPV genotypes and the main biomarkers of malignant neoplasm risk in patients with sexually transmitted infections.

Materials and methods. A total of 32,398 women, patients of healthcare facilities in Saint Petersburg, were examined in 2019–2023. HPV detection, genotyping, viral load determination, and the degree of HPV DNA integration into the human genome were carried out. In the Kaliningrad region, 51,536 women were examined in 2020–2024. Research methods: real-time PCR, clinical, epidemiological, and statistical methods.

Results and discussion. The prevalence of HR-HPV among dermatological-profile patients was 30.5%–31.3%, compared to 27.3% in the gynecological-profile group; the differences were statistically significant ($p < 0.001$). Analysis of viral load in dermatovenereological patients showed the presence of risk for HPV persistence and contact transmission. Among patients with STIs and high viral load, the frequency of HPV integration into the host cell genome was 7–20 times higher than in the non-dermatological profile group, indicating an increased risk of MN development.

In the Kaliningrad region, the detection rate of HR-HPV among women aged 30–49 years averaged 9.5%. However, 42% of NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) patients, 88% of LSIL patients, and 100% of HSIL patients were HPV-positive; cervical cancer was diagnosed in 71 cases. The most frequently detected HPV types were 16, 31, 33, and 58.

Conclusion. The high prevalence of oncogenic HPV types and the significant risk of malignant neoplasm development among patients with STIs and their contacts justify improving the screening system and including these groups among those recommended for HPV vaccination on epidemiological grounds.

KEYWORDS: human papillomavirus, prevalence, viral load, viral DNA integration, dermatovenereological and gynecological profile patients.

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

Введение

Инфекция репродуктивного тракта, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), считается одной из наиболее распространенных в мире инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По данным некоторых исследований, почти 80 % сексуально активного населения инфицируются ВПЧ, по крайней мере, один раз в жизни [1], причем самым частым способом передачи вируса считается вагинальный половой акт [2]. Доказана роль ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) в возникновении злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций. Международное агентство по изучению рака относит к ЗНО, ассоциированным с ВПЧ орофарингеальный рак, анальный рак, рак вульвы, влагалища, шейки матки (РШМ) и полового члена [3]. Пациенты групп риска заболеваний, передаваемых половым путем (пациенты дерматовенерологического профиля) – больные ИППП, здоровые половые партнеры больных ИППП, лица, обследующиеся с профилактической целью вследствие особенностей полового анамнеза, относятся к группам высокого риска заражения и последующего распространения ВПЧ [4]. Нередко у этих пациентов выявляются аногенитальные кондиломы в сочетании с ВПЧ ВКР и другими ИППП, которые играют роль кофакторов канцерогенеза [5]. Частота выявления онкогенных ВПЧ среди этой категории населения характеризуется высокими показателями [1, 6].

ВПЧ инфекция распространена по всему миру со значительными вариациями в разных странах, возрастных и социальных группах. За последние десятилетия наблюдается также и значительный рост числа случаев ВПЧ инфекции, делающий ее самой частой после хламидиоза и гонореи ИППП. При оценке уровня распространенности ВПЧ среди различных контингентов следует учесть, что глобальная распространенность обусловленных любыми типами ВПЧ инфекций среди женщин с неизменными характеристиками оценивается на уровне 12 %. Распространенность ВПЧ среди контингентов населения высокого риска (инфицированные ВИЧ, лица подвергавшиеся сексуальному насилию и другие) существенно выше [7–10]. Таким образом, из всего многообразия социальных и экономических факторов, на ВПЧ статус индивидуума в большей степени влияет модель сексуального поведения.

Главным фактором канцерогенеза при РШМ является инфицирование ВПЧ базального слоя эпителия [3]. После проникновения в базальную клетку многослойного плоского эпителия освободившаяся от капсида ДНК ВПЧ ВКР поступает в ядро, где поддерживается

в виде эписомы. Если геном ВПЧ персистирует в виде эписомы, то происходит либо нормальная репродукция вируса и при этом нормальное считывание генов вируса, либо персистирующая эписома находится в “молчащем” состоянии. Персистенция ВПЧ может сопровождаться интеграцией ДНК ВПЧ в геном клеток эпителия шейки матки, что в свою очередь приводит к геномной нестабильности и потере способности к апоптозу, главному триггеру злокачественной трансформации эпителиальных клеток. В инфицированном эпителиоците ДНК вируса может присутствовать в различных состояниях: в форме эписомы, вне хромосом клетки, в интегрированной, встроенной в геном клетки форме и гибридной, смешанной форме, при наличии как свободной ДНК вируса и интегрированной в геном клетки-хозяина [11].

Возникновение и развитие поражения у инфицированных женщин с формированием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical Intraepithelial neoplasia, CIN) может протекать в срок от нескольких месяцев до нескольких лет и последовательно проходит ряд промежуточных этапов. Это является весомым аргументом в пользу важности проведения своевременного скрининга и мониторинга у контингента лиц с высоким риском инфицирования ВПЧ ВКР, а при выявлении ВПЧ – проведения исследований (генотипирования) для выявления групп риска развития онкологической патологии, проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Гендерные и социальные особенности различных групп населения обуславливают неодинаковую распространенность ВПЧ и, соответственно, риск развития ВПЧ-ассоциированных неоплазий. В связи с этим, основные усилия по профилактике ЗНО должны быть сконцентрированы в тех группах, где распространенность инфекции имеет максимальные уровни. Современными исследованиями подчеркивается важность изучения распространенности ВПЧ до вакцинации как ключевого фактора общей эффективности программы иммунизации через ее влияние на силу коллективной защиты. Чем выше распространенность ВПЧ до вакцинации, тем выше должен быть охват для достижения конечной цели [12]. Следует также учитывать, что различия в сексуальной активности между разными группами населения обуславливают до десятикратной разницы в распространенности ВПЧ. Одной из уязвимых групп населения с высокой сексуальной активностью, а соответственно, и риском инфицирования и последующего распространения ВПЧ являются пациенты групп риска ИППП.

Представленные на форуме «EUROGIN 2023» научные основы стратегий ускорения ликвидации рака шейки матки и в целом ВПЧ показали, что лишь некоторые страны, но не большинство, достигли ключевых показателей эффективности, что подразумевает необходимость совершенствования стратегий. Гендерно-нейтральная вакцинация, даже при умеренном охвате прививками, была выделена как эффективная стратегия. Были отмечены расширенная догоняющая вакцинация с сопутствующим скринингом и охват уязвимых групп, в отношении которых кроме гендерно-нейтральной стратегии иммунизации могут быть предложены сопутствующая вакцинация от ВПЧ и скрининг на ВПЧ. Немаловажным является и экономический аспект вопроса: вакцинация от ВПЧ с высоким охватом в различных сегментах населения будет экономить ресурсы из-за снижения потребности в скрининге. Главное направление современных усилий для ускорения ликвидации ВПЧ и рака шейки матки – стратегически оптимальное развертывание вакцинации [13].

Цель исследования

Изучение распространенности различных генотипов вируса папилломы человека и основных биомаркеров риска возникновения злокачественных новообразований у пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем.

Материалы и методы

Контингент обследованных – 32398 женщин в возрасте 13–59 лет – пациентки, обратившиеся в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) Санкт-Петербурга по поводу ИППП и/или гинекологических, урологических заболеваний, обследования с профилактической целью в 2019–2023 гг. В зависимости от данных анамнеза и результатов клинического обследования пациентки были разделены на группы: 5132 – больные ИППП, 2703 – половые партнеры больных ИППП, 24563 – обследуемые с профилактической целью женщины, обратившиеся в кожно-венерологический диспансер (КВД) или другие ЛПУ, в том числе 18974 женщины, обследованные в ЛПУ по поводу заболеваний недержания мочевыводящих путей – гинекологической, урологической патологии или в связи с наблюдением за нормальной беременностью, 5589 – обследованные с профилактической целью в КВД и других ЛПУ здоровые женщины с особенностями полового анамнеза (раннее начало половой жизни, промискуитет, коммерческий секс). Генотипирование ВПЧ, определение вирусной нагрузки и косвенное определение формы присутствия ВПЧ в инфицированных клетках (степень интеграции в геном клетки человека) проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (qRT-PCR) с использованием системы CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) в условиях клинико-диагностических лабораторий СПб ГБУЗ «КВД № 8» и СПб ГБУЗ «ГП № 107» Санкт-Петербурга. Применяли набор реагентов для количественного определения ДНК ВПЧ ВКР в биологическом материале методом

ПЦР для диагностики *in vitro* «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация, Москва). Определяли наличие ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 генотипов.

Выявляли наличие ВПЧ ВКР в соскобе из цервикального канала, полученного с использованием одноразового урогенитального зонда или цитощетки. В соответствии с рекомендациями производителя тест-системы интерпретировали результаты количественного определения ВПЧ ВКР (вирусную нагрузку) как малозначимую величину при выявлении менее 10^3 (<3 lg) копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека, как клинически значимую величину при выявлении ДНК ВПЧ в количестве от 10^3 до 10^5 (3–5 lg) копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека, как клинически значимую, повышенную величину (высокую вирусную нагрузку) при выявлении ДНК ВПЧ в количестве более 10^5 (≥ 5 lg) копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека. В соответствии с рекомендациями производителя тест-системы, оценивали вероятность интеграции вируса в ДНК человека при выявлении области E6 ВПЧ 16, 18 и 45 типов и наличии или отсутствии при этом области E1/E2, одновременно регистрируемым по различным каналам флуоресцентной детекции. Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 признавали вероятностью интеграции вируса в ДНК человека, одновременное выявление E6 и E1 или E2 расценивали как гибридное, частично интегрированное в геном клетки человека состояние ВПЧ, выявление только области E1/E2 интерпретировали как эписомальную форму присутствия вируса.

В Калининградской области обследовано 51536 женщин в возрасте от 30 до 49 лет в рамках реализации региональной программы тестирования на ВПЧ ВКР (13 типов) и цервикального скрининга для раннего выявления и профилактики РШМ в 2020–2024 гг. В анализ включены 4879 пациенток с положительным результатом обследования на ВПЧ и результатами цитологического исследования.

Полученные результаты анализировали с использованием методов ретроспективного эпидемиологического анализа, клинического и статистического методов. Проводили расчет доверительных интервалов (ДИ), рассчитаны межквартильные интервалы и межквартильный размах (LQ, UQ, IQR), средние значения и стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий показателей в группах использовали расчет критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с критическим значением достоверности для уровня значимости не более $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных женщин составил 33,6 ($\pm 11,28$) лет. Среди всех обследованных ($n=32398$) выявлено 9310 ВПЧ-позитивных (28,7 % (95 % ДИ 28,24–29,23)), из которых 1576 – больные ИППП, 845 – половые партнеры больных ИППП, 6889 – обследуемые с профилактической целью женщины, обратившиеся в КВД или другие ЛПУ, в том числе 5182 женщины, обследованные в ЛПУ по поводу заболеваний

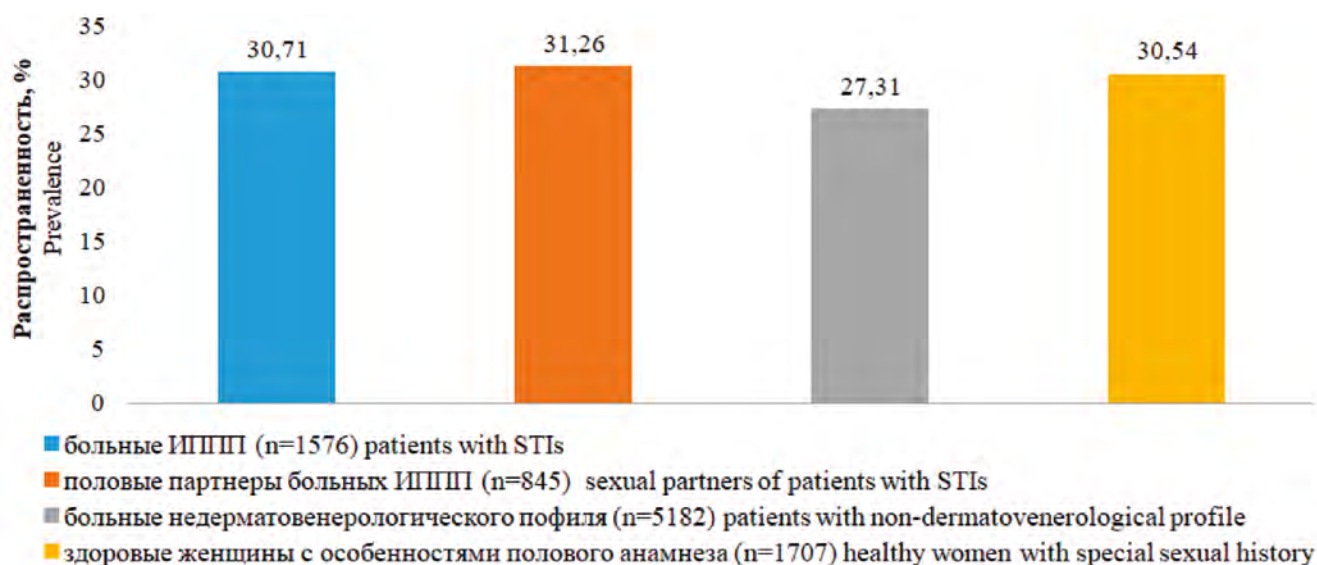


Рисунок 1. Распространенность ВПЧ в исследуемых группах

недерматовенерологического профиля, 1707 – здоровые женщины, имеющие высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза. Частота выявления ВПЧ среди больных ИППП (n=1576) составила 30,7 % (95 % ДИ 29,45–31,97), половых партнеров лиц с выявленными ИППП (n=845) – 31,3 % (95 % ДИ 29,51–33,01), в группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=1707) – 30,5 % (95 % ДИ 29,33–31,75), что оказалась достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе здоровых женщин, обследуемых с профилактической целью, имеющих минимальный риск инфицирования ИППП (n=5182) – 27,3 % (95 % ДИ 26,68–27,95). При анализе

различий в распространенности ВПЧ внутри группы больных дерматовенерологического профиля различий не установлено ($p > 0,5$) (рис. 1).

При обследовании 51536 женщин в Калининградской области частота обнаружения ВПЧ ВКР среди женщин в возрасте от 30 до 49 лет составила в среднем 9,5 %, однако ВПЧ-позитивными оказались 42 % пациентов с NILM (патология не выявлена), 88 % с LSIL и 100 % с HSIL, в 71 случае диагностирован РШМ. Наиболее часто обнаружались ВПЧ 16, 31, 33 и 58 типов.

При анализе структуры генотипов ВПЧ при обследовании пациенток в Санкт-Петербурге (n=32398) выяснено, что пул генотипов ВПЧ, включающий 31, 33, 35, 39, 51, 52,

Таблица 1
Структура вирусной нагрузки в исследуемых группах

Группы больных		Высокая вирусная нагрузка, $>5 \lg$ ДНК ВПЧ на 10^5 клеток High viral load, $\geq 5 \lg$ HPV DNA per 10^5 cells (n=4926)	Клинически значимая вирусная нагрузка, 3–5 $\lg$ ДНК ВПЧ на 10^5 клеток Clinically significant viral load, 3–5 $\lg$ HPV DNA per 10^5 cells (n=3700)	Малозначимая вирусная нагрузка, $<3 \lg$ ДНК ВПЧ на 10^5 клеток, $<3 \lg$ HPV DNA per 10^5 cells (n=684)
Больные ИППП Patients with STIs n=1576	n	239	1012	325
	% (95% ДИ 95% CI)	15,16 (13,39 - 16,94)	64,21 (61,85 - 66,58)	20,62 (18,62 - 22,62)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs n=845	n	427	365	53
	% (95% ДИ 95% CI)	50,53 (47,16 - 53,9)	43,2 (39,86 - 46,54)	6,27 (4,64 - 7,91)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenerological profile n=5182	n	2837	2055	290
	% (95% ДИ 95% CI)	54,75 (53,39 - 56,1)	39,66 (38,32 - 40,99)	5,6 (4,97 - 6,22)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history n=1707	n	1423	268	16
	% (95% ДИ 95% CI)	83,36 (81,6 - 85,13)	15,7 (13,97 - 17,43)	0,94 (0,48 - 1,39)

56, 58, 59, 66, 68 генотипы выявили у 5123 (55,0 % (95 % ДИ 54,02–56,04)) женщин. При определении моногенотипов ВПЧ чаще всего (2996 случаев, 32,2 % (95 % ДИ 31,23–33,13)) выявляли 16 генотип ВПЧ. Генотипы 18 и 45 выявили у 839 (9,0 % (95 % ДИ 8,43–9,59)) и 791 (8,5 % (95 % ДИ 7,93–9,06)) пациенток соответственно. Суммарно генотипы 16, 18, 45 были обнаружены у 45,0 % (95 % ДИ 43,96–45,98) пациенток. Частота обнаружения пула генотипов ВПЧ, включающий 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы и суммарно генотипов ВПЧ 16, 18, 45 достоверно не различалась во всех группах больных ($p > 0,2$).

Проводили сравнение показателя вирусной нагрузки в исследуемых группах. Среди всех ВПЧ-позитивных женщин (n=9310) у 4926, 52,9 % (95 % ДИ 51,9–53,92) выявлена повышенная вирусная нагрузка, у 3700, 39,7 % (95 % ДИ

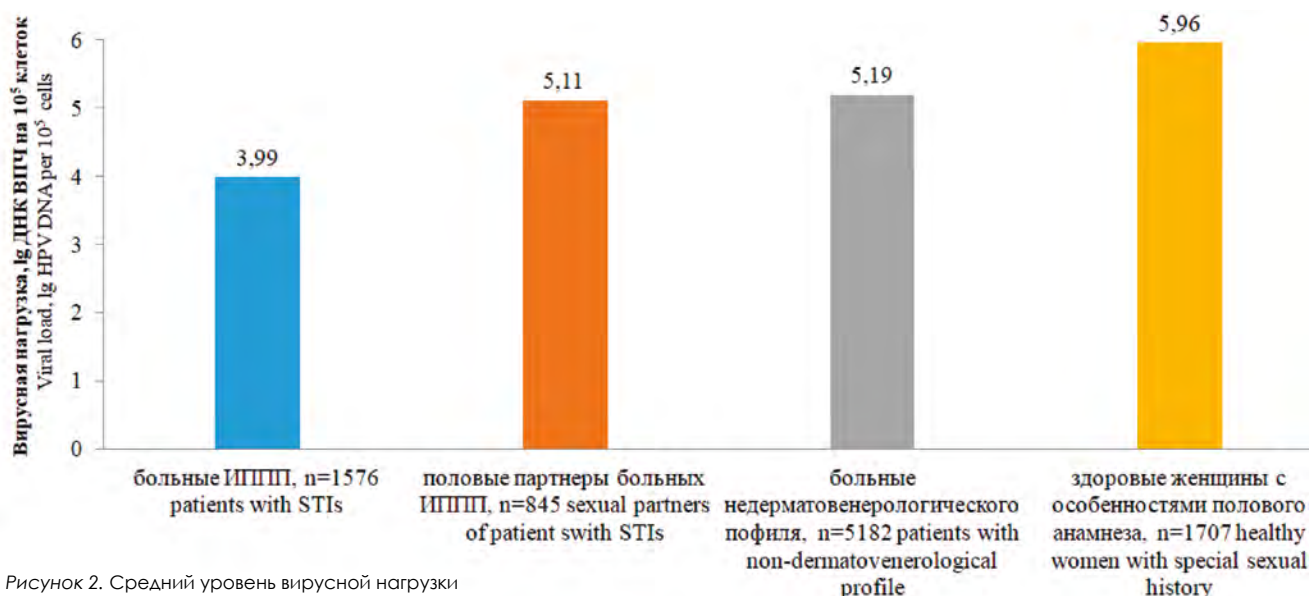


Рисунок 2. Средний уровень вирусной нагрузки среди ВПЧ-положительных пациентов

38,75–40,74) – клинически значимая, у 684 (7,4 % (95 % ДИ 6,82–7,88)) – малозначимая. При анализе данных выяснено, что структура вирусной нагрузки была неоднородна в группах: в группе больных ИППП чаще выявлялась клинически значимая и малозначимая вирусная нагрузка – 64,2 % (95 % ДИ 61,85–66,58) и 20,6 % (95 % ДИ 18,62–22,62) соответственно, а повышенная вирусная нагрузка только у 15,2 % (95 % ДИ 13,39–16,94) больных. В других группах доля женщин с высокой вирусной нагрузкой была существенно выше: 50,5 % (95 % ДИ 47,16–53,9) в группе половых партнеров лиц с выявленными ИППП (n=845), 54,8 % (95 % ДИ 53,39–56,1) в группе больных недерматовенерологического профиля (n=5182), 83,4 % (95 % ДИ 81,6–85,13) в группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=1707). Различия в структуре вирусной нагрузки между группами являются достоверными ($p < 0,001$) (табл. 1).

Анализировали средние уровни вирусной нагрузки у пациенток исследуемых групп. Наиболее высокий уровень средней вирусной нагрузки выявлен в группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=1707) – 5,96 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (95 % ДИ 5,9–6,02), диапазон выявленных значений 2,7–11,34 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (LQ 5,4; UQ 6,7; IQR 1,3). В группе больных ИППП (n=1576) средний уровень вирусной нагрузки оказался существенно ниже, чем во всех остальных группах и составил 3,99 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (95 % ДИ 3,94–4,04), диапазон выявленных значений 1,57–8,72 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (LQ 3,1; UQ 4,8; IQR 1,6). В группе половых партнеров лиц с выявленными ИППП (n=845) и среди здоровых женщин, обследуемых с профилактической целью, имеющих минимальный риск инфицирования ИППП (n=5182) выявлены незначительно различающиеся значения ($p > 0,05$), соответственно 5,11 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (95 % ДИ 5,02–5,21), диапазон выявленных значений 2,05–11,45 lg

ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (LQ 4,1; UQ 6,8; IQR 2,0) и 5,19 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (95 % ДИ 5,15–5,23), диапазон выявленных значений 0,78–12,13 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток (LQ 4,1; UQ 6,2; IQR 2,1) (рис. 2).

Проводили анализ типоспецифичности уровня вирусной нагрузки при генотипировании ВПЧ ВКР. Выяснено, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16 типа обнаруживалась в 50,6 % случаев (95 % ДИ 48,78–52,36), клинически значимая – в 35,0 % (95 % ДИ 32,28–35,67), малозначимая – в 15,5 % (95 % ДИ 14,16–16,75). При выявлении ВПЧ 18 типа высокая вирусная нагрузка обнаруживалась в 29,6 % (95 % ДИ 26,47–32,65) случаев, клинически значимая – в 32,2 % (95 % ДИ 29,02–35,34), малозначимая – в 38,3 % (95 % ДИ 34,97–41,55) случаев. При выявлении ВПЧ 45 типа высокая вирусная нагрузка обнаруживалась в 23,8 % (95 % ДИ 20,8–26,73), клинически значимая – в 47,4 % (95 % ДИ 43,93–50,89), малозначимая – в 28,8 % (95 % ДИ 25,67–31,98) случаев. Все выявленные различия достоверны ($p < 0,001$).

Анализировали данные о физическом состоянии вируса. У большей части всех обследованных выявлялась эписомальная форма присутствия вируса – 55,0 % (95 % ДИ 54,02–56,04), реже смешанная (42,3 % (95 % ДИ 41,28–43,29)). Интегрированная в геном форма вируса выявлена у 2,7 % (95 % ДИ 2,36–3,01) женщин. Наибольшая распространенность интегрированной формы ВПЧ выявлена в группе больных ИППП (n=1576) (6,9 % (95 % ДИ 5,66–8,17)) и у половых партнеров лиц с выявленными ИППП (n=845) (5,2 % (95 % ДИ 3,71–6,71)). Различия в частоте выявления интегрированной формы ВПЧ в этих группах больных были незначимы ($p = 0,25$). Частота выявления интегрированной формы ВПЧ среди профилактически обследованных женщин (n=6889) составила 1,4 % (95 % ДИ 1,13–1,69)) и была достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с группами больных ИППП и половых партнеров больных ИППП. Тем не менее, этот показатель существенно различался в зависимости от профиля пациентки. В группе

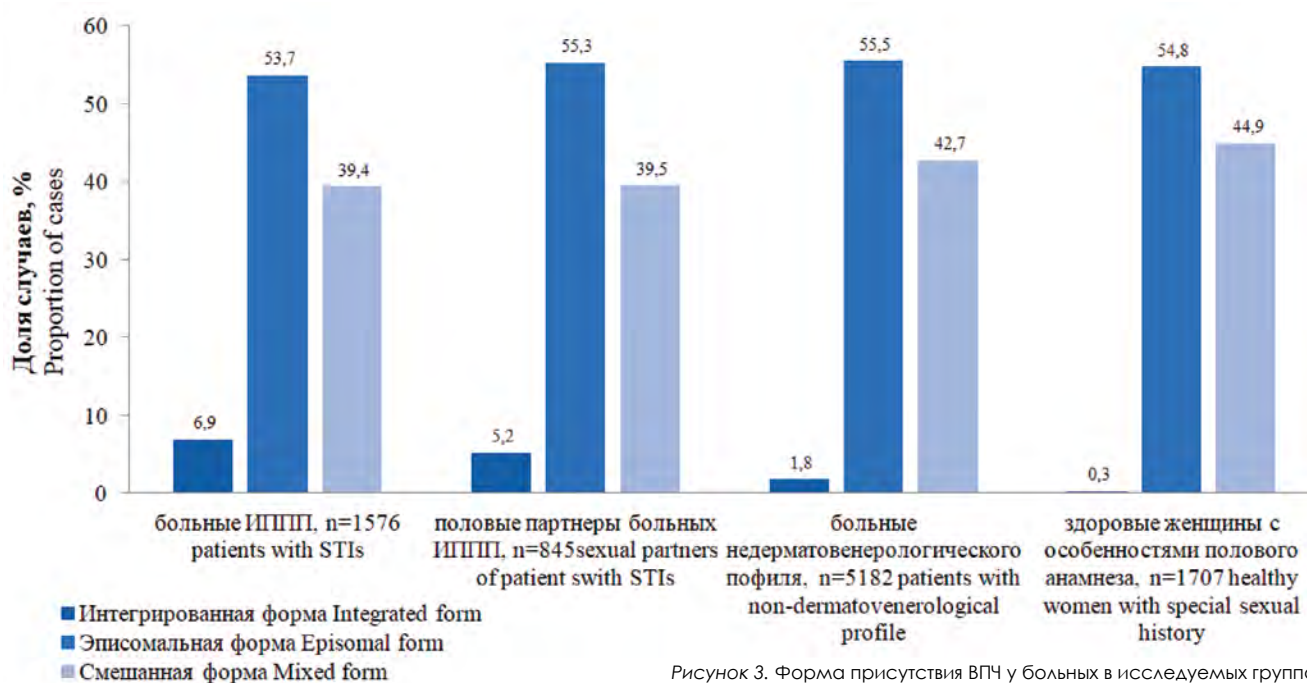


Рисунок 3. Форма присутствия ВПЧ у больных в исследуемых группах

здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=1707) частота выявления интегрированной формы ВПЧ составила 0,3 % (95 % ДИ 0,04–0,55), в группе здоровых женщин, обследуемых с профилактической целью, имеющих минимальный риск инфицирования ИППП (n=5182) – 1,8 % (95 % ДИ 1,42–2,13), различия показателя в этих группах достоверны ($p<0,001$) (рис. 3).

Анализировали зависимость уровня вирусной нагрузки и физического статуса вируса во всех исследуемых группах. Для изучения взаимосвязи группы пациенток были стратифицированы по уровню вирусной нагрузки: пациентки с высокой вирусной нагрузкой (n=4926), с клинически значимой вирусной нагрузкой (n=3700) и малозначимой (n=684) и по уровню интеграции вируса в геном клетки человека: пациентки с интегрированной формой ВПЧ (n=250), с эписомальной формой (n=5123), со смешанной формой присутствия вируса (n=3937). У пациенток с высокой вирусной нагрузкой из группы больных ИППП (n=239) доля случаев выявления интегрированной формы вируса составила 19,7 % (95 % ДИ 14,63–24,7), что в 7–20 раз превышало показатель у пациенток из других исследуемых групп. Различия достоверны ($p<0,001$). Эписомальная форма ВПЧ у пациенток с высокой вирусной нагрузкой из группы больных ИППП (n=239) составила 29,3 %, что оказалось значимо ($p<0,001$) ниже, чем в остальных группах больных (51,3 %–53,6 %). Смешанная форма присутствия вируса у пациенток с высокой вирусной нагрузкой определялась у 48,3 %–51,0 % больных и достоверно ($p<0,5$) не различалась во всех группах больных.

У пациенток с клинически значимой вирусной нагрузкой из группы половых партнеров больных ИППП (n=365) и в группе больных ИППП (n=1012) доля выявления случаев с интегрированной формой вируса составила 6,6 %–4,5 %, различия незначимы ($p<0,5$). Уровень встречаемости интегрированной формы вируса

в вышеуказанных группах оказался достоверно ($p<0,001$) выше, чем в группе здоровых женщин, обследуемых с профилактической целью, имеющих минимальный риск инфицирования ИППП (n=2055) и группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=268) – 2,1 % и 1,1 % соответственно (различия между последними группами статистически незначимы, $p<0,5$). У пациенток с клинически значимой вирусной нагрузкой доля случаев выявления эписомальной формы присутствия вируса составила 54,6 % – 70,5 % и достоверно ($p<0,05$) различалась при сравнении данных в группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=268) (70,5 %) и группах больных ИППП (n=1012) (54,5 %) и половых партнеров больных ИППП (n=365) (56,4 %). У пациенток с клинически значимой вирусной нагрузкой различия в частоте выявления смешанной формы присутствия ВПЧ определялись между группами больных ИППП (n=1012) и здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=268) – 40,9 % и 28,4 % соответственно ($p<0,05$). В остальных группах частота выявления достоверно не различалась ($p<0,1$, $p<0,5$).

У пациенток с малозначимой вирусной нагрузкой только в группе половых партнеров больных ИППП (n=53) выявлена высокая доля случаев с интегрированной формой ВПЧ (15,1 %). В остальных группах показатель достоверно не различался и составил от 0 % до 6,5 %. В группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП вследствие особенностей анамнеза (n=16), интегрированная форма вируса не определялась. У пациенток с малозначимой вирусной нагрузкой доля случаев выявления эписомальной и смешанной форм присутствия вируса составила 60,4 %–75,0 % и 24,5 %–31,0 % соответственно и достоверно не различалась при сравнении всех групп между собой ($p>0,5$) (табл. 2).

Таблица 2
Структура форм присутствия ВПЧ у больных с различными уровнями вирусной нагрузки

Группы больных	Интегрированная форма Integrated form (n=250)	Эписомальная форма Episomal form (n=5123)	Смешанная форма Mixed form (n=3937)
Высокая вирусная нагрузка >5 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток High viral load, >5 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=4926)			
Больные ИППП Patients with STIs, (n=239)	n 47 % (95% ДИ 95% CI) 19,67 (95% ДИ 14,63 - 24,7)	70 29,29 (95% ДИ 23,52 - 35,06)	122 51,05 (95% ДИ 44,71 - 57,38)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs, (n=427)	n 12 % (95% ДИ 95% CI) 2,81 (1,24 - 4,38)	229 53,63 (48,9 - 58,36)	186 43,56 (38,86 - 48,26)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile, (n=2837)	n 29 % (95% ДИ 95% CI) 1,02 (0,65 - 1,39)	1455 51,29 (49,45 - 53,13)	1353 47,69 (45,85 - 49,53)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history, (n=1423)	n 2 % (95% ДИ 95% CI) 0,14 (-0,05 - 0,34)	734 51,58 (48,98 - 54,18)	687 48,28 (45,68 - 50,87)
Клинически значимая вирусная нагрузка, 3-5 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток Clinically significant viral load, 3-5 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=3700)			
Больные ИППП Patients with STIs, n=1012	n 46 % (95% ДИ 95% CI) 4,55 (95% ДИ 3,26 - 5,83)	552 54,55 (51,48 - 57,61)	414 40,91 (37,88 - 43,94)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs, n=365	n 24 % (95% ДИ 95% CI) 6,58 (4,03 - 9,12)	206 56,44 (51,35 - 61,53)	135 36,99 (32,03 - 41,94)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile, n=2055	n 44 % (95% ДИ 95% CI) 2,14 (1,52 - 2,77)	1239 60,29 (58,18 - 62,41)	772 37,57 (35,47 - 39,66)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history, n=268	n 3 % (95% ДИ 95% CI) 1,12 (-0,14 - 2,38)	189 70,52 (65,06 - 75,98)	76 28,36 (22,96 - 33,75)
Малозначимая вирусная нагрузка, <3 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток Low viral load, <3 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=684)			
Больные ИППП Patients with STIs, n=325	n 16 % (95% ДИ 95% CI) 4,92 (2,57 - 7,28)	224 68,92 (63,89 - 73,95)	85 26,15 (21,38 - 30,93)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs, n=53	n 8 % (95% ДИ 95% CI) 15,09 (5,46 - 24,73)	32 60,38 (47,21 - 73,55)	13 24,53 (12,94 - 36,11)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile, n=290	n 19 % (95% ДИ 95% CI) 6,55 (3,7 - 9,4)	181 62,41 (56,84 - 67,99)	90 31,03 (25,71 - 36,36)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history, n=16	n 0 % (95% ДИ 95% CI) 0 (0 - 0)	12 75 (53,78 - 96,22)	4 25 (3,78 - 46,22)

При анализе зависимости формы присутствия вируса и вирусной нагрузки значимые различия обнаружены только у больных с эписомальной формой вируса (n=5123). Высокая вирусная нагрузка обнаружена у 78,5 % пациентов в группе здоровых женщин, имеющих высокий риск инфицирования ИППП (n=935) и почти в 10 раз реже, в 8,3 % в группе больных ИППП (n=846), различия значимы (p<0,001) (табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании отчетливо прослеживается влияние полового поведения пациентов на распространенность ВПЧ: внутри группы пациентов дерматологического профиля, имеющих схожие риски

возникновения ИППП, не выявлено существенных различий в распространенности ВПЧ (30,5 %-31,3 %, p>0,6), тогда как распространенность среди лиц недерматологического профиля оказалась достоверно ниже, 27,3 % (p<0,001).

Согласно современным представлениям маркерами риска развития поражений ШМ высокой степени риска и ЗНО являются персистенция вируса, высокая вирусная нагрузка и интеграция вируса в геном хозяина. Эти три маркера тесно взаимосвязаны и последние два из них, вероятно, являются следствием первого. Значение результатов количественного определения ВПЧ оценивается авторами исследований неоднозначно. По наблюдениям группы авторов, более высокая вирусная нагрузка была связана

Таблица 3
Структура вирусной нагрузки у больных с разными формами присутствия вируса

Группы больных		Высокая вирусная нагрузка, >5 lg ДНК ВПЧ на 10 ⁵ клеток High viral load, >5 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=4926)	Клинически значимая вирусная нагрузка, 3-5 lg ДНК ВПЧ на 10 ⁵ клеток Clinically significant viral load, 3-5 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=3700)	Малозначимая вирусная нагрузка, <3 lg ДНК ВПЧ на 10 ⁵ клеток Low viral load, <3 lg HPV DNA per 10 ⁵ cells (n=684)
Интегрированная форма Integrated form (n=250)				
Больные ИППП Patients with STIs (n=109)	n	47	46	16
	% (95% ДИ 95% CI)	43,12 (95% ДИ 33,82 - 52,42)	42,2 (95% ДИ 32,93 - 51,47)	14,68 (8,04 - 21,32)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs (n=44)	n	12	24	8
	% (95% ДИ 95% CI)	27,27 (14,11 - 40,43)	54,55 (39,83 - 69,26)	18,18 (6,79 - 29,58)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile (n=92)	n	29	44	19
	% (95% ДИ 95% CI)	31,52 (22,03 - 41,02)	47,83 (37,62 - 58,03)	20,65 (12,38 - 28,92)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history (n=5)	n	2	3	0
	% (95% ДИ 95% CI)	40 (-2,94 - 82,94)	60 (17,06 - 102,94)	0 (0 - 0)
Эпизодическая форма Episomal form (n=5123)				
Больные ИППП Patients with STIs (n=846)	n	70	552	224
	% (95% ДИ 95% CI)	8,27 (95% ДИ 6,42 - 10,13)	65,25 (62,04 - 68,46)	26,48 (23,5 - 29,45)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs (n=467)	n	229	206	32
	% (95% ДИ 95% CI)	49,04 (44,5 - 53,57)	44,11 (39,61 - 48,61)	6,85 (4,56 - 9,14)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile (n=2875)	n	1455	1239	181
	% (95% ДИ 95% CI)	50,61 (48,78 - 52,44)	43,1 (41,29 - 44,91)	6,3 (5,41 - 7,18)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history (n=915)	n	734	189	12
	% (95% ДИ 95% CI)	78,5 (75,87 - 81,14)	20,21 (17,64 - 22,79)	1,28 (0,56 - 2)
Смешанная форма Mixed form (n=3937)				
Больные ИППП Patients with STIs (n=621)	n	122	414	85
	% (95% ДИ 95% CI)	19,65 (95% ДИ 16,52 - 22,77)	66,67 (62,96 - 70,37)	13,69 (10,98 - 16,39)
Половые партнеры больных ИППП Sexual partners of patient with STIs (n=334)	n	186	135	13
	% (95% ДИ 95% CI)	55,69 (50,36 - 61,02)	40,42 (35,16 - 45,68)	3,89 (1,82 - 5,97)
Больные недерматовенерологического профиля Patients with non-dermatovenereological profile (n=2215)	n	1353	772	90
	% (95% ДИ 95% CI)	61,08 (59,05 - 63,11)	34,85 (32,87 - 36,84)	4,06 (3,24 - 4,89)
Здоровые женщины с особенностями полового анамнеза Healthy women with special sexual history (n=767)	n	687	76	4
	% (95% ДИ 95% CI)	89,57 (87,41 - 91,73)	9,91 (7,79 - 12,02)	0,52 (0,01 - 1,03)

с повышенной распространенностью и заболеваемостью ВПЧ соответствующего типа и снижением скорости клиренса вируса у больного индивидуума, а также его полового партнера [14]. Исследователями показано, что при опухолевых процессах у женщин преобладает высокая вирусная нагрузка, а при воспалительных заболеваниях – нагрузка с разной степенью клинической значимости. С другой стороны, ряд авторов указывает, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ является благоприятным прогностическим фактором при различных видах рака, связанных с ВПЧ, включая рак шейки матки.

Интеграция ВПЧ в геном хозяина наблюдается в большинстве случаев рака шейки матки, в некоторых исследованиях это показатель оценивается в 83 % [15]. Во многих исследованиях были получены доказательства интеграции ВПЧ на поздних стадиях неоплазии шейки матки. Считается, что раннее обнаружение интеграции ВПЧ может представлять собой многообещающий инструмент в профилактике рака шейки матки. Полученные в нашем исследовании относительно большая частота выявления высокой вирусной нагрузки в подгруппе здоровых женщин без выявленных ИППП (n=1707) (83,4 %) и высокий средний уровень вирусной нагрузки (5,96 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток) не сопровождались высокими показателями выявления интегрированных в геном клетки форм ВПЧ (0,3 %). Напротив, у пациенток с выявленными ИППП и у половых партнеров лиц с установленными заболеваниями при умеренной вирусной нагрузке (доля случаев с высокой вирусной нагрузкой 15,2–50,5 %, средние значения вирусной нагрузки 3,99–5,11 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток) частота обнаружения интегрированных в геном клетки форм ВПЧ оказалась значительно выше (5,2–6,9 %).

Высказываются гипотезы, объясняющие получение пользы от вакцинации у женщин, уже инфицированных ВПЧ, в том числе основанные на том, что во-первых, стимуляция местных антител, усиливающих иммунный ответ, блокирует проникновение вируса в неинфицированные клетки базального слоя и предотвращает рецидив заболевания, во-вторых, возникает перекрестная защита от других типов ВПЧ, также играющих значительную роль в канцерогенезе, в третьих, реализуется положительное влияние связанного с вакцинацией повышенного уровня провоспалительных цитокинов [16]. Известно, что нейтрализующие антитела против ВПЧ не контролируют и не устраняют существующую инфекцию ВПЧ и/или трансформированные клетки [17]. Необходимыми эффектами могли бы обладать терапевтические вакцины, однако исследования терапевтических вакцин против предраковых поражений идут медленно, и ни одна терапевтическая вакцина не была одобрена для инфекции ВПЧ и предраковых поражений шейки матки [18]. Тем не менее, эффективность профилактических вакцин для профилактики рака шейки матки в последние годы находит подтверждение в исследованиях, например при обследовании женщин, перенесших конизацию шейки матки по поводу CIN: у части пациенток, получивших вакцину против ВПЧ, частота персистирующей/рецидивирующей неоплазии была ниже по сравнению с невакцинированными женщинами [19].

В соответствие с позицией ВОЗ требуется углубленно изучить опыт реализации программ вакцинации против ВПЧ, чтобы определить стратегии, способствующие повышению и поддержанию востребованности вакцин против ВПЧ, особенно в группах населения высокого риска [20].

Заключение

Высокая распространенность ВПЧ ВКР в группе риска ИППП (30,5 %–31,3 %) по сравнению с группой здоровых женщин, обследуемых с профилактической целью (27,3 %) обусловлена, по всей вероятности, моделью сексуального поведения пациенток.

Изучение основных биомаркеров риска канцерогенеза – вирусной нагрузки, степени интеграции вируса в геном человека является ценным диагностическим инструментом для выявления рисков ЗНО у пациентов дерматовенерологического профиля.

Выявленная в исследовании типоспецифичность высокой вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа может быть важным биомаркером для клинического прогноза заболевания, в частности, оценки инфекционности ВПЧ, риска прогрессирования CIN, а также при выборе стратегии лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты исследования позволяют обосновать включение пациентов дерматовенерологического профиля в группы, которым рекомендуется вакцинация против ВПЧ по эпидемическим показаниям.

Список литературы / References

1. Trotter H., Franco E.L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 1: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.09.054/>
2. Veldhuijzen N.J., Snijders P.J., Reiss P., Meijer C.J., van de Wijgert J.H. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 862–74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70190-0/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70190-0/)
3. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., et al. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020: 45–48. <http://publications.iarc.fr/586>
4. Холопов Д.В., Лялина А.В., Хижа В.В., Топузов Э.Э., Касаткин Е.В., Горяев Е.А., Задоркина Т.Г., Чулунова Г.В. Злокачественные новообразования, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе России: заболеваемость, смертность, вакцинопрофилактика. *Здоровье населения и среда обитания* – ЗНСО. 2022; (8): 73–81. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81>
5. Ключарева С.В., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Касаткин Е.В., Гивировский С.Е., Эсавулова А.Т., Батфаловская О.А., Ахала М.Р. Папилломавирусная инфекция: современные представления о патогенезе и лечении. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (1): 94–103. <https://doi.org/10.17116/klnderma201817194-103>
6. Ключарева С.В., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Касаткин Е.В., Гивировский С.Е., Эсавулова А.Т., Батфаловская О.А., Ахала М.Р. Human papillomavirus infection: modern concepts of pathogenesis and treatment. *Clinical dermatology and venereology*. 2018; 17 (1): 94–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klnderma201817194-103>
7. Лялина А.В., Игнатьева М.Е., Нарвская О.В., Филиппова Ю.Н., Вязовая А.А., Касаткин Е.В., Котлявичене Е.В. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в Республике Саха (Якутия), Санкт-Петербурге и Республике Карелия. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 5–1 (87): 68–71. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-virusa-papillomy-cheloveka-vysokogo-kantserogennogo-riska-v-respublike-saha-yakutiya-sankt-peterburge-i-respublike-lyalina-l.-v.-ignatyeva-m.-e.-narvskaya-o.-v.-filippova-yu.-n.-vyazovaya-a.-a.-kasatkin-e.-v.-kotlyavichene-e.-v.-prevalence-of-high-risk-human-papillomavirus-in-the-republic-of-sakha-yakutia-st-petersburg-and-the-republic-of-karelia-acta-biomedica-scientifica-2012-5-1-87-68-71>
8. Baussano I., Lazzarato F., Ronco G., Franceschi S. Impacts of human papillomavirus vaccination for different populations: A modeling study. *Int J Cancer*. 2018 Sep 1; 143 (5): 1086–1092. <https://doi.org/10.1002/ijc.31409>
9. Lehtinen M., Bruni L., Elfström M., Gray P., Logel M., Mariz F.C., Baussano I., Vänskä S., Franco E.L., Dillner J. Scientific approaches toward improving cervical cancer elimination strategies. *Int J Cancer*. 2024; 154 (9): 1537–1548. <https://doi.org/10.1002/ijc.34839>
10. Okoye J.O., Ofole C.A., Adeleke O.K., Obioma O. Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiology and health*. 2021; 43: 2021039. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021039>
11. Farahmand M., Monavari S.H., Tavakoli A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*. 2021; 31 (6): 2219. <https://doi.org/10.1002/rmv.2219>

11. Marra E., Lin C., Clifford G.M. Type-Specific Anal Human Papillomavirus Prevalence Among Men, According to Sexual Preference and HIV Status: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *The Journal of infectious diseases*, 2019; 219 (4): 590–598. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy556>
12. Wei F., Gaisa M.M., D'Souza G., Xia N., Giuliano A.R., Hawes S.E., Gao L., Cheng S.H., Donà M.G., Goldstone S.E., Schim van der Loeff M.F., Neukam K., Meites E., Poynten I.M., Dai J., Combes J.D., Wieland U., Burgos J., Wilkin T.J., Hernandez A.L., Clifford G.M. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *The Lancet. HIV*, 2021; 8(9):531–543. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00108-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00108-9)
13. Awasthi S., Ornelas J., Armstrong A., Johnson J.A., Eisen D.B.. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric dermatology*, 2021; 38 (4): 842–850. <https://doi.org/10.1111/pde.14650>
14. Wissing M.D., Louvanto K., Comète E., Burchell A.N., El-Zein M., Rodrigues A., Tellier P.P., Coutlée F., Franco E.L. Human Papillomavirus Viral Load and Transmission in Young, Recently Formed Heterosexual Couples. *J Infect Dis*, 2019; 220 (7): 1152–1161. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz238>
15. Oyervides-Muñoz M.A., Pérez-Maya A.A., Rodríguez-Gutiérrez H.F., Gómez-Macias G. S., Fajardo-Ramírez O. R., Treviño V., Barrera-Saldaña H. A., Garza-Rodríguez M.L. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infect Genet Evol*, 2018; 61: 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.003>
16. Yang A., Farmer E., Wu T.C., Hung C.F. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *Journal of biomedical science*, 2016; 23 (1): 75. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0293-9>
17. Athanasiou A., Bowden S., Paraskevaidi M., Fotopoulou C., Martin-Hirsch P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020; 65: 109–124. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009>
18. Garbuglia A.R., Lapa D., Sias C., Capobianchi M.R., Porto P.D. The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Front Immunol*, 2020; 11:188 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00188>
19. Del Pino M., Martí C., Torras I., Henere C., Munmany M., Marimon L., Saco A., Torné A., Ordi J. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines*, 2020; 8 (2): 245. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020245>
20. Всемирная организация здравоохранения. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2022;97(50):645–672. <https://iris.who.int/handle/10665/366371>
World Health Organization. Weekly Epidemiological Report. 2022;97(50):645–672. <https://iris.who.int/handle/10665/366371>

Статья поступила / Received 01.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 03.09.2025
Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Касаткин Евгений Владимирович, к.м.н, научный сотрудник¹, главный врач².
eLibrary SPIN: 6533-1600. Scopus Author ID: 58154357800. E-mail: kasatkine@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-0029-7150

Лялина Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний¹, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии³. E-mail: llyalina777@yandex.ru. eLibrary SPIN: 2213-9023.
ORCID: 0000-0001-9921-3505

Холопов Дмитрий Вячеславович, к.м.н., врач-онколог⁴.
E-mail: xolopov.D.V@yandex.ru. eLibrary SPIN: 1610-3604. ORCID: 0000-0002-1268-6172

Задоркина Татьяна Геннадьевна, к.м.н., главный врач⁵.
E-mail: zadorkina_ast@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2905-2635

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 8», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург, Россия

⁵ БУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград, Россия

Автор для переписки: Касаткин Евгений Владимирович. E-mail: kasatkine@gmail.com

About authors

Kasatkin Evgeny V., PhD Med, research fellow¹, chief physician². eLibrary SPIN: 6533-1600. Scopus Author ID: 58154357800. E-mail: kasatkine@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-0029-7150

Lyalina Lyudmila V., DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases¹, professor at Dept of Epidemiology, Parasitology and Disinfection³. E-mail: llyalina777@yandex.ru.
eLibrary SPIN: 2213-9023. ORCID: 0000-0001-9921-3505

Kholopov Dmitry V., PhD Med, oncologist⁴. E-mail: xolopov.D.V@yandex.ru.
eLibrary SPIN: 1610-3604. ORCID: 0000-0002-1268-6172

Zadorkina Tatyana G., PhD Med, chief physician⁵. E-mail: zadorkina_ast@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-2905-2635

¹ St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

² Skin and venereological dispensary No. 8, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴ City polyclinic No. 109, Saint Petersburg, Russia

⁵ Center for Specialized Types of Medical Care of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Corresponding author: Kasatkin Evgenii V. E-mail: kasatkine@gmail.com

Для цитирования: Касаткин Е.В., Лялина Л.В., Холопов Д.В., Задоркина Т.Г. Распространенность, вирусная нагрузка и физический статус вируса папилломы человека у пациентов групп риска по инфекциям, передаваемым половым путем. Медицинский алфавит. 2025; (22): 79–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-79-88>

For citation: Kasatkin E.V., Lyalina L.V., Kholopov D.V., Zadorkina T.G. Prevalence, viral load and physical status of human papilloma virus in patients at risk for sexually transmitted infections. *Medical alphabet*. 2025; (22): 79–88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-79-88>

