

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 7 / 2026



Modern
LABORATORY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ЛАБОРАТОРИЯ (1)



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



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

Научный сайт журнала
www.med-dphabef.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 соот-
ветствии 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 10.04.2026
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2026

Содержание

- 7 Исследование гепарансульфатпротеогликана – маркера эндотелиальной дисфункции у медицинских работников (пилотное исследование)
А. Г. Чучалин, С. П. Казаков, Т. Г. Ким, И. Р. Нуркаев, В. Г. Стребков, Э. Ф. Аглетдинов
- 14 Клиническая лабораторная диагностика аллергических реакций немедленного типа в России: современные диагностические решения
В. И. Бутылковская, О. А. Свитич, С. Ю. Конаныхина, О. А. Заседателева, А. В. Чудинов
- 26 Особенности эритропоза у пациентов с ожоговой болезнью в зависимости от степени тяжести заболевания
О. Р. Иванова, С. П. Казаков, В. Т. Сахин, О. А. Рукавицын
- 32 Функционально-морфологические характеристики почечного трансплантата технологиями искусственного интеллекта и машинного обучения в прогнозировании посттрансплантационного риска
М. Слейман, Л. А. Корноухова, А. Альдарф, В. Л. Эмануэль
- 37 Референтные интервалы для специфических параметров гемостаза, определяемых на автоматическом коагулометре
Л. А. Гордизде, С. Ю. Мамлеева, Д. В. Камельских, Г. М. Галстян
- 43 Функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с острыми экзогенными отравлениями в реабилитационном периоде
М. С. Макаров, Ю. С. Гольдфарб, А. В. Бадалян, М. М. Поцхверия, Е. Е. Биткова
- 48 Посерийный контроль медицинских изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска: международный опыт, обоснование и предложения по внедрению в Российской Федерации
К. Т. Момыналиев, И. В. Иванов
- 56 Заболеваемость и охват освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе
М. В. Питерский, О. Я. Яранцева, А. В. Семёнов
- 63 Псориаз/псориазоподобный артрит и метаболический синдром у лиц молодого возраста: экспрессионный паттерн микроРНК
П. А. Шестерня, Д. В. Дмитренко, Е. В. Турчик, Е. Е. Тимечко, А. М. Якимов, А. А. Васильева, Ю. Ю. Винник
- 70 Оценка диагностической значимости автоматизированного подсчета количества гемопоэтических стволовых клеток
М. А. Городнова, П. С. Куца, О. В. Пирогова, А. В. Луговая
- 75 Источники вариации и установление референсных интервалов для основных гормонов и онкомаркеров для российской популяции
А. В. Ружанская, Киёси Ичихара, С. А. Евгина, И. И. Скибо, Н. Б. Выборнова, А. В. Васильев, Г. В. Агаркова, В. Л. Эмануэль

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., Ляшенко 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

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

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

Editor-in-Chief
Sergey Petrikov, 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: 10 April 2026.
© 2026 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Study of heparan sulfate proteoglycan, a marker of endothelial dysfunction in medical workers (pilot study)**
A. G. Chuchalin, S. P. Kazakov, T. G. Kim, I. R. Nurkaev, V. G. Strebkov, E. F. Agletdinov
- 14 **Clinical laboratory diagnostics of immediate allergic reactions in Russia: modern diagnostic solutions**
V. I. Butvilovskaya, O. A. Svitich, S. Yu. Konanykhina, O. A. Zasedateleva, A. V. Chudinov
- 26 **Features of erythrocytosis in patients with burn disease, depending on the severity of the disease**
O. R. Ivanova, S. P. Kazakov, V. T. Sakhin, O. A. Rukavitsyn
- 32 **Functional and morphological characteristics of renal allograft using artificial intelligence and machine learning technologies in post-transplant risk prediction**
M. Sleiman, L. A. Kornoukhova, A. Aldarf, V. L. Emanuel
- 37 **Reference values for specific parameters of hemostasis determined with the automated analyzer**
L. A. Gorgidze, C. Yu. Mamleeva, D. V. Kamel'skih, G. M. Galstyan
- 43 **Functional features of platelets in patients with acute exogenous poisoning at rehabilitation period**
M. S. Makarov, Yu. S. Goldfarb, A. V. Badalyan, M. M. Potskheriya, E. E. Bitkova
- 48 **Lot-by-lot verification of third-risk-class in vitro diagnostic medical devices: international experience, rationale, and implementation proposals for the Russian Federation**
K. T. Momynaliev, I. V. Ivanov
- 56 **Incidence and screening for HIV infection in the Ural Federal District**
M. V. Piterskiy, O. Y. Yarancheva, A. V. Semenov
- 63 **Psoriasis / psoriatic arthritis and metabolic syndrome in young adults: microRNA expression pattern**
P. A. Shesternya, D. V. Dmitrenko, E. V. Turchik, E. E. Timechko, A. M. Yakimov, A. A. Vasilyeva, Yu. Yu. Vinnik
- 70 **Evaluation of the diagnostic value of automated hematopoietic stem cell counting**
M. A. Gorodnova, P. S. Kuga, O. V. Pirogova, A. V. Lugovaya
- 75 **Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers**
A. V. Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, S. A. Evgina, I. I. Skibo, N. B. Vybornova, A. V. Vasiliev, G. V. Agarkova, V. L. Emanuel

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

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*), DrMedSci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DrMedSci (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*), DrMedSci (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., DrMedSci (habil.), prof., head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow

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

Baklaushev V. P., DrMedSci (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., DrMedSci (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., DrMedSci (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., DrMedSci (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., DrMedSci (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., DrMedSci (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., DrMedSci (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

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

Исследование гепарансульфатпротеогликана – маркера эндотелиальной дисфункции у медицинских работников (пилотное исследование)

А. Г. Чучалин^{2,3}, С. П. Казаков^{1,4}, Т. Г. Ким^{2,3}, И. Р. Нуркаев², В. Г. Стребков³, Э. Ф. Аглетдинов⁵

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

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

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

⁵ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – универсальный механизм развития многих заболеваний различных систем организма, характеризующийся снижением вазодилатации и развитием провоспалительного и протромботического состояния. Нарушение вазодилатации связано в первую очередь со снижением выработки и биодоступности эндогенного оксида азота (NO). Одним из методов оценки ЭД является измерение уровня маркеров его повреждения в сыворотке крови, таких как гомоцистеин (ГЦ, HCYS), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), белки семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и множество других, обладающих не высокой диагностической эффективностью. В последние годы в ряде исследований была показана достоверная связь уровня гепарансульфатпротеогликана (ГСПГ, hHSPG) с повреждением эндотелия при различных острых и хронических заболеваниях.

Цель исследования. Провести пилотное исследование уровня ГСПГ в сравнении с другими биомаркерами повреждения эндотелия в сыворотке крови и выявить корреляцию их уровней со скоростными показателями кровотока и функцией эндотелия в микроциркуляторном русле и крупных сосудах у здоровых медицинских работников.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие здоровые медицинские работники мужского пола (n=21). Проведено измерение уровня ГСПГ, ГЦ, MCP-1, VEGF-A в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам исследования было сформировано две группы: опытная (n=6), со значительным повышением уровня ГСПГ, и контрольная (n=15), с нормальным уровнем этого маркера. В обследуемых группах производилась оценка показателей кровотока и эндотелиальной функции с использованием капилляроскопии бульбарной конъюнктивы, лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи и фотоплетизмографического исследования сосудов верхней конечности.

Результаты исследования. В опытной группе был выявлен высокий уровень ГСПГ, превышающий верхний референсный интервал для этого маркера более чем в 2 раза до значений 26,6 [24,775; 28,15] нг/мл в сравнении с контрольной группой, где уровень этого маркера составил 4,879 [3,84; 6,944] нг/мл (p=0,001). Кроме того, отмечена тенденция к увеличению маркера MCP-1 в опытной группе 201,96 [91,9; 220,2] пг/мл в сравнении с контрольной 104,91 [72,62; 127,67] пг/мл (p=0,052). Корреляционный анализ ГСПГ с маркерами ГЦ, MCP-1, VEGF-A показал наличие сильной положительной связи между ГСПГ и MCP-1 ($r_s=0,746$), а также между ГЦ и VEGF-A ($r_s=0,436$) и между MCP-1 и VEGF-A ($r_s=0,286$). По результатам инструментального исследования гемодинамики между группами было выявлено достоверное отличие по характеристикам капиллярного кровотока: снижение плотности капиллярного русла (10,15 [2,57; 11,60]% в основной группе и 14,90 [10,90; 17,00]% – в контрольной (p=0,018)) по данным микроскопии бульбарной конъюнктивы, а также снижение перфузии капиллярного ложа (6,80 [5,39; 15,98] в основной группе и 25,02 [18,9; 32,98] – в контрольной (p=0,005)) и снижение функции эндотелия (0,14 [0,02; 0,31] в основной группе и 0,76 [0,55; 1,04] – в контрольной (p=0,002)) по данным ЛДФ. В ходе плетизмографического исследования отличий по индексу артериальной ригидности (SI) и индексу отражения (RI) выявлено не было. Корреляционный анализ лабораторных и инструментальных показателей ЭД показал наличие умеренной обратной зависимости между уровнем ГСПГ и эндотелиальной функцией (Аэ) по данным ЛДФ (p=0,024, $r_s=-0,491$).

Заключение. Повышение гепарансульфатпротеогликана представляет собой перспективный маркер ЭД на начальной стадии ее развития в микроциркуляторном русле.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, гепарансульфатпротеогликан, гомоцистеин, моноцитарный хемотаксический белок-1, фактор роста эндотелия сосудов-A, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография, оксид азота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без внешнего финансирования.

Study of heparan sulfate proteoglycan, a marker of endothelial dysfunction in medical workers (pilot study)

A. G. Chuchalin^{2,3}, S. P. Kazakov^{1,4}, T. G. Kim^{2,3}, I. R. Nurkaev², V. G. Strebkov³, E. F. Agletdinov⁵

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

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

³ D. D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Endothelial dysfunction (ED) is a universal developmental mechanism of most diseases of various body systems, characterized by a decrease in vasodilation and the development of proinflammatory and prothrombotic conditions. Impaired vasodilation is primarily associated with a decrease in production and bioavailability of endogenous nitric oxide (NO). One of the methods for ED assessment is measuring the level of markers of its damage in blood serum, such as homocysteine (HCYS), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), proteins of vascular endothelial growth factor (VEGF) family, and many others with low diagnostic effectiveness. In recent years, a number of studies have shown a reliable association between the level of Heparan Sulfate Proteoglycan (hHSPG) and endothelial damage in various acute and chronic diseases.

The purpose of the study. To perform a pilot study of hHSPG levels in comparison with other biomarkers of endothelial damage in blood serum and to identify the correlation of their levels with blood flow rates and endothelial function in microcirculatory system and large vessels in healthy medical workers.

Material and methods. The study involved healthy male medical workers ($n=21$). The levels of hHSPG, HCYS, MCP-1, VEGF-A in blood serum were measured by enzyme immunoassay. According to the results of the study, two groups were formed – an experimental group ($n=6$) with a significant increase in hHSPG level and a control group ($n=15$) with a normal level of this marker. In these groups blood flow and endothelial function were assessed using bulbar conjunctival capillaroscopy, laser Doppler flowmetry (LDF) of the skin and photoplethysmographic examination of upper extremity vessels.

The results of the study. In experimental group a high level of hHSPG was detected, exceeding the upper reference range for this marker by more than 2 times to values of 26.6 [24.775; 28.15] ng/ml compared with the control group, where the level of this marker was 4.879 [3.84; 6.944] ng/ml ($p=0.001$). In addition, there was a tendency in MCP-1 marker increase in experimental group – 201.96 [91.9; 220.2] pg/ml compared with the control group 104.91 [72.62; 127.67] pg/ml ($p=0.052$). Correlation analysis of hHSPG with markers HCYS, MCP-1, VEGF-A showed a strong positive association between hHSPG and MCP-1 ($r_s=0.746$), as well as between HCYS and VEGF-A ($r_s=0.436$) and between MCP-1 and VEGF-A ($r_s=0.286$). According to the results of blood circulation instrumental study a significant difference in the characteristics of capillary blood flow between the groups was revealed: a decrease in capillary density (10,15 [2.57; 11.60]% in main and 14,90 [10.90; 17.00]% in control ($p=0.018$)) in bulbar conjunctival microscopy, as well as decrease in capillary bed perfusion (6,80 [5.39; 15.98] in main and 25,02 [18.9; 32.98] in control ($p=0.005$)) and decreased endothelial function (0,14 [0.02; 0.31] in main and 0,76 [0.55; 1.04] in control ($p=0.002$)) in LDF. In plethysmographic examination there were no differences in arterial stiffness index (SI) and reflection index (RI). Correlation analysis of laboratory and instrumental ED parameters showed the presence of a moderate inverse relationship between the level of Heparan Sulfate Proteoglycan and endothelial function (Ae) measured by LDF ($p=0.024$, $r_s=-0.491$).

Conclusion. An increase in Heparan Sulfate Proteoglycan is a promising marker of ED at the initial stage of its development in microcirculatory system.

KEYWORDS: microcirculation, endothelial dysfunction, Heparan Sulfate Proteoglycan, homocysteine, monocyte chemotactic protein-1, vascular endothelial growth factor-A, capillaroscopy, laser dopplerflowmetry, photoplethysmography, nitric oxide.

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

Funding. The work was carried out without financial support.

Актуальность

Эндотелий представляет собой внутренний слой клеток кровеносных и лимфатических сосудов, важнейшей функцией которого является поддержание нормального сосудистого тонуса и реологических свойств крови. Функция эндотелия реализуется за счет выработки биологически активных веществ – вазоконстрикторов (эндотелин, простагландины и др.) и вазодилаторов (оксид азота (NO), простациклин и др.). В норме поддерживается динамический баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами. Однако, воздействие различных стрессовых факторов (инфекции, повышенное внутрисосудистое давление, травмы и пр.) приводит к смещению равновесия в сторону вазоконстрикторов. Длительно персистирующее влияние сосудосуживающих факторов влечет за собой усиление феномена «напряжения сдвига» («shearstress») и развитие необратимых изменений эндотелия – эндотелиальную дисфункцию (ЭД).

Таким образом, ЭД представляет собой состояние, характеризующееся гиперпродукцией вазоконстрикторных медиаторов и снижением синтеза вазодилатирующих, сопровождающееся развитием комплекса патофизиологических механизмов, приводящих к нарушению микроциркуляции. ЭД лежит в основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, болезней бронхолегочной системы и др. [1]. Помимо этого, течение ЭД может прогрессировать при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические воспалительные заболевания, в том числе раневая инфекция, травмы и т.д. В связи с этим ранняя диагностика ЭД представляет собой перспективное направление, которое позволяет выявить заболевание на ранних стадиях, а также упростить мониторинг эффективности терапии, в том числе медицинскими газами, которые напрямую влияют на функцию эндотелия [2–6].

В этой связи исследование уровня лабораторных маркеров ЭД представляется наиболее актуальной задачей, требующей своего решения.

Одним из новых маркеров оценки ЭД является гепарансульфатпротеогликан (ГСПГ, hHSPG) – компонент эндотелиального гликокаликса – слоя протеогликанов, покрывающего поверхность эндотелиальных клеток. Гепарансульфат составляет 50–90% от общего количества протеогликанов в гликокаликсе. ГСПГ участвует в различных биологических процессах, включая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, воспаление, контроль ангиогенеза и свертывание крови [7–9]. Показано, что уровень сывороточного гепарансульфата связан с активностью воспалительного процесса и выраженностью ЭД [9].

Гомоцистеин (ГЦ, HCYS) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина. Этот биомаркер является белковым фактором, влияющим на состояние эндотелия сосудов [10]. Повышение уровня ГЦ приводит к учащению апоптозов, таким образом, ускоряя процессы старения эндотелиоцитов [11, 12]. Исследования подтверждают, что гипергомоцистеинемия приводит к увеличению риска развития окклюзий вен [13–16], а также учащению ретинальных артериальных окклюзий [17].

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) относится к семейству хемокинов (хемотаксических цитокинов). MCP-1 вырабатывается преимущественно клетками врожденной иммунной системы – макрофагами, моноцитами, дендритными клетками [18]. Также отмечают его экспрессию эндотелиоцитами, фибробластами, лейомиоцитами, поперечнополосатыми мышечными волокнами, кардиомиоцитами, кортикальными эпителиоцитами почки, кератиноцитами, интестинальными эпителиоцитами, клетками мезангия, остеобластами, адипоцитами печени,

хондро- и меланоцитами, лютеальными клетками, мезотелиоцитами, клетками стромы костного мозга, астроцитами, опухолевыми клетками [19–24]. MCP-1 играет важную роль в развитии ЭД, действуя как аттрактант для клеток крови (моноцитов и макрофагов), осуществляет миграцию и выход в воспалительный очаг мононуклеарных клеток, таким образом действуя как провоспалительный компонент [25, 26].

Еще одним маркером активации ангиогенеза являются ростовые факторы. Семейство фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым регулятором нормального ангиогенеза (например, во время эмбриогенеза) и патологического – при различных заболеваниях, которые сопровождаются развитием неоваскуляризации [27–36]. Семейство VEGF состоит из нескольких белков – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF (плацентарный фактор роста) [37]. VEGF-A и PlGF – главные медиаторы ангиогенеза. VEGF-A играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза. Рецепторы к VEGF-A обнаружены и в тканях глаза – на эндотелии и перicyтах сосудов сетчатки и хориоидеи, глиальных клетках и пигментном эпителии сетчатки, на клетках эндотелия роговицы [34, 38, 39].

Данные отечественной и зарубежной литературы показывают высокую значимость ЭД как патогенетического звена при разных заболеваниях.

Таким образом, представляет интерес определение концентрации биомаркеров патогенеза дисфункции эндотелия и микроциркуляции лабораторными и инструментальными методами диагностики при различных заболеваниях.

Исследование корреляционных связей биомаркеров, некоторых показателей ЭД по данным исследования микроциркуляторного русла может привести к пониманию патогенетических механизмов ее развития при различных видах патологических состояний, в том числе и при наиболее актуальной в наше время раневой инфекции. Лабораторные иммунохимические исследования плазмы крови с последующим анализом и расчетом пороговых значений показателей, характеризующихся высокой клинической информативностью, позволят приблизиться к пониманию механизмов ЭД в сосудах.

Исследования в этой области имеют потенциал для разработки подходов к персонализированной тактике ведения пациентов с раневой инфекцией на основании дополнительных методов лабораторной диагностики путем использования хорошо себя зарекомендовавших медицинских газов – NO и водорода.

Цель исследования

Провести пилотное исследование уровня ГСПГ в сравнении с другими биомаркерами повреждения эндотелия в сыворотке крови и выявить корреляцию их уровней со скоростными показателями кровотока и функцией эндотелия в микроциркуляторном русле и крупных сосудах у здоровых медицинских работников.

Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование здоровых медицинских работников мужского пола ГБУЗ «ГКБ им. Д. Д. Плетнёва ДЗМ» (n=21, средний возраст 28,0 [22,5; 31,0] лет). По результатам лабораторных исследований,

у части здоровых добровольцев (n=6, средний возраст 23,5 [21,5; 29,5] лет) был выявлен высокий уровень ГСПГ (hHSPG) и они составили опытную группу. Участники исследования с нормальным уровнем ГСПГ (n=15, средний возраст 29,0 [24,0; 31,0] лет) были отобраны в контрольную группу.

В ходе исследования проводилось изучение маркеров ЭД – ГСПГ, ГЦ, MCP-1, VEGF-A. Количественное определение ГСПГ проводилось с использованием иммуноферментных наборов hHSPG (компания Wuhan Fine Biotech., Ltd.), Китай) с чувствительностью 0,188 нг/мл, диапазоном измерения 0,313–20 нг/мл, коэффициентом вариации (CV) <10% и возможностью разведения. Исследование ГЦ проводилось с использованием коммерческих наборов ферментативных реагентов, калибраторов и контролей для кинетического анализа (кинетический метод) «HCYS» (компания Roche Diagnostics, Швейцария). Чувствительность наборов реагентов «HCYS» составляла 3 мкмоль/л, диапазон измерений – 3–250 мкмоль/л, CV – 2%. Исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (компания Roche Diagnostics, Швейцария). Количественное исследование MCP-1 и VEGF-A в плазме крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на наборах реагентов компании «АО Вектор-Бест» (Россия). Определение концентрации MCP-1 исследовалось на наборах реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ». Чувствительность набора реагентов «MCP-1-ИФА-БЕСТ» составляла 15 пг/мл, диапазон измерений – 0–2000 пг/мл, CV – 8%. Исследование концентрации VEGF-A проводилось на наборах реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ». Чувствительность наборов реагентов «VEGF-ИФА-БЕСТ» составляла 10 мЕд/мл (пг/мл), диапазон измерений – 0–2000 мЕд/мл (пг/мл), CV – 8%.

Оценку результатов оптической плотности ручного иммуноферментного анализа проводили на полуавтоматическом вертикальном фотометре РеалР компании АО «Вектор – Бест» (Россия), путем пересчета с линейной калибровочной кривой рассчитывались значения исследуемых маркеров.

Дополнительно производилась оценка параметров микроциркуляции бульбарной конъюнктивы и кожи, а также оценивались показатели артериальной ригидности и эндотелиальной функции крупных сосудов.

Неинвазивное капилляроскопическое исследование бульбарной конъюнктивы осуществлялось на капилляроскопе «ОКО» (патент № 132699, автор Хейло Т. С.) [40], в ходе которого оценивались следующие параметры: плотность капиллярной сети, линейная и объемная скорости кровотока в артериолах и венулах, а также их диаметр.

Оценка капиллярного кровотока кожи производилась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием портативного анализатора микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» («ЛАЗМА», Россия). Исследование проводилось в стандартных точках на ладонной поверхности III пальцев рук, в положении лежа на спине. В ходе данного исследования определялись показатели общего, нутритивного и шунтирующего капиллярного кровотока (М, Мнутр, Мшунт соответственно), среднее квадратическое отклонение колебаний перфузии (σ), амплитуды колебаний кровотока, обусловленные эндотелиальным,

Таблица 1

Сравнительная характеристика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у обследованных медицинских работников

Маркеры эндотелиальной дисфункции, сыворотка крови, ед. изм.	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, $p_{-и}$
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
ГСПГ (hHSPG), нг/мл	4–12	6,717 [4,127; 24,35]	26,6* [24,775; 28,15]	4,879 [3,84; 6,944]	0,001
ГЦ (HCYS), мкмоль/л	3–15	7,91 [6,19; 9,55]	8,66 [7,02; 10,5]	7,73 [5,91; 9,22]	0,350
МСР-1, пг/мл	30,73–138,01 $\wedge$	105,88 [75,18; 172,59]	201,96 [91,9; 220,2]	104,91 [72,62; 127,67]	0,052
VEGF-A, пг/мл	48,61–142,22 $\wedge$	245,98 [145,2; 395,5]	243,96 [184,33; 493,06]	245,98 [133,59; 290,17]	0,484

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$; $\wedge$ – результаты взяты из литературных источников.

нейрогенным, миогенным, дыхательным и сердечным механизмами регуляции сосудистого тонуса (Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас соответственно) в пф.ед., а также уровень амплитуды флюоресценции НАДН ($A_{\text{НАДН}}$) в о.е. [41].

Оценка артериальной ригидности и эндотелиальной функции осуществлялась с применением неинвазивного фотоплетизмографического метода на приборе PulseTrace PCA (Micromedical, Великобритания) путем расчета индекса ригидности (SI) и индекса отражения (RI), которые характеризуют состояние тонуса крупных и мелких артерий соответственно, а также функцию эндотелия [42].

Статистический анализ проводился с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и IBM SPSS версия 26. Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Количественные данные с распределением, несоответствующим нормальному, описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей [Q0,25–Q0,75] [43]. Достоверность различий количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, определялась при помощи критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$. Для анализа силы связей при достоверных показателях использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), при этом сила взаимосвязи определялась по шкале Чеддока [44].

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты исследования маркеров ЭД у медицинских сотрудников представлены в *таблице 1*.

Анализ результатов в общей группе пациентов показал, что исследуемые показатели дисфункции эндотелия – ГСПГ, ГЦ, VEGF-A в общей группе обследуемых практически здоровых медицинских работников находились в пределах референсных значений, уровень МСР-1 в этой группе значительно превышал верхний референсный предел.

Был проведен сравнительный статистический анализ в контрольной и основной группах, обследуемых медицинских работников. Медианный уровень ГСПГ в основной группе статистически достоверно ($p = 0,001$) превышал этот показатель в контрольной группе и составил 26,6 [24,775; 28,15] и 4,879 [3,84; 6,944] нг/мл соответственно. Анализ концентрации ГЦ в обследуемых группах выявил тенденцию к увеличению этого показателя у пациентов основной группы до 8,66 [7,02; 10,5] мкмоль/л против 7,73 [5,91; 9,22] мкмоль/л в контрольной группе, однако результаты были статистически недостоверны ($p = 0,350$). Отмечается выраженная тенденция к увеличению уровня

МСР-1 в основной группе – 201,96 [91,9; 220,2] пг/мл обследуемых медицинских работников, по сравнению с контрольной группой – 104,91 [72,62; 127,67] пг/мл. Полученные результаты МСР-1 показали, что хотя эти значения были и статистически не достоверны ($p = 0,052$) в нашей выборке, значение достоверностей стремилось к достоверно значимым результатам. При увеличении количества пациентов в основной группе возможно получение достоверных различий. Исследование VEGF-A в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составляло 245,98 [133,59; 290,17] пг/мл, в опытной – 243,96 [184,33; 493,06] пг/мл не выявило динамического изменения в концентрации этого маркера между группами и было статистически не достоверно. Вместе с тем, отмечается более широкий разброс верхнего значения данного показателя в опытной группе, при этом полученные результаты VEGF-A были статистически не достоверны ($p = 0,484$).

Проведенные исследования маркеров ЭД в данной группе пациентов указывают на необходимость понимания взаимосвязи между этими исследуемыми показателями для оценки их влияния в обследуемых группах. В результате корреляционного анализа выявлено, что в общей группе имели место тесные взаимосвязи между ГСПГ и МСР-1 ($r_s = 0,747$). Изучение в этой группе значений показателей ГЦ, VEGF-A при статистическом анализе показало наличие слабой корреляционной связи между этими маркерами ($r_s = 0,349$). Анализ корреляционных взаимосвязей в общей группе выявил наличие слабой корреляционной связи между МСР-1 и VEGF-A ($r_s = 0,347$). Результаты исследования ГСПГ и ГЦ, ГСПГ и VEGF-A в общей группе выявили взаимосвязи еще более низкой силы и составили $r_s = 0,264$ и $r_s = 0,210$ соответственно.

Анализ корреляционных взаимосвязей в контрольной группе выявил корреляции высокой силы между ГСПГ и МСР-1 ($r_s = 0,746$), а также между ГЦ, VEGF-A ($r_s = 0,436$) и между МСР-1 и VEGF-A ($r_s = 0,286$). Остальные взаимосвязи между другими исследуемыми маркерами ЭД были низкой силы, менее $r_s = 0,2$, что не позволяло найти между ними устойчивой взаимосвязи.

Наиболее выраженная взаимосвязь между ГСПГ и МСР-1 была установлена в опытной группе, где уровень ГСПГ был значительно повышен ($r_s = 0,829$). Также в контрольной группе обращает на себя внимание выявление, в отличие от общей и основной группы, хорошей отрицательной взаимосвязи между ГЦ и МСР-1 ($r_s = -0,543$). Анализ корреляционных взаимоотношений других маркеров дисфункции эндотелия не выявил значимой взаимосвязи и коэффициент корреляции между ними составил менее $r_s = 0,2$.

Таблица 2
Результаты капилляроскопии бульбарной конъюнктивы в исследуемых группах

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, P_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
Плотность капиллярной сети, %	>25%	12,50 [9,65; 16,57]	10,15 [2,57; 11,60]	14,90 [10,90; 17,00]*	0,018
Средняя скорость в венах, мкм/с	400–600	196,8 [123,4; 334,65]	201,05 [104,83; 333,58]	196,8 [126,8; 341,2]	0,791
Диаметр венул, мкм	19,5–28,3	20,0 [15,0; 24,5]	27,50 [17,25; 32,00]	20,0 [12,0; 23,0]	0,080
Объемная скорость в венах, мкл/с	8000–16800	36317,0 [17693,5; 70972,0]	36518,0 [6300,5; 70132,7]	36062 [22257,0; 79702,0]	0,791
Средняя ско-рость в артериолах, мкм/с	600–800	398,10 [282,15; 613,45]	396,6 [257,0; 455,0]	406,8 [228,7; 678,1]	0,381
Диаметр артериол, мкм	15,7–22,6	15,0 [11,0; 17,5]	12,5 [10,5; 15,8]	15,0 [13,0; 18,0]	0,340
Объемная скорость в артериолах, мкл/с	9000–17600	40242,0 [30548,0; 64021,0]	36259,5 [28946,5; 49962,8]	53915,0 [30124,0; 85200,0]	0,424

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$.

Таблица 3
Показатели капиллярного кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, p_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
M, пф.ед.	15,4–23,1	21,27 [8,01; 30,56]	6,80 [5,39; 15,98]	25,02 [18,9; 32,98]*	0,011
M внутр., пф.ед.	5,1–6,2	7,46 [3,30; 11,85]	3,05 [1,77; 6,79]	8,45 [3,94; 13,85]*	0,005
M шунт., пф.ед.	12,2–15	12,34 [5,50; 17,35]	5,05 [2,27; 8,75]	14,96 [8,85; 19,80]*	0,018
σ , пф.ед.	0,8–1,3	2,38 [0,82; 3,10]	0,43 [0,08; 0,81]	2,95 [2,09; 3,85]**	<0,001
Aэ, пф.ед.	0,32–0,48	0,60 [0,20; 0,94]	0,14 [0,02; 0,31]	0,76 [0,55; 1,04]*	0,002
Ан, пф.ед.	0,33–0,5	0,94 [0,58; 1,08]	0,58 [0,34; 1,05]	0,95 [0,7; 1,24]	0,132
Ам, пф.ед.	0,34–0,41	0,92 [0,62; 0,97]	0,87 [0,42; 0,97]	0,92 [0,68; 0,99]	0,677
Ад, пф.ед.	0,22–0,34	0,57 [0,47; 0,65]	0,49 [0,43; 0,63]	0,6 [0,5; 0,66]	0,267
Ас, пф.ед.	0,36–0,48	1,30 [0,81; 2,05]	1,09 [0,63; 1,41]	1,72 [0,9; 2,42]	0,178
$A_{\text{НАДН}}$ о.е.	0,6–0,8	0,64 [0,55; 0,90]	0,55 [0,43; 0,91]	0,74 [0,55; 0,9]	0,235

Примечание: * – статистическая значимость различий $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий $p < 0,001$.

Результаты капилляроскопического исследования бульбарной конъюнктивы представлены в таблице 2.

Отмечается достоверное отличие между группами по плотности капиллярной сети ($p=0,018$), в опытной группе с повышенным уровнем ГСПГ этот показатель оказался ниже – 10,15 [2,57; 11,60]%, по сравнению с группой контроля 14,90 [10,90; 17,00]%. Также выявляется отличие по показателю диаметра венул – 27,50 [17,25; 32,00] мкм в опытной группе против 20,0 [12,0; 23,0] мкм в контрольной группе, однако эта разница статистически недостоверна ($p=0,080$). Отличия в группах сравнения по остальным показателям не приобретают статистически достоверного характера.

Результаты исследования по данным ЛДФ представлены в таблице 3.

Прежде всего нужно подчеркнуть, что показатели капиллярного кровотока крайне вариабельны в каждый отдельный промежуток времени, поэтому при интерпретации результатов допустимо некоторое незначительное отклонение от референсных значений. В связи с этим, целью исследования явилась не оценка абсолютного значения каждого конкретного показателя, а их сравнение в группах и анализ корреляции с уровнями маркеров ЭД. В группе с повышенным содержанием ГСПГ (опытная группа) выявляется достоверно значимое снижение капиллярного кровотока 6,80 [5,39; 15,98] пф.ед. в основной группе против 25,02 [18,9; 32,98] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,011$). Причем снижение кровотока происходит как по нутритивному компоненту 3,05 [1,77; 6,79] пф.ед. в основной группе и 8,45 [3,94; 13,85] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,005$), так и по шунтирующему

компоненту 5,05 [2,27; 8,75] пф.ед. в основной группе и 14,96 [8,85; 19,80] пф.ед. в контрольной группе ($p=0,018$). Помимо этого, в опытной группе отмечается достоверное снижение эндотелиального диапазона колебаний кровотока 0,14 [0,02; 0,31] пф.ед. против 0,76 [0,55; 1,04] пф.ед. ($p=0,002$), что свидетельствует в пользу наличия ЭД у этой категории лиц. Амплитуды колебаний, обусловленные другими влияниями (нейрогенным, миогенным, дыхательным и сердечным), также выходят за пределы референсных значений в обеих группах, причем в контрольной группе их отклонение более значимо, чем в опытной, однако отличие статистически недостоверно. Это несоответствие может свидетельствовать о том, что показатели перфузии участников группы сравнения поддерживаются на нормальном уровне за счет усиления колебаний кровотока, в то время как низкие диапазоны колебаний в основной группе свидетельствуют о декомпенсации капиллярной перфузии. Также обращает на себя внимание показатель среднего квадратичного отклонения колебаний перфузии (σ), отражающий модуляцию кровотока, который снижен в опытной группе 0,43 [0,08; 0,81] пф.ед. против 2,95 [2,09; 3,85] пф.ед. в контрольной группе ($p < 0,001$), что косвенно отражает снижение функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции в группе с высоким уровнем ГСПГ. Величина $A_{\text{НАДН}}$ в обеих группах находится в пределах нормы 0,55 [0,43; 0,91] о.е. и 0,74 [0,55; 0,9] о.е. без статистически значимого отличия, что свидетельствует об отсутствии окислительного стресса. Анализ корреляционных взаимосвязей показателей ЛДФ с маркерами ЭД выявил умеренную обратную зависимость между уровнем ГСПГ и Аэ

Таблица 4
Показатели индексов артериальной ригидности и сосудистого отражения
по данным плетизмографического исследования

Показатели	Референсные значения	Исследуемые группы пациентов			Значение, p_{-II}
		Общая (n=21)	Опытная (n=6) (I)	Контрольная (n=15) (II)	
SI, м/с	4–8	7,2 [6,7; 8,2]	7,1 [6,4; 7,6]	7,2 [6,8; 8,6]	0,494
RI, %	45–66	61,0 [50,5; 64,8]	61,0 [54,0; 62,3]	61,0 [49,5; 72,3]	0,207

($p=0,024$, $r_s=-0,491$). Кроме того, отмечена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем МСР-1 и Аэ ($p=0,042$, $r_s=0,829$).

Данные плетизмографического исследования представлены в таблице 4.

Согласно данным плетизмографического исследования (табл. 4) не было выявлено различий исследуемых показателей в опытной и контрольной группах, где SI составлял 7,1 [6,4; 7,6] м/с в основной группе и 7,2 [6,8; 8,6] м/с в контрольной, а RI 61,0 [54,0; 62,3]% и 61,0 [49,5; 72,3]% соответственно, достоверно не отличаясь в группах. В результате данного исследования установлено, что ригидность артерий крупного и мелкого калибра, а также их эндотелиальная функция в обеих группах находится в пределах нормальных значений.

Заключение

Таким образом, исследование лабораторных маркеров ЭД показало, что уровень ГСПГ позволяет выявить ее наличие даже у практически здоровых медицинских работников. При более детальном анализе сывороточных маркеров ЭД группы добровольцев с повышенным уровнем ГСПГ также была обнаружена устойчивая взаимосвязь с МСР-1, обладающим меньшей специфичностью в отношении ЭД, что является дополнительным подтверждением ее наличия в этой группе лиц. Исследование параметров микроциркуляции продемонстрировало, что по данным ЛДФ в когорте участников с повышенным уровнем ГСПГ в капиллярной части кровеносного русла имеются признаки ЭД и выраженное снижение перфузии. По данным капилляроскопии бульбарной конъюнктивы, за исключением показателя плотности капилляров, не наблюдалось статистически значимых отличий по скоростным и размерным показателям артериол и венул в обеих группах. В сосудах распределительного типа А по данным плетизмографического исследования у всех участников исследования сохранялась нормальная функция эндотелия и показатель артериальной ригидности. В связи с этим можно сделать вывод о том, что микроциркуляторное русло является самым первым звеном сосудистой системы, которое реагирует на повреждающие факторы с развитием ЭД, в то время как функциональные показатели крупных сосудов еще остаются в норме. В этом отношении исследование сывороточного уровня ГСПГ и МСР-1 представляется перспективным методом определения ЭД на ранних этапах ее развития, то есть на уровне микроциркуляторного русла. Кроме того, данный подход потенциально применим в отношении мониторинга функции эндотелия при назначении терапии, направленной на коррекцию ЭД, например, медицинскими газами (оксид азота, водород), экзосомальную терапию, которые успешно назначаются при различных заболеваниях, в том числе при раневой инфекции.

Список литературы / References

1. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Русский медицинский журнал. 2002; 10 (1): 11–15.
2. Zadorchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. Russian Medical Journal. 2002; 10 (1): 11–15. (In Russ.)
3. Патент № RU2784 998 Российская Федерация МПК А61М16/12 (2006.01) А61К8/22 (2006.01) А61Р11/00 (2006.01). Способ лечения дыхательной недостаточности (гипоксемии) больных, перенесших инфекцию вирусом SARS-CoV-2: № 2022106079: заявл. 09.03.2022: опублик. 01.12.2022. Чучалин А.Г., Медведев О.С., Шогенова Л.В., Панин А.А., Варфоломеев С.Д., Селемир В.Д., Ким Т.Г., Свитич А.М., Найденков В.И., Пугиев В.Г., Костинов М.П., Хидэки Мурата, Кайуки Хашимото, Мищенко А.В., Дмитриев Н.Н., Гуфранов Х.Ф., Крючков О.А., Баянова Л.В., Гречаник П.М. 2022: 8.
4. Patent No. RU2784 998 Russian Federation IPC A61M16/12 (2006.01) A61K8/22 (2006.01) A61P11/00 (2006.01). A method for the treatment of respiratory failure (hypoxemia) in patients who have had an infection with the SARS-CoV-2 virus: No. 2022106079: declared 09.03.2022: published 01.12.2022. Chuchalin A.G., Medvedev O.S., Shogenova L.V., Panin A.A., Varfolomeev S.D., Selemir V.D., Kim T.G., Svitich A.M., Najdenov V.I., Pugiev V.G., Kostinov M.P., Khideki Murata, Katsuyuki Khashimoto, Mishchenko A.V., Dmitriev N.N., Gufranov K.F., Kryuchkov O.A., Bayanova L.V., Grechanik P.M. 2022: 8.
5. Чыонг Т.Т., Шогенова Л.В., Селемир В.Д., Чучалин А.Г. Эффекты ингаляционного оксида азота у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. Пульмонология. 2022; 32 (2): 216–225. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-2254>
6. Struong T.T., Shogenova L.V., Selemir V.D., Chuchalin A.G. Effects of inhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure and pulmonary hypertension. PULMONOLOGIYA. 2022; 32 (2): 216–225. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-216-2254>
7. Патент № RU2806 806 С 1 Российская Федерация МПК А61М16/10 (2006.01), А61В5/0205 (2006.01). Способ титрования индивидуальной дозы и оценки эффективности ингаляционной терапии оксидом азота: № 2023104382: заявл. 27.02.2023: опублик. 07.11.2023. Чучалин А.Г., Шогенова Л.В., Селемир В.Д., Гуфранов Х.Ф., Позднякова Д.Д., Нгуен Хоанг Кыонг, Баранова И.А., Ванин А.Ф., Козлов В.И. 2023.
8. Patent No. RU2806 806 C 1 Russian Federation IPC A61M16/10 (2006.01), A61B5/0205 (2006.01). A method for titrating an individual dose and evaluating the effectiveness of inhaled nitric oxide therapy: No. 2023104382: declared 27.02.2023: published 07.11.2023. Chuchalin A.G., Shogenova L.V., Selemir V.D., Gufranov H.F., Pozdnyakova D.D., Nguyen Hoang Kyong, Baranova I.A., Vanin A.F., Kozlov V.I. 2023.
9. Шогенова Л.В., Чучалин А.Г. Респираторный салон как новая организационная модель в здравоохранении. Пульмонология. 2025; 35 (1): 118–124. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4616>
10. Shogenova L.V., Chuchalin A.G. Respiratory salon as a new organizational model in healthcare. Pulmonologiya. 2025; 35 (1): 118–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4616>
11. Шогенова Л.В. Эффективность и безопасность комплексного применения медицинских газов термического гелиокса, оксида азота и молекулярного водорода у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких, осложненной гипоксемической, гиперкапнической дыхательной недостаточностью и вторичной легочной артериальной гипертензией в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2025; 97 (3): 242–249. <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203131>
12. Shogenova LV. Efficiency and safety of the integrated use of medical gases thermal heliox, nitric oxide and molecular hydrogen in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated by hypoxemic, hypercapnic respiratory failure and secondary pulmonary arterial hypertension in the post-COVID period. Therapeutic archive. 2025; 97 (3): 242–249. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.03.203131>
13. Сухожских А.В., Григорьева Э.В. Протеогликаны в нормальной физиологии и канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (1): 8–25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
14. Suhovskikh A.V., Grigorieva E.V. Proteoglycans in normal physiology and carcinogenesis. Advances in molecular oncology. 2018; 5 (1): 8–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25>
15. Richter R.P., Odum J.D., Margaroli C., Cardenas J.C., Zheng L., Tripathi K., Wang Z., Arnold K., Sanderson R.D., Liu J., Richter J.R. Trauma promotes heparan sulfate modifications and cleavage that disrupt homeostatic gene expression in microvascular endothelial cells. Front Cell Dev Biol. 2024; 12: 1390794. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1390794>
16. Oshima K., Di Gravio C., Yan B., McMurtry S.A., Burke R., Levoir L.M., Kravitz M.S., Stephenson D., Issaian A., Hansen K.C., D'Alessandro A., Douglas I.S., Self W.H., Lindsell C.J., Schildcrout J.S., Schmidt E.P., Shapiro N.I. Endothelial Glycocalyx Degradation in Sepsis: Analysis of the Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) Trial, a Multicenter, Phase 3, Randomized Trial. Ann Am Thorac Soc. 2025; 22(9): 1382–1393. <https://doi.org/10.1513/Annals.ATS.202501-012OC>
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease. Lancet. 1999; 354(9176): 407–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11058-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11058-9)
18. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2008; (11): 25–32. EDN: JWDVEZ
19. Shevchenko O.P. Homocysteine and its role in clinical practice (lecture). Clinical laboratory diagnostics. 2008; (11): 25–32. (In Russ.). EDN: JWDVEZ
20. Gueuv R., Ruf J., Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. Ann Biol Clin (Paris). 2022; 80 (1): 7–14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
21. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология. 2000; 4: 26–29. (In Russ.).
22. Shmeleva V.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2000; 4: 26–29. (In Russ.).
23. Arnadottir M., Hultberg B. Homocysteine in renal disease. In: Homocysteine in health and disease. UK, Cambridge: Cambridge University Press. 2001: 321–330.
24. Cho B.J., Bae S.H., Park S.M., Shin M.C., Park I.W., Kim H.K., Kwon S. Comparison of systemic conditions at diagnosis between central retinal vein occlusion and branch retinal vein occlusion. PLoS One. 2019; 14 (8): e0220880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220880>
25. Zagzag D., Zhong H., Scalzitti J.M., Laughner E., Simons J.W., Semenza G.L. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. Cancer. 2000; 88 (11): 2606–18. PMID: 10861440

17. Dziedzic R., Zareba L., Iwaniec T., Kubicka-Trzaska A., Romanowska-Dixon B., Bazan-Socha S., Dropinski J. High prevalence of thrombophilic risk factors in patients with central retinal artery occlusion. *ThrombJ*. 2023; 21(1): 81. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00525-z>
18. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический белок-1 в физиологии и медицине. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35 (3): 99–105. <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>
19. Колотов К.А., Распутин П.Г. Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine (review of literature). *Perm Medical Journal*. 2018; 35 (3): 99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>
20. Казаков С.П., Заботина Т.Н., Кушлинский Н.Е. Соотношения (индексы) цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность у больных с аутоиммунными тиреоидитами, аденомами и раком щитовидной железы. *Медицинский вестник МБА*. 2010; (6): 25–29. EDN: NTJVCV
21. Kazakov S.P., Zabolotina T.N., Kushlinsky N.E. Ratios (indices) of cytokines, intercellular adhesion molecules in blood plasma and their diagnostic effectiveness in patients with autoimmune thyroiditis, adenomas and thyroid cancer. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2010; (6): 25–29. (In Russ.). EDN: NTJVCV
22. Казаков С.П. Уровень цитокинов, молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2010; 12(6): 559–564.
23. Kazakov S.P. Differential levels of cytokines and intercellular adhesion molecules and their diagnostic efficiency in autoimmune and oncological thyroid disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2010; 12 (6): 559–564. (In Russ.).
24. Banisadr G., Gosselin R.D., Mechighel P., Kitabgi P., Rostène W., Parsadaniantz S.M. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. *J Comp Neurol*. 2005; 489 (3): 275–92. <https://doi.org/10.1002/cne.20598>
25. Конович Е.А., Широких К.Е., Шапина М.В., Халиф И.А. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1β) в толстой кишке при тяжелой форме язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (5): 74–81. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-74-81>
26. Konovich Ye.A., Shirokikh K. Ye., Shapina M.V., Khalif I.A. Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1β) in severe ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26 (5): 74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-74-81>
27. Granata F., Fratini A., Loffredo S., Del Prete A., Sozzani S., Marone G., Triggiani M. Signaling events involved in cytokine and chemokine production induced by receptor phospholipase A2 in human lung macrophages. *Eur J Immunol*. 2006; 36 (7): 1938–50. <https://doi.org/10.1002/eji.200535567>
28. Yoshimura T., Leonard E.J. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Adv Exp Med Biol*. 1991; 305: 47–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-6009-4_6
29. Никитина В.Б., Захаров Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (4): 786–790.
30. Nikitina V.V., N.B. Zakharova. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6 (4): 786–790. (In Russ.).
31. Singh S., Anshita D., Ravichandran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021; 101 (PI B): 10759. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
32. Казаков С.П., Иванов С.Ю., Мудров В.П., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф., Скуин Л.М., Степанова Е.Н., Рыбакова В.М., Ибрагимова Ю.Ш., Антонов И.И. Клинико-иммунологическая диагностика и терапия хронического парадонита: учебное пособие. Москва: Эко-Пресс; 2022: 136. ISBN: 978-5-6047081-5-6. EDN: DUBYZT
33. Kazakov S.P., Ivanov S. Yu., Mudrov V.P., Murayev A.A., Yamurkova N.F., Skuin L.M., Stepanova E.N., Ryabova V.M., Ibragimova Yu. Sh., Antonov I.I. Clinical and immunological diagnostics and therapy of chronic periodontitis: a textbook. Moscow: Eco-Press; 2022: 136. (In Russ.). ISBN: 978-5-6047081-5-6. EDN: DUBYZT
34. Мудров В.П., Демьяшкин Г.А., Фоменков И.С., Мьяндиев М.С., Иванов С.Ю., Казаков С.П. Терапия парадонита фактором роста эндотелия сосудов на основе гидрогеля: иммуногистохимическая характеристика. *Лабораторная медицина*. 2023; (1–2): 39–44. https://doi.org/10.58953/15621790_2023_14_1-2_39
35. Mudrov V.P., Demyashkin G.A., Fomenkov I.S., Myandiev M.S., Ivanov S.Y., Kazakov S.P. Therapy of periodontitis with vascular endothelial growth factor based on hydrogel: immunohistochemical characteristics. *Laboratory medicine*. 2023; (1–2): 39–44. (In Russ.). https://doi.org/10.58953/15621790_2023_14_1-2_39
36. Campochiaro P.A., Hackett S.F. Ocular neovascularization: a valuable model system. *Oncogene*. 2003; 22 (42): 6537–48. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206773>
37. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000; 6 (4): 389–95. <https://doi.org/10.1038/74651>
38. Curtis L.H., Hammill B.G., Schulman K.A., Cousins S.W. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (10): 1273–9. <https://doi.org/10.1001/archophth.128.10.1273>
39. Gariano R.F., Gardner T.W. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature*. 2005; 438 (7070): 960–6. <https://doi.org/10.1038/nature04482>
40. Gariano R.F. Cellular mechanisms in retinal vascular development. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22 (3): 295–306. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00062-9](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00062-9)
41. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol*. 2002; 29 (6 Suppl 16): 10–4. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.37264>
42. Schlingemann R.O., Witmer A.N. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *Prog Brain Res*. 2009; 175: 253–67. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17517-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17517-9)
43. Witmer A.N., Vrensen G.F., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22 (1): 1–29. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(02\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(02)00043-5)
44. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci*. 2001; 114 (Pt 5): 853–65. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.5.853>
45. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (12): 1542–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.098426>
46. Schlingemann R.O., van Hinsbergh V.W. Role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in eye disease. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81 (6): 501–1. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.6.501>
47. Патент № RU 132699U 1 Российская Федерация МПК А61В3/00. Офтальмологический капилляроскоп: № 2013118451/14: заявл. 22.04.2013; опубл. 27.09.2013. Хейло Т.С., Кузнецов М.И., Гуденко С.А., Кузнецов А.П. 2013:9.
48. Патент No. RU 132699U 1 Russian Federation IPC A61B3/00. Ophthalmic capillaroscope: No. 2013118451/14: declared 22.04.2013; published 27.09.2013. 2013: 9.
49. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. Москва: ЛЕНАНД; 2022: 496.
50. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. Moscow: LENAND; 2022: 496. (In Russ.).
51. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2011; (4): 109–117. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117>
52. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial wall stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PULMONOLOGiya*. 2011; (4): 109–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-109-117>
53. Боврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах*. 2020; 63 (2): 95–105. EDN: UCVXIX
54. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medical Almanac*. 2020; 63 (2): 95–105. (In Russ.). EDN: UCVXIX
55. Mukaka M.M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012; 24 (3): 69–71. PMID: 23638278; PMCID: PMC3576830

Статья поступила / Received 09.03.26
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2026
Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Сведения об авторах:

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства², консультант-пульмонолог³. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., начальник ЦКД – главный лаборант¹, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии⁴. E-mail: gvgk.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Ким Татьяна Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства², консультант-терапевт³. E-mail: tnkim@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6862-3069

Нуркаев Илья Рустемович, ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии Института материнства и детства². E-mail: ildamurkaev071997@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-0021-0189

Стребков Виталий Геннадьевич, врач клинической лабораторной диагностики, заведующий клинико-диагностической лабораторией³. E-mail: 89851539434@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3502-1883

Аглетдинов Эдуард Феликсович, д.м.н., заместитель генерального директора по научной работе⁵. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020

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

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

⁵ АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Казаков Сергей Петрович. E-mail: gvgk.cld@mail.ru

About authors

Chuchalin Alexander G., Dr Med Sci (habil.), professor, RAS academician, head of Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood², consultant pulmonologist³. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5070-5450

Kazakov Sergei P., Dr Med Sci (habil.), head of Center for Clinical Laboratory Diagnostics, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹, Medical Microbiology and Pathological Anatomy⁴. E-mail: gvgk.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Kim Tat'yana G., PhD Med Sci, assistant at Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood², consultant therapist³. E-mail: tnkim@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6862-3069

Nurkaev Ildar R., assistant, postgraduate student at Dept of Hospital Therapy of Institute of Maternity and Childhood². E-mail: ildamurkaev071997@yandex.ru. ORCID: 0009-0007-0021-0189

Strebkov Vitaliy G., clinical laboratory diagnostics physician, head of Clinical Laboratory Dept³. E-mail: 89851539434@yandex.ru. ORCID: 0009-0002-3502-1883

Agletdinov Eduard F., Dr Med Sci (habil.), science director⁵. E-mail: agletdinov@vector-best.ru. ORCID: 0000-0002-6256-2020

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

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

³ D. D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ Vector-Best JSC, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kazakov Sergei P. E-mail: gvgk.cld@mail.ru

Для цитирования: Чучалин А.Г., Казаков С.П., Ким Т.Г., Нуркаев И.Р., Стребков В.Г., Аглетдинов Э.Ф. Исследование гепарансульфатпротеогликана – маркера эндотелиальной дисфункции у медицинских работников (пилотное исследование). *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-7-13>

For citation: Chuchalin A.G., Kazakov S.P., Kim T.G., Nurkaev I.R., Strebkov V.G., Agletdinov E.F. Study of heparan sulfate proteoglycan, a marker of endothelial dysfunction in medical workers (pilot study). *Medical alphabet*. 2026; (7): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-7-13>



Клиническая лабораторная диагностика аллергических реакций немедленного типа в России: современные диагностические решения

В. И. Бутвиловская¹, О. А. Свитич², С. Ю. Конаныхина², О. А. Заседателева¹, А. В. Чудинов¹

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова Российской академии медицинских наук», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Во всем мире отмечается глобальный рост аллергических заболеваний, характеризующийся не только увеличением числа случаев, но и возрастающей тяжестью течения. В последние десятилетия аллергические заболевания превратились в одну из наиболее значимых общемировых проблем для систем здравоохранения и общества. Это обусловлено тремя ключевыми тенденциями: высокой распространенностью (аллергии занимают третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических патологий, а в ряде регионов лидируют), стремительным ростом заболеваемости (удваивающейся каждые десять лет) и возрастающей тяжестью протекания. Несмотря на прогресс в медицине, более тяжелые формы аллергических заболеваний приводят к увеличению числа случаев временной нетрудоспособности и инвалидности, что снижает качество жизни пациентов. Российская Федерация сталкивается с аналогичной ситуацией. Поскольку большинство аллергических заболеваний вызвано реакциями немедленного типа, ключевым условием их эффективной терапии является своевременная и точная клиническая лабораторная диагностика. Современная диагностика в аллергологии предлагает широкий арсенал эффективных методов, которые позволяют уточнить диагноз для каждого конкретного пациента и прогнозировать успех терапии. Ключевыми участниками аллергических реакций немедленного типа выступают аллерген-специфические иммуноглобулины класса E (IgE). Именно их выявление лежит в основе многих диагностических процедур. Исследование выполняется как для отдельных аллергенов различной природы, так и для комплексов аллергенов (панелей). Полученный результат представляют как в виде концентрации IgE, так и в виде класса аллергической реакции. В обзоре рассмотрены вопросы сопоставления результатов определения IgE при помощи тест-систем различных производителей, применяемых для клинической лабораторной диагностики реакций немедленного типа в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алергодиагностика, сравнение методов диагностики, IgE, ИФА, ImmunoCAP.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках выполнения Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации от «29» апреля 2025 г. № 075–15–2025–285 с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Clinical laboratory diagnostics of immediate allergic reactions in Russia: modern diagnostic solutions

V. I. Butvilovskaya, O. A. Svitich, S. Yu. Konanykhina, O. A. Zasedateleva, A. V. Chudinov

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² I. I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

SUMMARY

A global increase in allergic diseases is being observed worldwide, characterized not only by an increasing incidence but also by increasing severity. In recent decades, allergic diseases have become one of the most significant global challenges for healthcare systems and society. This is due to three key trends: high prevalence (allergies rank third globally after cardiovascular and oncological pathologies, and in some regions, they are the leading cause of disease), a rapidly increasing incidence (doubling every ten years), and increasing severity. Despite medical advances, more severe forms of allergic diseases lead to increased cases of temporary disability and permanent disability, which reduces patients' quality of life. The Russian Federation faces a similar situation. Since most allergic diseases are caused by immediate reactions, timely and accurate clinical laboratory diagnostics are key to their effective treatment. Modern allergy diagnostics offer a wide range of effective methods that allow for a more precise diagnosis for each individual patient and predict the success of treatment. Allergen-specific immunoglobulin E (IgE) is a key player in immediate allergic reactions. Its detection underlies many diagnostic procedures. Testing is performed for both individual allergens of various types and for allergen complexes (panels). The results are presented as both the IgE concentration and the allergic reaction class. This review examines the comparison of IgE test results using test kits from various manufacturers used for clinical laboratory diagnosis of immediate allergic reactions in the Russian Federation.

KEYWORDS: diagnostic of allergy, comparison of diagnostics methods, IgE, ELISA, REAST, ImmunoCAP.

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

Funding. The study was conducted under the Agreement on the Provision of Grants from the Federal Budget in the Form of Subsidies in Accordance with Clause 4 of Article 78.1 of the Budget Code of the Russian Federation dated April 29, 2025, No. 075–15–2025–285 with the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Введение

Диагностика аллергических состояний традиционно проводится комплексно и включает несколько взаимосвязанных этапов: тщательный сбор аллергологического анамнеза, клиническое обследование пациента, лабораторные исследования, кожные и провокационные тесты. Методы сбора анамнеза

и клинического обследования остаются относительно неизменными, кожные и провокационные тесты также претерпели минимальные изменения. Наиболее значительные преобразования произошли в области лабораторной диагностики (*in vitro*) благодаря развитию современных иммуноаналитических технологий, появлению новых методических подходов.

Согласно классификации по Кумбсу и Джеллу [1], существует 4 различных типа аллергических реакций в зависимости от внутреннего механизма и типа аллергена. У больных крайне редко существуют изолированные друг от друга типы реакций. Наиболее характерно сочетание двух-трех или даже всех типов реакций, выраженных в различной степени. Реакции немедленного типа относятся к I типу по классификации Кумбса и Джелла, связаны с развитием иммунного ответа на аллерген, при этом образуются реагирующие с аллергеном sIgE и/или сенсibilизированные лимфоциты.

В основе метода *in vitro* диагностики аллергических заболеваний (АЗ) лежит иммунохимическое определение комплекса аллергена со специфическим иммуноглобулином Е (sIgE) при помощи вторичных антител, конъюгированных с меткой: изотопной, ферментной, хемилюминесцентной, флуоресцентной. Однако, при кажущейся простоте метода, возникает ряд трудностей при определении sIgE наборами реагентов различных производителей, которые связаны с отсутствием единых стандартизованных аллергенов, используемых для изготовления наборов реагентов [2], наличием перекрестных реакций между аллергенами различной природы (паналлергенами) [3], ложноположительными реакциями обусловленные наличием sIgE к CCD (Cross-Reactive Carbohydrate Determinants) в сыворотке/плазме крови пациента [4].

Все это в итоге приводит к отсутствию возможности прямого сопоставления данных, полученных с использованием тест-систем разных производителей, трудностям в отслеживании динамики уровня sIgE при смене диагностической системы.

Цель данного обзора – обобщить информацию по сопоставлению результатов анализа определения sIgE к аллергенам различной природы в диагностике *in vitro* аллергических реакций немедленного типа, полученных с использованием диагностикумов, представленных на рынке Российской Федерации.

Аллергия – это реакция гиперчувствительности, запускаемая иммунологическими механизмами. Термин «аллергия», введенный австрийским педиатром К. Пирке (Clemens von Pirquet) в 1906 г. [5], применяется для обозначения клинических реакций, в которых участие иммунологических механизмов является обязательным и доказанным.

Методы клинической лабораторной диагностики (*in vitro*) аллергических заболеваний основаны на комплексном применении высокоточных лабораторных методов. Эти методы позволяют безопасно идентифицировать сенсibilизацию пациента к широкому спектру аллергенов (пыльцевые, пищевые, эпидермальные и др.). Ключевое значение лабораторных исследований заключается в их способности объективно оценивать тяжесть аллергического заболевания, прогнозировать динамику заболевания, оценивать эффективность проводимого лечения.

Лабораторная диагностика является вспомогательным методом в диагностике аллергических заболеваний и проводится при несовпадении данных аллергологического анамнеза и результатов аллергологического обследования на разных его этапах (кожные пробы, провокационные тесты) [6].

В диагностике АЗ применяется двухуровневый подход, включающий: диагностические исследования – направленные на верификацию аллергена и подтверждение диагноза, и прогностические тесты – позволяющие оценить риски развития или прогрессирования заболевания, что особенно важно для разработки персонализированных схем терапии (АСИТ) [7].

Современные методы определения sIgE должны соответствовать ряду строгих критериев: обеспечивать точность, высокую чувствительность и специфичность, а также быть стандартизированными. Предпочтение отдается автоматизированным системам определения sIgE, поскольку они исключают человеческий фактор и гарантируют полную стандартизацию процесса. Кроме того, идеальный тест должен быть лишен возможности перекрестных реакций с другими классами иммуноглобулинов.

Калибровка системы должна соответствовать референс-стандарту для общего IgE ВОЗ (75/502). Согласно требованию ВОЗ, 1 МЕ/мл соответствует 2,4 нг/мл IgE [8].

В большинстве отечественных диагностических тест-систем, используемых в Российской Федерации, для интерпретации результатов иммуноанализа (обнаружение комплекса аллерген – специфический иммуноглобулин Е) используют диапазон содержания sIgE в сыворотке крови пациента (класс аллергической реакции), указанный в *таблице 1*. Такие соотношения между содержанием sIgE и классом аллергической реакции были приняты на основании корреляции результатов RAST (Radioallergosorbent Test, был изобретен и представлен на рынке в 1974 году компанией Pharmacia Diagnostics AB в Уппсале, Швеция,) с результатами кожных проб [9].

Принципы качественного и количественного определения sIgE в диагностике *in vitro*

Методы определения содержания sIgE в сыворотке крови основаны на связывании исследуемого белка (аллергена) со специфичным к нему антителом (sIgE) с образованием комплекса антиген–антитело, регистрируемого с помощью метки, которая может присутствовать на вторичном проявляющем антителе. Для определения концентрации sIgE в сыворотке/плазме крови пациента используют твердофазные иммунохимические методы (аллерген сорбирован или химически иммобилизован

Таблица 1
Классы аллергической реакции

Рейтинг RAST	Уровень sIgE (МЕ/мл)
Класс 0	<0,35 – аллергия отсутствует
класс 1	0,35–0,7 – очень малое количество антител, бессимптомная аллергия (без клинических проявлений)
Класс 2	0,7–3,5 – малое количество антител, симптомы аллергии могут проявлять себя
Класс 3	3,5–17,5 – выраженное количество антител, есть симптомы аллергии
Класс 4	17,5–50 – высокое содержание антител, при котором отсутствие аллергии невозможно
Класс 5	50–100 – очень высокое количество антител; острые приступы аллергии
Класс 6	>100 – чрезвычайно высокое количество антител, острые приступы аллергии

на твердой подложке): RAST (радиоаллергосорбентный тест, в настоящее время практически не используется), иммунофлуоресцентные, иммуноферментные (ИФА), иммунохемилюминесцентные методы (ИХЛА), иммуноблоттинг, метод REAST (метод реверсивного иммуноанализа, когда аллерген находится в жидкой фазе). Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки [10], которые будут подробно рассмотрены ниже.

Радиоаллергосорбентный тест (RAST) – первый стандартизированный метод определения sIgE. Целлюлозный носитель, с ковалентно пришитыми молекулами аллергенов, взаимодействует с sIgE сыворотки/плазмы крови с последующей инкубацией твердой фазы с anti-IgE антителами, несущими радиоактивную метку [11]. Дальнейшее развитие технология RAST получила в виде аналитической платформы ImmunoCAP («Фадия АВ» (Phadia AB), Швеция). Этот новый тест заменил оригинальный RAST примерно в 80% коммерческих клинических лабораторий по всему миру, где проводится тестирование на специфические Ig E.

В технологии ImmunoCAP реализована иммунофлуоресцентная *in vitro* диагностика АЗ. В основе принципа – определение sIgE и IgE общего автоматическим способом с использованием анализатора ImmunoCAP. Этот метод является мировым общепризнанным стандартом количественного определения специфических IgE к аллергенам из различных источников. В технологии ImmunoCAP используется флуоресцентная метка (фермент β-галактозидаза, который взаимодействует с субстратом, образуя флуоресцирующий продукт).

CAP (capsuled polymer) – полимерный носитель с чрезвычайно развитой поверхностью, на которой иммобилизованы аллергены, как природные экстракты, так и рекомбинантные компоненты аллергенов [12]. Через носитель пропускается сыворотка либо плазма крови, при этом реализуется связывание всех специфических иммуноглобулинов образца с иммобилизованными аллергенами вне зависимости от их изотипа. В дальнейшем носитель инкубируют с флуоресцентно мечеными антивидовыми anti-IgE-антителами, и регистрируют сигнал флуоресценции.

Огромный избыток иммобилизованных на твердой фазе молекул аллергена по отношению ко всему пулу специфичных антител позволяет избежать процессов конкуренции за связывание между антителами различных классов, что обеспечивает возможность количественного анализа. За счет данной особенности методы RAST и ImmunoCAP позволяют провести количественное определение любых sIgE по заранее стандартизированным калибровочным пробам IgEобщ. после их взаимодействия с твердой фазой, содержащей антиизотипические антитела [8].

Стоит отметить, что на данный момент ImmunoCAP является единственной сертифицированной FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) аллергодиагностической платформой и сертифицированным методом количественного анализа sIgE [13].

В России метод ImmunoCAP представлен прибором «Анализатор автоматический иммунохемилюминесцентный Phadia для *in vitro* диагностики аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, с принадлежностями» (ФСЗ 2011/09143) и наборами реагентов «Реагенты

и наборы реагентов диагностических *in vitro* к автоматизированным приборам серий Phadia и ImmunoCAP» (ФСЗ 2011/09247), производства «Фадия АВ» (Phadia AB), Швеция.

Набор реагентов ImmunoCAP Specific IgE 0–100, является единственным анализом на специфические IgE для количественного определения с пределом обнаружения 0,1 МЕ/мл, подтвержден CLSI/NCCLS-17A «Пределы обнаружения и количественного определения», октябрь 2004 г. [13, 14]. В Российской Федерации нет официально опубликованных рекомендаций для аллергологов, свидетельствующих об изменении интерпретирования классов аллергических реакций на основе предела обнаружения 0,1 МЕ/мл, но ImmunoCAP указан в качестве «золотого стандарта» *in vitro* диагностики АЗ в клинических рекомендациях в Российской Федерации [15]. Ряд авторов указывают на важность определения низких концентраций sIgE (менее 0,35 МЕ/мл) особенно в педиатрии [16, 17].

В России пациенты часто вынуждены обращаться для проведения *in vitro* серологических тестов на АЗ в различные лаборатории, где в большинстве случаев результаты тестирования получают с помощью аналитических систем для определения концентрации аллерген-специфических IgE как зарубежного, так и отечественного производства, значительно отличающихся по методу выполнения исследования, по стоимости оборудования, реагентов и расходных материалов. При этом значения sIgE, полученные с применением различных тест-систем, не взаимозаменяемы [18].

Тест-система ImmunoCAP рассматривается специалистами большинства стран в качестве одной из лучших по диагностическим показателям среди остальных рутинных тест-систем определения sIgE в пробе сыворотки/плазмы крови человека из-за высокой диагностической точности (специфичность и чувствительность). В то же время на рынке Российской Федерации присутствуют более дешевые аналитические системы, применяемые в том числе в педиатрической практике. Поэтому, сведения о результатах сопоставления тестов на sIgE приобретают важное значение. Ниже будет приведен обзор существующих на рынке РФ диагностических тест-систем для *in vitro* определения sIgE в сыворотке/плазме крови пациента и сопоставление результатов клинической валидации таких систем с ImmunoCAP.

В лабораторной диагностике, включая аллергологию, как правило, при сопоставлении результатов двух разных тест-систем используют такие понятия как диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность (PPA-процент позитивного и NPA-процент негативного согласия) теста, с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Эти критерии были введены Yerushalmy J. et al. [19] в 1947 г. и остаются основой для сопоставления результатов любых диагностических систем.

В случае определения sIgE в формате качественного и полуколичественного анализа сопоставление результатов для разных тест-систем затруднено, поскольку результат определения может быть выдан тестом в формате «да» / «нет» или в виде класса аллергической реакции. Тем не менее общепринятым подходом в сравнении результатов тестов на sIgE при помощи наборов реагентов различных

производителей считается следующее: если уровень sIgE выше 0,35 МЕ/мл, результат определения sIgE – «положительный»; если уровень sIgE менее 0,35 МЕ/мл, результат определения sIgE – «отрицательный» [20].

При сопоставлении результатов количественного определения sIgE используется еще и такой параметр как ICC (Intraclass Correlation Coefficient, коэффициент внутриклассовой корреляции) – это статистический показатель, используемый для оценки согласованности (reliability) количественных методов, например, при сравнении результатов разных аллерготестов (ImmunoCAP, PROTIA, Immulite) [21, 22, 23]. ICC оценивает, насколько результаты разных методов/лабораторий согласуются между собой (например, PROTIA vs. ImmunoCAP). Воспроизводимость (reproducibility) – если один и тот же тест повторяют в одинаковых условиях.

$$ICC = \frac{\text{межгрупповая дисперсия}}{\text{межгрупповая дисперсия} + \text{внутригрупповая дисперсия}}$$

Диапазон значений для ICC:

- 1 – идеальная согласованность;
- 0,75–0,9 – хорошая согласованность;
- <0,5 – слабая согласованность.

Например, в исследовании Lee et al. [21] ICC между PROTIA и ImmunoCAP для sIgE к арахису и березе составил 0,92, что указывает на высокую согласованность результатов тестов. Для клеща (*D. pteronyssinus*) и пищевых аллергенов (молоко, пшеница, яйцо) ICC был ниже (0,61–0,75), вероятно, из-за различий в компонентном составе.

Стоит отметить, что высокий ICC ≠ клиническая эквивалентность. Например, даже при ICC > 0,9, PROTIA может давать ложноотрицательные результаты для минорных аллергенов (например, Ara h 8).

Тест-системы для диагностики АЗ на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

В начале 1970-х годов независимые работы исследователей [31, 32] привели к созданию иммуноферментного анализа (ИФА) – метода, используемого для выявления аллерген-специфических IgE (sIgE), который впоследствии стал стандартным в лабораторной диагностике и получил наиболее широкое применение. Объясняется этот факт особыми преимуществами ферментной метки, которая не только позволяет «проявлять» комплексы антиген-антитело, но и обладает следующими отличительными свойствами:

- Высокая чувствительность: ферменты катализируют превращение субстрата в окрашенный продукт, обеспечивая усиление сигнала в тысячи раз.
- Позволяет детектировать очень малые количества sIgE (порядка 0,1–0,35 МЕ/мл).
- Безопасность и стабильность: в отличие от радиоизотопов (RAST), ферменты (пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза) нетоксичны и не требуют специальных условий хранения.
- Универсальность: один и тот же фермент можно использовать с разными субстратами (хромогенными, флуорогенными, хемилюминесцентными), адаптируя метод под задачи исследования.

- Автоматизация и стандартизация: ферментные реакции легко интегрируются в автоматизированные анализаторы, что снижает влияние человеческого фактора.
- Широкая линейка детектируемых антител: помимо IgE, метод применим для количественного определения IgG, IgM и других изотипов.

Коммерческие ИФА-системы (наборы для иммуноанализа sIgE) выпускаются сейчас рядом отечественных и зарубежных компаний и представлены на российском рынке следующими компаниями: ООО НПО «Иммунотекс» (ФСР 2012/13307), Россия; «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH) (ФСЗ 2007/00940), Германия; «Р-Биофарм АГ» (R-Biopharm AG) (ФСЗ 2009/05902), Германия. Наличие калибровочных проб (стандартных сывороток) с известным содержанием аллерген-специфических IgE (аттестованных по стандарту ВОЗ 75/502/ WHO 75/502) позволяет количественно или полуколичественно определить присутствие различных иммуноглобулинов в сыворотке/плазме крови пациента.

Широкое применение в качестве твердых носителей для ковалентного связывания аллергенов получили в последнее время целлюлозные диски (аллергодиски), которые при проведении анализа помещаются в лунки иммунологического планшета. Аллергодиски представлены на российском рынке компанией «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH) (ФСЗ 2007/00940), Германия; компанией «Р-Биофарм АГ» (R-Biopharm AG) (ФСЗ 2009/05902), Германия.

Тест-системы для диагностики АЗ на основе реверсивного иммуноферментного анализа (REAST)

В России для *in vitro* диагностики АЗ часто используются тест-системы, основанные на методе REAST – реверсивный аллергосорбентный тест («capture» REAST) – с использованием биотинилированных жидкофазных моно- и микст-аллергенов. Отличие «capture» REAST от классических вариантов ИФА состоит в том, что в планшет с сорбированными моноклональными антителами к IgE человека вносятся исследуемый образец сыворотки/плазмы крови пациента и раствор биотинилированного аллергена.

Реакция твердой фазы с сывороткой крови приводит к сорбции на поверхности иммунологического планшета исключительно пула иммуноглобулинов Е. Выявление иммуноглобулинов конкретной специфичности реализуется в реакции с биотинилированными аллергенными компонентами, с последующей стадией инкубации образующихся иммунных комплексов со стрептавидином, несущим ферментативную метку. Чувствительность тест-системы повышается за счет того, что растворенный аллерген обладает большей доступностью для связи со специфическим IgE, чем аллерген, связанный с поверхностью планшета [33].

Основными производителями таких тест-систем на рынке в Российской Федерации являются ООО «Компания Алкор Био», Россия (ФСР 2011/10272 для IgEобщ. и ФСР 2011/12177 для sIgE); ООО «ХЕМА», Россия (ФСР 2010/09769), АО «Вектор-Бест», Россия (РЗН 2015/2666); также представлена аналогичная продукция компании «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (Dr. Fooke-

Achterrath Laboratorien GmbH), Германия (ФСЗ 2007/00940). В этих тест-системах применяются полуколичественный или количественный методы интерпретации данных.

Результаты сравнения тест-системы производства ООО «Компания Алкор Био» с ImmunoCAP описаны в работе [29]. По общепризнанной практике за точку cut-off принимали концентрацию sIgE равную 0,35 МЕ/мл [20]. Относительно данной величины были разделены положительные и отрицательные результаты анализов, рассчитано совпадение позитивного (РРА) и негативного (НРА) согласия двух методик, а также число совпадений количественных результатов как для всей совокупности полученных данных, так и для каждого аллергена по отдельности. Всего было проанализировано 320 показателей для 40 пациентов. Оценена совокупность всех выполненных тестов и установлена статистически значимая корреляция между результатами, полученными с помощью ImmunoCAP и с помощью набора «АллергоИФА-специфические IgE» (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – 0,95 при уровне значимости $p < 0,01$). В 94,4 % случаев наблюдали совпадение результатов «качественного ответа» тестирования («да – нет» – выявление диагностически значимого уровня sIgE, в противном случае концентрацию sIgE принимали как диагностически незначимую, если она не достигала величины 0,35 МЕ/мл). Несовпадение «качественного» ответа двух методов наблюдали лишь в 5,6 % случаев. При этом в 3,4 % случаев тестирование пациентов с помощью ImmunoCAP обнаруживало наличие антител при отрицательном результате в тест-системе «АллергоИФА-специфические IgE», а в 2,2 % случаев имела место обратная ситуация (выявление антител системой «АллергоИФА-специфические IgE» и негативный результат теста ImmunoCAP). Расхождение результатов наблюдали для низких концентраций антител, не имеющих четкого клинического значения (в классе от 0 до 1 расхождения наблюдали в 3,7 % случаев; в классе от 0 до 2 расхождения наблюдали в 1,3 % случаев; в классе от 0 до 3 расхождения наблюдали в 0,7 % случаев). Отсутствие антител (0 класс сенсibilизации) по результатам тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» сочеталось с низкой концентрацией антител, полученной с помощью тестирования на ImmunoCAP (что соответствовало 1–2 классу сенсibilизации). В то же время отсутствие антител по данным тестирования на ImmunoCAP сочеталось с наличием невысокой концентрации антител по данным «АллергоИФА-специфические IgE» (1 класс сенсibilизации).

Сравнение качественных результатов (наличие или отсутствие антител к изучаемым аллергенам), полуколичественных результатов, выраженных в классах сенсibilизации, а также количественных результатов, выраженных в единицах концентрации МЕ/мл (или kU/l в зарубежной литературе), показали различную чувствительность тестов «АллергоИФА-специфические IgE» и ImmunoCAP к различным аллергенам.

Для полуколичественной оценки значений концентрации sIgE, полученных на двух тест-системах, использовали разделение результатов на группы в зависимости от классов сенсibilизации, отражающих связь концентрации sIgE у пациентов с клинической картиной. Выявлено, что в 50,7 % случаев (162 тестов) результаты обоих тестов по классу сенсibilизации совпадали, а в 42,5 % случаев (135 тестов) – отличались, но не более чем на один класс. В остальных 6,2 % (20 тестов) и 0,9 % случаев (3 теста) результаты различались на 2 и 3 класса, соответственно. Всего в 93 % случаев значения концентраций sIgE, полученные с помощью методик ImmunoCAP и «АллергоИФА-специфические IgE», оставались в пределах одного или двух соседних классов сенсibilизации.

При анализе количественных результатов, полученных методами «АллергоИФА-специфические IgE» и ImmunoCAP для отдельных аллергенов, показано, что наиболее близкие значения концентраций sIgE наблюдались для аллергенов ольхи, сосны и ивы. Сравнение классов сенсibilизации показало, что статистически значимые различия концентрации sIgE к аллергенам отсутствовали для групп сравнения: тополя, сосны, ольхи, березы, лещины, ивы. В то же время статистически значимые отличия концентрации sIgE к аллергенам выявлены в группах сравнения: клена и дуба (критерий Уилкоксона (табл. 2), $p = 0,013$, $p = 0,005$ соответственно).

Несмотря на сильную корреляцию между сравниваемыми группами аллергенов, совпадение результатов (коэффициент Спирмена больше 0,9) наблюдали для 6 аллергенов из 8 рассматриваемых (коэффициенты Спирмена (табл. 2): клен – 0,965, ольха – 0,919, лещина – 0,938, дуб – 0,927, тополь – 0,901, сосна – 0,916, береза – 0,785, ива – 0,821).

Такие различия в результатах объясняются прежде всего тем, что аллергены для производства двух разных тест-систем получены из разных источников. Известно, что крупные производители реагентов применяют обычно собственные аллергенные препараты, получаемые по оригинальным методикам [2]. В связи с этим выявленное авторами [29] несовпадение результатов анализов (5,6 % случаев), полученных двумя рассматриваемыми тестами, наиболее вероятно связано

Таблица 2
Коэффициенты, используемые для сравнения результатов определения sIgE различными тест-системами в диагностике *in vitro* реакций немедленного типа

Коэффициент	Применение	Публикации
ICC	Согласованность количественных методов	[21, 22, 23, 40]
Cohen's κ (коэффициент каппа Козна или коэффициент Козна κ)	Согласие для категориальных данных (классы 0–6)	[23, 24, 25, 40]
Spearman's ρ (коэффициент Спирмена ρ)	Ранговая корреляция (нелинейные данные)	[23, 26, 27, 28, 29, 35, 36]
Wilcoxon signed-rank test (критерий Уилкоксона)	Проверяет, различаются ли две зависимые выборки	[29]
Процедура сравнения Пассинга–Баблока (Passing-Bablok regression). При сравнении двух методов рассчитываются коэффициенты а и b линейного уравнения $y = ax + b$	Метод непараметрического регрессионного анализа, представленный Вольфгангом Баблоком и Генрихом Пассингом в 1983 году. Используется для сравнения двух методов измерения	[30]

с отличиями в аллергенном составе препаратов, используемых производителями для связывания соответствующих IgE-антител. Производители тест-систем, как правило, используют различные методики получения и очистки нативных аллергенов, а также разные способы детекции результирующего сигнала анализа, что несомненно, накладывает определенные ограничения на возможности объективного сопоставления результатов. В то же время альтернативные методики диагностики *in vivo* обладают еще большей вариативностью условий постановки анализа и учета полученных результатов [34]. Следовательно, можно констатировать диагностическую значимость двух рассматриваемых методик по данным аллергенам как сопоставимую.

Сопоставление результатов определения sIgE методом REAST от ООО «Компания Алкор Био» (Россия) в сравнении с MAST-CLA («Hitachi» (Япония)) представлено в публикации Аак О. В., и результаты опубликованы на сайте компании www.alkorbio.ru. Для испытаний были взяты 6 отечественных биотинилированных аллергенов: береза бородавчатая (t3), полынь обыкновенная (w6), эпителий кошки (e1), домашняя пыль (h1), клещи *Dermatophagoides pteronissinus* (d1) и *Dermatophagoides farina* (d2).

Каждый аллерген испытывали на 20 контрольных и 20 положительных (по данным MAST-CLA) больных, госпитализированных в клинику института с диагнозами: бронхиальная астма, atopический дерматит, аллергический ринит. Результаты анализа на sIgE, полученные методом MAST-CLA и «АллергоИФА-специфический IgE» оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона: для t3–0,636; для w6–0,582; для e1–0,617; для h1–0,655; для d1–0,538; для d2–0,597. Специфичность теста на sIgE для набора «АллергоИФА-специфический IgE» для отдельных аллергенов следующая: для t3–100%; для w6–75%; для e1–85%; для h1–90%; для d1–65%; для d2–95%. Чувствительность теста на sIgE для набора «АллергоИФА-специфический IgE» для отдельных аллергенов: для t3–75%; для w6–65%; для e1–90%; для h1–100%; для d1–65%; для d2–40%.

Значения специфичности, полученные для набора «АллергоИФА-специфический IgE» и биотинилированных аллергенов производства «Компания Алкор Био», в среднем выше, чем в опубликованных сравнительных исследованиях других методов. Это уменьшает риск гипердиагностики. Клиническая же чувствительность для всех аллергенов, кроме домашней пыли, ниже, чем у MAST-панелей.

Результаты сравнения тест-системы производства ООО «ХЕМА», Россия и АО «Вектор-Бест», Россия с ImmunoCAP не представлены в публикациях.

Сравнение результатов определения sIgE методом REAST производства «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (набор реагентов ALLERG-O-LIQ) с ImmunoCAP опубликованы в работах [35, 36]. Наблюдалась хорошая корреляция для ингаляционных аллергенов t3, g6, e1, e5 (коэффициент Спирмена ~ 0,95), однако для пищевых аллергенов f2, f4, f14, f17 наблюдались существенные отличия (коэффициент Спирмена ~ 0,6).

Оба метода (ИФА и REAST) обладают недостатками вследствие низкой эффективности иммобилизации белков на твердую фазу. Прямой вариант ИФА может предоставить заниженные данные по концентрациям sIgE из-за процессов конкуренции за связывание с иммобилизованными в планшете аллергенными молекулами между различными изотипами антител одинаковой специфичности [37].

Реверсивная схема иммуноанализа REAST позволяет нивелировать влияние других изотипов антител, так как они элиминируются из реакции после стадии инкубации с сывороткой/плазмой крови. Однако очевидно, что сорбция на поверхность всего пула антител класса Е снижает чувствительность метода. Кроме того, стоит учитывать, что результаты анализа в подобном формате могут зависеть от общего уровня иммуноглобулина Е, так как на стадии инкубации с пробой при высоких концентрациях IgE есть конкуренция между антителами интересующей специфичности и остальными.

Сравнительная характеристика аллергосорбентных и «REAST» технологий ИФА [10] приведена в таблице 3.

Таблица 3
Сравнительная характеристика аллергосорбентных и «REAST» (или «capture») технологий ИФА [10]

Параметры	Классические твердофазные аллергосорбентные тесты	Реверсивный аллергосорбентный тест (REAST/или «capture»)	Преимущества REAST-технологии ИФА
Твердая фаза (т.ф.)	Лунка, диск, мембрана	Лунка	Нет необходимости использования «твердой фазы» с высокой сорбционной емкостью
Требования к сорбционной емкости т.ф.	Высокие	Низкие	Повышение качества за счет снижения влияния емкости «твердой фазы». Возможность использования лунок микропланшетов
Аллергены	Фиксированы на «твердой фазе» (лунка микропланшета, диск, мембрана)	Жидкие биотинилированные	Меньшая степень изменения аллергена
Выбор аллергенов	Панели аллергенов, сформированные производителем	Свободный выбор – индивидуальный подбор любого сочетания аллергенов	Нет привязки к панелям производителей
Условия реакции аллерген – специфический IgE	Уменьшение площади контакта аллергена за счет сорбции на твердой фазе	Полная доступность аллергена	Увеличение степени доступности аллергена для связи с IgE
Необходимость в специальном оборудовании (в дополнение к стандартному для ИФА)	Для аллергенов на дисках	Не требуется	Удобство для лаборатории
Детекция	Одноволновая	Двухволновая	Расширение диапазона определяемых концентраций, повышение точности результата с IgE

Хемилюминесцентный анализ

Большую популярность в Российской Федерации завоевал автоматизированный иммунный анализ АЗ, основанный на явлении хемилюминесценции (ИХЛА) – Immulite. В работе [38] авторы рекомендуют повсеместно внедрять анализаторы Immulite в аллергодиагностику, особенно педиатрию, как удобный и чувствительный метод определения sIgE (предел обнаружения 0,1 МЕ/мл (kU/l)).

Характеристики автоматических хемилюминесцентных анализаторов отличаются шириной диапазона тестов; производительностью – более 100 тестов в час; возможностью выполнения экстренных исследований; двусторонней связью с лабораторной информационной системой; штриховым способом кодирования первичных пробирок с образцами; хранением калибровочных кривых (табл. 4).

В Российской Федерации в клинической практике используются «Анализаторы иммунохемилюминесцентные Immulite One, Immulite 1000, Immulite 2000, Immulite 2000XPi, с принадлежностями», производства «Сименс Хелскеа Диагностика Инк.» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.), США (ФСЗ 2007/00551) и «Наборы реагентов для иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторах IMMULITE One, IMMULITE 1000, IMMULITE 2000 для in-vitro диагностики: диагностика аллергии и лекарственный мониторинг», производства «Сименс Хелскеа Диагностика Продактс Лимитед» (Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited), Великобритания (ФСЗ 2007/00718). Результаты выдаются в числовом формате, что позволяет не только подтвердить наличие сенсибилизации, но и оценить ее степень.

Сравнение Immulite и ImmunoCAP представлено в работах [39, 40, 41]. Основные выводы при сравнении двух тестов следующие: коэффициент корреляции результатов тестов: $r=0,95$ для яичного белка, $r=0,93$ для молока и $r=0,95$ для арахиса ($p<0,001$) [39]. Определение ICC, показало значимую связь между двумя методами обнаружения sIgE для *Alternaria* (ICC 0,92), *D. farinae* (ICC 0,91), эпителия собаки (ICC 0,96) и эпителия кошки (ICC 0,91), яичного белка (ICC 0,87), таракана (ICC 0,86), ржи (ICC 0,78), молока (ICC 0,78), полыни (ICC 0,75), пшеницы (ICC 0,86), и сои (ICC 0,89). Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для всех аллергенов, за исключением креветки, были выше 0,7.

Immulite дает на 10–15 % более низкие значения для sIgE > 50 kU/l [40, 41], что свидетельствует о систематическом смещении значений при использовании данной тест-системы. ImmunoCAP более чувствителен для низких уровней sIgE (<0,35 kU/l (МЕ/мл)). Оба метода калиброваны по стандарту ВОЗ 75/502, но существуют различия в природе антигенных экстрактов (аллергенах). ImmunoCAP и Immulite показывают хорошую корреляцию,

но эти тест-системы не взаимозаменяемы из-за систематических различий. Для научных исследований предпочтителен ImmunoCAP (более чувствителен). В клинической практике Immulite может быть удобнее (скорость выполнения анализа, стоимость теста по сравнению с ImmunoCAP).

Несмотря на ряд преимуществ, автоматизированный хемилюминесцентный анализ имеет и ряд недостатков, главным из которых является высокая стоимость одного исследования (в 3–6 раз выше, чем стоимость одного исследования методами классического ИФА, иммуноблота; в 2–3 раза выше стоимости реверсивного варианта ИФА) [10].

Варианты ИФА, основанные на технологии выявления аллерген-специфических иммуноглобулинов Е на нитроцеллюлозных мембранах (иммуноблоттинг)

В отличие от классического иммуноблота, где антигены разделяются электрофоретически по молекулярным массам, в упрощенных системах для аллергодиагностики антигены (аллергены) просто наносятся в фиксированные зоны нитроцеллюлозной мембраны. После того как проба сыворотки крови пациента наносится на тестовую нитроцеллюлозную мембрану, как правило заключенную в пластиковую кассету, и инкубируется при комнатной температуре, аллерген-специфические IgE-антитела, содержащиеся в пробе сыворотки крови, вступают в реакцию с аллергенами, нанесенными на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты, и связываются с ними. Несвязавшиеся sIgE удаляются путем промывки. После этого на нитроцеллюлозную мембрану наносят антитела к человеческим иммуноглобулинам Е, меченные биотин, и инкубируют при комнатной температуре. Антитела вступают в реакцию со специфическими иммуноглобулинами Е, связавшимися после первой инкубации пробы сыворотки крови с соответствующими аллергенами на тестовой нитроцеллюлозной мембране. На следующем этапе на тестовую нитроцеллюлозную мембрану, после тщательной промывки подходящим отмывочным буфером, наносят стрептавидин, конъюгированный со щелочной фосфатазой. После образования комплекса стрептавидин – биотин, не связавшийся конъюгат стрептавида со щелочной фосфатазой удаляется путем тщательной промывки нитроцеллюлозной мембраны.

После нанесения субстрата для щелочной фосфатазы на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты происходит специфическая ферментативная реакция окрашивания щелочной фосфатазы, что ведет к формированию окрашенного преципитата на мембране кассеты (проявление полосок/дотов (пятен), каждая из которых

Таблица 4
Преимущества и недостатки хемилюминесцентного автоматизированного метода анализа sIgE [10]

Преимущества	Недостатки
Высокая аналитическая чувствительность (10^{-21} – 10^{-23} моль) и производительность (более 100 тестов)	Необходимость приборного обеспечения, отсутствие возможности визуальной оценки результата исследований
Широкий диапазон определяемых концентраций с сохранением высокой точности на любом отрезке калибровочной кривой	Относительно высокая стоимость 1 исследования (в 3–6 раз выше, чем стоимость одного исследования методами классического ИФА, иммуноблота; в 2–3 раза выше стоимости реверсивного варианта ИФА)
Обширный спектр диагностируемых аллерген-специфических IgE	Невозможность экспресс (за 30 минут) анализа
Возможность формирования индивидуального набора аллергенов	Обязательность высокой специальной квалификации персонала

находится на месте фиксации определенного аллергена). Интенсивность окрашивания полосок/дотов (пятен), прямо пропорциональна содержанию (концентрации) специфических иммуноглобулинов Е в пробе сыворотки крови.

Применяются три принципиально разных метода интерпретации данных: качественный, полуколичественный и количественный. Каждый из них имеет свои особенности, преимущества и ограничения.

Качественный анализ подразумевает визуальную (субъективную) оценку интенсивности окрашивания тестовых полос/пятен по сравнению с контрольными образцами. Результат *in vitro* диагностики формируется в бинарном формате – «обнаружено/не обнаружено» (подтверждается или исключается наличие специфических антител sIgE к конкретным аллергенам). Преимущества такого подхода являются: простота, быстрота, отсутствие необходимости в сложном оборудовании.

Такой принцип анализа реализован в тестах: «Набор реагентов для качественного определения аллергенспецифических антител в сыворотке, плазме и/или цельной крови человека для экспресс диагностики аллергии (АЛЛЕРГО-ЭКСПРЕСС) по ТУ 9398–006–73678649–2014», производства ООО НПО «Иммунотэкс» (ФСР 2010/08686), Россия; «Набор реагентов для качественного определения специфических IgE в сыворотке и плазме крови человека «АллергоБлот-Скрин», по ТУ 21.20.23–645–98539446–2022» (РЗН 2024/22607), производства ООО «Компания Алкор Био», Россия; «Набор реагентов «SGTi-Allergy Screen» для анализа аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке или плазме человека методом иммуноблоттинга» (РЗН 2025/25723), производства «Сугентех, Инк.» (Sugentech, Inc.), Корея; «Набор реагентов EUROLINE для определения *in vitro* специфических IgE к ингаляционным аллергенам методом иммуноблота» (ФСЗ 2012/13576), производства «Евроиммун АГ» (EUROIMMUN AG), Германия и Allergy Lateral Flow Assay (ALFA) Rapid test, производства «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH), Германия.

К сожалению, нам не удалось найти результаты сравнения тестов отечественных производителей на основе иммуноблота с ImmunoCAP. Для (ALFA) Rapid test, производства «Др. Фооке-Ахтеррат Лаборатория ГмбХ» (Dr. Fooke-Achterrath Laboratorien GmbH), Германия в работе [36] 50 сывороток были протестированы на наличие специфических IgE к пыльце тимфеовки (gb). В результате 35 из 50 сывороток продемонстрировали положительный результат на тест-системах ALLERG-O-LIQ и ImmunoCAP. Между результатами ALFA, ImmunoCAP и ALLERG-O-LIQ наблюдалась отличная согласованность. Значения площади под ROC кривой (AUC) составило 1,0, а диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность между методами – 100%.

Для полуколичественного или количественного методов анализа sIgE при помощи иммуноблотов регистрация результатов анализа проводится, как правило, на автоматических анализаторах.

На российском рынке представлен анализатор «Анализатор RIDA X-Screen для аллергодиагностики *in vitro* с принадлежностями», производства «Р-Биофарм АГ»

(R-Biopharm AG), Германия (РЗН 2015/2648) предназначенный для получения полуколичественного результата анализа после проведения иммуноанализа на стрипах (нитроцеллюлозная мембрана с сорбированными аллергенами) – «Наборы реагентов *in vitro* для аллергодиагностики», производства «Р-Биофарм АГ» (R-Biopharm AG), Германия (ФСЗ 2009/05902).

Примером современного мультиплексного количественного анализа sIgE к аллергенам различных групп, сорбированных на нитроцеллюлозной мембране, является «Набор для диагностического анализа *in vitro* для количественного определения аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке или плазме человека с использованием метода иммуноблоттинга в вариантах исполнения» (РЗН 2021/14464), производства «ПротеомеТех Инк.» (ProteomeTech Inc.), Корея. Варианты исполнения представлены: PROTIA Allergy-Q Атопическая панель (20 панелей под скрининг), PROTIA Allergy-Q 64 Респираторная панель, PROTIA Allergy-Q 64 Пищевая панель, PROTIA Allergy-Q 96М панель. PROTIA Allergy Q – мультиплексный диагностический набор для диагностики АЗ [21, 23], вызванных широким спектром аллергенов. Принцип метода количественного определения sIgE к аллергенам различных групп основан на твердофазном ИФА, включает в себя нитроцеллюлозные мембраны с различными аллергенами, адсорбированными на регулярных интервальных линиях, что позволяют тестировать десятки специфических аллергенов в одной пробе сыворотки крови пациента.

PROTIA Allergy Q использует новую технику параллельного размещения мембран и позволяет оценивать разнообразные аллергены в ходе одного теста, по сравнению с другими изделиями для *in vitro* диагностики АЗ, метод работы которых основан на принципе иммуноблота (используют только одну мембрану). Образующийся на мембране комплекс аллерген-sIgE обнаруживают при помощи видоспецифических анти-IgE антител, конъюгированных с биотином. После обработки иммуноблота конъюгатом стептавидина с щелочной фосфатазой и специфичным субстратом, регистрируется цветная реакция при помощи устройства для измерения цвета «Анализатор иммунологический фотометрический Q-SMART для диагностики *in vitro* на панелях PROTIA (РЗН 2021/14798), производства «ПротеомеТех Инк.» (ProteomeTech Inc.), Корея.

Авторы [23] сообщают о высокой корреляции результатов определения sIgE при помощи PROTIA Allergy-Q 64 Atopy в сравнении с ImmunoCAP к 10 аллергенам (Der f 1, Der f 2, Bet v 1, Fel d 1, Que a 1, α -лактальбумин, β -лактоглобулин, казеин, ω -5 глиадин и α -Gal). Эти аллергены были выбраны для сопоставления PROTIA Allergy-Q 64 Atopy и ImmunoCAP поскольку являются одними из наиболее частых причин респираторной аллергии [42], кроме того, Bet v1 и Que a1 относятся к семейству белков, связанных с патогенезом, класса 10 (PR-10). Семейство PR-10 является частой причиной синдрома оральной аллергии [43].

Хотя PROTIA Allergy Q показывает хорошую корреляцию с ImmunoCAP, диагностическая чувствительность – 85–95%, диагностическая специфичность – 90–98% в зависимости от аллергена (коэффициент корреляции > 0,9 для большинства аллергенов) [23], PROTIA менее точен

для мажорных/минорных компонентов арахиса, яичного белка и коровьего молока. Рекомендуется подтверждение ImmunoCAP или ImmunoSolid-phase Allergy Chip (ISAC) в сложных случаях выявления АЗ.

Несмотря на то, что система PROTIA Allergy Q продемонстрировала некоторые расхождения с ImmunoCAP, PROTIA Allergy Q обладает рядом клинических преимуществ. Этот метод позволяет получить точные уровни IgE в международных единицах kU/l (МЕ/мл) в соответствии с международным референтным препаратом ВОЗ 75/502 для человеческого IgE.

Количественное измерение sIgE может помочь врачам выбрать аллергены-виновники, которые необходимо включить или исключить из аллерген-специфической иммунотерапии и стратегии избегания [44]. Более того, это позволяет отслеживать изменения уровня sIgE у детей с пищевой аллергией в ходе клинического течения [45].

Преимуществами мультиплексных наборов на основе иммуноблотинга для определения sIgE являются следующие параметры: короткое время анализа, небольшой объем образца крови и больше клинической информации об sIgE к широкому спектру аллергенов. В исследовании [23] показано, что, несмотря на минимальные требования к объему сыворотки, система PROTIA Allergy Q показала высокий процент совпадения с системой ImmunoCAP для большинства протестированных аллергенов, что позволяет предположить, что она может быть альтернативным методом диагностики аллергии.

Компанией «Hitachi» (Япония) был разработан множественный аллергосорбентный тест (на нитроцеллюлозных нитях) с применением количественного хемилюминесцентного анализа (тест-система «MAST-CLA»). Тест «MAST-CLA» популярен в России. Для анализа используют панель, представляющую собой полый прозрачный пластмассовый корпус с параллельно расположенными внутри тонкими целлюлозными нитями, на которых адсорбированы аллергены; панель заполняется сывороткой крови пациента. После инкубации с образцом и промывки от несвязавшихся белков, добавляют проявляющий реагент, включая люминол, а также H_2O_2 . Анализ проводится в автоматическом анализаторе (люминометре) MAST-CLA [46].

Имеется несколько типов панелей аллергенов тест-системы MAST-CLA, которые содержат до 36 аллергенов, например, «пищевая панель», «смешанная российская панель» и др. Этот метод является одним из самых чувствительных на сегодняшний день методов в определении специфических IgE и IgG, минимальная определяемая концентрация IgE составляет 0,1 нг/мл (приблизительно 0,042 МЕ/мл). К недостаткам данного метода относятся его недостаточная точность, а также высокая стоимость прибора и реагентов для хемилюминесцентной детекции. В Российской Федерации на рынке представлен как «Реагенты, расходные материалы и принадлежности для анализаторов CLA, CLA-1, AP 1800», производства «Минарис Медикал Америка, Инк.» (Minaris Medical America, Inc.), США (ФСЗ 2008/01654).

Результаты сравнения MAST-CLA теста представлены в работах [47, 48], тест прошел испытания в сравнении с кожными пробами, провокационными тестами и методами

in vitro диагностики, включая ImmunoCAP [49]. Результаты сравнения продемонстрировали следующие показатели: диагностическая чувствительность – 85–95%, диагностическая специфичность – 90–98% в зависимости от аллергена.

Несмотря на удобство использования, быстрое время получения результата (около 20 мин), к основным недостаткам методов диагностики АЗ на основе иммуноблотинга можно отнести отсутствие возможности выбора конкретных аллергенов для диагностики *in vitro* аллергического заболевания, врач вынужден работать с уже готовыми панелями аллергенов. Тесты на основе мультипараметрического определения sIgE при помощи иммуноблотинга являются ценным инструментом для первичного скрининга и экспресс-диагностики, но не могут полностью заменить ImmunoCAP в сложных клинических случаях и при необходимости точного количественного определения специфических IgE. Оптимальным является комбинированное использование обоих методов в зависимости от клинической ситуации.

Анализ аллерген-специфических иммуноглобулинов класса Е на микрочипах

Перспективным и высокоэффективным методом для анализа широкой панели аллерген-специфических иммуноглобулинов Е является использование биологических микрочипов с зондами белковой природы (используются как экстракты природных аллергенов, так и рекомбинантные алергокомпоненты). Биологический микрочип с иммобилизованными аллергенными белками позволяет в ходе одного анализа провести мультиплексное определение sIgE, циркулирующих в сыворотке крови. Схема анализа в большинстве аналитических платформ, использующих метод анализа на микрочипах в целях алергодиагностики, заключается в инкубации сыворотки крови на биологическом микрочипе с последующей обработкой микрочипа антивидовыми anti-IgE-антителами, содержащими либо ферментативную, либо флуоресцентную метку. Дальнейшая регистрация сигналов флуоресценции от каждой ячейки индивидуально позволяет определить профиль sIgE, характерный для данного пациента.

В России представлены следующие зарубежные наборы реагентов на основе технологии биологических микрочипов:

«Набор реагентов для одновременного количественного определения специфических IgE к алергокомпонентам и экстрактам аллергенов и полуколичественного определения общего IgE в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа на алергочипе ALEX2 (Allergy Explorer2)» (ПЗН 2021/14105), «Набор реагентов ALEX2/50 (Allergy Explorer2/50) для одновременного количественного определения специфических IgE к алергокомпонентам и экстрактам аллергенов и полуколичественного определения общего IgE в сыворотке крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа на алергочипе ALEX2» (ПЗН 2023/21699) и анализатор «Устройство для считывания и обработки результатов ImageXplorer при сканировании алергочипов технологии ALEX», производства «МакроЭррей Диагностикс ГмбХ» (MacroArray Diagnostics GmbH), Австрия (ПЗН 2021/15181).

Метод анализа с помощью биочипа Alex2 представляет собой твердофазный иммунологический анализ. Экстракты аллергенов или молекулярные компоненты аллергенов, связанные с наночастицами, системно осаждаются на твердой фазе, образуя макроскопическую матрицу. Вначале аллергены, связанные с частицами, реагируют со специфическим иммуноглобулином E, который присутствует в образце пациента. По истечении периода инкубации неспецифические IgE отмывают. Затем добавляют меченые ферментом детектирующие антитела к IgE человека, которые образуют комплексы со специфическими IgE человека, связанными с аллергенами на наночастицах. Во второй стадии промывки добавляют субстрат, который превращается в нерастворимый окрашенный осадок с помощью связанного с антителами фермента. Наконец, реакцию фермент-субстрат останавливают путем добавления блокирующего стоп-реагента. Количество осадка пропорционально концентрации sIgE в образце пробы пациента. После завершения исследования изображение биочипа анализируют с помощью сканера ImageXplorer. Результаты теста анализируют с помощью программного обеспечения Raptor и указывают в kU/l. Результаты общего IgE указывают также в kU/l.

Данные по клинической валидации Alex на территории РФ представлены авторами [50, 51].

Сравнение Alex с ImmunoCAP, проведенное [52], продемонстрировало существенное совпадение между этими двумя методами, с несколько меньшим согласием в обнаружении IgE в экстракте, чем в молекулярных компонентах, как для ингаляционных аллергенов, так и для пищевых аллергенов. Общее согласие по пищевым аллергенам привело к умеренному согласию по экстрактам (коэффициент каппа $k = 0,64$ для ингаляционных аллергенов и $k = 0,51$ для пищевых аллергенов) и значительному согласию по молекулярным компонентам (коэффициент каппа $k = 0,92$ для компонент ингаляционных аллергенов и $k = 0,72$ для компонент пищевых аллергенов).

Отличительной чертой Alex является использование раствора для блокировки CCD (Cross-Reactive Carbohydrate Determinants); CCD – это углеводные структуры, присутствующие в аллергенах растений, насекомых и моллюсков. Иммунная система некоторых пациентов вырабатывает anti-CCD IgE, которые связываются с CCD в разных аллергенах, давая ложные положительные результаты или вызывая перекрестную реактивность. Анти-CCD IgE обычно не вызывают симптомов (не клинически значимы), но могут маскировать истинную сенсibilизацию к белковым аллергенам. На сегодняшний день ингибирование CCD реализовано в платформах Alex и ImmunoCAP.

Компания «Фадиа АБ» (Phadia AB), Швеция предлагает аллергобиочип для компонент разрешающей аллергодиагностики ImmunoCAP ISAC E 112i- набор реагентов *in vitro* ImmunoCAP ISAC E 112i для измерения уровня аллерген-специфических антител IgE» (РЗН 2021/1551).

Аллергочип ImmunoCAP ISAC представляет собой твердофазный иммуноанализ. Аллергенные компоненты, которые иммобилизованы в твердом субстрате в формате микроматрицы, реагируют со специфическим IgE из образца пациента. После отмывки неспецифических IgE

добавляются антитела к IgE человека с флуоресцентной меткой для образования комплекса. После инкубации несвязанные антитела к IgE человека с флуоресцентными метками удаляются путем отмывки.

Далее процедура продолжается проведением измерения флуоресцентного сигнала, для чего используется «Анализатор биологических микрочипов LuxScan 10K-A с принадлежностями», производства «КапиталБио Технологии Корпорейшен» (CapitalBio Technology Corporation), Китай (ФСЗ 2012/13203).

Чем выше (в относительных единицах флуоресценции) значение ответа, тем больше специфического IgE присутствует в образце. Результаты теста анализируются с использованием программного обеспечения Phadia MIA (ФСЗ 2012/13203), которое вычисляет показатель в стандартизированных единицах ISAC для специфического IgE (ISU-E). Метод измерения – флуориметрия.

К основным преимуществам технологии биочипов в аллергодиагностике относятся: миниатюризация анализа, использование минимального количества пробы пациента, возможность определения более 100 sIgE в одном образце пробы за одну постановку анализа.

Сравнение мультиплексных тест-систем для определения sIgE ImmunoCAP ISAC sIgE 112 и ALEX приведено в работе Нерелиус Ш. и др. [30]. Сравнение результатов, полученных при определении sIgE двумя тест-системами, проводили с использованием процедуры сравнения Пассинга–Баблока с применением линейного регрессионного анализа (табл. 2). Для некоторых аллергенов, а также их компонент, например для *D. pteronyssinus* (клещ домашней пыли, d1) и для тимфеески, g6, а так же для их компонент (Phl p 5 тимфеески и Der p 1 *D. pteronyssinus*) регрессионные кривые близки к линейной функции, описываемой уравнением $y=x$. Для другой части аллергенов, например для лесного ореха, пыльцы оливы, компоненты Jug r 1 лесного ореха и Gal d 2 белка куриного яйца регрессионные кривые соответствуют уравнению $y=Ax$, где $A \ll 1$. Для цельных аллергенов общая согласованность классов составила 53 %.

Сравнение результатов определения sIgE при помощи Аллергочипа ImmunoCAP ISAC и моноплексного ImmunoCAP авторами [53] показало высокую сходимость результатов анализа – свыше 90 %, но как правило, ISAC более эффективен для выявления первичной сенсibilизации, а ImmunoCAP точнее для мониторинга АСИТ (аллерген- специфической иммунотерапии).

Развитие отечественной технологии белковых микрочипов для анализа аллерген-специфических иммуноглобулинов класса E

Российский рынок аллергодиагностики долгое время зависел от зарубежных технологий (ImmunoCAP, Thermo Fisher; ALEX, MacroArray Diagnostics; Immulite, Siemens). Однако санкционное давление и курс на импортозамещение создают уникальные возможности для отечественных разработчиков.

В России, с начала нулевых годов развивается отечественная технология с использованием биологических микрочипов, направленная на анализ белок-белковых

взаимодействий *in vitro*, в частности, для анализа взаимодействий аллерген-sIgE [54–59]. При иммобилизации белковых молекул (аллергенов, иммуноглобулинов и других белков) в качестве зондов на биочипе очень важно создать условия, при которых эти молекулы сохраняли бы свои нативные свойства и не денатурировали бы в процессе производства и хранения биочипов. Подходящей средой для белков является акриламидный гель низкой плотности [54–57]. Однако, кинетика образования белок-белковых комплексов в ячейках из акриламидного геля составляет 22 часа [54–60] и белковые микрочипы, содержащие белковые молекулы, иммобилизованные в трехмерных элементах полиакриламидного геля на поверхности стекла, в настоящее время производятся только для экспериментальных исследований [54–59].

Последние несколько лет развивается альтернативный способ изготовления биочипа, в котором биомолекулы иммобилизуются на биополимерах в виде трехмерных щеток, выращенных на пластиковой подложке биочипа с использованием кварцевой фотомаски. Этот подход был вначале использован для иммобилизации ДНК и ДНК-ДНК гибридизации с пробой длиной до 600 нуклеотидов [61–63], а затем – для иммобилизации аллергенов и антител для определения sIgE в сыворотке крови [60]. Нужно отметить, что на таких щеточных биочипах кинетика ДНК гибридизации (время насыщения гибридизационных сигналов) составляет 1–2 часа [63], а кинетика образования белок-белковых комплексов составляет 3 часа [60]. Емкость трехмерных щеточных ячеек сравнима с емкостью трехмерных гелевых ячеек, и такая чувствительность позволяет детектировать флуоресцентные изображения щеточных биочипов с помощью флуоресцентного микроскопа (а не сканнера, как в зарубежных технологиях). Важным качеством щеточных биочипов также является использование пластика из полиэтилентерефталата в качестве подложки – более коммерчески доступного материала в сравнении со стеклянной подложкой.

Заключение

Анализ результатов сопоставления определения sIgE различными тест-системами, выявил ключевые сложности, с которыми сталкиваются лаборатории и врачи: проблема стандартизации и сопоставимости результатов тестов, разные калибровочные стандарты, разный формат отчетности, разная панель аллергенов и экстрактов: даже для одного и того же аллергена (например, пыльцы березы) разные производители используют различные экстракты, которые могут содержать неидентичные наборы белков. Это напрямую влияет на чувствительность и специфичность определения sIgE.

Особые сложности возникают с молекулярной диагностикой *in vitro*. Разные мультиплексные системы (например, ALEX2, ImmunoCAP ISAC) включают разный набор рекомбинантных и нативных компонентов. Смена системы может привести к «потере» диагностируемого важного мажорного или минорного аллергена, что кардинально меняет понимание профиля сенсибилизации пациента (например, возможности проведения АСИТ или прогноза тяжести реакции).

При выборе мультиплексной тест-системы для аллергодиагностики *in vitro* необходимо сопоставить исследования, полученные с использованием данной тест-системы с результатами, полученными с использованием стандартного метода, таким как ИФА или REAST.

Список литературы / References

1. Coombs R.R.A., Gell P.G.H. Clinical aspects of immunology. Davis; 1963.
2. Goikoechea M. J., Sanz M. L., Garcia B. E., Mayorga C., Longo N., Gamboa P. M. et al. Recommendations for the use of *in vitro* methods to detect specific immunoglobulin E: are they comparable? Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2013; 23 (7): 448–454.
3. Желтикова Т. М., Ахлпкина И. Г., Антропова А. Б., Конищева А. Ю., Мазурин С. А., Мокроносова М. А. Современные проблемы сенсибилизации к паналлергенам. Российский иммунологический журнал. 2024; 27 (4): 907–912.
4. Zheltikova T. M., Akhapkina I. G., Antropova A. B., Konishcheva A. Yu., Mazurina S. A., Mokronosova M. A. Modern problems of sensitization to panallergens. Russian immunological journal. 2024; 27 (4): 907–912. (In Russ.).
5. Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. Allergy Journal International. 2016; 25: 98–105. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0115-3>. Epub 2016 Jun 25.
6. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. 2015. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists (RAACI). Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis of Allergic Diseases. 2015. (In Russ.).
7. Горячкина А. А., Терехова Е. П. Принципы диагностики аллергических заболеваний: учебное пособие для врачей. М.: РМАПО; 2012.
8. Goryachkina A. A., Terekhova E. P. Principles of Diagnosis of Allergic Diseases: A Study Guide for Physicians. Moscow: RMAPO; 2012. (In Russ.).
9. Луткова Т. С., Карзакова А. М., Журавлева Н. В., Андреева Н. П., Ухтерова Н. Д., Комелягина Н. А. и др. Современные подходы к диагностике и терапии аллергических заболеваний. Acta medica Eurasica. 2021; (3): 60–68. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-60-68>
10. Lukova T. S., Karzakova L. M., Zhuravleva N. V., Andreeva N. P., Ukhterova N. D., Komelyagina N. A., et al. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases. Acta Medica Eurasica. 2021; (3): 60–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-3-60-68>
11. Hamilton R. G., Adkinson F. N. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004; 114 (2): 213–224. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.046>
12. Ahlstedt S., Eriksson N., Lindgren S., Roth A. Specific IgE determination by RAST compared with skin and provocation tests in allergy diagnosis with birch pollen, timothy pollen and dog epithelium allergens. Clinical Allergy. 1974; 4 (2): 131–140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1974.tb01370.x>
13. Митин Ю. А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. СПб.: ВМЕА; 2017.
14. Mitin Yu. A. Laboratory diagnostics of allergic diseases. St. Petersburg: Military Medical Academy; 2017. (In Russ.).
15. Ceska M., Lundkvist U. A new and simple radioimmunoassay for measurement of Ig E. Immunochimistry. 1972; 9 (10): 1021–1030. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(72\)90112-7](https://doi.org/10.1016/0019-2791(72)90112-7)
16. Ewan P. W., Coote D. Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. Allergy. 1990; 45 (1): 22–29. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1990.tb01080.x>
17. Wachholz P. A., Dearman R. J., Kimber I. Detection of allergen-specific IgE antibody responses. Journal of Immunotoxicology. 2005 Jul; 1 (3): 189–99. DOI: 10.1080/1547691049019140
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation: approved guideline (EP17-A). Wayne, PA: CLSI; 2004.
19. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. П. М. Хачатова, Н. И. Илькиной. М.: Фармфарм Принт Медиа; 2014.
20. Allergy. Federal Clinical Guidelines. Edited by R. M. Khaifov, N. I. Ilyina. Moscow: Farmarus Print Media; 2014. (In Russ.).
21. Рыбникова Е. А., Федоскова Т. Г., Продеус А. П. Лабораторная диагностика аллергии в ежедневной практике врача: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2019.
22. Rybnikova E. A., Fedoskova T. G., Prodeus A. P. Laboratory Diagnostics of Allergies in Daily Physician Practice: A Practical Guide. Moscow: Practical Medicine; 2019. (In Russ.).
23. Bala A. M., Kleschenko A. B., Chursinova Yu. V. Current possibilities of an allergy laboratory diagnosis. Russian Medical Journal. Medical Review. 2019; 1 (III): 56–61.
24. Wang J., Godbold J. H., Sampson H. A. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008; 121 (5): 1219–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.1150>
25. Yerushalmy J. Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. Public Health Reports. 1947; 62 (40): 1432–1449.
26. Diaz-Vazquez C., Torregrosa-Berfel M. J., Carvajal-Urueña I., Cano-Garcinofio A., Fos-Escribá E., García-Gallego A. et al. Accuracy of ImmunoCAP Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: the IReNE study. Pediatric Allergy and Immunology. 2009; 20 (6): 601–609. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00827.x>
27. Lee J.-H., Park H. J., Park K. H., Jeong K. Y., Park J.-W. Performance of the PROTIATM Allergy-Q® System in the Detection of Allergen-specific IgE: A Comparison With the ImmunoCAP® System. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2015; 7 (6): 565–572. <https://doi.org/10.4168/aa.2015.7.6.565>
28. Nösslinger H., Mair E., Oostingh G. J., Ahlgrimm-Siess V., Ringauf A., Lang R. Multiplex Assays in Allergy Diagnosis: Allergy Explorer 2 versus ImmunoCAP ISAC E112i. Diagnostics. 2024; 14 (10): 976. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14100976>
29. Kim Y., Lee S., Park H., Jang T., Jung K. Validation of PROTIATM Allergy-Q 64 Atopy® as a Specific IgE Measurement Assay for 10 Major Allergen Components. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2019; 11 (6): 422–432. <https://doi.org/10.4168/aa.2019.11.3.422>
30. Sastre J., Lluch-Bernal M., Bustillo M., Fernández-Nieto M. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. Allergy. 2012; 67 (5): 709–711. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x>
31. Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. Pediatric Allergy and Immunology. 2016; 27 (S23): 1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
32. Lee H., Ryu J. H., Choi A.-R., Kim Y., Oh E.-J. Inter-laboratory comparison of semiquantitative allergen-specific Immunoglobulin E test: 7 years of experience in Korea. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2022; 36 (2): e24222. <https://doi.org/10.1002/jcla.24222>
33. Bernardini R., Arasi S., Barni S., SIAIP Allergy Diagnostic Commission. Multiparametric or multiplex systems in allergy diagnostics. Italian Journal of Pediatric Allergy and Immunology. 2024; 38 (2): 17–21. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2024-436>
34. Williams P., Onell A., Baldracchini F., Hui V., Jolles S., El-Shanawany T. Evaluation of a novel automated allergy microarray platform compared with three other allergy test methods. Clinical and Experimental Immunology. 2016; 184 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/cei.12721>

29. Сновская М. А., Намазова-Баранова Л. С., Малышев В. С., Кожевникова О. В., Батырова А. С., Вишнева Е. А. Диагностическое определение sIgE к аллергенам пыльцы деревьев тест-системой «Алкор-Био» и методом ImmunoCAP. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (4): 225–229. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-225-229>
30. Snovskaya M. A., Namazova-Baranova L. S., Malyshev V. S., Kozhevnikova O. V., Batoryova A. S., Vishneva E. A. Diagnostic determination of sIgE to tree pollen allergens using the Alkor-Bio test system and the ImmunoCAP method. Clinical laboratory diagnostics. 2017; 62 (4): 225–229. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-4-225-229>
31. Нерелиус Ш., Андерссон М., Сегард Л., Шванбек М., Кофлер С., Бертольд М. Сравнительное исследование Allergy Explorer (ALEX) и платформ ImmunoCAP. Российский аллергологический журнал. 2020; 17 (1): 35–45. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.007>
32. Nerelius S., Andersson M., Segard L., Schwanbeck M., Kofler S., Berthold M. Comparative study of Allergy Explorer (ALEX) and ImmunoCAP platforms. Russian Journal of Allergy. 2020; 17 (1): 35–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.007>
33. Engvall E., Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry. 1971; 8(9): 871–874. [https://doi.org/10.1016/0019-2791\(71\)90454-x](https://doi.org/10.1016/0019-2791(71)90454-x)
34. Rubenstein K. E., Schneider R. S., Ullman E. F. «Homogeneous» enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1972; 47(4): 846–851. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(72\)90570-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(72)90570-9)
35. Невская Л. В., Лавренчик Е. А., Жафанова М. Ю. Аллергены на основе рекомбинантных белков. Иммунология. 2018; 39(4): 239–242.
36. Nevskaya L. V., Lavrenchik E. A., Zhdanova M. Yu. Allergens based on recombinant proteins. Immunology. 2018; 39(4): 239–242. (In Russ.).
37. Kimek L., Hoffmann H. J., Renz H., Demoly P., Werfel T., Matricardi P. M. et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. Allergy. 2015; 70(10): 1329–31. <https://doi.org/10.1111/all.12676>
38. Kleine-Tebbe J. Allergen-specific IgE-values to inhalants and food allergens: Dr. Focke ALLERG-O-LIQ versus Pharmacia CAP-System. Allergologie. 2004; 27(4): 129–135.
39. Lucassen R., Schulte-Pelkum J., Csuvarzski C., Kleine-Tebbe J., Focke M., Mahler M. Evaluation of a Novel Rapid Test System for the Detection of Allergic Sensitization to Timothy Grass Pollen against Established Laboratory Methods and Skin Prick Test. Journal of Allergy. 2010; 2010: 524084. <https://doi.org/10.1155/2010/524084>
40. Kadooka Y., Okamoto K., Kato M., Hachimura S., Ise W., Kaminogawa S. A method for measuring specific IgE in sera by direct ELISA without interference by IgG competition or IgG autoantibodies to Ig E. International Archives of Allergy and Immunology. 2000; 122 (4): 264–269. <https://doi.org/10.1159/000024410>
41. Рыбникова Е. А., Продеус А. П., Федоскова Т. Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу. Медицинский обозрение. 2021; 5 (1): 43–49. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49>
42. Rybnikova E. A., Prodeus A. P., Fedoskova T. G. Modern approaches to laboratory diagnostics of allergies - to help the practicing physician. Medical review. 2021; 5 (1): 43–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49>
43. Hamilton RG, Mudd K, White MA, Wood RA. Extension of food allergen specific IgE ranges from the ImmunoCAP to the Immulite systems. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107 (2): 139–44. [doi:10.1016/j.anaai.2011.04.012](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2011.04.012)
44. Park K. H., Lee J., Sim D. W., Lee S. C. Comparison of Singleplex Specific IgE Detection Immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. Annals of Laboratory Medicine. 2018; 38 (1): 23–31. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.1.23>
45. Wang J., Godbold JH, Sampson HA. Correlation of serum allergy (IgE) tests performed by different assay systems. J Allerg Clin Immunol. 2008; 121 (5): 1219–24. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.1150
46. Calderón M. A., Kleine-Tebbe J., Linneberg A., De Blay F., Hernandez Fernandez de Rojas D., Virchow J. C. et al. House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2015; 3 (6): 843–855. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.019>
47. Asam C., Hofer H., Wolf M., Aglas L., Wallner M. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective. Allergy. 2015; 70 (10): 1201–1211. <https://doi.org/10.1111/all.12696>
48. Cox L., Nelson H., Lockey R., Calabria C., Chacko T., Finegold I. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 127 (1, Suppl.): S1–S55. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.019>
49. Sampson H. A. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001; 107 (5): 891–896. <https://doi.org/10.1067/jmai.2001.114708>
50. Lee S., Lim H. S., Park H. Y., Park Y. H., Kim J. H., Moon J. D. et al. A new automated multiple allergen simultaneous test-chemiluminescent assay (MAST-CLA) using an AP720S analyzer. Clinica Chimica Acta. 2009; 402 (1–2): 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.01.014>
51. Miller S. P., Marinkovich V. A., Riege D. H., Sell K. W., Hawley D. A. Application of the MAST™ Immunodiagnostic System to the determination of allergen-specific Ig E. Clinical Chemistry. 1984; 30 (9): 1467–1472.
52. Han Y., Woo Y. R., Kim H. S., Lee J. D., Choi S., Yu J., Cho S. H. Allergic Sensitization Pattern in the Korean Dermatologic Patients. Annals of Dermatology. 2022; 34 (6): 431–441. <https://doi.org/10.5021/ad.21.260>
53. Nepper-Christensen S., Backer V., DuBuske L. M., Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. Allergy and Asthma Proceedings. 2003; 24 (4): 253–258.
54. Ненасьева Н. М., Себекина О. В., Хамитова Э. И., Малышева М. В. Различные клинические проявления у монозиготных близнецов при схожих результатах аллергодиагностики. Клинический случай. Практическая аллергология. 2023; (2).
55. Nenasheva N. M., Sebekina O. V., Khamitova E. I., Malysheva M. V. Different clinical manifestations in monozygotic twins with similar results of allergy diagnostics. Clinical case. Practical allergology. 2023; (2). (In Russ.).
56. Мокроносорова М. А., Филимонова О. И., Желтикова Т. М. Профиль IgE-сенситизации к белкам запаса у пациентов с аллергическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (11): 680–685. <https://doi.org/10.5162/0869-2084-2023-68-11-680-685>
57. Mokronosova M. A., Filimonova O. I., Zheltikova T. M. Profile of IgE sensitization to storage proteins in patients with allergic diseases. Clinical laboratory diagnostics. 2023; 68 (11): 680–685. (In Russ.). <https://doi.org/10.5162/0869-2084-2023-68-11-680-685>
58. Buzzulini F., Da Re M., Scala E., Martelli P., Conte M., Brusca I. et al. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis. Clinica Chimica Acta. 2019; 493: 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.025>
59. Mellioli G., Bonifazi F., Bonini S., Maggi E., Mussap M., Passalacqua G. et al. Italian Board for ISAC (IBI). The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. Clinical Biochemistry. 2011; 44(12): 1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.05.007>
60. Rubina A. Y., Dementieva E. I., Stomakhin A. A., Darii E. L., Pan'kov S. V., Barsky V. E. et al. Hydrogel-based protein microchips: Manufacturing, properties, and applications. Biotechnology. 2003; 34 (5): 1008–1022. <https://doi.org/10.2144/03345m01>
61. Zubsov D. A., Savvateeva E. N., Rubina A. Y., Pan'kov S. V., Konovalova E. V., Moiseeva O. V. et al. Comparison of surface and hydrogel-based protein microchips. Analytical Biochemistry. 2007; 368 (2): 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2007.06.005>
62. Feyzkhanova G. U., Filippova M. A., Talibov V. O., Dementieva E. I., Maslennikov V. V., Reznikov Y. P. et al. Development of hydrogel biochip for in vitro allergy diagnostics. Journal of Immunological Methods. 2014; 406: 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2014.02.007>
63. Smoldovskaya O., Feyzkhanova G., Voloshin S., Arefeva A., Chubarova A., Pavlushkina L. et al. Allergen-specific IgE and IgG4 patterns among patients with different allergic diseases. World Allergy Organization Journal. 2018; 11: 35. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
64. Butvilovskaya V. I., Smoldovskaya O. V., Feyzkhanova G. U., Filippova M. A., Pavlushkina L. V., Voloshin S. A. et al. Modification of Anti-Glycan IgG and IgM Profiles in Allergic Inflammation. Molecular Biology. 2018; 52 (4): 634–643. <https://doi.org/10.1134/S002689331804004X>
65. Buianova A. A., Yukina M. Y., Cheranov V. V., Suchalko O. N., Shmitko A. O., Samitova A. F. et al. Trio-Based Exome Sequencing and High-Resolution HLA Typing in Families of Patients with Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyglandular Syndrome. PLoS ONE. 2024; 19 (4): e0312335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312335>
66. Miftakhov R. A., Shlyev G. F., Kachulyak D. A., Shishkin I. Y., Vasiliskov V. A., Butvilovskaya V. I. et al. Protein Biochips with Three-Dimensional Hydrogel or Polymer Brush Elements for the Detection of Human Serum Immunoglobulin E Specific to Inhalation Allergens. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25 (24): 13047. <https://doi.org/10.3390/ijms252413047>
67. Мифтахов Р. А., Лапа С. А., Шершов В. Е., Заседателева О. А., Гусейнов Т. О., Спицын М. А. и др. Получение активных карбоксильных групп на поверхности полиэтилентерефталатной пленки и количественный анализ этих групп с помощью цифровой люминесцентной микроскопии. Биофизика. 2018; 63 (4): 661–668.
68. Miftakhov R. A., Lapa S. A., Shershov V. E., Zasedateleva O. A., Guseinov T. O., Spitsyn M. A., et al. Production of active carboxyl groups on the surface of polyethylene terephthalate film and quantitative analysis of these groups using digital fluorescence microscopy. Biophysics. 2018; 63 (4): 661–668. (In Russ.).
69. Мифтахов Р. А., Лапа С. А., Кузнецова В. Е., Золотов А. М., Василисков В. А., Шершов В. Е. и др. Влияние длины спейсеров на свойства ДНК-зондов в гибридном анализе. Биоорганическая химия. 2021; 47 (6): 841–844.
70. Miftakhov R. A., Lapa S. A., Kuznetsova V. E., Zolotov A. M., Vasiliskov V. A., Shershov V. E., et al. Effect of spacer length on the properties of DNA probes in hybridization analysis. Bioorganic Chemistry. 2021; 47 (6): 841–844. (In Russ.).
71. Мифтахов Р. А., Иконникова А. Ю., Василисков В. А., Лапа С. А., Левашова А. И., Кузнецова В. Е. и др. Биочип с ячейками из шестичленных полимеров с реактивными карбоксильными группами для анализа ДНК. Биоорганическая химия. 2023; 49 (5): 1–8.
72. Miftakhov R. A., Ikonnikova A. Yu., Vasiliskov V. A., Lapa S. A., Levashova A. I., Kuznetsova V. E., et al. Biochip with cells made of brush polymers with reactive carboxyl groups for DNA analysis. Bioorganic Chemistry. 2023; 49 (5): 1–8. (In Russ.).

Статья поступила / Received 25.01.2026.

Получена после рецензирования / Revised 10.02.2026

Принята в печать / Accepted 20.02.2026

Сведения об авторах

Бутвилловская Вероника Игоревна, к.х.н, научный сотрудник лаборатории нуклеотид-модифицированных нуклеиновых кислот¹. ORCID: 0000-0003-3071-5886
Свитич Оксана Анатольевна, д.м.н., академик РАН, директор². ORCID: 0000-0003-1757-8389

Конаныхина Светлана Юрьевна, к.м.н, главный врач консультативно-диагностического центра, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологических методов исследования². ORCID: 0000-0001-7071-8067

Заседателева Ольга Александровна, к.ф.-м.н, научный сотрудник лаборатории нуклеотид-модифицированных нуклеиновых кислот¹. ORCID: 0009-0008-3461-8876

Чудинов Александр Васильевич, к.х.н, руководитель Лаборатории нуклеотид-модифицированных нуклеиновых кислот ИМБ РАН¹. ORCID: 0000-0001-5468-4119

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова Российской академии медицинских наук», Москва, Россия

Автор для переписки: Бутвилловская Вероника Игоревна.

E-mail: v.butvilovskaya@gmail.com

Для цитирования: Бутвилловская В. И., Свитич О. А., Конаныхина С. Ю., Заседателева О. А., Чудинов А. В. Клиническая лабораторная диагностика аллергических реакций немедленного типа в России: современные диагностические решения. Медицинский алфавит. 2026; (7): 14–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-14-25>

About authors

Butvilovskaya Veronika I., PhD Chemical Sci, researcher at the Laboratory of Nucleotide-Modified Nucleic Acids¹. ORCID: 0000-0003-3071-5886

Svitich Oxana A., Dr Med Sci (habil.), RAS academician, director². ORCID: 0000-0003-1757-8389

Konanykhina Svetlana Yu., PhD Med Sci, chief physician at the Consultative and Diagnostic Center, leading researcher at the Laboratory of immunological research methods². ORCID: 0000-0001-7071-8067

Zasedateleva Olga A., PhD Physico-mathematical Sci, researcher at the Laboratory of Nucleotide-Modified Nucleic Acids¹. ORCID: 0009-0008-3461-8876

Chudinov Alexander V., PhD Chemical Sci, head of the Laboratory of Nucleotide-Modified Nucleic Acids¹. ORCID: 0000-0001-5468-4119

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² I. I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Butvilovskaya Veronika I. E-mail: v.butvilovskaya@gmail.com

For citation: Butvilovskaya V. I., Svitich O. A., Konanykhina S. Yu., Zasedateleva O. A., Chudinov A. V. Clinical laboratory diagnostics of immediate allergic reactions in Russia: modern diagnostic solutions. Medical alphabet. 2026; (7): 14–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-14-25>

Особенности эритропоэза у пациентов с ожоговой болезнью в зависимости от степени тяжести заболевания

О. Р. Иванова¹, С. П. Казаков^{2,3,6}, В. Т. Сахин⁴, О. А. Рукавицын^{2,5}

¹ ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁶ Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики» (РАМЛД), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ожоговая болезнь сопровождается развитием анемии критических состояний, патогенез которой имеет многофакторный характер и включает кровопотерю, гемолиз, системный воспалительный ответ, угнетение эритропоэза, нарушение метаболизма железа. Диагностика данных нарушений традиционно базируется на стандартных показателях периферической крови. Однако углубленная оценка эритропоэза, включая ретикулоцитарные параметры и исследование костного мозга, остается недостаточно изученной, но важной задачей для понимания развития анемии и ее патогенетической коррекции.

Цель исследования. Изучить особенности показателей клинического анализа крови и миелограммы у пациентов с ожоговой болезнью при поступлении в зависимости от тяжести заболевания для улучшения диагностики анемического синдрома.

Материалы и методы. В исследование включены 58 мужчин с ожоговой болезнью. В зависимости от индекса Франка (FI) пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (FI<90, сомнительный прогноз, n=27) и 2-я группа (FI>90, неблагоприятный прогноз, n=31). Обследование проводилось на 3–5-е сутки после травмы. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония) с оценкой эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров. Дополнительно пациентам выполнена аспирационная биопсия костного мозга с последующим подсчетом миелограммы традиционным методом с использованием световой микроскопии и автоматизированное исследование пунктата костного мозга на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000.

Результаты исследования. У пациентов 2-ой (FI>90) по сравнению с 1-ой группой (FI<90) выявлены достоверно более низкие концентрации RBC – 3,64 [3,25; 4,13] × 10¹²/л и 4,12 [3,64; 4,35] × 10¹²/л (p=0,05) и более высокие значения показателя RDW-SD – 46,9 [45,1; 49,7] фл и 44,8 [43,5; 46,1] фл (p=0,017), соответственно. Отмечена тенденция к снижению HGB, HCTи WBC при увеличении тяжести ожогов. Эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC) соответствовали нормохромному нормоцитарному типу анемии в обеих группах. При оценке ретикулоцитарных параметров выявлено повышение IRF преимущественно за счет высокофлуоресцирующих форм (HFR) без статистически значимых межгрупповых различий. Показатель RPI имел тенденцию к снижению у пациентов 2-й группы (FI>90), оставаясь в пределах референсных значений. При анализе миелограммы у пациентов 2-й группы (FI>90) выявлено статистически значимое повышение количества базофильных эритробластов – 0,6 [0,4; 1,6] % в сравнении с 1-й группой (FI<90) – 0,4 [0,2; 0,6] % (p=0,042) на фоне тенденции к снижению цитоза костного мозга. Достоверных различий по сумме эритрокариоцитов и другим показателям эритроидного роста в миелограмме не было выявлено. Автоматизированный анализ костного мозга на гематологическом анализаторе подтвердил тенденцию к снижению цитоза у пациентов 2-й группы (FI>90) и отсутствие значимых различий по количеству суммарных эритрокариоцитов, что согласуется с данными классической миелограммы.

Заключение. Комплексный анализ показателей периферической крови и костного мозга позволяет углубленно оценить характер и степень нарушений эритропоэза при ожоговой болезни, что может иметь значение для прогнозирования течения анемического синдрома и разработки патогенетически обоснованных подходов к его коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожоговая болезнь, анемия критических состояний, эритропоэз, ретикулоцитарные параметры, миелограмма, анализ костного мозга, гематологический анализатор

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без внешнего финансирования.

Features of erythropoiesis in patients with burn disease, depending on the severity of the disease

O. R. Ivanova¹, S. P. Kazakov^{2,3,6}, V. T. Sakhin⁴, O. A. Rukavitsyn^{2,5}

¹ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

³ Academy of Postgraduate Education Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Moscow region, city district, Krasnogorsk, Russia

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁶ Russian Academy of Medical and Laboratory Diagnostics (RAMLD), Moscow, Russia

SUMMARY

Burn disease is accompanied by the development of anemia of critical conditions, the pathogenesis of which is multifactorial and includes blood loss, hemolysis, systemic inflammatory response, inhibition of erythropoiesis, and impaired iron metabolism. The diagnosis of these disorders is traditionally based on standard peripheral blood parameters. However, an in-depth assessment of erythropoiesis, including reticulocyte parameters and bone marrow examination, remains an insufficiently studied but important task for understanding the development of anemia and its pathogenetic correction. **The purpose of the study.** To study the features of clinical blood analysis and myelogram indicators in patients with burn disease upon admission, depending on the severity of the burn disease, in order to improve the diagnosis of anemia syndrome.

Material and methods. The study included 58 men with burn disease. Depending on the Franck index (FI), patients were divided into two groups: Group 1 (FI<90, doubtful prognosis, n=27) and group 2 (FI>90, unfavorable prognosis, n=31). The examination was performed 3–5 days after the injury. Clinical blood analysis was performed on a Sysmex XN-1000 hematology analyzer (Japan) with an assessment of erythrocyte and reticulocyte parameters. Additionally, patients underwent aspiration bone marrow biopsy followed by myelogram counting using the traditional method of light microscopy and automated examination of bone marrow punctate using a Sysmex XN-1000 hematology analyzer.

The results of the study. Significantly lower concentrations of RBC were found in patients of the 2nd (FI>90) group compared with the 1st (FI<90) group – 3,64 [3,25; 4,13] × 10¹²/l and 4,12 [3,64; 4,35] × 10¹²/l (p=0,05) and higher values of the indicator RDW-SW – 46,9 [45,1; 49,7] fl and 44,8 [43,5; 46,1] fl (p=0,017), respectively. There was a tendency to decrease HGB, HCT and WBC with an increase in the severity of burns. The erythrocyte indices (MCV, MCH, MCHC) corresponded to the normochromic normocytic type of anemia in both groups. Evaluation of reticulocyte parameters revealed an increase in IRF mainly due to high-fluorescence forms (HFR) without statistically significant intergroup differences. The RPI index tended to decrease in patients of the 2nd group (FI>90), remaining within the reference values. The analysis of the myelogram in patients of the 2nd group (FI>90) revealed a statistically significant increase in the number of basophilic erythroblasts – 0,6 [0,4; 1,6]% compared with the 1st group (FI<90) – 0,4 [0,2; 0,6]% (p=0,042) against the background of a tendency to decrease cytotysis bone marrow. There were no significant differences in the amount of erythrocytes and other indicators of erythroid growth in the myelogram. Automated analysis of bone marrow on a hematology analyzer confirmed a tendency to decrease cytotysis in patients of the 2nd group (FI>90) and the absence of significant differences in the number the sum of erythrocytes, which is consistent with the data of the classical myelogram. **Conclusion.** A comprehensive analysis of peripheral blood and bone marrow parameters allows an in-depth assessment of the nature and degree of erythropoiesis disorders in burn disease, which may be important for predicting the course of anemia syndrome and developing pathogenetically sound approaches to its correction.

KEYWORDS: burn disease, anemia of critical conditions, erythropoiesis, reticulocyte parameters, myelogram, bone marrow analysis, hematology analyzer

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

Funding. The work was carried out without financial support.

Актуальность

Ожоговая болезнь представляет собой сложное патологическое состояние, развивающееся при обширных термических ожогах и характеризующееся глубокими нарушениями гомеостаза, системным воспалительным ответом, выраженными изменениями в системе кроветворения [1]. Анемия является частым и клинически значимым осложнением ожоговой травмы, существенно влияя на течение и исход заболевания. В патогенезе ожоговой анемии участвуют несколько факторов: острая кровопотеря, гемолиз, развитие воспаления, угнетение эритропоэза, нарушение метаболизма железа [2].

Согласно данным литературы, анемия при ожоговой болезни объединяет в себе черты, характерные для острой постгеморрагической, гемолитической анемий, а также для анемии хронических заболеваний [3]. Такое многофакторное сочетание механизмов отражает патогенез анемии критических состояний – особой формы, выделяемой зарубежными и отечественными авторами при сепсисе, ожоговой болезни (включая шок) и других жизнеугрожающих состояниях [4–6]. При этом данная форма анемии не находит четкого соответствия в существующих классификационных системах, например, по критериям Van Santen и Worwood [7, 8], что подчеркивает ее уникальность, диагностическую сложность и определяет необходимость дальнейшего изучения лежащих в ее основе иммунопатологических и регуляторных механизмов.

Первичная диагностика анемии при ожоговой болезни традиционно базируется на стандартных показателях клинического анализа крови. Однако в последние годы все большее внимание уделяется расширенным параметрам оценки эритропоэза, включая ретикулоцитарные показатели и исследование пункта костного мозга [9–12], которые позволяют более глубоко оценить функциональное состояние эритрона после ожоговой травмы. Особый интерес представляет изучение миелограммы у пациентов с ожогами, поскольку именно костный

мозг является центральным органом гемопоэза, а его реакция определяет характер и динамику анемического синдрома [13].

Актуальность данного исследования обусловлена недостаточно изученными механизмами нарушения гемопоэза, которые лежат в основе анемии при ожоговой болезни. Комплексный анализ состояния эритропоэза, включая параметры периферической крови и костного мозга, у пациентов с ожогами остается важной научно-практической задачей для эффективной патогенетической коррекции анемии у данной категории пациентов.

Цель исследования

Изучить особенности показателей клинического анализа крови и миелограммы пациентов с ожоговой болезнью при поступлении в зависимости от тяжести заболевания для улучшения диагностики анемического синдрома.

Материалы и методы

Обследованы 58 мужчин с ожоговой болезнью, находившихся на лечении в НМИЦ ВМТ имени А. А. Вишневого в период с сентября 2023 года по август 2025 года. В зависимости от значений рассчитанного индекса Франка (FI), который является прогностическим индексом тяжести ожоговой травмы, были сформированы следующие группы. В 1-ю группу (сомнительный прогноз) были включены пациенты с FI менее 90 баллов, что объединило категории с показателями до 30, 30–60 и 60–90 баллов. Группа состояла из 27 мужчин с FI60 [36–67] баллов, средний возраст 34,6±8,3 года. 2-я группа (неблагоприятный прогноз) – FI более 90 баллов – в нее вошли 31 мужчины, средний возраст которых составил 34,3±10,8 года, FI-140 [120–172] баллов.

Всем пациентам при поступлении (3–5 сут с момента получения ожоговой травмы) был проведен клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония) оптическим методом с расчетом следующих

параметров; WBC – абсолютное количество лейкоцитов, RBC – абсолютное количество эритроцитов, HGB – гемоглобин, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW-SD – показатель стандартного отклонения ширины распределения эритроцитов по объему, RDW-CV – ширина распределения эритроцитов-коэффициент вариации, RPI – ретикулоцитарный индекс продукции, RET – абсолютное и относительное количество ретикулоцитов, IRF – фракция незрелых ретикулоцитов, LFR – низкофлуоресцирующие ретикулоциты, MFR – среднефлуоресцирующие ретикулоциты, HFR – высокофлуоресцирующие ретикулоциты, RBC-He – содержание гемоглобина в эритроците, RET-He – содержание гемоглобина в ретикулоците, Delta-He – разница между RET-He и RBC-He.

Взятие образцов костного мозга выполняли методом аспирационной биопсии в соответствии со стандартным протоколом [14, 15] в отделении реанимации и интенсивной терапии НМИЦ ВМТ им. А. А. Вишневого. Сразу после получения пунктат вносили в пробирку со стабилизатором К2-ЭДТА и плавно перемешивали. Пробы в течение 2 часов доставлялись в отделение клинико-гематологических исследований центра клинической лабораторной диагностики ГВКГ им. Н. Н. Бурденко для проведения лабораторных исследований. Все преаналитические процедуры в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко выполнялись согласно «Инструкции по проведению преаналитического этапа» [16]. Окраска мазков костного мозга выполнялась традиционным способом

по методу Романовского–Гимзы, морфологическое исследование костного мозга проводилось с использованием световой микроскопии (x100) на микроскопе OLYMPUS CX33 (Япония) ручным подсчетом количества клеток согласно общепринятой методике [17]. Количество миелокариоцитов (цитоз) определяли в счетной камере Горяева (x40) с использованием световой микроскопии [18, 19]. Дополнительно было проведено автоматизированное исследование костного мозга на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Япония) в режиме исследования цельной крови без предварительного разведения с использованием основного и флуоресцентного канала. Аспират предварительно пропускали через одно-разовый нейлонный фильтр для биологического материала Filcons компании «Partec» (ФРГ) с размером пор до 100 мкм для удаления детрита, микросгустков, костных фрагментов. Полученные данные интерпретировались по специально разработанному исследовательскому протоколу. Исследовали параметры: TNC – цитоз, NRBC – сумма эритрокариоцитов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel и IBM SPSS версия 26. Для оценки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка. Количественные данные с распределением, несоответствующим нормальному, описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала $[Q_1-Q_3]$. Достоверность различий количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, определялась при помощи расчета непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p \leq 0,05$.

Таблица 1
Сравнительный анализ отдельных показателей периферической крови у пациентов с ожоговой травмой в зависимости от степени тяжести

Показатель (референсный интервал, ед. изм.)	Степень тяжести		Достоверность (p)
	FI<90 (n=27)	FI>90 (n=31)	
WBC ($4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$)	11,4 [8,27; 13,2]	8,61 [6,55; 13,2]	$p=0,149$
Эритроцитарные показатели			
RBC ($4,5-5,9 \times 10^{12}/\text{л}$)	4,12 [3,64; 4,35]	3,64 [3,25; 4,13]	$p=0,05^*$
HGB (130–160 г/л)	123 [112; 132]	113,5 [97; 128]	$p=0,06$
HCT (40–48%)	35,6 [33,6; 38,3]	32,9 [29,2; 37,2]	$p=0,114$
MCV (80–100 фл)	87,8 [85,5; 91]	89 [86,7; 92,7]	$p=0,473$
MCH (26–32 пг)	30,7 [29,3; 31,6]	30,4 [29,7; 32,1]	$p=0,702$
MCHC (300–380 г/л)	346,5 [338; 356]	344 [335; 350]	$p=0,702$
RDW-SD (37–54 фл)	44,8 [43,5; 46,1]	46,9 [45,1; 49,7]	$p=0,017^*$
RDW-CV (11,5–14,5%)	12,1 [11,8; 12,4]	12,4 [12; 13,1]	$p=0,074$
Ретикулоцитарные показатели			
RET (0,68–1,86%)	1,66 [1,58; 2,16]	1,77 [1,28; 1,87]	$p=0,691$
RET ($0,017-0,08 \times 10^9/\text{мкл}$)	0,07 [0,05; 0,09]	0,06 [0,04; 0,08]	$p=0,628$
RBC-He (27,2–32,5 пг)	30,6 [29,6; 31,3]	29,9 [29,1; 31,3]	$p=0,561$
IRF (2,7–13,8%)	17,3 [13,2; 21,1]	17,6 [15,1; 19,6]	$p=0,878$
LFR (86,5–98,5%)	82,7 [78,9; 86,8]	82,4 [80,4; 84,9]	$p=0,918$
MFR (1,5–11,5%)	11,9 [9,2; 12,7]	10,8 [9,9; 12,9]	$p=0,811$
HFR (0–1,4%)	4,95 [2,65; 8,35]	6,9 [2,4; 9,1]	$p=0,785$
RPI (0,5–2,5%)	1,33 [0,75; 1,95]	0,85 [0,55; 1,35]	$p=0,141$
RET-He (29,7–35,4 пг)	31,8 [29,8; 32,9]	32 [28,3; 33,5]	$p=0,540$
Delta-He (1,4–3,7 пг)	1,35 [–0,35; 2,7]	2,1 [–0,7; 3,6]	$p=0,928$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Был проведен анализ параметров эритропоэза по данным клинического анализа крови пациентов с ожоговой болезнью при поступлении в зависимости от тяжести состояния пациентов, распределенных по индексу Франка. Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови, выполненных при поступлении пациентам с ожоговой болезнью, в зависимости от степени тяжести заболевания, оцененной по индексу Франка, выявил статистически значимые межгрупповые различия по количеству эритроцитов, а также по ширине распределения эритроцитов-стандартное отклонение (RDW-SD). У пациентов 2-й группы (FI>90) в сравнении с 1-й группой (FI<90) выявлены более низкие концентрации эритроцитов, $p=0,050$ (рис. 1 А). Уровень показателя RDW-SD был значимо выше у пациентов 2-й группой (FI>90) в сравнении с 1-й группой (FI<90), $p=0,017$ (рис. 1 Б). Отмечается тенденция к повышению уровня RDW-CV в группе пациентов с FI>90. Увеличение RDW-SD при одновременной тенденции к росту RDW-CV указывает на нарастание гетерогенности популяции эритроцитов при увеличении тяжести ожоговой травмы.

Кроме того, наблюдалась определенная тенденция к снижению концентрации лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита у пациентов с более тяжелыми ожогами (FI>90).

Межгрупповых различий по эритроцитарным индексам (MCV, MCH, MCHC) не было выявлено, а полученные результаты соответствуют нормохромному и нормоцитарному

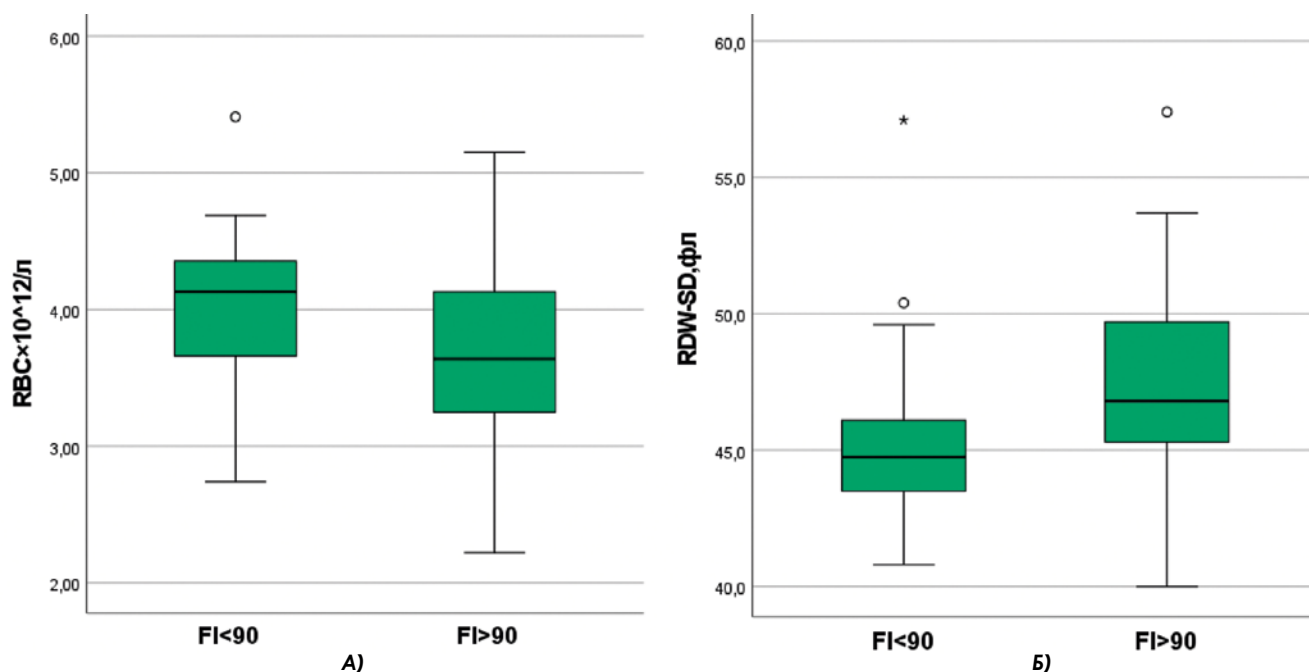


Рисунок 1. Показатели эритропоэза периферической крови пациентов в зависимости от степени тяжести: А) RBC; Б) RDW-SD

типу анемии критических состояний, характерному для ожоговой болезни в ранние сроки [12].

У обследуемых пациентов при оценке дополнительных ретикулоцитарных параметров на фоне нормальных или незначительно повышенных абсолютных и относительных значений ретикулоцитов, отмечается повышение показателя IRF, преимущественно за счет наиболее молодых высоко-флуоресцирующих ретикулоцитов (HFR), при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. Выраженный сдвиг ретикулоцитарного пула в сторону незрелых фракций ретикулоцитов (HFR) свидетельствует о компенсаторной реакции эритропоэза в ответ на резкое снижение количества эритроцитов из-за гемолиза и кровопотери. При этом ответ костного мозга на анемию в виде ретикулоцитоза не усиливается пропорционально тяжести ожоговой травмы: у пациентов 1-й группой (FI < 90) в сравнении со 2-й группой (FI > 90) увеличения этого показателя не происходит.

Значение показателя RBC-He находится в пределах референсных значений и эквивалентно MCH, дополнительно указывает на нормохромный характер анемии с исключением гипо- или гиперхромных нарушений на 3–5-й день после получения ожоговой травмы независимо от тяжести ожоговой травмы.

Показатель RPI находился в пределах референсных значений, однако у пациентов с FI > 90 наблюдается тенденция к снижению эффективности эритропоэза, при этом статистически значимых различий в обследуемых группах выявлено не было.

Показатель Delta-He, отражающий разницу между содержанием гемоглобина в ретикулоцитах и зрелых эритроцитах, показал преимущественно положительные значения, что свидетельствует о сохранной, хотя и не всегда достаточной биодоступности железа для эритропоэза. Снижение Delta-He относительно нормы у пациентов 1-й группы (FI < 90) или появление отрицательных значений у части пациентов свидетельствует о том, что эта биодоступность нарушена, но не блокирована в полном объеме.

Различия по другим эритроцитарным и ретикулоцитарным параметрам клинического анализа периферической крови в группах исследуемых пациентов были статистически не значимыми ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа показателей эритроидного ряда в миелограмме исследуемых групп были получены результаты, которые отражены в *таблице 2*.

У пациентов с тяжелыми ожогами проводили оценку показателей миелограммы. В результате исследования выявлено в эритроидном ростке кроветворения достоверное повышение числа молодых форм эритрокариоцитов. Количество базофильных эритробластов было значимо выше у пациентов 2-й группой (FI > 90) в сравнении с 1-й группы (FI < 90), $p = 0,042$ (*рис. 2*). Отмечается тенденция к снижению цитоза костного мозга у пациентов с более тяжелыми ожогами (FI > 90). Достоверных различий по объему эритроидного ряда между исследуемыми группами выявлено не было.

Таблица 2
Сравнительный анализ показателей эритропоэза в миелограмме пациентов с ожоговой болезнью в зависимости от степени тяжести

Показатель (референсный интервал, ед. изм.)	Степень тяжести		Достоверность (p)
	FI < 90 (n=16)	FI > 90 (n=17)	
Миелокариоциты (41,6–195,0 $\times 10^9/L$)	68 [55; 103]	45 [35; 59]	$p = 0,145$
Прозеритробласты (0,3–2,2%)	0 [0; 0,2]	0,2 [0; 0,4]	$p = 0,368$
Базофильные эритробласты (1,4–4,6%)	0,4 [0,2; 0,6]	0,6 [0,4; 1,6]	$p = 0,042^*$
Полихроматофильные эритробласты (8,9–16,9%)	10,6 [9,4; 14,2]	11,2 [7,8; 15,8]	$p = 0,647$
Оксифильные эритробласты (0,8–5,6%)	1 [0,4; 1,2]	1,2 [0,8; 3,2]	$p = 0,203$
Сумма эритрокариоцитов (14,5–26,5%)	11,2 [10,4; 17,4]	14 [11,8; 22,9]	$p = 0,293$
Индекс созревания эритрокариоцитов (0,8–0,9)	0,9 [0,9; 1]	0,9 [0,9; 1]	$p = 0,555$
Лейкоэритробластическое соотношение (2,1–4,5)	8,7 [5,2; 9,2]	7,2 [3,5; 8,6]	$p = 0,374$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$).

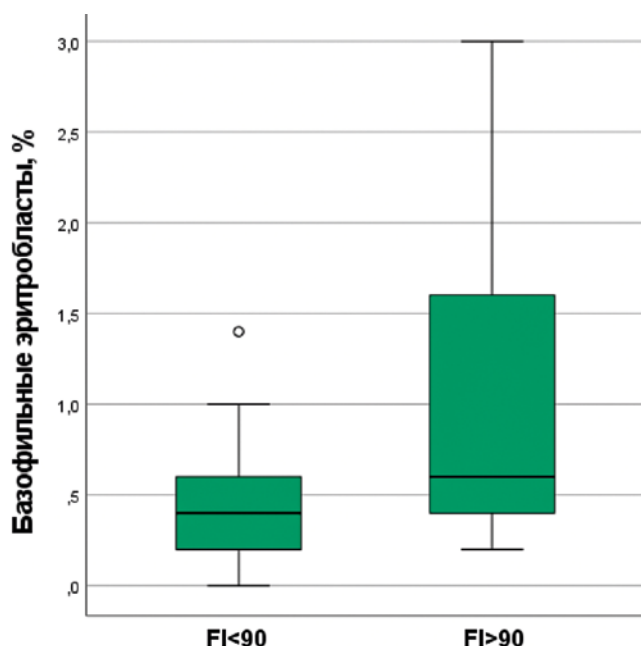


Рисунок 2. Количество базофильных эритробластов в миелограмме пациентов с ожоговой болезнью

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей эритропоэза при автоматизированном исследовании костного мозга на гематологическом анализаторе пациентов с ожоговой болезнью в зависимости от степени тяжести

Показатель (референсный интервал, ед. изм.)	Степень тяжести		Достоверность (p)
	FI < 90 (n=16)	FI > 90 (n=17)	
TNC – цитоз (41,6–195,0 × 10 ⁹ /л)	64,9 [57,1; 97,8]	47,4 [35,4; 72,7]	p=0,247
NRBC – сумма эритрокариоцитов (14,5–26,5%)	9,6 [8,4; 12,4]	8,2 [4,8; 10,3]	p=0,403

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При анализе других показателей эритроидного роста кроветворения в миелограмме статистически значимыми результатов выявлено не было (p>0,05).

На фоне сужения эритропоэза и снижения числа молодых форм эритрокариоцитов у пациентов с тяжелыми ожогами (FI>90) по сравнению с 1-й группой пациентов (FI<90) отмечается достоверное увеличение числа базофильных эритробластов, что отражает компенсаторную реакцию эритропоэза на тяжесть ожоговой травмы.

Одновременно с микроскопическим исследованием, оценка костномозговых пунктатов проводилась автоматизированным методом на гематологическом анализаторе с использованием разработанного протокола. Проведенные нами ранее исследования по сравнению ручного микроскопического исследования и анализа пунктата костного мозга на гематологическом анализаторе компании Sysmex XN-1000 выявили высокую корреляцию в оценке цитоза костного мозга, а показатель суммы эритрокариоцитов, определяемый анализатором, адекватно отражал активность эритропоэза [20,21].

Данные, полученные при автоматизированном исследовании аспирата костного мозга на гематологическом анализаторе представлены в таблице 3. Результаты анализа полученных данных позволили подтвердить тенденцию к снижению клеточности (TNC) у пациентов 2-й группы

(FI>90) и отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами при оценке общего числа эритрокариоцитов, что согласуется с результатами классической миелограммы.

Заключение

В рамках проводимого исследования мы проанализировали не только стандартные показатели периферической крови, но и расширенные ретикулоцитарные параметров исследуемой крови, а также выполнили подсчет и анализ данных миелограммы, включая автоматизированный подсчет клеток костного мозга на гематологическом анализаторе. Полученные результаты позволяют охарактеризовать особенности гематологических нарушений у пациентов с ожоговой болезнью в зависимости от степени тяжести травмы и их роли в формировании анемического синдрома на ранних этапах заболевания.

На 3–5-е сутки после получения ожоговой травмы у пациентов с тяжелыми ожогами (FI>90) наблюдались более выраженные признаки анемии (снижение концентрации эритроцитов, гемоглобина и гематокрита), а также повышенные показатели анизоцитоза эритроцитов, что отражается в увеличении RDW-SD. В литературных источниках повышение RDW-SD рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного исхода при критических состояниях [22]. Результаты нашего исследования позволяют рассматривать RDW-SD как потенциальный предиктор тяжелого течения ожоговой травмы на этапе поступления пациентов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения его прогностической ценности.

При тяжелых ожогах высокий пул незрелых форм ретикулоцитов (HFR) при сниженном индексе продукции (RPI) является ранним признаком неэффективного эритропоэза, который в сочетании с гемолизом и кровопотерей может определять тяжесть и длительность анемического синдрома в дальнейшем. Выявленные изменения указывают на существенное угнетение костномозгового кроветворения при увеличении тяжести ожоговой травмы.

У пациентов 2-й группы (FI>90) в миелограмме было выявлено достоверное повышение количества базофильных эритробластов. Эти результаты могли свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов костного мозга, направленных на снижение анемического синдрома за счет активации ранних предшественников эритропоэза.

Тенденция к снижению общего количества миелокариоцитов во 2-й группе пациентов (FI>90), наблюдаемая как при микроскопии, так и при автоматизированном подсчете, может указывать на ранее истощение костномозгового резерва на фоне массивного выброса клеток эритроидного ряда в периферическое русло и переключения стволовых клеток на миелоидный путь дифференцировки. Это согласуется с концепцией [3, 9, 23] о преобладании гранулоцитопоэза над эритропоэзом в условиях системного воспалительного ответа, характерного для ожоговой болезни.

Список литературы / References

1. Żwieretto W., Piorun K., Skórka-Majewicz M., Maruszewska A., Antoniewski J., Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (4): 3749. <https://doi.org/10.3390/ijms24043749>
2. Борисов В. С., Смирнов С. В. Ожоговая анемия, причины возникновения и трудности лечения на современном этапе (обзор литературы). Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2013; (3): 28–34. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/148> (дата обращения: 08.03.2026).

Борисов В. С., Смирнов С. В. Burn anemia: causes and difficulties of treatment at the present stage. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2013; (3): 28–34. [In Russ.]. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/148> (date of application: 08.03.2026) [In Russ.].

3. Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А. Этиология и патогенез ожоговой анемии. Роль гемо-
трансфузии в лечении обожженных. Журнал им. Н.В. Склифосовского (Неотложная ме-
дицинская помощь). 2018; 7 (3): 244–52. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-3-244-252>
4. Johnson N.B., Posluszny J.A., He L.K., Szilagyi A., Gamelli R.L., Shankar R., Muthumalaippan K.
Perfused MatB/GATA1 axis after burn trauma bares the potential mechanism for immune
suppression and anemia of critical illness. J Leukoc Biol. 2016; 100 (4): 725–36. <https://doi.org/10.1189/jlb.1A0815-377R>
5. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133 (1): 40–50.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
6. Рукавицын О.А., Сахин В.Т., Удалова В.Ю., Брижань А.К., Давыдов Д.В., Крюков Е.В. Ане-
мии как общемедицинская проблема: обзор литературы, данные собственных иссле-
дований и обоснование новой классификации. Медицинский вестник ГВК им. Н.Н. Бур-
денко. 2025; 6(2): 5–17. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-2-6-17>
7. Rukavitsyn O.A., Sakhin V.T., Udalyeva V. Yu., Brizhan L.K., Davydov D.V., Kryukov E.V. Ane-
mia as a general medical challenge: literature review, data from own studies and rationale
for a new classification. Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after
N.N. Burdenko. 2025; 6(2): 5–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-2-6-17>
8. van Santen S., van Dongen-Lases E.C., de Vegt F., Laarakkers C.M., van Riel P.L., van
Ede A.E., Swinkels D.W. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of
iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. Arthritis Rheum. 2011; 63 (12):
3672–80. <https://doi.org/10.1002/art.30623>
9. Worwood M., May A.M., Bain B.J. Iron deficiency anaemia and iron overload. In: Dacie and
Lewis Practical Haematology. Amsterdam: Elsevier Publ.; 2012: 175–200.
10. Hasan S., Johnson M.C., Kini A.R., Baldea A.J., Muthumalaippan K. A Shift in Myeloid
Cell Phenotype via Down Regulation of Siglec-1 in Island Macrophages of Bone Marrow Is
Associated With Decreased Late Erythroblasts Seen in Anemia of Critical Illness. Front Med
(Lausanne). 2019; 6: 260. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00260>
11. Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Казаков С.П., Прохорчик А.А., Калинин А.Г., Гуляев Н.И., Пархомен-
ко М.Н., Маркевич П.С., Кружалин Е.Е., Рукавицын О.А. Особенности эритро- и тромбоцитопо-
эза у пострадавших с ожоговой болезнью в зависимости от клинического исхода. Гематология,
Трансфузиология. Восточная Европа. 2024; 10 (1): 59–70. <https://doi.org/10.34883/pi.2024.10.1.009>
12. Sakhin V.T., Ubushaeva D.S., Kazakov S.P., Prokhorchik A., Kalinin A.G., Gulyaev N.I., Parkhomenko
M.N., Markevich P., Kruzhalin E., Rukavitsyn O. Features of Erythro- and Thrombopoiesis in Patients
with Burn Disease, Depending on the Clinical Outcome. Hematology. Transfusiology. Eastern
Europe. 2024; 10 (1): 59–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/pi.2024.10.1.009>
13. Сахин В.Т., Убушаева Д.С., Казаков С.П., Рукавицын О.А., Калинин А.Г., Пархомен-
ко М.Н. Изменения костно-мозгового кровообращения у пострадавших с ожоговой трав-
мой в зависимости от клинического исхода. Лабораторная медицина. 2025; 16 (1–2):
51–57. https://doi.org/10.58953/15621790_2025_16_1-2_51
14. Sakhin V.T., Ubushaeva D.S., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A., Kalinin A.G., Parkhomenko
M.N. Changes in bone marrow hematopoiesis in victims with burn injury, depending
on the clinical outcome. Laboratory medicine. 2025; 16(1–2): 51–57. (In Russ.). https://doi.org/10.58953/15621790_2025_16_1-2_51
15. Орлова О.В., Пивоварова Л.П., Маркелова Е.В., Осипова И.В. Нарушения костно-мозго-
вого кровообращения у тяжело обожженных. Неотложная хирургия им. И.И. Джanelidze.
2021; 1: 47–53. EDN: QUXGFV
16. Orlova O.V., Pivovarova L.P., Markelova E.V., Osipova I.V. Disorders of bone-marrow hema-
topoiesis in severely burned patient. Emergency surgery named after I.I. Dzanelidze. 2021; 1:
47–53. (In Russ.). EDN: QUXGFV
17. Иванова О.Р., Казаков С.П., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. Параметры гемопоэза у паци-
ентов с ожоговой болезнью при боевой травме // Сборник тезисов XXX Всероссийский
научно-практической конференции с международным участием «Национальные
традиции клинической лабораторной диагностики»; Москва, 18–20 марта 2025 года.
Москва: Блок-Принт; 2025. С. 126–127. ISBN: 978-5-00246-302-2
18. Ivanova O.R., Kazakov S.P., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. Hematopoiesis parameters in patients with
burn disease during combat injury. In: Proceedings of the 30th All-Russian Scientific and Practical
Conference with international participation “National traditions of clinical laboratory diagnostics”;
Moscow, March 18–20, 2025. Moscow: Blok-Print; 2025: 126–127. (In Russ.). ISBN: 978-5-00246-302-2
19. Бугров А.В., Долгов В.В., Казаков С.П. Клиническая лабораторная диагностика: учебник:
в 2 т. Москва: Лабдиаг; 2017. Т. 1. 458 с. ISBN: 978-5-7249-2608-9
20. Bugrov A.V., Dolgov V.V., Kazakov S.P. Clinical laboratory diagnostics: textbook: in 2 volumes.
Moscow: Labdiag Publ.; 2017. Vol. 1. 458 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-7249-2608-9
21. Сачилиович Д.С. Миелограмма – процедура исследования и интерпретация данных.
Гомель: ГУ РНПЦ ФМБЭ; 2019. 39 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_docto/2019-2.pdf (дата обращения: 08.03.2026).
22. Sachilovich D.S. Myelogram is a research procedure and interpretation of data. Gomel: State
Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human
Ecology”; 2019. 39 p. [Electronic resource]. Access mode: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_docto/2019-2.pdf (date of application: 08.03.2026) (In Russ.).
23. Кудряшов С.К., Канищев Ю.Н., Путков С.Б., Есауленко Н.Б., Карпов В.О., Овчаренко В.П.,
Изгородин А.С., Жукова Э.Э., Суслова А.А., Паршакова Е.В. Инструкция по проведению
преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматери-
алом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики
ГВК им. Н.Н. Бурденко. Москва: Эко-Пресс; 2016. 220 с. ISBN: 978-5-906519-38-2
24. Kudryashov S.K., Kanishchev Yu.N., Putkov S.B., Esaulenko N.B., Karpov V.O., Ovcharenko V.P.,
Izgorodin A.S., Zhukova E.E., Suslova A.A., Parshakova E.V. Instructions for conducting the preana-
lytical 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. Moscow: Eco-Press Publ.; 2016. 220 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-906519-38-2
25. Клетки крови и костного мозга: цветной атлас: учебное пособие для студентов ме-
дицинских вузов / под ред. Г.И. Козинца. Москва: МИА; 2004. 202 с. ISBN: 5-89481-222-4
26. Koznets G.I., editor. Blood and bone marrow cells: a color atlas: a textbook for students of
medical universities. Moscow: MIAPubl.; 2004. 202 p. (In Russ.). ISBN: 5-89481-222-4
27. Луговская С.А., Почтар М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии.
Интерпретация миелограмм. Москва: Триада; 2018. 246 с. ISBN: 978-5-94789-821-7
28. Lugovskaya S.A., Pochtir M.E. Morphology of bone marrow cells in norm and pathology. Inter-
pretation of myelograms. Moscow: Triada Publ.; 2018. 246 p. ISBN: 978-5-94789-821-7. (In Russ.)
29. Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины: монография / под
ред. В.В. Меньшикова. Москва: Лабор; 2012. 367 с. ISBN: 978-5-903284-11-5
30. Menshikov V.V., editor. Standardization of analytical technologies in laboratory medicine: a
monograph. Moscow: Labora; 2012. 367 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-903284-11-5
31. Иванова О.Р., Казаков С.П., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. Сравнительный анализ методов
исследования костного мозга в диагностике нарушений эритро- и мегакариоцитопоэза
при ожоговой болезни: традиционная миелограмма и автоматизированный анализ
на гематологическом анализаторе. Клиническая лабораторная диагностика. 2026;
71 (2): 152–161. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-152-161>
32. Ivanova O.R., Kazakov S.P., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. Comparative analysis of bone marrow
research methods in diagnostics of disorders of erythro- and megakaryocytopoiesis in burn disease:
traditional myelogram and automated analysis on a hematology analyzer. Russian clinical labora-
tory diagnostics. 2026; 71 (2): 152–161. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-2-152-161>
33. Иванова О.Р., Казаков С.П., Нотченко Н.Я., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. Сравнительная
характеристика результатов автоматизированного исследования костного мозга на ге-
матологическом анализаторе у пациентов с ожоговой болезнью. Медицинский вестник
ГВК им. Н.Н. Бурденко. 2025; 4 (16): 26–33. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-4-26-33>
34. Ivanova O.R., Kazakov S.P., Notchenko N.Ya., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. Comparative
characteristics of the results of automated bone marrow examination on hematology
analyzers in patients with burn disease. Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military
Clinical Hospital. 2025; 4 (16): 26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-4-26-33>
35. Lee S.Y., Wong L.T., Chao W.C. The association between week-one red blood cell distribution
width and one-year survival in critically ill patients: propensity score-based multicenter analysis.
Eur J Med Res. 2025; 30 (1): 551. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02839-2>
36. Posluszny J.A., Jr., Muthumalaippan K., Kini A.R., Szilagyi A., He L.K., Li Y., Gamelli R.L.,
Shankar R. Burn injury dampens erythroid cell production through reprioritizing bone
marrow hematopoietic response. J Trauma. 2011; 71 (5): 1288–96. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31822e2803>

Статья поступила / Received 9.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2026
Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Сведения об авторах

Иванова Ольга Раисовна, заведующий лабораторным отделением, врач
клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: mielku@yandex.ru.
ORCID: 0009-0003-4605-7010

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., начальник ЦКЛД, главный лаборант²,
профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской
микробиологии и патологической анатомии³, президент⁴.
E-mail: gvkg.cikld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Сахин Валерий Тимофеевич, д.м.н., начальник отделения реанимации
и интенсивной терапии кардиологического центра⁵. Email: SahinVT@yandex.ru.
ORCID: 0000-0001-5445-6028

Рукавицын Олег Анатольевич, д.м.н., профессор, главный гематолог
Минобороны России, начальник гематологического центра⁶, профессор
кафедры гематологии⁵ Email: ngc@list.ru. ORCID: 0000-0002-1309-7265

¹ ФКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России,
Подольск, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика
Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-
клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства
России», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких
медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь
имени А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
Москва, Россия

⁶ Общероссийская общественная организация «Российская Ассоциация
медицинской лабораторной диагностики» (РАМЛА), Москва, Россия

Автор для переписки: Иванова Ольга Раисовна. E-mail: mielku@yandex.ru

About authors

Ivanova Olga R., clinical laboratory diagnostics physician, head of the Laboratory
Dept¹. E-mail: mielku@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-4605-7010

Kazakov Sergei P., Dr Med Sci (habil.), head of Center for Clinical Laboratory
Diagnostics², Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics,
Medical Microbiology and Pathological Anatomy³, president⁴.
E-mail: gvkg.cikld@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Sakhin Valery T., Dr Med Sci (habil.), head of Resuscitation and Intensive Care
Dept of the Cardiology Center⁵. Email: SahinVT@yandex.ru. SPIN-code: 4895-5411.
ORCID: 0000-0001-5445-6028

Rukavitsyn Oleg A., Dr Med Sci (habil.), professor, chief hematologist of the
Russian Ministry of Defense, head of Hematology Center⁶, professor at Dept
of Hematology⁵. Email: ngc@list.ru. ORCID: 0000-0002-1309-7265

¹ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia

² Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow,
Russia

³ Academy of Postgraduate Education Federal Research and Clinical Center for
Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and
Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central
Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Moscow region, city district,
Krasnogorsk, Russia

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russia

⁶ Russian Academy of Medical and Laboratory Diagnostics (RAMLD), Moscow,
Russia

Corresponding authors: Ivanova Olga R. E-mail: mielku@yandex.ru

For citation: Ivanova O.R., Kazakov S.P., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. Features of erythro-
poiesis in patients with burn disease, depending on the severity of the disease. Medical
alphabet. 2026; (7): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-26-31>

Функционально-морфологические характеристики почечного трансплантата технологиями искусственного интеллекта и машинного обучения в прогнозировании посттрансплантационного риска

М. Слейман¹, Л. А. Корноухова^{1,2}, А. Альдарф³, В. Л. Эмануэль¹

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

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Своевременность принятия клинического решения по применению, подчас, интервенционного воздействия на организм реципиента для сохранения в нем чужеродного органа зависит от адекватности аппроксимации *in vitro* характеристик биоматериала к нативным межмолекулярным связям *in vivo*.

Цель исследования: разработка системы краткосрочной стратификации и прогнозирования риска у реципиентов почечного трансплантата на основе анализа динамики функционально-морфологических паттернов методами медицинской информатики.

Материалы и методы. Представлена динамика функционально-морфологических паттернов методами медицинской информатики. В анализ включены данные 160 реципиентов почечного трансплантата с общим объемом 5531 единицы наблюдения. Оценка текущего риска осуществлялась с использованием клинически обоснованных пороговых значений *in vitro*, отражающих функцию трансплантата и системную воспалительную активность. Для прогнозирования категории риска применялась модель анализа временных рядов.

Результаты. Прогностическая система продемонстрировала высокую точность классификации краткосрочного риска (около 90 %) при наличии не менее трех последовательных дней динамического наблюдения. Формирование состояний риска определяется не изолированными отклонениями отдельных параметров, а согласованными изменениями функционально-морфологических паттернов, прежде всего, наиболее энергоемкими процессами кольцевого транспорта ионов и маркерами воспаления.

Заключение. Предложенный подход может рассматриваться как инструмент поддержки клинического решения для своевременной коррекции терапии и сохранения функции трансплантата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функционально-морфологический паттерн; ренальные дисфункции; оценка клинического риска; искусственный интеллект.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Functional and morphological characteristics of renal allograft using artificial intelligence and machine learning technologies in post-transplant risk prediction

M. Sleiman¹, L. A. Kornoukhova^{1,2}, A. Aldarf³, V. L. Emanuel¹

¹ Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. Timely clinical decision-making regarding interventional management in transplant recipients to preserve allograft function depends on the accuracy of correlating *in vitro* biomaterial characteristics with native *in vivo* intermolecular interactions.

Aim. To develop a system for short-term risk stratification and prediction in kidney transplant recipients based on the analysis of functional and morphological pattern dynamics using medical informatics methods.

Materials and methods. The analysis included data from 160 kidney transplant recipients comprising a total of 5,531 observations. Current risk assessment was performed using clinically validated *in vitro* threshold values reflecting allograft function and systemic inflammatory activity. A time-series analysis model based on Long Short-Term Memory (LSTM) recurrent neural network was employed for risk category prediction.

Results. The predictive system demonstrated high accuracy in short-term risk classification (approximately 90 %) when at least three consecutive days of dynamic monitoring were available. Risk state formation is determined not by isolated deviations of individual parameters, but by coordinated changes in functional and morphological patterns, primarily the most energy-intensive cyclic ion transport processes and inflammatory markers.

Conclusion. The proposed approach may serve as a clinical decision support tool for timely therapy adjustment and allograft function preservation.

KEYWORDS: functional-morphological pattern; renal dysfunction; clinical risk assessment; artificial intelligence.

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

Funding. The work had no sponsorship.

Введение

Трансплантация органов существенно улучшает выживаемость и качество жизни пациентов [1]. Среди трансплантаций солидных органов трансплантация почки является наиболее часто выполняемой процедурой

в мире [2] и остается методом выбора для пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек [3]. Несмотря на широкое распространение данного метода лечения, дефицит донорских органов и ограниченная

долгосрочная выживаемость трансплантата по-прежнему представляют серьезную клиническую и социальную проблему [4]. Значительная часть трансплантаций почки сопровождается развитием дисфункции и отторжения трансплантата, процессы которых носят многофакторный и прогрессирующий характер [5]. Утрата функции трансплантата приводит к потере дефицитного донорского органа и значительным экономическим затратам, связанным с возвратом к диализу или повторным включением в лист ожидания [6]. С клинической точки зрения даже умеренное улучшение раннего выявления пациентов с повышенным риском неблагоприятного течения после трансплантации способно существенно продлить функцию трансплантата [7]. Используемые параметры, отражающие функциональное состояние трансплантата и иммунологический статус организма с чужеродным органом, при традиционной интерпретации сравнения с референтными порогами, не всегда позволяют своевременно выявлять формирующиеся патологические изменения. Развитие вычислительных методов анализа клинических данных открыло новые возможности для более глубокого изучения продольной динамики лабораторных показателей [8].

Так, Kim и соавт. [9] провели ретроспективное когортное исследование с использованием методов машинного обучения (МО) и показали, что традиционные инструменты прогнозирования, такие как индекс донорского риска почки (Kidney Donor Risk Index, KDRI) и модели регрессии Кокса, обладают ограниченной прогностической точностью, тогда как алгоритмы машинного обучения выявляют ключевые прогностические показатели и продемонстрировали потенциал дата-ориентированных моделей для улучшения прогнозирования посттрансплантационных исходов.

Рост интереса к методам МО отражен в обзоре Connor и соавт. [10], посвященном эволюции роли МО в трансплантации солидных органов. Было показано, что модели МО демонстрируют точность, сопоставимую или превосходящую традиционные статистические методы. Вместе с тем авторы указали на существующие проблемы, связанные с интерпретируемостью моделей, клинической интеграцией и этическими аспектами, которые необходимо решить до их широкого внедрения в практику.

Vivek и Papalois [11] представили комплексный обзор применения ИИ и МО на всех этапах трансплантационной помощи и отметили, что многие ИИ-ориентированные системы остаются трудно реализуемыми вследствие ограниченной интерпретируемости и недостаточного уровня клинического доверия.

Hong и соавт. [12] сосредоточили внимание на прогнозировании снижения функции почечного трансплантата и показали, что расчетная скорость клубочковой фильтрации через один год после трансплантации является предиктором долгосрочной выживаемости трансплантата, а методы МО, в частности алгоритмы градиентного бустин-

га, превосходят традиционные статистические модели в прогнозировании раннего функционального ухудшения.

Более широкий взгляд на эволюцию ИИ в трансплантации почки был представлен He и соавт. [13], выполнившими библиометрический анализ публикаций за 30-летний период, в котором отметили необходимость разработки клинически обоснованных, интерпретируемых моделей и проведения строгой валидации для обеспечения реального клинического эффекта.

Большинство существующих моделей на основе МО и технологий ИИ в трансплантации почки ориентированы на прогнозирование долгосрочных исходов трансплантата, а не краткосрочных, клинически интерпретируемых сигналов риска [14].

Целью исследования является улучшение раннего выявления риска и поддержка принятия клинических решений информативными базами знаний, сформированными анализом временных рядов, отражающих индивидуальные особенности посттрансплантационного течения.

Материалы и методы

Исследование выполнено в виде ретроспективного наблюдательного анализа. В анализ включены рутинные клиничко-лабораторные данные пациентов с трансплантированной почкой, находившихся на лечении в Областной клинической больнице Ленинградской области: 160 реципиентов почечного трансплантата, наблюдавшихся в динамике после операции с продолжительностью наблюдений до 1941 дней. Итоговый массив данных включал 5531 единицу наблюдения. В исследуемую когорту вошли 100 мужчин и 60 женщин в возрасте от 18 до 72 лет на момент трансплантации. Распределение пациентов по возрастным группам представлено на *рисунке 1*.

Методы: в исследовании использовались рутинные лабораторные показатели, отражающие различные аспекты функции трансплантата и системного состояния организма, представленные в *таблице 1*.

Схема предобработки данных и формирования продольной базы наблюдений представлена на *рисунке 2*.

Для оценки текущего клинического состояния реципиента почечного трансплантата была реализована правил-ориентированная функция классификации риска (Rule-Based Risk Classification Function) для стратификации наблюдений на три категории риска: низкий, умеренный



Рисунок 1. Распределение пациентов по возрасту

и высокий. Часть численных значений применяемых порогов, приведенные в *таблице 2*, сформированы на основе клинических рекомендаций и данных литературы по ведению реципиентов почечного трансплантата [7, 15–18].

Таблица 1
Лабораторные показатели и их клиническое значение

Функциональная категория	Лабораторные показатели
Функция почечного трансплантата	Креатинин, мочевины, натрий, калий, магний, кальций, фосфаты, хлориды, осмоляльность в крови и моче, расчётные параметры, характеризующие клубочковую фильтрацию и кальциевой транспорт ультрафильтрата (ЕF)
Воспалительная активность и инфекционная нагрузка	С-реактивный белок (СРБ), количество лейкоцитов (WBC), вирусная нагрузка EBV, CMV
Параметры метаболизма	Аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, общий белок, глюкоза
Система гемостаза	Международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген
Система газообмена	Показатели кислотно-основного состояния и газообмена
Система крови	Гемоглобин, эритроциты, тромбоциты и другие показатели

Таблица 2
Пороговые значения лабораторных биомаркеров, используемые в правил-ориентированной функции классификации текущего риска

Биомаркер	Умеренный риск	Высокий риск
Сывороточный креатинин (С _{crea})	>150 мкмоль/л	>250 мкмоль/л
Мочевина (Urea)	>10 ммоль/л	>20 ммоль/л
Калий (K)	Гипокалиемия: 3,0–3,4 ммоль/л Гиперкалиемия: 5,2–5,9 ммоль/л	Гипокалиемия: <3,0 ммоль/л Гиперкалиемия: >6,0 ммоль/л
EF Na [норма: 0,4–1,2%]	Гипонатриемия: <1,3% Гипернатриемия: >1,9%	Гипернатриемия: ≥2%
Магний (Mg)	<0,7 ммоль/л	<0,5 ммоль/л
Фосфаты (P)	>1,5 ммоль/л	>2,0 ммоль/л
ΔСРБ (динамика СРБ за сутки)	≤20 мг/л/сут	>20 мг/л/сут
ΔОсм (ΔОсм) (динамика дискриминанты осмоляльности за сутки)	9–15 мОсм/кг/сут	>15 мОсм/кг/сут

Таблица 3
Сопоставление фактических и прогнозируемых категорий риска в динамике

Дни после операции	Фактический риск	Прогнозируемый риск
0	Высокий риск	
1	Высокий риск	
2	Высокий риск	
3	Умеренный риск	Умеренный риск
5	Умеренный риск	Умеренный риск
7	Низкий риск	Низкий риск
9	Низкий риск	Низкий риск
12	Низкий риск	Низкий риск
14	Низкий риск	Низкий риск
16	Низкий риск	Низкий риск
28	Умеренный риск	Умеренный риск
56	Умеренный риск	Умеренный риск
98	Умеренный риск	Низкий риск
140*	-	Низкий риск

Примечание. На 140-й день прогноз уровня риска сформирован моделью в автономном режиме при отсутствии фактических лабораторных наблюдений, на основе предшествующей временной динамики данных.



Рисунок 2. Схема предобработки рутинных лабораторных данных и формирования продольной базы наблюдений, используемой для анализа временных рядов и прогнозирования риска

Для прогнозирования будущих состояний риска была разработана модель анализа временных рядов на основе рекуррентной нейронной сети типа Long Short-Term Memory (LSTM). Обучение и оценка прогностической эффективности модели проводились с использованием разделения данных на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80:20 на уровне пациентов с применением стратифицированного разбиения для сохранения пропорционального представления категорий риска. Устойчивость модели дополнительно оценивалась с помощью стратифицированной k-кратной перекрестной проверки с учетом временной структуры данных, что позволило снизить риск переобучения и предотвратить утечку информации между наблюдениями одного пациента.

Результаты и обсуждение

Правил-ориентированная функция классификации текущего риска представлена ограниченным набором ключевых биомаркеров, прогностическая модель МО опирается на расширенный набор из 90 лабораторных признаков для прогнозирования будущих уровней риска. Модель была обучена на основе продольных исторических данных пациентов, что позволяет ей выявлять устойчивые закономерности изменения биомаркеров во времени, предшествующие переходу между категориями риска.

Как показано на *рисунках 3–4*, вклад отдельных лабораторных признаков в прогнозирование риска является неоднородным и изменяется во времени, отражая динамическую роль биомаркеров на различных этапах формирования состояния риска.

Прогностичность модели на основе архитектуры LSTM была оценена путем сопоставления предсказанных категорий риска с фактически наблюдаемыми значениями. В рамках исследуемой когорты модель продемонстрировала высокую точность классификации краткосрочного риска (ассигасу), при этом доля корректно классифицированных наблюдений составила около 90%.

В качестве иллюстрации практической применимости системы представлен клинический случай пациента (ID пациента: 1102844/A18), мужчина, 35 лет, у которого сопоставлены

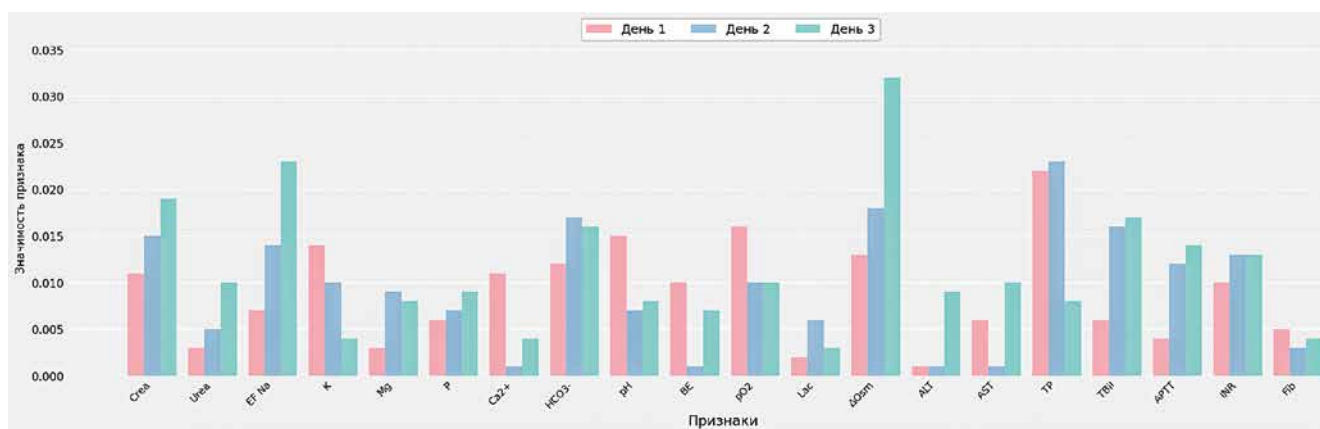


Рисунок 3. Карта значимости признаков во времени, отражающая вклад ряда параметров, характеризующих функциональное состояние трансплантата и метаболома организма в прогнозирование будущего уровня риска на последовательных временных шагах модели

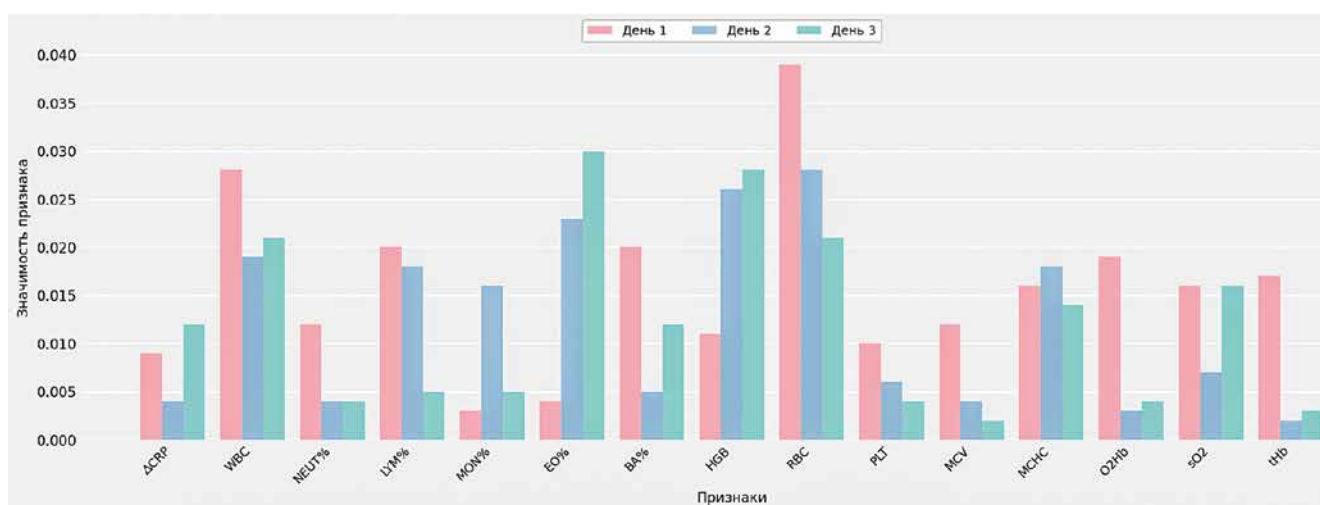


Рисунок 4. Карта значимости признаков во времени, отражающая вклад ряда параметров, характеризующих активность воспаления в организме и системы кровотокования (клеточные кооперации) в прогнозирование будущего уровня риска на последовательных временных шагах модели

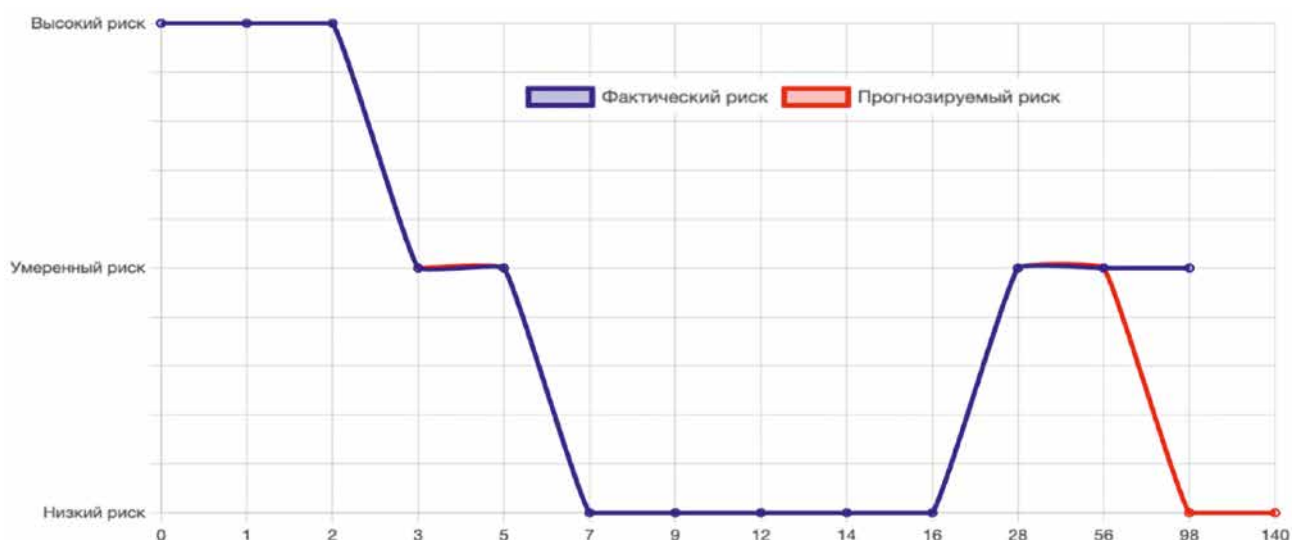


Рисунок 5. Пример динамики фактического и прогнозируемого уровней риска у реального пациента

фактические категории риска и прогнозируемые моделью значения в динамике наблюдения. Показатель ассигасы рассчитывался на уровне категориальной классификации риска и отражал долю корректно предсказанных категорий относительно фактически наблюдаемых состояний. Как показано на рисунке 5, прогностическая модель позволяет заблаговременно выявлять изменения категории риска, опираясь

на предшествующую временную динамику лабораторных показателей, еще до их клинически выраженной манифестации.

Для наглядного представления работы прогностической модели в табличной форме ниже приведено сопоставление фактических и прогнозируемых категорий риска для данного пациента на различных этапах посттрансплантационного наблюдения (табл. 3).

Прогноз формируется на основе динамики лабораторных показателей и отражает способность модели временно выявлять переходы между категориями риска.

Достиженные показатели отражают преимущество учета временных зависимостей и межпараметрических взаимодействий. Анализ последовательностей лабораторных измерений позволял выявлять формирующиеся паттерны риска до клинически манифестных проявлений дисфункции трансплантата, что имеет принципиальное значение для раннего клинического вмешательства. Несмотря на относительно ограниченное число пациентов (160), продольный характер наблюдения обеспечил значительный объем аналитической информации – 5531 единицу наблюдения. Такая структура данных позволила учитывать внутриапациентскую вариабельность и динамическую эволюцию лабораторных показателей, что существенно повышало информативность анализа. В отличие от моделей, требующих больших когорт пациентов при использовании единичных временных срезов, временной анализ позволил выявлять устойчивые закономерности при сравнительно меньшем размере выборки. Применение стратифицированного разбиения и перекрестной проверки дополнительно снизило риск переобучения и повысило устойчивость модели.

Поведение модели подтверждает концепцию организменного ответа на посттрансплантационную патологию. Формирование состояний риска определялось не отдельными лабораторными отклонениями, а согласованными изменениями функции почек, воспалительных маркеров, электролитного баланса и системной регуляции. Ограничением исследования является одноцентровый характер выборки и отсутствие внешней валидации на независимых когортах, что ограничивает экстраполяцию результатов и требует дальнейшего межцентрового подтверждения. Используя веб-приложение <http://pred.lspbgmu.com/kidney/> можно, введя лабораторные данные пациента, получить прогноз риска, по нашим данным с вероятностью не менее 85%. Будем признательны коллегальному обсуждению оценке воспроизводимости и целесообразности для клинической практики.

Заключение

В настоящем исследовании представлена Kidney Transplant Risk Prediction System – интеллектуальная экспертная система краткосрочной стратификации риска у реципиентов почечного трансплантата, предназначенная для оценки и прогнозирования риска дисфункции трансплантата на основе продольной динамики лабораторных показателей и классифицирующая пациентов на клинически интерпретируемые группы низкого, умеренного и высокого риска.

Показано, что посттрансплантационный риск определяется не изолированными отклонениями отдельных лабораторных параметров, а согласованными изменениями показателей функции почек, воспалительной активности, электролитного баланса и системной физиологической регуляции. Интеграция интерпретируемой правил-ориентированной классификации с прогностической моделью временных рядов обеспечивает клинически понятную оценку состояния пациента и эффективное краткосрочное прогнозирование риска.

При этом вычислительные методы применяются исключительно как аналитический инструмент структурирования клиничко-лабораторных данных, а концептуальная основа и клиническое мышление остаются основной методологией медицинской деятельности.

Иначе говоря, предложенный подход может рассматриваться как инструмент поддержки клинического решения в рамках рутинного посттрансплантационного наблюдения.

Список литературы / References

1. Ferreira, L.D., Goff, C., Kamepalli, S. et al. Survival Benefit of Solid-Organ Transplantation: 10-Year Update. *Dig Dis Sci* 68, 3810–3817 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08012-1>
2. Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT). WHO-ONT collaboration. International Report on Organ Donation and Transplantation Activities 2023. Madrid: Global Observatory on Donation and Transplantation; 2024. Available from: <https://www.transplant-observatory.org>
3. Abecassis M, Barlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, Hays R, Howard A, Jones E, Leichtman AB, Merion RM, Metzger RA, Pradell F, Schweitzer EJ, Velez RL, Gaston RS. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3 (2): 471–80. DOI: 10.2215/CJN.05021107. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256371; PMCID: PMC2390948
4. David B, Olawade, Sheila Marínze, Nabeel Qureshi, Kusal Weerasinghe, Jennifer Teke. Transforming organ donation and transplantation: Strategies for increasing donor participation and system efficiency, *European Journal of Internal Medicine*, Volume 133, 2025, Pages 14–24, ISSN 0953–6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.11.010>
5. Zingraf G. Transplant 101: Post-Kidney Transplant Complications. *Nephrol Nurs J*. 2025 Sep-Oct; 52 (5): 515–522. PMID: 41223327
6. Anita Marie Slominska, Elizabeth Anne Kinsella, Saly El-Wazze, Kathleen Gaudio, M. Khaled Shamseddin, Ann Bugeja, Marie-Chantal Fortin, Mireille Farkouh, Amanda Vinson, Julie Ho, Shaifali Sandal, Losing Much More Than a Transplant: A Qualitative Study of Kidney Transplant Recipients' Experiences of Graft Failure. *Kidney International Reports*, Volume 9, Issue 10, 2024, Pages 2937–2945, ISSN 2468–0249, <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.011>
7. Josephson MA, Becker Y, Budde K, Kasiske BL, Kiberd BA, Loupy A, Matyszko J, Mannon RB, Tönshoff B, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Zeier M; for Conference Participants. Challenges in the management of the kidney allograft: from decline to failure: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2023 Dec; 104 (6): 1076–1091. DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.010. Epub 2023 May 24. PMID: 37236423.
8. Mizera, J.; Pondek, M.; Kepinska, M.; Jerzak, P.; Banasik, M. Advancements in Artificial Intelligence for Kidney Transplantation: A Comprehensive Review of Current Applications and Predictive Models. *J. Clin. Med*. 2025, 14, 975. <https://doi.org/10.3390/jcm14030975>
9. Kim JM, Jung H, Kwon HE, Ko Y, Jung JH, Kwon H, Kim YH, Jun TJ, Hwang SH, Shin S. Predicting prognostic factors in kidney transplantation using a machine learning approach to enhance outcome predictions: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2024 Nov 1; 110 (11): 7159–7168. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002028. PMID: 39116448; PMCID: PMC11573070.
10. Connor KL, O'Sullivan ED, Marson LP, Wigmore SJ, Harrison EM. The Future Role of Machine Learning in Clinical Transplantation. *Transplantation*. 2021 Apr 1; 105 (4): 723–735. DOI: 10.1097/TP.0000000000003424. PMID: 32826798.
11. Vivek, K.; Papalios, V. AI and Machine Learning in Transplantation. *Transplantation* 2025, 6, 23. <https://doi.org/10.3390/transplantation6030023>
12. Hong MS, Lee YH, Kong JM, Kwon OJ, Jung CW, Yang J, Kim MS, Han HW, Nam SM, Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Personalized Prediction of Kidney Function Decline and Network Analysis of the Risk Factors after Kidney Transplantation Using Nationwide Cohort Data. *J Clin Med*. 2022 Feb 25; 11 (5): 1259. DOI: 10.3390/jcm11051259. PMID: 35268350; PMCID: PMC8911006.
13. He YJ, Liu PL, Wei T, Liu T, Li YF, Yang J, Fan WX. Artificial intelligence in kidney transplantation: a 30-year bibliometric analysis of research trends, innovations, and future directions. *Ren Fail*. 2025 Dec; 47 (1): 2458754. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2458754. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39910843; PMCID: PMC11803763.
14. Li Y, Yan L, Li Y, Wan Z, Bai Y, Wang X, Hu S, Wu X, Yang C, Fan J, Xu H, Wang L, Shi Y. Development and validation of routine clinical laboratory data derived marker-based nomograms for the prediction of 5-year graft survival in kidney transplant recipients. *Aging (Albany NY)*. 2021 Mar 26; 13 (7): 9927–9947. DOI: 10.18632/aging.202748. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33795527; PMCID: PMC8064213.
15. Melloni C, Crook ED, Jones WS, Washam JB, Johnson JK, Smith PK, Alexander JH. Electrolyte and acid-base disorders after kidney transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1253991. DOI: 10.3389/fmed.2023.1253991
16. Kwon Y, Kim YS, Kim MS, Kim YO, Jin DC, Song HC. Serum C-reactive protein surge in renal transplant recipients and its clinical implications. *Transplant Proc*. 2019 Aug; 51 (6): 1886–1890. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.022. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30979527.
17. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Hautfroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaître F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks AA, Wallemacq P. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus – personalized therapy: second consensus report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun; 41 (3): 261–307. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000640. PMID: 31021920
18. Heldal TF, Åsberg A, Ueland T, Reisaeter AV, Pischke SE, Molnes TE, Aukrust P, Reinholdt F, Hartmann A, Heldal K, Jenssen TG. Systemic inflammation early after kidney transplantation is associated with long-term graft loss: a cohort study. *Front Immunol*. 2023 Oct 2; 14: 1253991. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1253991. PMID: 37810425; PMCID: PMC10560421.

Вклад авторов. Слейман М. – идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи; Корноухова Л. А. – сбор материала, проведение измерений; Альдарф А. – написание статьи; Эмануэль В. Л. – научное редактирование текста. **Authors' contributions.** Sleiman M. – idea, collection of material, processing of material, writing the article; Kornoukhova L. A. – collection of material, making measurements; Aldarf A. – article writing; Emanuel V. L. – scientific editing of the text.

Статья поступила / Received 13.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 5.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.03.2026

Сведения об авторах

Слейман Малака, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины¹. E-mail: malakahsleiman2020@gmail.com. ORCID: 0009-0000-7449-9244

Корноухова Любовь Александровна, к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией², доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины¹. E-mail: kornouchova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3840-1032

Альдарф Алаа, аспирант факультета программной инженерии и компьютерной техники³. E-mail: aaldarf@itmo.ru. ORCID: 0000-0001-7249-5071

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины¹. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

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

² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

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

About authors

Sleiman Malaka, postgraduate student at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine¹. E-mail: malakahsleiman2020@gmail.com. ORCID: 0009-0000-7449-9244

Kornoukhova Lyubov A., PhD Med Sci, head of the Clinical Diagnostic Laboratory², associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine¹. E-mail: kornouchova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3840-1032

Aldarf Alaa, postgraduate student at Faculty of Software Engineering and Computer Systems³. E-mail: aaldarf@itmo.ru. ORCID: 0000-0001-7249-5071

Emanuel Vladimir L., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine¹. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

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

Для цитирования: Слейман М., Корноухова Л.А., Альдарф А., Эмануэль В.Л. Функционально-морфологические характеристики почечного трансплантата технологиями искусственного интеллекта и машинного обучения в прогнозировании посттрансплантационного риска. Медицинский алфавит. 2026; (7): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-32-37>

For citation: Sleiman M., Kornoukhova L. A., Aldarf A., Emanuel V. L. Functional and morphological characteristics of renal allograft using artificial intelligence and machine learning technologies in post-transplant risk prediction. Medical alphabet. 2026; (7): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-32-37>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-7-37-43

Референтные интервалы для специфических параметров гемостаза, определяемых на автоматическом коагулометре

Л. А. Горгидзе, С. Ю. Мамлеева, Д. В. Камельских, Г. М. Галстян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Важное значение для клинической практики имеют референтные интервалы активности фактора Виллебранда, ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда, антигена фактора Виллебранда, активности фактора свертывания VIII, определяемой хромогенным методом, Д-димера и активности ингибитора активатора плазминогена урокиназного типа. Однако эти референтные интервалы варьируют в зависимости от типа аналитической системы и используемых для диагностики реагентов.

Цель исследования. Определить референтные интервалы параметров системы гемостаза.

Материалы и методы. После получения информированного добровольного согласия донора на медицинское обследование и донацию крови и (или) ее компонентов, образцы крови были получены от 100 доноров крови и (или) ее компонентов обоих полов: 51 мужчины (51 %) и 49 женщин (49 %). Использовали анализатор гемостаза Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония) и реагенты компании Siemens (Healthcare GmbH, Германия).

Результаты. Полученные референтные интервалы для активности фактора Виллебранда (46,65–181,45 %), ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (16,77–164,37 %), антигена фактора Виллебранда (52,11–169,27 %), активности FVIII, определяемой хромогенным методом (45,08–158,35 %), Д-димера (17,69–368,13 мкг/л) и активности ингибитора активатора плазминогена урокиназного типа (–2,54–4,48 Ед/мл) были сопоставлены с данными литературы и данными, представленными в инструкциях к используемым реагентам. Полученные результаты для антигена фактора Виллебранда (48,11–174,12 %) и Д-димера (17,69–368,13 мкг/л) сопоставимы с имеющимися в литературе данными, данных по другим исследуемым параметрам гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и используемых в работе реагентов нет. Полученные референтные интервалы согласуются с рекомендациями компании-производителя.

Заключение. Референтные значения могут различаться в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального выведения или валидации референтных интервалов для каждой конкретной лаборатории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референтные интервалы, специфические параметры гемостаза, коагулометр Sysmex CS-2000i.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reference values for specific parameters of hemostasis determined with the automated analyzer

L. A. Gorgidze, C. Yu. Mamleeva, D. V. Kamel'skih, G. M. Galstyan

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

SUMMARY

The article defines reference values for von Willebrand factor activity, von Willebrand factor ristocetin cofactor activity, von Willebrand factor antigen, Factor VIII Chromogenic assay activity, d-dimer and Plasminogen activator inhibitor activity according to existing standards on the automatic coagulometer Sysmex CS-2000i.

The aim of the study: to determine reference values for specific parameters of the hemostasis, which may vary depending on the type of analyzer and utilized reagents.

Materials and methods. After receiving informed voluntary consent from donors for medical survey and blood and (or) its components donation, blood samples were obtained from 100 donors of blood and (or) its components of both sexes: 51 males (51 %) и 49 females (49 %). We established reference values with the Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Japan) hemostasis analyzer and reagents from Siemens (Healthcare GmbH, Germany).

Results. Reference values obtained for von Willebrand factor activity (46,65–181,45 %), von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (16,77–164,37 %), von Willebrand factor antigen (52,11 % – 169,27 %), Factor VIII chromogenic assay (45,08–158,35 %), d-dimer (17,69–368,13 mcg/l) and Plasminogen activator inhibitor activity (–2,54–4,48 E/ml), were compared with the literature data and the data presented in the instructions for the reagents used. The results obtained for von Willebrand factor antigen (52,11–169,27 %) and d-dimer (17,69–368,13 mcg/l) are comparable to the available data. There are no data on other studied parameters of hemostasis for the Sysmex CS-2000i analyzer and the reagents used in the work. The obtained reference intervals are generally consistent with the manufacturer's recommendations.

Conclusions. Reference values vary significantly depending on the analytical systems and reagent kits used, which confirms the need for local derivation or validation of reference intervals for each specific analytical system and in each laboratory.

KEYWORDS: reference intervals, hemostasis parameters, Sysmex CS-2000i analyzer.

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

Введение

Специфические лабораторные коагуляционные тесты – активность фактора Виллебранда (Von Willebrand factor activity, vWF: ac), ристоцетин-кофакторная активность vWF (Von Willebrand factor ristocetin cofactor activity, vWF: RCo), антиген vWF (Von Willebrand factor antigen, vWF: Ag), активность фактора свертывания (F) VIII, определяемая хромогенным методом (Factor VIII chromogenic assay, FVIII: C–Chr), Д-димер (d-dimer) и активность ингибитора активатора плазминогена (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) используют в качестве скрининговых тестов второй линии, после проведения скрининговых коагуляционных тестов при обследовании пациентов со склонностью к кровотечениям и тромбозам [1–5].

Болезнь Виллебранда (БВ) – одно из самых распространенных нарушений свертывания крови, которое встречается у 0,5–1 % населения, характеризующееся количественным или качественным дефектом vWF, что обусловлено патологическими изменениями в кодирующем vWF гене [6–8]. Наиболее характерным и специфическим симптомами БВ являются кровотечения из слизистых полости рта, носа, внутренних органов. Кровоточивость варьирует от умеренно выраженной до крайне тяжелой (тип 3 БВ), преимущественно по микроциркуляторному типу [8]. Сходные с гемофилией А симптомы могут наблюдаться при варианте 2N БВ, при котором теряется способность связывания vWF с FVIII, что снижает его коагуляционную активность и приводит к схожим клиническим проявлениям [9–11]. Кроме наследственно обусловленной БВ у пациентов с аутоиммунными, лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями, а также при аортальном стенозе может определяться приобретенный синдром Виллебранда [12–16], что делает диагностику нарушений функций vWF крайне важной. Для диагностики БВ и определения подтипов заболевания лаборатории используют панель тестов, среди которых: vWF: ac, vWF: RCo, vWF: Ag, FVIII: C [17].

Другое важное направление при исследовании системы «vWF– FVIII» у пациентов с гемофилией А, получающих препарат эмицизумаб, является определение FVIII и ингибитора FVIII хромогенным методом [18]. Эмицизумаб представляет собой миметик FVIII, одобрен

в России для профилактики кровотечений у больных гемофилией А с ингибиторами FVIII в 2018 г. и тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов FVIII в 2019 г. [5]. Эмицизумаб не требует активации тромбином для начала работы. Соответственно, лабораторные тесты, основанные на времени образования фибринового сгустка при использовании эмицизумаба будут приближены к нормальным или даже завышены. В результате все тесты, определяемые с помощью активированного частичного тромбопластинного времени, включая одностадийный клоттинговый метод определения FVIII, будут искажены [18, 19]. Для определения активности FVIII у пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб, компания Siemens Healthcare GmbH (Германия) выпускает набор реагентов для определения дефицита FVIII хромогенным методом. Таким образом, актуальным является установление референтных интервалов (РИ) для хромогенного метода определения активности FVIII.

Другими осложнениями нарушения коагуляции являются тромбозы различного генеза. Повышенный риск тромбозов имеют онкогематологические пациенты реанимационных отделений, находящиеся в состоянии сепсиса после проводимого химиотерапевтического лечения [20–22]. Одним из надежных маркеров тромбообразования является определение концентрации d-dimer в плазме [23, 24], который представляет собой конечный продукт деградации фибрина и, следовательно, образуется в случаях, когда активируются процессы свертывания и фибринолиза [25]. В период пандемии COVID-19 была высоко оценена роль этого маркера для пациентов с новой коронавирусной инфекцией, приводящей к гиперкоагуляции в дебюте заболевания, к коагулопатии потребления и ДВС-синдрому на более поздних стадиях [26–28]. Для диагностики риска тромбозов используется также определение активности PAI-1. Два типа активаторов плазминогена – тканевой и урокиназный – принадлежат к семейству серпинов и являются главными регуляторами фибринолитической системы. Повышенные значения PAI-1 являются одной из основных причин тромбозов глубоких вен, атеросклероза и инфаркта миокарда [29–32]. Пониженная активность PAI-1 может свидетельствовать

о повышенном риске кровотечений [33]. Хотя большинство сообщений о кровотечениях из-за дефицита PAI-1 связано с наследственными заболеваниями, возможен и приобретенный дефицит [34].

Результаты лабораторных исследований сравнивают с РИ, предоставляемыми лабораторией. Алгоритм проверки РИ приведен в ГОСТ Р 53022–3–2008 [35]: РИ – это информация, необходимая для правильной интерпретации результата лабораторного исследования. Верхняя и нижняя границы РИ служат «линиями раздела» между здоровьем и патологией. Однако использование РИ, указанных в инструкциях к коммерческим реагентам, может привести к неправильной интерпретации результатов исследования и, в конечном итоге, к неправильному диагнозу. В связи с этим, в середине 1990-х годов Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам опубликовал рекомендации по самостоятельному определению РИ в каждой лаборатории для каждого теста, используемого для диагностических целей [36]. Использование полученных собственных РИ позволяет уменьшить частоту ложноположительных результатов и повышает раннее обнаружение патологии у обследуемых лиц [37, 38]. В литературе описаны следующие способы установления РИ: 1 – локальное установление: а) классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход – использование для расчета РИ по результатам ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени; 2 – установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий); 3 – перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования [39, 40].

Увеличивающееся количество используемых скрининговых и специфических тестов привело к значительному повышению эффективности автоматизированного тестирования в коагулологии и появлению нового поколения высокопроизводительных анализаторов, обеспечивающих аккуратность и точность в исследованиях, и снижающих влияние человеческого фактора [41]. В связи с этим стандарт ISO 15189 от 2003 г. рекомендует обновление создания новых РИ [42].

Цель настоящего исследования – установление РИ для vWF: ac, vWF: RC₀, vWF: Ag, FVIII: C–Chr, d-dimer и PAI-1, определяемых на автоматическом коагулометре Sysmex-2000i, сопоставление полученных значений с опубликованными данными и данными фирмы-производителя реактивов Siemens GmbH (Германия).

Материалы и методы

Обследуемые лица

В работе использовано локальное установление РИ – классический (рекомендованный) подход с применением строгих критериев включения и исключения в исследование доноров крови и (или) ее компонентов (далее – донор), обратившихся в отделение переливания

крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, обследование и расчет РИ [39, 40]. Все участники исследования подписали информационное добровольное согласие на медицинское обследование и донацию крови и (или) ее компонентов.

Критериями включения в исследование являлись: возраст донора от 18 до 65 лет, дееспособность, отсутствие в анамнезе эпизодов тромбоза, кровотечений и других нарушений системы гемостаза, проживание на законных основаниях на территории РФ более 1 года, добровольное желание сдать кровь и (или) ее компоненты. Критериями исключения являлись: наличие противопоказаний в единой базе данных по осуществлению мероприятий, связанных с обеспечением безопасности донорской крови и ее компонентов, развитием, организацией и пропагандой донорства крови и ее компонентов, отсутствие согласия донора на обработку персональных данных, включая специальные категории персональных данных и биометрические персональные данные и информированного добровольного согласия на медицинское обследование и донацию крови и (или) ее компонентов, прием антикоагулянтов и антиагрегантов.

Стандартизация преаналитического этапа исследования была обеспечена:

- 1) инструкцией для донора по подготовке к донации крови и (или) ее компонентов;
- 2) стандартной операционной процедурой по взятию образцов крови донора (далее – образцы крови);
- 3) нормативными правовыми актами и стандартными операционными процедурами по хранению и транспортировке образцов крови.
- 4) оценкой поступающего биологического материала (цельной крови) в лабораторию: до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования на наличие гемолиза.

Образцы крови были получены от 100 доноров обоих полов: 51 мужчины (51 %) и 49 женщин (49 %), для каждого теста анализировали разное количество коагулограмм, что было обусловлено наличием реагентов в лаборатории (табл. 1).

Таблица 1
Количество коагулограмм, тесты, методы и реагенты, используемые в исследовании

Тесты, методы и реагенты	Количество коагулограмм	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
vWF: ac (%), иммунологический, (OPHL03)	75	43 (57,3)	32 (42,7)
vWF: RC ₀ (%), иммунологический, (OUBD37)	100	51 (51)	49 (49)
vWF: Ag (%), иммунологический, (OPAB03)	100	51 (51)	49 (49)
FVIII: C–Chr, ac (%), хромогенный, (B4238–40)	92	49 (53)	43 (47)
d-dimer (мкг/л FEU), иммунологический, (OPBP07)	80	49 (61,3)	31 (38,7)
PAI-1, ac (Ед/мл), фотометрический с хромогенным субстратом, (OWOA15)	54	27 (50)	27 (50)

Примечание: ac – активность (% Ед/мл).

Таблица 2
РИ показателей гемостаза, полученные с помощью метода непараметрического бутстрепа

Параметр	РИ (95%-ный интервал)
vWF: ac (%)	46,65 [36,63–57,44] – 181,45 [171,30–192,04]
vWF: RC ₀ (%)	16,77 [4,50–26,43] – 164,37 [149,56–176,55]
vWF: Ag (%)	52,11 [44,86–60,29] – 169,27 [160,27–177,58]
FVIII: C-Chr, ac (%)	45,08 [35,56–54,60] – 158,35 [136,74–179,96]
d-dimer (мкг/л FEU)	17,69 [–15,44–41,05] – 368,13 [326,17–400,90]
PAI-1, ac (Ед/мл)	0–4,48 [3,56–5,42] (мужчины и женщины)
PAI-1, ac (Ед/мл)	0–6,92 [4,97–8,64] (мужчины)
PAI-1, ac (Ед/мл)	0–4,83 [3,01–6,41] (женщины)

Образцы цельной крови для исследования собирали строго с 08.00 до 10.00 утра путем пункции срединной локтевой вены после наложения жгута в положении донора сидя. Для взятия образцов крови использовали одноразовые полипропиленовые пробирки с 3,2% цитратом натрия (Sarstedt, Германия), первую порцию крови отливали в пробирку без наполнителя. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 20–30 мин после взятия и центрифугировали в течение 15 мин при 2500 g. Полученную плазму в виде алиquot по 1 мл замораживали и хранили при –70°C. Анализ проб проводили в течение 10–15 мин с момента размораживания.

Оборудование и реагенты

Исследование проведено в экспресс-лаборатории. Использовали автоматический анализатор плазменного и тромбоцитарного гемостаза Sysmex CS2000i (Sysmex Corporation, Япония). Используемые реактивы для проведения исследований перечислены в таблице 1, производителем данных реагентов является компания Siemens Healthcare GmbH (Германия). Анализатор Sysmex CS2000i подключен к лабораторной информационной системе для прямой передачи результатов. Учитывая круглосуточный режим работы экспресс-лаборатории, аналитическая стандартизация обеспечивалась постановкой внутренних контролей качества ежедневно утром, днем и вечером с использованием сертифицированных двухуровневых материалов фирмы Siemens (Германия): Control plasma N и Control plasma P. Внешние контроли качества контролировались сторонними

организациями – Российской (Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК) и международной (External Quality Assurance Services (EQAS)). Предварительно проводилась калибровка всех используемых методик для определения коагулологических тестов сервисным инженером компании ООО «Сисмекс РУС». Определение исследуемых тестов проводили согласно инструкциям фирмы-производителя реагентов (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH) (табл. 1). Принцип измерения на анализаторе Sysmex CS2000i основан: для коагуляционных методов – на турбидиметрическом обнаружении образования сгустка; для хромогенных методов – на измерении поглощения света анализируемым раствором.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения «MedCalc» версии 22019 (MedCalc Software, Бельгия). Для устранения маскирующего влияния аномальных значений был использован Метод Тьюки [43]. Таким образом, из исследования были исключены 8 (1,6%) результатов из 497, которые соответствовали критериям статистического выброса. РИ параметров коагуляции вычисляли процедурой непараметрического бутстрепа, используемой для небольших ($n < 120$) выборок. В качестве РИ принимали 95% интервал в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [37], данные представлены в виде медианы и 2,5–97,5% перцентилей распределения.

Результаты

В работе были проанализированы образцы плазмы от 75 доноров обоих полов для теста vWF: Ac; 100 доноров для параметров vWF: Ag и vWF: RC₀; 92 доноров для теста Chromogenic FVIII, 80 доноров для d-dimer и 54 донора для параметра PAI-1. Результаты статистического анализа представлены в таблице 2.

Результаты показателей гемостаза, полученные в различных лабораториях, различаются не только от типов коагулометров, но и от комбинации реагентов, используемых при диагностике, что затрудняет сравнение межлабораторных результатов и введение глобальной стандартизации [44]. В литературе имеются единичные сообщения об использовании именно таких же, как и в настоящей работе, наборов реагентов на анализаторах Sysmex систем

Таблица 3

Сравнение РИ, полученных в исследовании, с РИ, полученными разными авторами на анализаторах компании Sysmex и РИ, рекомендуемые компанией-производителем реагентов компании Siemens

Параметр	РИ, полученные в настоящем исследовании	РИ, полученные на разных анализаторах компании Sysmex (по литературным данным)	РИ, рекомендуемые компанией-производителем реагентов Siemens
vWF: ac (%)	46,65–181,45	Нет данных	49,50–187,00
vWF: RC ₀ (%)	16,77–164,37	Нет данных	58,0–172,0
vWF: Ag (%)	52,11–169,27	72,00–188,00 (I.M. Appel [47], 2012; Sysmex CA-1500. 52 донора)	55,90–161,6
FVIII: C-Chr, ac (%)	45,08–158,35	Нет данных	60,00–168,00
d-dimer (мкг/л FEU)	17,69–368,13	<190–480 (I.M. Appel [47], 2012; Sysmex CA-1500. 52 донора)	< 550
PAI-1, ac (Ед/мл)	0–4,48	Нет данных	2,0–7,0

CS [45, 46] или CA [44, 47]. В таблице 3 приведены результаты по РИ, полученные в настоящем исследовании, и опубликованные данные разных авторов, использующих в своей работе коагулометры фирмы Sysmex.

Как видно из таблицы 3, данные РИ в настоящем исследовании для vWF: Ag и D-димер оказались близки данным, полученным при проведении исследований на анализаторах «Sysmex» серий CA-660 и CA-1500 [47] с аналогичными реагентами. Наибольшие различия наблюдались для vWF: Ag, особенно для нижней границы РИ. В таблице 3 приведены также РИ исследуемых

параметров коагуляции, полученные в настоящей работе, и РИ, рекомендуемые фирмой-производителем реагентов Siemens Healthcare (Германия).

Обсуждение

В настоящей работе были установлены РИ для специфических параметров системы гемостаза, определяемых на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2000i, с использованием реагентов компании «Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH». Среди исследуемых параметров (табл. 2) зависимость от группы крови демонстрирует только vWF [48, 49]: существует значительная корреляция между уровнем vWF и генотипами группы крови 0 (I) и не-0 (I) – уровень vWF в группе 0 (I) значительно ниже, чем в группах не-0 (I). Однако с 2021 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу не рекомендует определять референтные значения для 0 (I) группы крови для диагностики болезни Виллебранда [50]. В данной работе также не стали выделять доноров с генотипом группы крови 0 (I) в отдельную группу.

Сравнивая полученные в работе данные с данными разных авторов (табл. 3), можно видеть, что на анализаторах фирмы Sysmex с аналогичными реагентами работали только Appel с соавторами [47] и есть данные только для двух тестов – vWF: Ag и d-dimer. Различия, наблюдаемые для нижней границы РИ vWF: Ag, связаны вероятнее всего, с разными критериями отбора, численностью и характеристиками референтной группы, а также с используемыми анализаторами – Appel и соавт. [47] использовали в своей работе анализатор Sysmex CA-1500.

В большинстве инструкций, сопровождающих каждый используемый для диагностики гемостаза реагент компании Siemens, указаны ожидаемые РИ. Как видно из таблицы 3, полученные результаты в целом согласуются с рекомендациями компании-производителя, исключение составляют РИ для vWF: RC₀ (%) и FVIII: C–Chr, ac (%), нижняя граница которых оказалась ниже рекомендуемого на 16,29% и 25,85% соответственно. При определении активности vWF с помощью анализа кофактора ристоцетина (VWF: RCo), используется антибиотик ристоцетин в качестве индуктора связывания vWF со своим рецептором – гликопротеином GPIIb₃, на поверхности живых или фиксированных формалином тромбоцитов, что приводит к их агрегации [51]. Метод имеет множество ограничений, таких как низкая чувствительность и воспроизводимость при низкой активности vWF [52, 53]. Аналитические неточности при измерениях могут происходить из-за влияния гемоглобина, билирубина и триглицеридов, человеческих антимышечных антител или ревматоидного фактора, а также избытка антигена к vWF [54, 55]. Более того, широкий спектр генетических вариаций и полиморфизмов в сайте связывания ристоцетина, не вызывающих кровотечений, может препятствовать чувствительности диагностики врожденной БВ II типа [56]. Для определения активности vWF в работе использовали реактив Иннованс фактор Виллебранд (активность), ORHL03 (табл. 1). Анализ основан на связывании vWF с рекомбинантным гликопротеином GPIIb, который, в свою очередь, связывается с фиксированными на частицах полистирола

антителами к гликопротеину GPIIb [57]. РИ для vWF: ac, полученные с применением этого реактива, максимально приближены к РИ, рекомендованным компанией-производителем (табл. 3).

В предыдущей работе [58] были определены РИ для активности FVIII, определяемой одностадийным клоттинговым методом на анализаторе гемостаза Sysmex-CS-2000i, с 2020 г. Одностадийный клоттинговый метод по-прежнему является наиболее широко используемым методом измерения активности FVIII у пациентов, страдающих гемофилией А, несмотря на то, что хромогенный метод менее чувствителен к наличию помех, таких, как волчаночный антикоагулянт или антитела к гепарину [59, 60]. При использовании эмицизумаба определение активности FVIII в плазме возможно только хромогенным методом, поскольку доказано искажающее воздействие эмицизумаба на все АЧТВ-зависимые тесты, включая одностадийный клоттинговый метод определения FVIII [59, 60].

Активность PAI-1 зависит от пола, возраста, индекса массы тела, присутствия экзогенных эстрогенов и времени суток [33, 61]. Верхняя граница РИ для мужчин в проведенном исследовании была на 30,2% (6,92 Е/мл) выше, чем верхняя граница РИ для женщин (4,83 Е/мл). Большинство работ посвящено изучению повышенного уровня активности PAI-1 и его физиологической функции, исследований, где бы сообщалось о сниженном уровне PAI-1, гораздо меньше [62]. Основная проблема, которая усложняет постановку дефицита PAI-1, заключается в том, что анализ активности точен при обнаружении повышенной активности, при пониженной активности в литературе имеются противоречивые данные, так как реагенты для определения PAI-1 не обладают достаточной чувствительностью при низких значениях показателя [33, 61–63]. Поскольку нулевая активность часто сообщается как находящаяся в пределах нормы, то результаты активности PAI-1 не могут надежно отличить состояние дефицита от состояния пациента без дефицита (нормы), что продолжает препятствовать точной диагностике [33, 62, 63]. В результате наших исследований у 11 доноров женского пола (40,47%) и у 9 доноров мужского пола (33,33%) были получены нулевые значения активности PAI-1, которые также были приняты за норму. Поскольку в статистических расчетах в качестве РИ использовался 95% интервал, а данные представлены в виде медианы и 2,5–97,5% перцентилей распределения, то нижние границы РИ активности PAI-1 для доноров обоих полов получились равными нулю.

Для определения активности и общего содержания PAI-1 большинство лабораторий используют иммуноферментные методы с коммерчески доступными наборами реагентов (Biopool's TintElize PAI-1 assay kit; ELISA method, TintElize® PAI-1) [33], данных об использовании набора реагентов Берихром PAI (OWOA15) в литературе нет. Хочется отметить малый срок действия текущей калибровки для данного реагента (максимум 2 суток), после чего необходимо проводить повторную калибровку, что безусловно приводит к неконтролируемому расходу реагента Берихром PAI (OWOA15).

Полученные результаты подтверждают рекомендательный характер прилагаемых РИ для коагулологических параметров.

Таким образом, определены РИ для взрослой популяции на специфические параметры системы гемостаза для анализатора Sysmex CS-2000i и конкретно определенного набора реагентов фирмы Siemens. Выведенные результаты нормальных значений параметров системы гемостаза имеют решающее значения для точной диагностики при нарушениях свертываемости крови. Как показал анализ полученных данных, РИ могут значительно различаться в зависимости от используемых аналитических систем и наборов реагентов, что подтверждает необходимость локального вывода или валидацию РИ для каждой аналитической системы в каждой конкретной лаборатории.

Благодарность: авторы статьи выражают огромную благодарность Золуе Надежде Ивановне – доктору медицинских наук, врачу-гематологу, заведующей Клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» и Яковлевой Елене Владимировне – кандидату медицинских наук, врачу-гематологу Клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» за ценные советы и замечания при написании данной статьи.

Список литературы / References

- Lillicrap D. Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013; 122 (23): 3735–3740. DOI: 10.1182/blood-2013-06-498303
- Лихачева Е.А., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Международный опыт диагностики и лечения болезни виллебранда. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58 (4): 45–9. Likhacheva E. A., Polyanskaya T. Yu., Zorenko V. Yu. International experience in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematology and Transfusiology*. 2013; 58 (4): 45–9. (In Russ.).
- Lippi G., Favaloro E. J., Franchini M. Dangers in the practice of defensive medicine in hemostasis testing for investigation of bleeding or thrombosis: part I – routine coagulation testing. *Review Semin Thromb Hemost*. 2014; 40 (7): 812–24. DOI: 10.1055/s-0034-1394108
- Yildiz S. Y., Kuru P., Oner E. T., Agirbasil M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *The Scientific World Journal*. 2014; 11 pages. DOI: 10.1155/2014/858293
- Андреева Т.А., Жарков П.А., Зозуля Н.И., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Лебедев В.В., Мамаев А.Н., Маркова И.В., Петров В.Ю., Полянская Т.Ю., Шиллер Е.Э. Методические рекомендации по ведению больных гемофилией А, получающих эмцизумаб. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67 (2): 267–280. DOI: 10.35754/10234-5730-2022-67-2-267-280
- Andreeva T. A., Zharkov P. A., Zozulya N. I., Zorenko V. Yu., Konstantinova V. N., Lebedev V. V., Mamaev A. N., Markova I. V., Petrov V. Yu., Polyanskaya T. Yu., Schiller E. E. Management of patients with hemophilia A on emicizumab prophylactic treatment: recommendation from Russian experts. *Hematology and Transfusiology*. 2022; 67 (2): 267–280. (In Russ.). DOI: 10.35754/10234-5730-2022-67-2-267-280
- Yee A., Kretz C. A. Von Willebrand factor: Form for function. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40 (1): 17–27. DOI: 10.1055/s-0033-1363155
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. Утверждены на IV Конгрессе гематологов России; 2018 г. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Willebrand's disease. Approved at the IV Congress of Hematologists of Russia; 2018. (In Russ.).
- Lethagen S. von Willebrand's disease: pathogenesis and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1993; 15: 1–11.
- Goodeve A. C. The genetic bases of von Willebrand disease. *Blood Rev*. 2010; 24 (3): 123–34. DOI: 10.1016/j.blre.2010.03.003
- Bharati K. P., Prashanth U. R. Von Willebrand disease: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011; 73 (1): 7–16. DOI: 10.4103/0250-474X.89751
- Michiels J. J., Gadisseur A., Budde U., Berneman Z., Planken M., Schroyens W., Velde A., Vliet H. Characterization, classification, and treatment of von Willebrand diseases: a critical appraisal of the literature and personal experiences. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31 (5): 577–601. DOI: 10.1055/s-2005-922230
- Collins P., Budde U., Rand H., Federici A. B., Ressler C. M. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008; 14 (Suppl. 3): 49–55.
- Voigtlander M., Langer F. Cancer-associated coagulation disorders. *Dermatologie (Heidelberg)*. 2022; 73 (10): 809–819. DOI: 10.1007/s00105-022-05056-8
- Khadadah F., Rupani N., Scott J., Trinkaus M., Teitel J., Sholzberg M. Lymphoma-associated acquired von Willebrand syndrome responsive to splenectomy: A case report. *E. J. Haem*. 2022; 31 (3): 996–999. DOI: 10.1002/jha2.486
- Mondal S., Hollander K. N., Ibekwe S. O., Williams B., Tanaka K. Heyde Syndrome–Pathophysiology and Perioperative Implications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021; 35 (11): 3331–9.
- Hollstelle M. J., Loots C. M., Squizzato A., Renne T., Bouma B. J., de Groot P. G., et al. Decreased active von Willebrand factor level owing to shear stress in aortic stenosis patients. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(5): 953–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.02427.x
- Favaloro E. J., Pasalic A., Cumow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology*. 2016; 48(4): 303–18. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.03.001
- Novembrino C., Anzoletti M. B., Mancuso M. E., Shinohara S., Ipeyandi F. Evaluation of an automated chromogenic assay for Factor VIII clotting activity measurement in patients affected by haemophilia A. *Haemophilia*. 2018; 2019; 25: 521–526. DOI: 10.1111/jhae.13746
- Jenkins V., Bowyer A., Burgess C., Gray E., Kitchen S., Murphy P., Platten S., Riddell A., Chowdhary P., Lester W. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020; 26: 151–155. DOI: 10.1111/jhae.13903
- Макарова П.М., Галстян Г.М. Протокол лечения септического шока. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 томах. Москва, 2018. С. 1191–1201. ID: 32828517
- Makarov P. M., Galstyan G. M. Protocol for the treatment of septic shock. In: *Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system*. In 2 v. Moscow, 2018. 1191–1201. (In Russ.). ID: 32828517
- Pène F., Percheron S., Lemiale V., Viallon V., Claessens Y.-E., Marqué S., Charpentier J., Angus D. C., Cariou A., Chiche J.-D., Mira J.-P. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008; 36 (3): 690–6. DOI: 10.1097/CCM.0B013E318165314B
- Zuber B., Tran T.-C., Aegeerter P., Grimaldi D., Charpentier J., Guidet B., Mira J.-P., Pène F., CUB-Réa Network. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med*. 2012; 40 (1): 55–62. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d74ba
- Avneri O., Martin M., Bura-Riviere A., Barillari, Mazalali L., Mahé L., Marchena P. J., Verhamme P., Monreal M., Ellis M. H. D-dimer levels and risk of recurrence following provoked venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Intern Med*. 2020; 287 (1): 32–41. DOI: 10.1111/joim.12969
- Bjæri E., Johnsen H. S., Hansen J.-B., Braekkan S. K. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. *J Thromb Haemost*. 2017; 15 (5): 917–924. DOI: 10.1111/jth.13648
- Lippi G., Franchini M., Targher G., Favaloro E. G. Help me, Doctor! My D-dimer is raised. *Ann Med*. 2008; 40 (8): 594–605. doi: 10.1080/07853890802161015.
- Gao Y., Li T., Han M., Xiuyong Li, Wu D., Xu Y., Zhu Y., Yan Liu, Wang X., Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92 (7): 791–796. doi: 10.1002/jmv.25770
- Яковлева Е.В., Дмитриева О.С., Зозуля Н.И. Коронавирусная инфекция у больных с наследственными коагулопатиями. В сборнике: Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазологии и гемореологии. Сборник материалов. Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. 2020; С. 131.
- Yakovleva E. V., Dmitrieva O. S., Zozulya N. I. Coronavirus infection in patients with hereditary coagulopathies. In the collection: *The Russian Forum on Thrombosis and Hemostasis together with the 10th (anniversary) Conference on Clinical Hemostatology and Hemoreology*. Collection of materials. National Association for Thrombosis and Hemostasis. 2020; 131. (In Russ.).
- Галстян Г.М. Коагулопатия при Covid-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–7. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Galstyan G. M. Coagulopathy in Covid-19. *Pulmonology*. 2020; 30 (5): 645–657. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Binder B. R., Christ G., Gruber F., Grubic N., Hufnagl P., Krebs M., Mihalj J., Prager G. W. "Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles". *News in Physiological Sciences*. 2002; 17: 56–61. PMID 11909993.
- Vaughan D. E. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3: 1879–83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x
- Mutch N. J., Thomas L., Moore N. R., Lisjak K. M., Booth N. A. TAFI. PAI-1 and α_2 -antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5: 812–7. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02430.x
- Cesaro S., Mauro M., Sattin G., Sartori M. T., Saggiaro G., Paratella A., Tridello G., Bisogno G. PAI-1 and protein C as early markers of veno-occlusive disease in patients treated for Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66 (7): e27695. DOI: 10.1002/pbc.27695
- Argen A., Wiman B., Stiller V., Lindmarker P., Sten-Linder M., Carlsson A., Holmstrom, Odeberg M. J., Schulman S. Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 4: 201–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01709.x
- Kahl B. S., Schwartz B. S., Mosher D. F. Profound imbalance of pro-fibrinolytic and anti-fibrinolytic factors (tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1) and severe bleeding diathesis in a patient with cirrhosis: correction by liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14: 741–4. DOI: 10.1097/00001721-200312000-00008
- ГОСТ Р 53022-3-2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. – М., 2008.
- ГОСТ Р 53022-3-2008. Laboratory and clinical technologies. Requirements for the quality of laboratory tests. Rules for evaluating the clinical effectiveness of laboratory tests. – М., 2008. (In Russ.).
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory*. Approved Guideline. 3rd ed. CLSI document. 2008: 28–33.
- Block B. J., Dolan C. T., Miller G. C., Fitter W. F., Harstell B. D., Crowson A. N., Sheehan W. W., Williams J. D. The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am. J. Clin. Pathol*. 2003; 120: 662–670. DOI: 10.1309/WJ8J-SAG4-WD6G-JGJ9
- Jones G. R. D., Berker A., Tate J., Lim C. F., Robertson K. The case for common reference intervals. *Clin. Biochem. Rev*. 2004; 25: 99–104. PMID: PMC1904413
- Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008; 28(3). Document C28-A3.
- Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Official J. Eur. Commun*. 1998; L331: 1–37.
- Qari M. H. High throughput coagulation analyzers review. *Comb Chem High throughput Screen*. 2005; 8 (4): 353–60. DOI: 10.2174/1386207054020796
- Malati T. Whether western normative laboratory values used for clinical diagnosis are applicable to Indian population? An overview on reference interval. *Indian J Clin Biochem*. 2009; 24(2): 111–22. DOI: 10.1007/s12291-009-0022-1
- Horn P. S., Feng L., Li Y., Pesce A. J. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clinical Chemistry*. 2001; 47: 2137–45. PMID: 11719478
- Bronić A., Margelić S., Coen D., Milčić M., Krešić B., Biljak V. R., Križić J. L. Reporting of activated partial thromboplastin time (aPTT): Could we achieve better comparability of the results? *Biochem. Med*. 2021; 31(2): 020708. DOI: 10.11613/BM.2021.020708
- Martin-Toutain I., Jobic L., Mancic T., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyzer Sysmex® CS-2100i (Siemens). *Ann Biol Clin*. 2011; 69(6): 699–704. DOI: 10.1684/abc.2011.0624
- Martin-Toutain I., Jobic L., Mancic T., Brissard A., Anki A. Evaluation of the automated coagulation analyser Sysmex® CS-5100 (Siemens). *Ann Biol Clin*. 2015; 73(4): 413–9. DOI: 10.1684/abc.2015.1054
- Appel I. M., Grimminck B., Geerts J., Stigter R., Cnossen M. H., Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(11): 2254–63. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x
- Lethagen S., Hillarp A., Ekholm C., Mattson E., Halldén C., Friberg B. Distribution of von Willebrand factor levels in young women with and without bleeding symptoms: influence of ABO blood group and promoter haplotypes. *Thromb Haemost*. 2008; 99 (6): 1013–8. DOI: 10.1160/TH07-06-0419

49. Favaloro E.J., Soltani S., McDonald J., Grezchnik E., Easton L., Favaloro J.W.C. Reassessment of ABO blood group, sex, and age on laboratory parameters used to diagnose von Willebrand disorder: potential influence on the diagnosis vs the potential association with risk of thrombosis. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125 (5): 796. PMID: 16416741
50. James P.D., Connell N.T., Ameer B., Paola J.D., Eikenboom J., Giraud N., Haberichter S., Jacobs-Pratt V., Konkle B., McIntock C., McRae S., Montgomery R.R., O'Donnell J.S., Scappe N., Sidonio R., Flood V.H., Husainat N., Mohamad A.K., Mustafa R.A. ASH/ISTH NHF WFF 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021; 5(1): 280–300 DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003265
51. Kitchen S., Jennings I., Woods T.A., Kitchen D.P., Walker I.D., Preston F.E. Laboratory tests for measurement of von Willebrand factor show poor agreement among different centers: results from the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme for Blood Coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 492–8. DOI: 10.1055/s-2006-947863
52. Chandler W.L., Peerschke E.L., Castellone D.D., Meijer P. Von Willebrand factor assay proficiency testing. *The North American Specialized Coagulation Laboratory Association experience*. *Am J Clin Path*. 2011; 135: 862–9. DOI: 10.1309/AJCPH5JK4ONENPAE
53. Hayes T.E., Brandt J.T., Chandler W.L., Eby C.S., Kottke-Marchant K., Krishnan J., Lefkowitz J.B., Olson J.D., Rund C.R., Van Cott E.M., Cunningham M.T. External peerreview quality assurance testing in von Willebrand disease: the recent experience of the United States College of American Pathologists proficiency testing program. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 499–504. DOI: 10.1055/s-2006-947864
54. Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., Favaloro E.J., Hill F.G., Holmberg L., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x
55. Gadisseur A., Hermans C., Berneman Z., Schroyens W., Deckmyn H., Michiels J.J. Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. *Acta Haematol*. 2009; 121: 71–84. DOI: 10.1159/000214846
56. Flood V.H., Gill J.C., Moravsek P.A., Christopherson P.A., Friedman K.D., Haberichter S.L., et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. *Blood*. 2010; 116: 280–6. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249102
57. Lawrie A.S., Stufano F., Canciani M.T., Mackie I.J., Machin S.J., Peyvandi F.A. comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia*. 2013; 19: 338–42. DOI: 10.1111/hae.12064
58. Гордидзе Л.А., Мамлеева С.Ю., Пименов М.С., Смирнова А.В., Булгаков А.В., Галстян Г.М. Референсные интервалы для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбина по Квику, МНО, тромбинового времени, фибриногена, антитромбина и II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII факторов свертывания, определяемых на автоматическом анализаторе гемостаза Sysmex CS2000i. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 13–17. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-4-13-17
59. Gorgidze L.A., Mamleeva S. Yu., Pimenov M. S., Smirnova A. V., Bulgakov A. V., Galstyan G. M. Reference values of activated partial thromboplastin time, quicks value, INR, thrombin time, fibrinogen, antithrombin and II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII coagulation factors determined with automated Sysmex CS-2000i analyzer. *The Medical Alphabet*. 2023; (4): 13–17. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-4-13-17
60. Peyvandi F., Oldenburg J., Friedman K.D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 248–2617. DOI: 10.1111/jth.13215
61. Potgieter J.J., Damgaard M., Hillarp A. One stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. *Eur J Haematol*. 2015; 94: 38–44. DOI: 10.1111/fej.12500
62. Giardina EG, Chen HJ, Sciacca RR, Rabbani LE. Dynamic Variability of Haemostatic and Fibrinolytic Factors in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6 (179–84). DOI: 10.1210/jc.2004-0598
63. Yildiz S.Y., P. Kuru P., Oner E.T., Agirbasil M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *The Scientific World Journal*. 2014; 11 pages. DOI: 10.1155/2014/858293
64. Mehta R., Shapiro A.D. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *Review Haemophilia*. 2008;14 (6): 1255–60. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01834.x

Статья поступила / Received 10.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 19.02.2026
Принята в печать / Accepted 25.02.2026

Сведения об авторах

Гордидзе Лана Анзоровна, к.б.н., биолог в экспресс-лаборатории отдела реанимации и интенсивной терапии с дневным стационаром и группой гемодиализа. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356
Мамлеева Светлана Юрьевна, врач клинко-лабораторной диагностики, зав. экспресс-лабораторией отдела реанимации и интенсивной терапии с дневным стационаром и группой гемодиализа. E-mail: maml.s-yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735
Камельских Денис Владимирович, врач-трансфузиолог, зав. отделением организации и обеспечения безопасности трансфузиологии. E-mail: kamelskikh.d@blood.ru. ORCID: 0000-0002-1118-6969
Галстян Геннадий Мартинович, д.м.н., зав. отделом реанимации и интенсивной терапии. E-mail: gengalst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Гордидзе Лана Анзоровна. E-mail: lana380@mail.ru

About authors

Gorgidze Lana A., PhD Bio Sci, biologist at express laboratory of Intensive Care Dept with a Day Hospital and a Hemodialysis Group. E-mail: lana380@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5235-2356
Mamleeva Svetlana Yu., clinical laboratory diagnostics specialist, head of Express Laboratory of Intensive Care Dept with a Day Hospital and a Hemodialysis Group. E-mail: maml.s-yur@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1492-1735
Kamelskikh Denis V., transfusion specialist, head of Transfusiology Organization and Safety Dept. E-mail: kamelskikh.d@blood.ru. ORCID: 0000-0002-1118-6969
Galstyan Gennady M., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Resuscitation and Intensive Care. Email: gengalst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8818-8949

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Corresponding author: Gorgidze Lana A. E-mail: lana380@mail.ru

Для цитирования: Гордидзе Л.А., Мамлеева С.Ю., Камельских Д.В., Галстян Г.М. Референсные интервалы для специфических параметров гемостаза, определяемых на автоматическом коагулометре. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 37–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-37-43>

For citation: Gorgidze L.A., Mamleeva S. Yu., Kamel'skikh D. V., Galstyan G.M. Reference values for specific parameters of hemostasis determined with the automated analyzer. *Medical alphabet*. 2026; (7): 37–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-37-43>

DOI: 10.33667/2078-5631-2026-7-43-48

Функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с острыми экзогенными отравлениями в реабилитационном периоде

М. С. Макаров¹, Ю. С. Гольдфарб^{1,2}, А. В. Бадалян^{1,2}, М. М. Поцхверия^{1,2}, Е. Е. Биткова¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Восстановление нормальной функциональной активности тромбоцитов является важным в реабилитационном периоде лечения острых отравлений. Для детального исследования морфофункционального статуса тромбоцитов эффективны методики микроскопии с использованием флуоресцентных красителей.

Цель работы. Оценить функциональные особенности тромбоцитов при острых экзогенных отравлениях в реабилитационном периоде, а также изучить взаимосвязь между морфофункциональными параметрами тромбоцитов и другими параметрами крови при данной патологии.

Материалы и методы. Исследование проводили в реабилитационном периоде у 38 больных с отравлением психофармакологическими средствами (оПФС) и нейротоксикантами (оНТ), у 19 человек помимо базовой терапии применяли виброакустическую терапию (ВАТ).

Определяли общую концентрацию тромбоцитов и лейкоцитов в крови, вязкость и вязкоэластичность крови, коллаген-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов, параллельно оценивали морфофункциональные свойства тромбоцитов с использованием витального окрашивания и флуоресцентной микроскопии.

Результаты. У обследованных пациентов с ОПФС и ОНТ до лечения наблюдались нормальные значения основных морфофункциональных параметров тромбоцитов. В то же время у многих пациентов тромбоциты с гранулами имели выраженную склонность к спонтанной активации или гиперактивации. Наличие спонтанной активации или гиперактивации не коррелировало с уровнем тромбоцитов с гранулами и содержанием поврежденных тромбоцитов. Использование ВАТ позволяло заметно снизить склонность тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации. У пациентов с ОПФС и ОНТ до лечения и после лечения выявлена прямая корреляционная связь между параметрами импедансной агрегометрии (амплитуда, Ом) и морфофункциональными параметрами тромбоцитов. Подобная корреляция сохранялась и после лечения в группах, где использовали ВАТ.

Выводы. У пациентов с ОПФС и ОНТ до лечения наблюдается повышенная склонность тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации, при этом измененные формы тромбоцитов заметно не влияют на развитие этих процессов. Выявлена прямая статистически значимая корреляционная связь между параметрами импедансной агрегометрии и морфофункциональными параметрами тромбоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоциты, адгезия, агрегация, спонтанная активация, гранулы тромбоцитов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional features of platelets in patients with acute exogenous poisoning at rehabilitation period

M. S. Makarov¹, Yu. S. Goldfarb^{1,2}, A. V. Badalyan^{1,2}, M. M. Potskhveriya^{1,2}, E. E. Bitkova¹

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

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

SUMMARY

Background. Restoration of normal platelet functional activity is important in the rehabilitation period of acute poisoning treatment. Microscopy techniques, using fluorescent dyes, are effective for detailed study of morphofunctional status platelet rate.

The aim of work. To study the functional features of platelets in patients with acute exogenous poisoning in the rehabilitation period and to evaluate the relationship between morphofunctional parameters of platelets and other blood parameters in this pathology.

Materials and methods. The study was conducted in 38 patients with psychopharmacological agents poisoning (PsP) and neurotoxicants poisoning (NtP) in the rehabilitation period, 19 patients received vibroacoustic therapy (VAT) in addition to basic therapy. Total concentration of platelets and leukocytes in the blood, blood viscosity and viscoelasticity, collagen-induced platelet aggregation activity were evaluated, using standard laboratory techniques. To determine the morphofunctional parameters of platelets, we used vital staining and fluorescence microscopy.

Results. In examined patients with PsP and NtP before treatment we observed normal values basic morphofunctional parameters of platelets. At the same time, in many patients platelets with granules had a pronounced tendency to spontaneous activation or hyperactivation. The presence of spontaneous platelet activation or hyperactivation did not correlate with level of platelets with granules and content of damaged platelets. The use of VAT significantly reduced the tendency of platelets to spontaneous activation and hyperactivation. In patients with PsP and NtP before and after treatment there was a direct correlation between parameters of impedance aggregometry (amplitude, Ohms) and morphofunctional parameters of platelets. A similar correlation persisted after treatment in the groups where VAT was used.

Conclusions. Patients with PsP and NtP had increased tendency of platelets to spontaneous activation and hyperactivation before treatment, while altered platelet forms do not noticeably affect the development of these processes. Statistically significant correlation was revealed between parameters of impedance aggregometry and morphofunctional parameters of platelets.

KEYWORDS: platelets, adhesion, aggregation, spontaneous activation, platelet granules.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

Реабилитационный период является завершающим этапом лечения пациентов с острыми экзогенными отравлениями, на котором продолжается коррекция параметров гомеостаза [1]. Актуальной задачей является оптимизация и усовершенствование лечебных методик реабилитационного периода с учетом функциональных параметров клеток и тканей пациента, включая циркулирующие тромбоциты. Тромбоциты человека играют значительную роль в системе гемостаза, обладают полифункциональным действием, способным стимулировать как физиологические, так и патофизиологические процессы [2]. При острых экзогенных отравлениях структурно-функциональная организация тромбоцитов может претерпевать значительные изменения, связанные с их повреждением, потерей ими гемостатического потенциала или, напротив, проявлением различных форм спонтанной тромбоцитарной активности [3–5]. Восстановление нормальной функциональной активности тромбоцитов является важным в реабилитационном периоде лечения острых отравлений. По нашим данным, у пациентов

с экзогенными отравлениями в реабилитационном периоде наблюдается нормализация многих морфофункциональных параметров тромбоцитов, однако вместе с тем среди тромбоцитарной популяции присутствуют клетки измененной формы, тромбоциты часто проявляют склонность к спонтанной активации или гиперактивации [6]. Функциональные особенности тромбоцитов могут быть обусловлены многими факторами, в первую очередь теми, которые присутствуют в циркулирующей крови. Широкий спектр лабораторных подходов к исследованию крови и возможность подробной оценки морфофункционального статуса тромбоцитов с помощью витального окрашивания позволяют определить возможные причины изменения функциональной активности тромбоцитов, в том числе при острых отравлениях.

Целью данного исследования была оценка функциональных особенностей тромбоцитов при острых экзогенных отравлениях в реабилитационном периоде, а также изучение взаимосвязи морфофункциональных параметров тромбоцитов и других параметров крови при данной патологии.

Материалы и методы

Исследование проводили у 38 больных в реабилитационном периоде, которые поступили в токсикологическое отделение НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского из отделения реанимации и интенсивной терапии в 2022–2024 гг. У 26 больных отмечено отравление психофармакологическими средствами (оПФС), у 12 – отравление нейротоксикантами (оНТ). Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа – 19 человек (12 с оПФС, 7 с оНТ), у которых помимо базовой терапии применяли виброакустическую терапию (ВАТ); группа сравнения – 19 человек (14 с оПФС, 5 с оНТ), получавших только базовую терапию. Для исследования у всех пациентов забирали образцы венозной крови в стандартные пробирки с консервантом цитратом натрия или гепарином. Исследование проводили до лечения и после лечения (перед выпиской). Коллаген-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов оценивали на приборе «Chrono-log 590» (Chrono-Log, США), в качестве параметра агрегационной активности определяли амплитуду агрегационной кривой, АмпаАгр (Ом). В процессе лабораторного исследования оценивали общую концентрацию тромбоцитов и лейкоцитов в крови (тыс/мкл), вязкость и вязкоэластичность крови в режиме скорости сдвига 62,8, 12,5 и 2,5 с^{-1} на капиллярном вискозиметре BioProfiler (BioProfiler, США). Анализ морфофункциональных параметров тромбоцитов проводили с использованием витальных красителей и флуоресцентной микроскопии [7]. Оценивали общую морфологию и структурную целостность тромбоцитов, определяли долю тромбоцитов с гранулами, Дтр. гр., в % (норма 35–75 %); концентрацию тромбоцитов с гранулами в крови, тыс/мкл (норма 60–190 тыс/мкл); адгезивную активность тромбоцитов (ААТ), в баллах (норма 30–75 баллов); содержание тромбоцитов с поврежденными мембранами (ТПМ), в % (норма 2–3 %); содержание тромбоцитов веретеновидной формы (ТВФ), в % (в норме ТВФ отсутствуют в циркулирующей крови); склонность тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации при контакте со стеклом. При спонтанной активации тромбоциты в течение 1–3 мин контактируют со стеклом и дегранулируют как при температуре 37 °С, так и при 20–22 °С. При гиперактивации быстрая адгезия тромбоцитов *in vitro* сопровождается образованием на стекле мелких уплотненных тромбоцитарных агрегатов.

В процессе статистической обработки данных вычисляли медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (Q_1 ; Q_3), для оценки различий между группами использовали критерий Манна–Уитни, для оценки различий между связанными показателями использовали критерий Вилкоксона. Для оценки корреляционной связи между параметрами вычисляли коэффициент корреляции Спирмена r . Различия считали статистически значимыми при уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У обследованных пациентов с оПФС и оНТ до лечения уровень Дтр.гр. составил 48 (42; 56)%, ААТ – 44 (40; 53) балла, что соответствовало нормальным значениям [7]. Уровень ТПМ составлял 5 (3;6)%, уровень ТВФ – 1 (1;4)%, что лишь незначительно превышало норму. Таким образом, у пациентов с оПФС и оНТ до лечения не наблюдалось резкого повышения числа измененных и патологических форм тромбоцитов в циркулирующей крови. В то же время у 58 % пациентов с оПФС и у 50 % с оНТ тромбоциты с гранулами имели выраженную склонность к спонтанной активации или гиперактивации, которую можно было отчетливо видеть во флуоресцентном микроскопе (рис. 1 А). Наличие спонтанной активации или гиперактивации не коррелировало с уровнем Дтр.гр., ТПМ и ТВФ. Необходимо отметить, что в условиях гиперактивации при образовании мелких агрегатов на стекле тромбоциты с гранулами контактировали с дисковидными тромбоцитами, не содержащими гранул, а также с тромбоцитами веретеновидной формы (рис. 1 Б). При температуре 37 °С наблюдалась очень быстрая дегрануляция тромбоцитов в составе таких агрегатов. Отдельно от тромбоцитарных агрегатов тромбоциты веретеновидной формы на стекле не адгезировали (рис. 2 А). Тромбоциты с поврежденными мембранами не участвовали в образовании агрегатов на стекле, с другой стороны в крови пациентов со склонностью тромбоцитов к спонтанной активации выявлялись тромбоциты со сниженной яркостью без выраженных повреждений мембран, которые также могли быстро адгезировать на стекле (рис. 2 Б). Как правило, такие тромбоциты имели уплощенную «блинообразную» форму и увеличенный диаметр, характерный для поздней стадии адгезии тромбоцитов (большие округлые тромбоциты). При этом у всех пациентов доля таких тромбоцитов не превышала 1,0–1,5 % от всей тромбоцитарной популяции. В большинстве случаев спонтанная активация и гиперактивация тромбоцитов *in vitro* не сопровождалась ускоренным ростом тромбоцитарной ламеллы у адгезирующих тромбоцитов. Образование агрегатов на стекле не сопровождалось контактом тромбоцитов с лейкоцитами, которое наблюдается в условиях выраженной воспалительной реакции или других тяжелых патологий [8, 9].

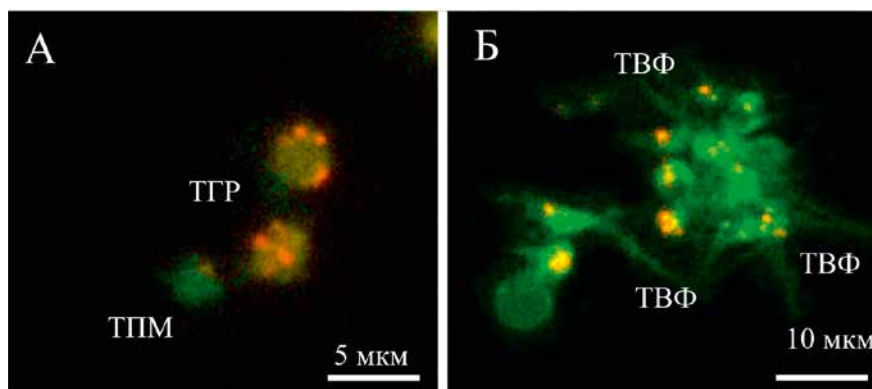


Рисунок 1. Спонтанная активация (А) и гиперактивация (Б) тромбоцитов у пациентов с оПФС до лечения. Витальное окрашивание трипафлавином и акридиновым оранжевым. Условные обозначения: ТГР – тромбоциты с гранулами, ТВФ – тромбоциты веретеновидной формы, ТПМ – тромбоциты с поврежденными мембранами.

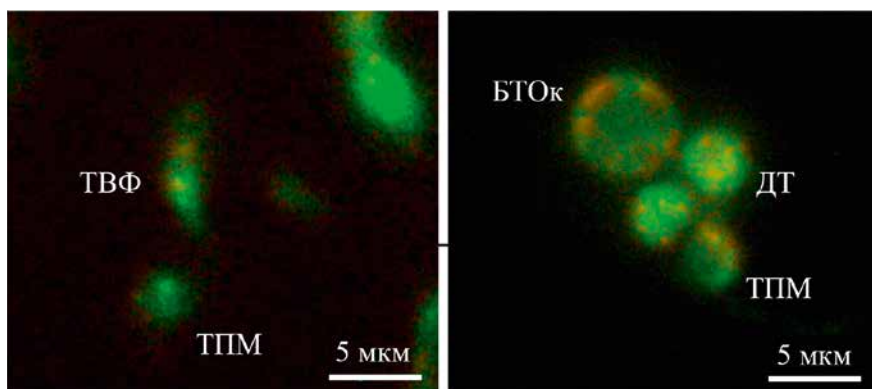


Рисунок 2. Измененные формы тромбоцитов при оПФС до лечения. Витальное окрашивание трипафлавином и акридиновым оранжевым
Условные обозначения: ДТ – тромбоциты нормальной дисковидной формы, ТВФ – тромбоциты веретеновидной формы, ТПМ – тромбоциты с поврежденными мембранами, БТОк – большие тромбоциты округлой формы.

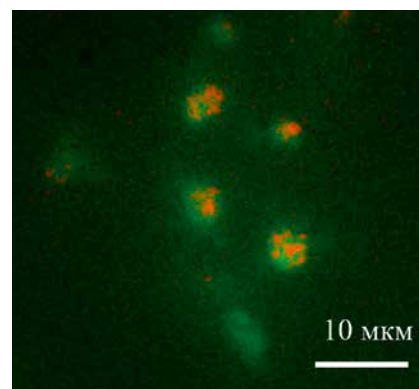


Рисунок 3. Тромбоциты при оПФС после лечения с использованием БАТ. Витальное окрашивание трипафлавином и акридиновым оранжевым. Спонтанная активация или гиперактивация отсутствует

В циркулирующей крови пациентов тромбоцит-лейкоцитарные конгломераты также отсутствовали. После лечения у пациентов с оПФС и оНТ значения Дтр.гр., ААТ и ТВФ не претерпевали статистически значимых изменений, значения ТПМ достоверно снижались в 1,3 раза ($p < 0,05$) в группе, где использовали БАТ, в то время как в группе без БАТ значения ТПМ не менялись. Использование БАТ позволяло заметно снизить склонность тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации: после лечения в группе с БАТ спонтанная активация гиперактивация тромбоцитов отмечалась только у 1 из 12 пациентов с оПФС и у 1 из 7 с оНТ, гиперактивация отсутствовала (рис. 3). В то же время в группе без БАТ среди пациентов с оПФС спонтанная активация тромбоцитов отмечалась у 4 пациентов, гиперактивация – у 2 пациентов из 14, среди пациентов с оНТ – у 2 пациентов и 1 пациента из 5 соответственно. После лечения БАТ веретеновидные тромбоциты и большие округлые тромбоциты не контактировали с биологически полноценными тромбоцитами, образования агрегатов на стекле не наблюдалось (рис. 3). Можно заключить, что применение БАТ сопровождается упорядочиванием процессов восстановления морфофункциональных свойств тромбоцитов, что, в частности, выражалось в заметном снижении склонности тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации после БАТ. В то же время у пациентов без лечения БАТ склонность тромбоцитов к спонтанной активации сохранялась, процесс восстановления морфофункционального статуса тромбоцитов был менее упорядочен.

На сегодняшний день методика агрегометрии считается «золотым стандартом» оценки функциональной активности тромбоцитов *in vitro* [10, 11]. Тем не менее, трактовка данных агрегометрии не позволяет подробно оценить структуру популяции тромбоцитов и наличие клеток с разным морфофункциональным статусом. В связи с этим для детального исследования функциональной активности тромбоцитов необходимо совмещать агрегометрию с другими методами анализа тромбоцитов. Изменение многих параметров крови способно влиять на функциональную активность тромбоцитов. Проведенное исследование показало, что у пациентов с оПФС и оНТ до лечения

и после лечения значения агрегационной активности тромбоцитов не коррелировали с параметрами вязкости и вязкоэластичности крови, а также с общей концентрацией тромбоцитов и лейкоцитов в крови. Также не выявлено взаимосвязи между параметрами вязкости и вязкоэластичности крови и морфофункциональными параметрами тромбоцитов. Напротив, во всех группах выявлена прямая корреляционная связь между параметрами импедансной агрегометрии (амплитуда, Ом) и морфофункциональными параметрами тромбоцитов (Дтр.гр. и ААТ) до лечения. У пациентов с оПФС в основной группе коэффициент корреляции между АмпаАгр и Дтр.гр. составил $r = 0,582$ ($p = 0,045$), между АмпаАгр и ААТ – $r = 0,562$ ($p = 0,040$), в группе сравнения – $r = 0,576$ ($p = 0,044$) и $r = 0,568$ ($p = 0,040$) соответственно. У пациентов с оНТ в основной группе коэффициент корреляции между АмпаАгр и Дтр.гр. составил $r = 0,549$ ($p = 0,045$), между АмпаАгр и ААТ – $r = 0,525$ ($p = 0,042$), а в группе сравнения – $r = 0,516$ ($p = 0,034$) и $r = 0,531$ ($p = 0,029$) соответственно. Все найденные корреляции оказались статистически значимыми.

После лечения у пациентов с оПФС и оНТ в основной группе (использование БАТ) корреляция между АмпаАгр и Дтр.гр. и ААТ сохранялась, однако была несколько менее выраженной: значения коэффициента корреляции между АмпаАгр и Дтр.гр. составили $r = 0,517$ ($p = 0,038$), между АмпаАгр и ААТ – $r = 0,386$ ($p = 0,020$). В группе сравнения (без лечения БАТ) уже не выявлялось статистически значимой корреляции между АмпаАгр и морфофункциональными параметрами тромбоцитов. Необходимо отметить, что у пациентов с БАТ на фоне статистически значимой корреляции между АмпаАгр и Дтр.гр. до и после лечения не удалось выявить корреляционную взаимосвязь между АмпаАгр и концентрацией тромбоцитов с гранулами. У пациентов без БАТ корреляция между АмпаАгр и концентрацией тромбоцитов с гранулами также отсутствовала. В обеих группах пациентов – с оПФС и оНТ – содержание измененных тромбоцитов (ТПМ, ТВФ) не коррелировало с АмпаАгр, также не выявлено взаимосвязи между АмпаАгр и склонностью тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации. Можно

заклЮчить, что изменение морфофункционального статуса тромбоцитов при острых отравлениях обусловлено разными биологическими процессами, которые не всегда связаны с агрегационной активностью тромбоцитов.

Морфофункциональные особенности тромбоцитов могут проявляться в разных формах в зависимости от физиологического состояния человека, типа патологии или проводимой терапии. В частности, использование препаратов-антиагрегантов заметно снижает способность тромбоцитов к агрегации под действием стандартных индукторов, но не исключает их активацию неканоническим путем [11, 12]. В связи с этим представляется весьма актуальным мониторинг склонности тромбоцитов к спонтанной активации или гиперактивации. У обследованных пациентов до и после лечения тромбоцитарные осложнения не выявлялись, тем не менее, повышенная реактивность тромбоцитов создает риск их неконтролируемой активации даже в условиях низкого морфофункционального статуса всей тромбоцитарной популяции. Наше исследование показало, что у пациентов с ОПФС и ОНТ спонтанная активация тромбоцитов наблюдается на фоне нормального уровня биологических полноценных тромбоцитов и низкого содержания измененных тромбоцитов в циркулирующей крови. Это указывает на то, что спонтанная активация и гиперактивация в данном случае обусловлены более тонкими механизмами, которые нельзя выявить только с помощью витального окрашивания. По всей видимости, склонность тромбоцитов к спонтанной активации связана с активацией внутриклеточных сигнальных путей, которые могут быть запущены присутствием повреждающего агента, но и изменением физиологии крови на фоне острых отравлений. Не исключено, что причиной спонтанной активации и гиперактивации тромбоцитов при ОПФС и ОНТ в реабилитационном периоде выступают одни и те же факторы, которые в значительной степени устраняются под действием ВАТ. В настоящее время отсутствуют детальные исследования влияния ВАТ на содержание в крови различных индукторов активации тромбоцитов. С другой стороны, показано, что ВАТ обладает определенным противовоспалительным действием, нормализует газовый состав крови [13, 14]. Эти процессы оказывают позитивное воздействие на морфофункциональный статус тромбоцитов, в частности, благодаря устранению факторов, повреждающих мембраны тромбоцитов и вызывающих изменение мембран-ассоциированных рецепторов. С учетом того, что чувствительность тромбоцитов к индукторам активации заметно варьирует даже у здоровых людей, не исключено, что эффективность воздействия ВАТ на тромбоциты пациентов с острыми отравлениями носит индивидуальный характер, и для нормализации морфофункционального статуса тромбоцитов разным пациентам требуются разные режимы лечения с помощью ВАТ. Изучение подробных механизмов проявления тромбоцитами их функциональной активности при острых отравлениях представляется важным для оптимизации проводимой терапии, в том числе в реабилитационном периоде.

Заключение

У пациентов с ОПФС и ОНТ до лечения наблюдается повышенная склонность тромбоцитов к спонтанной активации и гиперактивации, при этом измененные формы тромбоцитов заметно не влияют на развитие этих процессов. Выявлена прямая статистически значимая корреляционная связь между параметрами импедансной агрегометрии и морфофункциональными параметрами тромбоцитов Dтр.гр. и ААТ до лечения, которая в условиях использования ВАТ сохраняется и после лечения. Значения агрегационной активности тромбоцитов, определяемые с помощью импедансной агрегометрии, не коррелируют с общей концентрацией тромбоцитов в крови и концентрацией тромбоцитов с гранулами.

В связи с этим целесообразно комплексное исследование функциональной активности тромбоцитов с использованием известных аппаратных методик и микроскопии.

Список литературы / References

1. Бадалян А. В., Лужников Е. А., Гольдфарб Ю. С., Годков М. А., Хватов В. Б., Биткова Е. Е., Ельков А. Н., Ильяшенко К. К., Никулина В. П., Матвеев С. Б. Изменения показателей гомеостаза в реабилитационном периоде при острых отравлениях химической этиологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; (3): 43–50.
2. Badalyan A. B., Luzhnikov E. A., Goldfarb Yu. S., Godkov M. A., Khvatov V. B., Bitkova E. E., Elkov A. N., Ilyashenko K. K., Nikulina V. P., Matveev S. B. Homeostasis changes during rehabilitation period after acute chemical poisoning. *Anesteziol Reanimatol*. 2013; (3): 43–50. (In Russ.).
3. Golebiewska E. M., Poole A. W. Secrets of platelet exocytosis – what do we really know about platelet secretion mechanisms? *Br. J. Haematol*. 2014; 165 (2): 204–216. <https://doi.org/10.1111/bjh.12682>.
4. Соколова Н. А. Патогенетическое значение изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в развитии нарушений микроциркуляции у больных с острым отравлением уксусной кислотой. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 106 (7): 64–67.
5. Sokolova N. A. Pathogenetic significance of changes in vascular thrombocyte hemostasis in development of disturbance of microcirculation in patients with acute poisoning with acetic acid. *Sibirsky medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2011; 106 (7): 64–67. (In Russ.).
6. Thyagarajan A., Travers J. B., Sahu R. P. Relevance of the Platelet-activating factor system in chemical warfare agents-induced effects. *Free Radic Biol Med*. 2025; 228: 62–67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12037.
7. Хватов В. Б., Макаров М. С., Боровкова Н. В. Морфологическая оценка адгезивной активности тромбоцитов с помощью витального окрашивания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (7): 58–61.
8. Khvatov V. B., Makarov M. S., Borovkova N. V. The morphologic evaluation of adhesive activity of human thrombocytes using vital dye. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; (7): 58–61. (In Russ.).
9. Макаров М. С., Гольдфарб Ю. С., Бадалян А. В., Симонова А. Ю., Потхверия М. М. Влияние виброакустической терапии на структурную целостность эритроцитов и тромбоцитов у пациентов с острыми экзогенными отравлениями. *Трансплантология*. 2024; 16 (3): 303–312. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-303-312>
10. Makarov M. S., Goldfarb Yu. S., Badalyan A. V., Simonova A. Yu., Potkhveriya M. M. The effect of vibroacoustic therapy on the structural integrity of erythrocytes and platelets in patients with acute exogenous poisoning. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024; 16 (3): 303–312. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-3-303-312>
11. Makarov M. S., Kobzeva E. N., Vysochin I. V., Borovkova N. V., Khvatov V. B. Morphofunctional analysis of human platelets by vital staining. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156(3): 409–412.
12. Fu G., Deng M., Neal M. D., Billiar T. R., Scott M. J. Platelet-Monocyte Aggregates: Understanding Mechanisms and Functions in Sepsis. *Shock*. 2021; 55(2): 156–166. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001619>.
13. Lam F. W., Vijayan K. V., Rumbaut R. E. Platelets and their interactions with other immune cells. *Compr. Physiol*. 2015; 5(3): 1265–1280. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140074>.
14. Шабалина А. А., Ройтман Е. В., Танашян М. М. Сравнение двух методов лабораторной оценки агрегации тромбоцитов и резистентности к антиагрегантной терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019; (3): 64–71.
15. Shabalina A. A., Roitman E. V., Tanashyan M. M. The comparison between two methods of laboratory evaluation for platelet aggregation and for resistance to antiplatelet therapy. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2019; (3): 64–71. (In Russ.).
16. Крохалева Ю. А., Страмовская Н. Н., Кузник Б. И. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63 (1): 15–23. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.01.15-23>.
17. Krokhaleva J. A., Stambovskaya N. N., Kuznik B. I. Platelet aggregation activity in patients with ischemic stroke, carriers of a genetic polymorphism of some toll-like receptors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2019; 63 (1): 15–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.01.15-23>
18. Макаров М. С., Хватов В. Б., Боровкова Н. В. Стабилизации тромбоцитов человека на адгезивном субстрате с помощью тикагрелора. *Молекулярная медицина*. 2015; (6): 57–60.

- Makarov M.S., Khvatov V.B., Borovkova N.V. Stabilization of human platelets on the adhesive substrate with use of ticagrelor. *Molekularnaya medicina*. 2015; (6): 57–60. (In Russ.).
13. Гарус Я.Н., Антошкиева Р.М. Эффективность лечения хронического генерализованного катарального гингивита с применением антисептика октенисепт, виброакустической и антиоксидантной терапии. *Астраханский медицинский журнал*. 2011; 6 (4): 119–121. Garus Y.N., Antoshkueva R.M. The effectiveness of treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis with mild antiseptic octenisept, vibroacoustic and antioxidant therapy. *Astrakhansky meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6 (4): 119–121. (In Russ.).
14. Нуралиева Г.С., Шмидт А.Е., Неклюдова Г.В., Гайнидинова В.В., Царева Н.А., Мерзжоева З.М., Чикина С.Ю., Трущенко Н.В., Берикханов З.М., Суворова О.А., Куркиева Ф.Т., Авдеев И.С., Болотская А.А., Авдеев С.Н. Применение виброакустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией. *Медицинский совет*. 2024; 18 (5): 50–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-036>

кустической терапии в лечении пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией. *Медицинский совет*. 2024; 18 (5): 50–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-036>

Статья поступила / Received 15.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 5 03.2026
Принята в печать / Accepted 10.03.2026

Сведения об авторах

Макаров Максим Сергеевич, д.б.н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: MakarovMS@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-2184-2982

Гольдфарб Юрий Семенович, проф., д.м.н., заведующий отделом внешних научных связей, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств¹, профессор кафедры клинической токсикологии². E-mail: GoldfarbJS@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-0485-2353

Бадалян Амаяк Вагенович, д.м.н., заведующий отделением острых отравлений для психических больных, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств¹, доцент кафедры клинической токсикологии². E-mail: badalyanav@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-4429-2503

Потхверия Михаил Михайлович, д.м.н., заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств¹, профессор кафедры клинической токсикологии². E-mail: PotskhveriyaMM@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-0117-8663

Биткова Елена Евгеньевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹. E-mail: BitkovaEE@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0001-6066-830X

About authors

Makarov Maksim S., Dr Bio Sci (habil.), senior researcher at Scientific Dept of Biotechnologies and Transfusiology¹. E-mail: MakarovMS@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-2184-2982

Goldfarb Yuri S., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of External Scientific Relations, leading researcher at Dept of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders¹, professor at Dept of Clinical Toxicology². E-mail: GoldfarbJS@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0002-0485-2353

Badalyan Amayak V., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Acute Poisonings for psychic patients, leading researcher at Dept of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders¹; associate professor at Dept of Clinical Toxicology². E-mail: badalyanav@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-4429-2503

Potskhveriya Mikhail M., PhD Med Sci, chief of Scientific Dept of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders¹, professor at Dept of Clinical Toxicology². E-mail: PotskhveriyaMM@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-0117-8663

Bitkova Elena E., PhD Med Sci, senior researcher at Scientific Dept of Biotechnologies and Transfusiology¹. E-mail: BitkovaEE@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0001-6066-830X

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

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

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

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

Автор для переписки: Макаров Максим Сергеевич.
E-mail: MakarovMS@sklif.mos.ru

Corresponding author: Makarov Maksim S. E-mail: MakarovMS@sklif.mos.ru

Для цитирования: Макаров М.С., Гольдфарб Ю.С., Бадалян А.В., Потхверия М.М., Биткова Е.Е. Функциональные особенности тромбоцитов у пациентов с острыми экзогенными отравлениями в реабилитационном периоде. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-43-48>

For citation: Makarov M.S., Goldfarb Yu. S., Badalyan A.V., Potskhveriya M.M., Bitkova E.E. Functional features of platelets in patients with acute exogenous poisoning at rehabilitation period. *Medical alphabet*. 2026; (7): 43–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-43-48>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-7-48-55

Посерийный контроль медицинских изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска: международный опыт, обоснование и предложения по внедрению в Российской Федерации

К. Т. Момыналиев, И. В. Иванов

ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать международные подходы к серийному контролю медицинских изделий для диагностики *in vitro* высокого риска и оценить возможности внедрения посерийного контроля в Российской Федерации. В рамках обзорного анализа рассматривается также межсерийная вариабельность как один из факторов, влияющих на достоверность лабораторных исследований.

Материалы и методы. Проведен аналитико-обзорный анализ научных публикаций, международных моделей посерийного контроля в различных регуляторных юрисдикциях, а также данных российского государственного контроля (надзора) по выявлению недоброкачественных серий изделий для диагностики *in vitro* за 2015–2025 годы. Сравнение международных моделей выполнено по критериям независимости экспертизы, организационной реализуемости, пропускной способности и способности предотвращать выпуск серий с отклоняющимися характеристиками.

Результаты. Посерийный контроль изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска является ключевым инструментом обеспечения достоверности лабораторных исследований и снижения вероятности диагностических ошибок. Международные и российские данные показывают, что межсерийная вариабельность является значимым фактором риска, способным снижать чувствительность и специфичность диагностических тестов. Несмотря на наличие механизмов государственной регистрации и пострегистрационного надзора, в Российской Федерации дефекты серий выявляются преимущественно на этапе клинического применения.

Вывод. Внедрение независимой посерийной проверки представляется обоснованным и необходимым механизмом повышения качества диагностических изделий и своевременного предотвращения клинически значимых отклонений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посерийный контроль, межсерийная вариабельность, медицинские изделия для диагностики *in vitro*, регуляторный надзор, аналитические характеристики, качество медицинских изделий, независимая верификация серии, международные регуляторные модели.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы являются сотрудниками ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора. Настоящая работа выполнена в рамках научной деятельности и отражает исключительно позицию авторов. Статья не представляет официальную точку зрения Росздравнадзора или других государственных органов. Авторы не получали целевого финансирования или указаний для подготовки данной публикации.

Lot-by-lot verification of third-risk-class in vitro diagnostic medical devices: international experience, rationale, and implementation proposals for the Russian Federation

K. T. Momynaliev, I. V. Ivanov

All-Russian Research and Testing Institute of Medical Equipment, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To analyze international approaches to lot-by-lot quality control of high-risk in vitro diagnostic medical devices and to assess the feasibility of implementing lot verification in the Russian Federation. The review also considers lot-to-lot variability as a factor affecting the reliability of laboratory testing.

Materials and methods. An analytical review was conducted, including scientific publications, international models of lot-by-lot control applied across various regulatory jurisdictions, and data from Russian state surveillance reports on substandard lots of in vitro diagnostic devices for the period 2015–2025. International models were compared according to independence of expertise, organizational feasibility, throughput capacity, and the ability to prevent the release of lots with deviating performance characteristics.

Results. Lot-by-lot verification of third-risk-class in vitro diagnostic medical devices is a key mechanism for ensuring the reliability of laboratory testing and reducing the likelihood of diagnostic errors. International and Russian data indicate that lot-to-lot variability is a significant risk factor capable of reducing the sensitivity and specificity of diagnostic assays. Despite the existing mechanisms of state registration and post-market surveillance, in the Russian Federation lot-related defects are predominantly detected only during clinical use.

Conclusion. The implementation of independent lot-by-lot verification represents a justified and necessary measure for improving the quality of diagnostic devices and enabling timely prevention of clinically significant deviations.

KEYWORDS: lot-by-lot verification, lot-to-lot variability, in vitro diagnostic medical devices, regulatory oversight, analytical performance, medical device quality, independent lot verification, international regulatory models.

CONFLICT OF INTEREST. The authors are employees of All-Russian Research and Testing Institute of Medical Equipment of Roszdravnadzor. This work was conducted as part of their scientific work and reflects solely the views of the authors. This article does not represent the official views of Roszdravnadzor or any other government agencies. The authors did not receive any funding or instructions for the preparation of this publication.

Введение

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* (МИ ИВД) 3 класса риска играют ключевую роль в выявлении инфекций, обеспечении безопасности донорской крови и диагностике клинических состояний, требующих высокой аналитической точности. В этих условиях стабильность характеристик каждой производственной серии имеет принципиальное значение, поскольку даже незначительные межсерийные отклонения могут приводить к ложным результатам и клинически неблагоприятным последствиям. Международные исследования подтверждают, что межсерийная вариабельность является значимым источником аналитической нестабильности иммунологических тестов [1–3] и способна снижать чувствительность и специфичность отдельных партий МИ ИВД, включая тесты для диагностики вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и малярии [4–7].

В Российской Федерации контроль качества МИ ИВД осуществляется в рамках государственной регистрации, государственного контроля (надзора) и пострегистрационного мониторинга. Однако эти механизмы преимущественно ориентированы на выявление уже проявившихся дефектов. Практика показывает, что сведения о снижении аналитических характеристик отдельных серий поступают в регуляторный орган главным образом после возникновения проблем в клинической практике [5, 6, 8], что приводит к задержкам в принятии мер, необходимости повторного тестирования и отзыву продукции. Отсутствие обязательного независимого посерийного контроля образует структурное регуляторное несоответствие, значительно ограничивающее способность системы выявлять межсерийные отклонения до допуска изделий в обращение.

Международный опыт демонстрирует эффективность систем независимой серийной верификации (lot-/batch-release). В Европейском союзе обязательная оценка серий изделий класса D закреплена в Регламенте (ЕС)

2017/746 [9]. ВОЗ реализует программы лот-тестирования экспресс-тестов на малярию, включающие методические руководства и централизованную независимую верификацию [10, 11]. Эти подходы доказали способность выявлять отклоняющиеся партии до их поступления в обращение, тем самым снижая риск диагностических ошибок.

Рост применения МИ ИВД высокого риска, расширение отечественного производства и увеличение нагрузки на систему пострыночного надзора усиливают необходимость внедрения независимого посерийного контроля в Российской Федерации. Настоящая работа направлена на оценку международных моделей лот-контроля, изучение российской практики выявления дефектных серий [8] и формирование предложений по оптимальной модели независимого посерийного контроля для условий РФ.

Материалы и методы

В работе применен аналитико-обзорный подход, включающий оценку научных публикаций по межсерийной вариабельности иммунологических и молекулярных тестов [1–7], а также анализ официальных данных Росздравнадзора о недоброкачественных сериях и неблагоприятных событиях, зарегистрированных в 2015–2025 гг. [8]. Международная практика серийного контроля изучена на основе регуляторных документов, включая, например, Регламент (ЕС) 2017/746 о медицинских изделиях для диагностики *in vitro* [9], а также методические материалы Всемирной организации здравоохранения, посвященные обеспечению качества и лот-тестированию экспресс-тестов [10, 11] и другие источники.

Сравнение международных моделей посерийного контроля выполнено по критериям независимости экспертизы, пропускной способности, масштабируемости и способности предотвращать межсерийные отклонения. Для визуализации различий использованы радар-диаграммы, построенные на основе семи регуляторных критериев.

Анализ динамики регуляторного реагирования в Российской Федерации проводился путем сопоставления фактического количества информационных писем Росздравнадзора с минимально ожидаемым уровнем активности, рассчитанным методом скользящего максимума. В данной работе под скользящим максимумом понимается статистическая процедура, при которой для каждого года определяется наибольшее значение показателя за несколько предшествующих лет (трехлетнее окно наблюдения). Эта метрика применяется для оценки устойчиво достигнутого уровня чувствительности системы надзора и служит ориентиром для выявления снижения регуляторной активности во времени.

Результаты и обсуждение

Межсерийная вариабельность как фактор риска

Межсерийная вариабельность изделий для диагностики *in vitro* является одним из ключевых факторов, определяющих стабильность аналитических характеристик диагностических тестов. Различия между производственными сериями могут возникать вследствие вариаций в составе биологических реагентов, нестабильности сырья и особенностей технологического процесса, что способно существенно влиять на чувствительность и специфичность как иммунологических, так и молекулярных методов [1–3]. Согласно опубликованным данным, до 70% аналитических характеристик иммунологического теста определяется качеством исходных биологических реагентов (антител, антигенов и др.), а около 30% – параметрами производства [1]. Если качества сырья варьирует от партии к партии (например, моноклональные антитела отличаются по степени активности), это напрямую отражается на аналитической чувствительности и специфичности теста. Дополнительные статистические исследования

подтверждают, что выраженность межсерийной вариабельности может быть недооценена при использовании ограниченных выборок. Kim и соавт. показали, что корректная оценка межсерийных различий требует строгого определения размеров выборки и порогов отклонений, поскольку малые панели образцов могут не выявлять клинически значимые различия между сериями [12].

Лuo и соавт. [1] подчеркивают, что качество исходных реагентов формирует «верхний предел» характеристик теста, тогда как производственный процесс определяет «нижний предел» – минимально гарантируемое качество. При соблюдении технологической дисциплины производитель обеспечивает, чтобы качество каждой серии не опускалось ниже установленного стандарта; однако достижение верхнего предела для всех серий ограничено природной вариабельностью биологических компонентов. Например, партии антител одной моноклональной линии могут различаться по степени агрегации, наличию фрагментов или неспаренных цепей, что приводит к увеличению фонового сигнала, скачкам аналитического отклика и смещению результатов: в сторону завышения для сэндвич-иммуноанализов (рис. 1А) и непрямых иммуноанализов (рис. 1С) и в сторону занижения – для конкурентных иммуноанализов (рис. 1В).

Аналогичные проблемы могут возникать при использовании различных партий антигенов, отличающихся по активности, чистоте или структуре, что приводит к дрейфу калибровки теста. Такие отклонения могут оставаться незамеченными при внутреннем контроле качества, если они не выходят за пределы установленных критериев приемлемости, но в сумме способны приводить к клинически значимому смещению результатов. Межсерийные различия

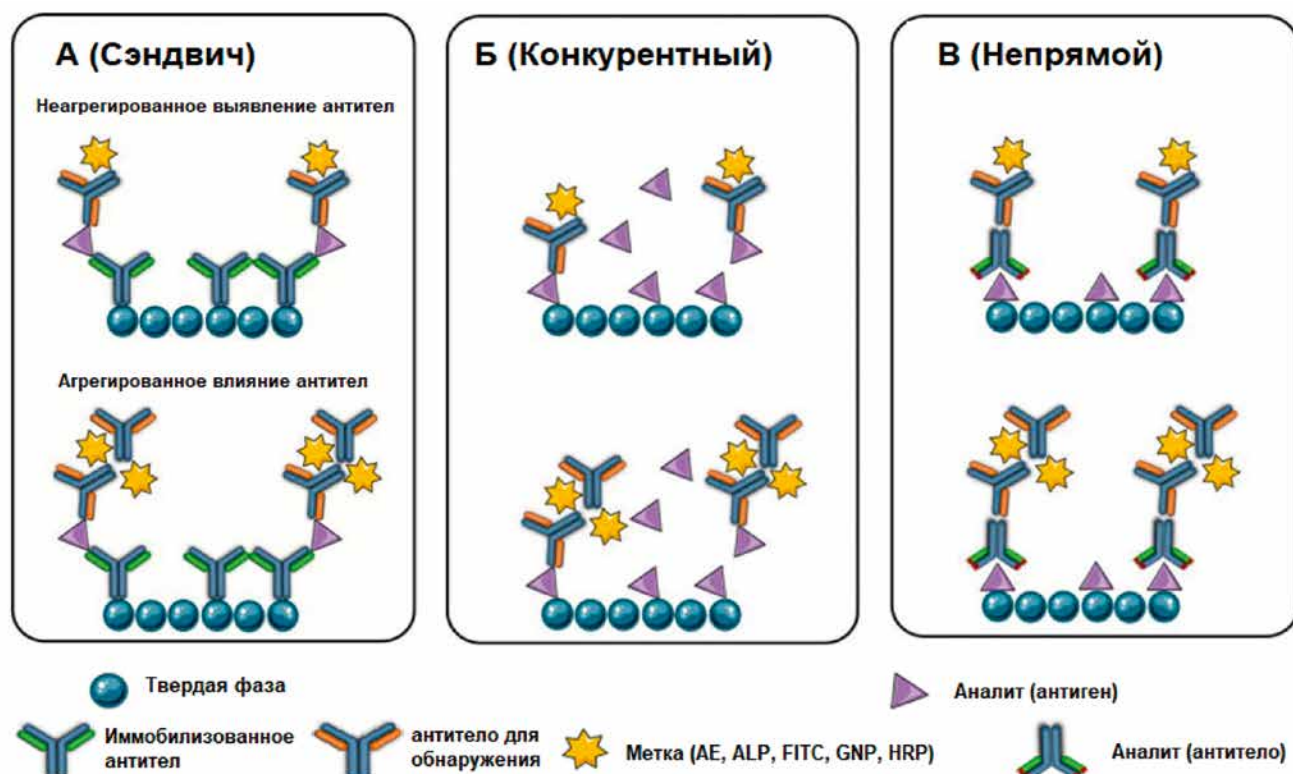


Рисунок 1. Влияние агрегатов антител на результаты сэндвич-иммуноанализа (А), конкурентного иммуноферментного анализа (В) и непрямого иммуноферментного анализа (С). АЕ: эфир акридиния; ALP: щелочная фосфатаза; FITC: флуоресцеин-5-изотиоцианат; GNP: наночастицы золота; HRP: пероксида хрена (адаптировано из Luo и соавт)

в иммуноанализах гормонов и биомаркеров могут достигать 10–15%. Знаковым примером является случай с набором для определения паратгормона (PTH) фирмы Abbott: отдельные производственные серии давали результаты в среднем на 13–45 % выше предыдущих, что не было выявлено внутренним контролем качества и привело впоследствии к отзыву продукта [5]. Этот случай демонстрирует, что межсерийная вариабельность может проявляться значительно, оставаясь незамеченной без независимых серийных сравнений.

Межсерийные различия широко описаны и в отношении экспресс-тестов. В многоцентровом исследовании тестов для диагностики вирусных гепатитов были выявлены статистически значимые межсерийные различия, включая снижение чувствительности отдельных серий к определенным подтипам HCV [4]. В тестах для диагностики малярии вариабельность между сериями приводила к снижению выявляемости образцов с низкой концентрацией и образцов сероконверсии [7]. Аналогичные проблемы документированы и для экспресс-тестов на ВИЧ: отдельные серии ранних тестов (1990-е – начало 2000-х) демонстрировали сниженную чувствительность к определенным вариантам вируса. Например, в Канаде была выявлена проблемная серия теста Fast-Check (2002 г.), которая не обнаружила несколько подтвержденных положительных образцов, тогда как другая серия того же теста работала штатно [6]. Предполагаемыми причинами стали вариабельность сырья или неучтенные технологические факторы.

Практическая значимость межсерийной вариабельности подтверждается многочисленными случаями отзыва изделий для диагностики *in vitro*: выявленные межсерийные отклонения становились причиной ложных результатов и требовали прекращения использования тестов [5, 6]. В российской практике межсерийные дефекты также выявляются преимущественно на этапе клинического применения – на основании жалоб медицинских организаций и данных государственного контроля (надзора) [8].

Особенно критично влияние межсерийной вариабельности для изделий третьего класса риска. Даже минимальное снижение чувствительности способно привести к пропуску инфекций, передающихся через кровь, а снижение специфичности – к росту частоты ложноположительных результатов. В европейском регулировании (IVDR) обязательная проверка серий изделий класса D рассматривается как ключевой элемент обеспечения безопасности пациентов [9]. Аналогичный подход реализован в программах WHO Prequalification (PQDx), которые предусматривают обязательное лот-тестирование серий на стандартизированных панелях образцов различной сложности [10, 11].

Таким образом, межсерийная вариабельность представляет собой подтвержденный и клинически значимый фактор риска, оказывающий прямое влияние на достоверность лабораторной диагностики. Для изделий третьего класса риска независимая серийная верификация является критически

важным инструментом обеспечения стабильности аналитических характеристик и снижения вероятности диагностических ошибок.

Пострегистрационный надзор в Российской Федерации и его ограничения

Система пострывного надзора за медицинскими изделиями, включая изделия для диагностики *in vitro*, в Российской Федерации включает мониторинг безопасности, регистрацию инцидентов и проведение пострегистрационного клинического мониторинга (ПРКМ). Указанные механизмы предназначены для выявления отклонений, возникающих в процессе обращения изделий, однако их функциональная природа определяет преимущественно реактивный характер выявления несоответствий, фиксируемых только на этапе клинического применения.

Согласно данным Росздравнадзора, в 2016–2025 гг. ежегодно регистрировались случаи недоброкачественных серий МИ ИВД, включая изделия третьего класса риска [8]. Выявляемые отклонения включали снижение аналитической чувствительности, нарушение специфичности, нестабильность калибровочных характеристик и иные формы деградации аналитических свойств (рис. 2). Накопленные данные свидетельствуют о том, что межсерийные дефекты возможно идентифицировать преимущественно в условиях реального клинического применения, когда фиксируются атипичные результаты или поступают сообщения от медицинских организаций. Сопоставимые наблюдения описаны и в международных публикациях, где межсерийная вариабельность служила причиной ложных результатов и обуславливала необходимость отзыва изделий для диагностики *in vitro* [5, 6].

Пострегистрационный клинический мониторинг имеет ограниченные возможности для выявления межсерийных отклонений, поскольку охватывает лишь часть производимых серий и не предусматривает обязательной оценки каждой партии. Вследствие этого межсерийные несоответствия выявляются ретроспективно – по факту появления отклонений в клинических результатах либо поступления сигналов от медицинских организаций. Таким образом,

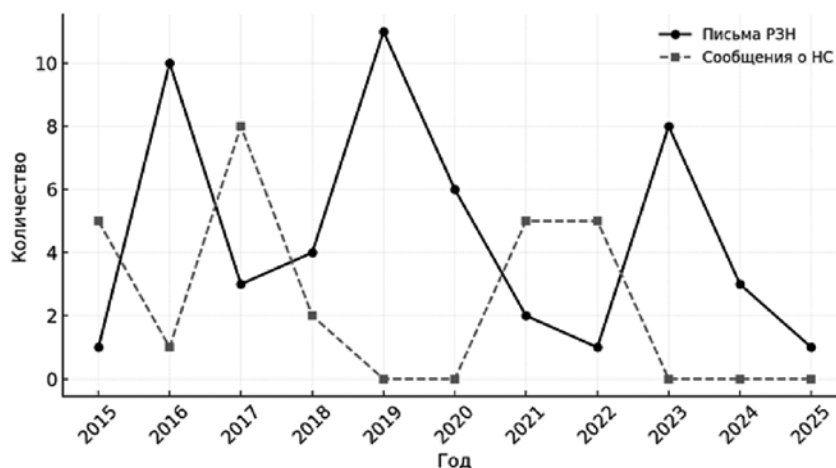


Рисунок 2. Динамика информационных писем Росздравнадзора и сообщений о неблагоприятных событиях по МИ ИВД 3 класса риска (ВИЧ, гепатиты, сифилис). Письма РЗН отобраны по ключевым словам «ВИЧ», «гепатит», «сифилис» (<https://roszdravnadzor.gov.ru/services/unreg/>). Данные о НС по отечественным ИФА-наборам для диагностики ВИЧ приведены по материалам доклада на V Всероссийском конгрессе «ВИЧ-инфекция: трансформация подходов и эффективный баланс» 4–5 декабря 2025 г., Москва

существующая модель мониторинга не обеспечивает достаточной чувствительности к ранним признакам межсерийной вариабельности.

Анализ динамики регуляторной активности Росздравнадзора в 2016–2019 гг. по изделиям для диагностики ВИЧ показывает рост числа информационных писем с 1 до 4 ежегодно, что отражает формирование определенного минимального уровня реагирования в условиях расширения рынка МИ ИВД и увеличения объема сообщений о неблагоприятных событиях. Использование скользящего максимума за три предыдущих года в качестве инструмента оценки минимально ожидаемого уровня регуляторного реагирования демонстрирует, что после достижения пикового значения в 2019 г. нормативно ожидаемый уровень активности должен оставаться не ниже четырех публикаций в год. Однако в 2020–2023 гг. фактические значения снижаются до нуля или единичных сообщений, что составляет лишь 0–25% от минимально ожидаемого уровня. Данное расхождение свидетельствует о снижении чувствительности системы пострыночного надзора и ограничивает возможность своевременного выявления межсерийных отклонений (рис. 3).

Дополнительным подтверждением ограничений системы пострыночного надзора являются случаи выявления значимой межсерийной вариабельности ПЦР-наборов и иммунологических тестов в период пандемии COVID-19, приводившие к диагностическим ошибкам и отзыву продукции [4, 7]. При отсутствии механизма предварительной независимой серийной оценки такие отклонения выявляются исключительно на этапе эксплуатации изделий, что увеличивает риск клинически значимых последствий и усиливает нагрузку на медицинские организации.

В совокупности данные указывают на то, что существующая система пострыночного надзора надлежащим образом выполняет функции регистрации и анализа инцидентов, но не обеспечивает своевременного выявления межсерийных отклонений. Для изделий третьего класса риска, характеризующихся высокой клинической значимостью результатов, отсутствие обязательной независимой серийной проверки формирует существенный пробел в обеспечении качества и обосновывает необходимость внедрения превентивного механизма серийной оценки.

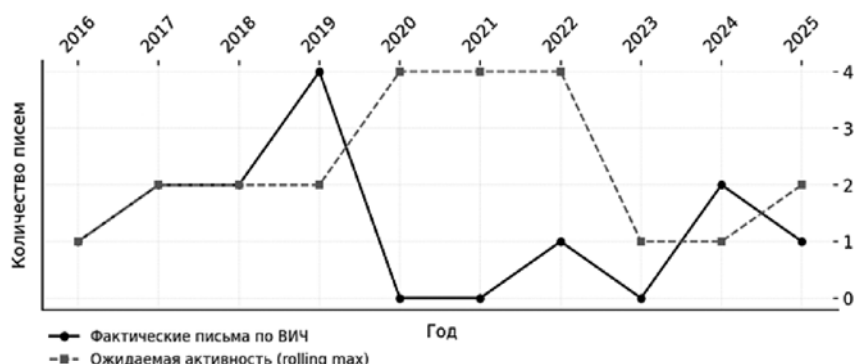


Рисунок 3. Сравнение фактического количества информационных писем РЗН по МИ ИВД для диагностики ВИЧ с минимально ожидаемой активностью, рассчитанной по модели скользящего максимума (rolling max) за предыдущие три года. Модель отражает нормативно минимальный уровень регуляторной реакции, сложившийся в 2016–2019 гг. Резкое снижение фактических значений в 2020–2023 гг. указывает на снижение эффективности пострегистрационного мониторинга и подтверждает необходимость внедрения независимого посерийного контроля

Международные модели посерийного контроля

Модель внутреннего контроля производителя под надзором регулятора

В этой модели обеспечение стабильности характеристик серий возлагается на производителя, применяющего собственные системы менеджмента качества, а регулятор выполняет аудит документации, инспекции производства и реагирует через механизмы пострыночного надзора. Такой подход реализуется в США: FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration) – не требует обязательной серийной проверки для диагностических изделий, уделяя основное внимание премаркетной экспертизе, валидации и контролю производственных процессов [13–15]. Аналогичные подходы применяются в Канаде (Health Canada) и Японии (PMDA – Агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). Преимуществами модели являются высокая оперативность и отсутствие задержек при вводе изделия в обращение; ограничением – отсутствие независимого механизма выявления межсерийных отклонений до клинического применения.

Распределенная государственная модель

В распределенных системах функции серийного контроля выполняют несколько государственных лабораторий, работающих по единым регуляторным документам и координируемых центральным органом. Китай относится к данному типу: обязательные серийные испытания осуществляются в различных подразделениях NIFDC – Национального института контроля пищевых продуктов и лекарственных средств (National Institutes for Food and Drug Control), входящего в структуру NMPA – Государственного управления по медицинским изделиям и лекарственным средствам (National Medical Products Administration) [16]. Такая структура увеличивает пропускную способность и снижает логистическую нагрузку, однако требует строгой межлабораторной гармонизации для обеспечения сопоставимости результатов.

Модель независимых аккредитованных лабораторий

В этой модели серийные испытания выполняются независимыми лабораториями, аккредитованными по государственным или международным стандартам. В Бразилии национальная программа lot-to-lot контроля предусматривает обязательное тестирование каждой серии экспресс-тестов на ВИЧ с применением сероконверсионных панелей, панелей низкой вирусной нагрузки и контрольных образцов [17]. В программах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по контролю качества экспресс-тестов для диагностики малярии лот-тестирование проводится независимой лабораторией RITM – Филиппинским институтом тропической медицины (Research Institute for Tropical Medicine) [11]. К данной модели относится и Индия: независимую серийную верификацию тестов на ВИЧ, HBV и HCV проводит NIB – Национальный институт биопрепаратов

(National Institute of Biologicals), работающий в системе CDSCO – Центральной организации по контролю стандартов лекарственных средств (Central Drugs Standard Control Organization). Модель отличается высокой независимостью, масштабируемостью и устойчивостью при увеличении объема производства. Ограничениями являются необходимость развитой инфраструктуры аккредитации и стандартизации.

Централизованная модель

Централизованная модель предполагает проведение обязательной независимой проверки каждой производственной серии в специально назначенных национальных или наднациональных лабораториях. Наиболее формализованный пример – Европейский союз: в соответствии с Регламентом (ЕС) 2017/746 (IVDR) изделия класса D подлежат серийной верификации в EU Reference Laboratories – Европейских референс-лабораториях, которые выполняют независимое подтверждение аналитической чувствительности, специфичности, устойчивости к интерференции и стабильности характеристик серии [9]. Модель обеспечивает высокую независимость экспертизы и унификацию методик, однако характеризуется ограниченной пропускной способностью, что может приводить к задержкам при большом числе производственных серий.

Для визуализации различий между четырьмя моделями посерийного контроля была построена радар-диаграмма (рис. 4), позволяющая сравнить их регуляторные характеристики по ряду критериев. Централизованная модель демонстрирует максимальный уровень независимости экспертизы и высокую способность к выявлению межсерийных отклонений, однако ее пропускная способность остается ограниченной, что повышает риск задержек при увеличении объема серий. Государственная распределенная модель формирует более сбалансированный профиль: она обеспечивает удовлетворительную масштабируемость и производительность, но уступает централизованной системе по уровню независимости и единообразию методик, требуя строгой межлабораторной гармонизации.

Модель независимых аккредитованных лабораторий характеризуется наиболее сбалансированным сочетанием показателей: высокой независимостью экспертизы, значительной пропускной способностью, хорошей масштабируемостью и низким риском задержек. Такие свойства делают ее структурно устойчивой и пригодной для контроля изделий высокого риска, включая изделия третьего класса риска. В отличие от нее, модель внутреннего контроля производителя, хотя и обеспечивает высокую оперативность и технологическую гибкость, обладает ограниченной способностью

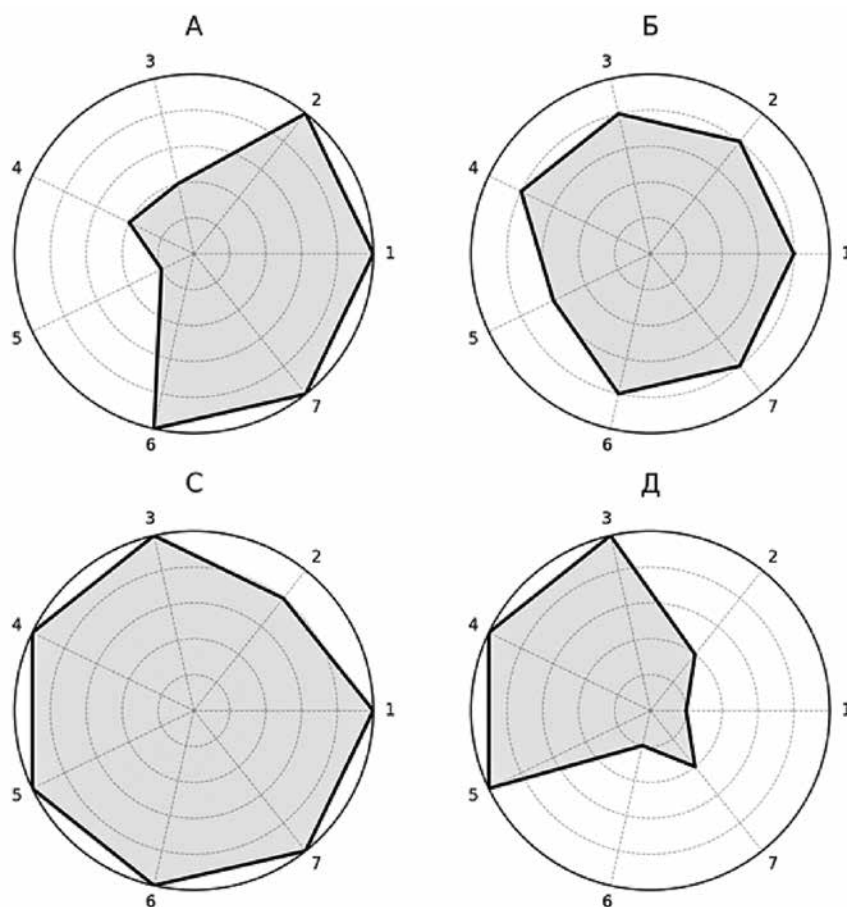


Рисунок 4. Радар-диаграммы сравнительной оценки регуляторной зрелости четырех моделей посерийного контроля изделий для диагностики *in vitro*. Модели: А – централизованная; Б – распределенная государственная; В – модель независимых аккредитованных лабораторий; Г – модель контроля производителя. Оси диаграммы соответствуют семи критериям регуляторной эффективности: 1 – регуляторная независимость; 2 – прозрачность и унификация методик; 3 – пропускная способность системы; 4 – масштабируемость инфраструктуры; 5 – вероятность задержек (обратная шкала); 6 – способность выявлять межсерийные отклонения до выпуска; 7 – гармонизация с международными нормами

предотвращать межсерийные отклонения из-за минимального уровня независимой проверки и отсутствия обязательной серийной верификации до ввода изделий в обращение.

Таким образом, результаты графического анализа демонстрируют выраженные различия в регуляторных свойствах четырех моделей и подтверждают, что системы, включающие независимую лабораторную экспертизу серий, обладают более высокой устойчивостью к межсерийным отклонениям и обеспечивают предсказуемость качества в условиях масштабного производства

Обоснования внедрения посерийного контроля МИ ИВД 3 класса риска в Российской Федерации

Медицинские основания

Медицинские изделия для диагностики *in vitro* третьего класса риска применяются при обследовании пациентов с заболеваниями, требующими высокой диагностической точности (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, сифилис и др.). Межсерийные отклонения аналитических характеристик способны приводить к клинически значимым ошибкам. Международные исследования демонстрируют, что межсерийные различия способны снижать чувствительность тестов, особенно в диапазоне низких концентраций аналита или в ранние фазы сероконверсии; в ряде случаев вариабельность достигала

7–18% для экспресс-тестов на ВИЧ [6]. Сопоставимые наблюдения приведены Европейским институтом имени Пауля Эрлиха (Paul-Ehrlich-Institut), который сообщал о выявлении межсерийных отклонений в референтных партиях диагностических реагентов, приводивших к искажению чувствительности и необходимости корректирующих действий со стороны производителей [18]. Такие изменения оказывают влияние на интерпретацию динамики маркеров и повышают вероятность ложных результатов. Дополнительные наблюдения, изложенные в международных публикациях, подтверждают медицинскую значимость межсерийных отклонений. Так, в Индии сообщалось о снижении чувствительности отдельных серий экспресс-тестов на ВИЧ, что привело к их изъятию из обращения и вызвало опасения относительно риска недиагностированных случаев инфекции при массовом скрининге [19]. Этот эпизод подчеркивает, что межсерийная вариабельность может иметь непосредственные клинические последствия и требует выявления до начала широкого применения теста. Следовательно, медицинский риск определяется не только заявленными характеристиками изделия, но и стабильностью качества каждой конкретной серии.

Эпидемиологические основания

Высокий объем применения изделий третьего класса риска определяет их значимость для эпидемиологического надзора. По оценкам в Российской Федерации ежегодно выполняется порядка 40–55 млн исследований на ВИЧ¹. Агрегированные данные по объему тестирования на вирусные гепатиты, сифилис и донорские инфекции отсутствуют, однако очевидно, что одна производственная серия, содержащая от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч тестов, способна существенно повлиять на статистику выявляемости. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения подчеркивается, что дефектные серии диагностических тестов могут снижать выявляемость инфекций и приводить к искажению эпидемиологических показателей. В условиях отсутствия обязательной серийной верификации в Российской Федерации межсерийные отклонения выявляются только в процессе клинического применения, что снижает оперативность регуляторных решений.

Экономические основания

Прямая стоимость лабораторной проверки одной производственной серии в российских условиях оценивается в пределах 100–200 тыс. руб. Эта величина предсказуема и сопоставима мала по сравнению с затратами, возникающими при выявлении дефектной серии в обращении. Последние включают изъятие и утилизацию продукции, повторное тестирование пациентов, корректировку диагностических маршрутов, дополнительное эпидемиологическое обследование и организацию профилактических мероприятий. Международные аналитические обзоры показывают, что дефекты серий диагностических изделий являются частой причиной отзывов [20–22]. По оценкам отраслевых отчетов, совокупные ежегодные затраты мировой индустрии медицинских изделий, связанные с отзывами, достигают до 5 млрд долларов США, а стоимость отдельных крупных отзывов может превышать сотни миллионов долларов². Эти данные подтверждают экономическую целесообразность внедрения превентивного серийного контроля.

Регуляторные основания

Российская система регулирования изделий для диагностики *in vitro* предусматривает государственную регистрацию, оценку безопасности, государственный контроль и пострегистрационный клинический мониторинг, однако не включает обязательную независимую проверку каждой производственной серии. В ряде государств серийная верификация является устоявшейся практикой контроля качества изделий высокого риска: в Европейском союзе изделия класса D направляются на проверку в референс-лаборатории ЕС; в Китае обязательные серийные испытания выполняются в подразделениях национального института контроля; в Индии каждая серия тестов на ВИЧ, HBV и HCV проходит обязательную независимую верификацию; в программах ВОЗ предусмотрено регулярное лот-тестирование экспресс-тестов [23, 24]. Эти примеры демонстрируют, что предварительная оценка серий рассматривается как ключевой элемент обеспечения стабильности аналитических характеристик изделий.

Медицинские, эпидемиологические, экономические и регуляторные факторы в совокупности обосновывают необходимость внедрения в Российской Федерации обязательного независимого посерийного контроля изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска. Такой подход позволит повысить надежность лабораторной диагностики, усилить профилактическую направленность регулирования и снизить вероятность клинически значимых ошибок.

Предложения для внедрения посерийного контроля

Разработка эффективной системы посерийного контроля изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска должна опираться на международный опыт, отражающий особенности различных регуляторных подходов. Анализ зарубежных практик позволяет выделить четыре устойчивые модели серийного контроля, каждая из которых представляет собой сформировавшуюся регуляторную архитектуру со своими преимуществами, ограничениями и областями применения (рис. 4).

Сравнительный анализ показывает, что условия Российской Федерации в наибольшей степени соответствуют принципам, реализуемым в модели независимых аккредитованных лабораторий. Данный подход сочетает независимость экспертизы, гибкость распределенной сети исполнителей и устойчивость к увеличению объемов контролируемых серий. Он также снижает риски, характерные для централизованных систем с ограниченной пропускной способностью, и исключает перенос ответственности за стабильность серий исключительно на производителей, как в модели внутреннего контроля.

Наиболее рациональным организационным решением для Российской Федерации является создание гибридной системы, в которой методическое руководство и обеспечение единообразия подходов сосредоточены в федеральном научно-методическом центре, а непосредственные испытания выполняются сетью аккредитованных лабораторий, подтвердивших компетентность по установленным требованиям. Такая архитектура согласуется с международными практиками, демонстрирующими эффективность сочетания центрального

¹ <https://www.rbc.ru/society/01/12/2025/692d52389a79471be7b6496d>

² <https://www.spartasystems.com/resources/the-rising-cost-of-product-recalls-why-prevention-matters>

методического управления и децентрализованного проведения испытаний [11, 17]. Важным элементом модели является единый цифровой контур, обеспечивающий прослеживаемость производственных серий, стандартизацию отчетности и доступность данных для регулятора, производителей и лабораторий.

Переход к новой системе целесообразно осуществлять поэтапно. В рамках пилотного проекта может быть проведена серийная оценка наиболее значимых изделий, включая тесты для выявления ВИЧ, HBsAg, анти-HCV. Это позволит определить фактическую нагрузку на систему, уточнить требования к объему панелей образцов и оценить продолжительность проведения испытаний. На основании результатов пилота модель может быть распространена на остальные изделия третьего класса риска, а при необходимости – на отдельные изделия класса 2б.

Экономическая оценка показывает, что затраты на организацию посерийного контроля являются умеренными и предсказуемыми, тогда как последствия использования дефектных серий приводят к существенно более высоким прямым и косвенным расходам. Международный опыт демонстрирует, что предотвращение одной серьезной ошибки, связанной с неустойчивостью характеристик серии, обеспечивает экономический эффект, превышающий стоимость функционирования системы серийного контроля в долгосрочной перспективе [21–24].

Совокупность международных данных, результаты сравнительного анализа и оценка текущей российской практики указывают, что внедрение гибридной системы на основе сети независимых аккредитованных лабораторий является обоснованным направлением развития механизма обеспечения стабильности характеристик изделий для диагностики *in vitro*. Реализация такой модели позволит повысить надежность диагностических процессов, создать дополнительный защитный барьер на пути продукции с отклоняющимися характеристиками и укрепить доверие к результатам лабораторных исследований.

Заключение

Посерийный контроль изделий для диагностики *in vitro* 3 класса риска является ключевым инструментом обеспечения достоверности лабораторных исследований и снижения вероятности диагностических ошибок. Международные и российские данные показывают, что межсерийная вариабельность представляет собой устойчивый фактор риска, способный снижать чувствительность и специфичность диагностических тестов [1–4, 7]. Несмотря на наличие механизмов государственной регистрации, надзора и пострегистрационного мониторинга, в Российской Федерации дефекты серий выявляются преимущественно уже на этапе клинического

применения, что ограничивает возможность своевременного предотвращения неблагоприятных последствий [5,6,8].

Для России внедрение обязательного независимого посерийного контроля МИ ИВД 3 класса риска является логичным и необходимым элементом развития системы обеспечения качества. Внедрение посерийного контроля позволит повысить предсказуемость качества МИ ИВД, укрепить безопасность пациентов и гармонизировать национальную систему регулирования с международными стандартами. Формирование такой системы является стратегически значимым шагом в укреплении доверия к лабораторной диагностике и повышении качества медицинской помощи в Российской Федерации.

Список литературы / References

1. Luo Y, Pehrsson M, Langholm L, Karsdal M, Bay-Jensen A-C, Sun S. Lot-to-Lot Variance in Immunoassays – Causes, Consequences, and Solutions. *Diagnostics*. 2023;13(11):1835. DOI: 10.3390/diagnostics13111835
2. Thompson S, Cheshier D. Lot-to-lot variation. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(2):51–60. PMID: PMC6223607
3. Kim HS, Kang HJ, Whang DH, et al. Analysis of reagent lot-to-lot comparability tests in five immunoassay items. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42(2):165–173.
4. Vetter BN, Ivanova Reipold E, Ongarelli S, et al. Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for hepatitis C virus with or without HIV coinfection: A multicentre laboratory evaluation study. *J Infect Dis*. 2022;226(3):420–430. DOI: 10.1093/infdis/jiaa389
5. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Guidi GC. In vitro diagnostic company recalls and medical laboratory practices: an Italian case. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):273–278. DOI: 10.11613/BM.2015.028
6. Rekart ML, Krajden M, Cook D, et al. Problems with the fast-check HIV rapid test kits. *CMAJ*. 2002;167(2):119. PMID: PMC117074
7. Srivastava B, Sharma S, Ahmed N, et al. Quality assurance of malaria rapid diagnostic tests: An aid in malaria elimination. *Indian J Med Res*. 2023;157(1):23–29. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr_2262_21
8. Росздравнадзор. Ежегодные отчеты о выявлении недоброкачественных медицинских изделий (2016–2025). <https://roszdravnadzor.gov.ru/>
9. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices (IVDR). <https://eur-lex.europa.eu/>
10. WHO. Methods manual for laboratory quality control testing of malaria RDTs. Version 10. Geneva: World Health Organization; 2023.
11. WHO. WHO lot testing programme for malaria rapid diagnostic tests (RDTs), 2007–2022. Geneva: World Health Organization; 2023. (WHO/JCN/GMP/2023.04).
12. Kim S, et al. Sample size and rejection limits for detecting reagent lot-to-lot variability evaluations. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(10):e377–e380. DOI: 10.1515/cclm-2020-0454
13. FDA. General Biological Products Standards (21 CFR 610). <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-610>
14. FDA. Quality System Regulation (21 CFR 820). <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-H/part-820>
15. FDA. Biologics Lot Release. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-post-market-activities/lot-release>
16. NMPA China. Provisions for Lot Release of In Vitro Diagnostics. 2022. https://english.nmpa.gov.cn/2022-06/30/c_785631.htm
17. ANVISA. National Lot-to-Lot Verification Programme for HIV Rapid Tests. Brazil Ministry of Health; 2020. <https://www.gov.br/aida/>
18. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Safety notice on IVD lot deviations. 2015. <https://www.pei.de/>
19. Reuters. India fears faulty HIV test kits spread disease. 2014. <https://www.reuters.com/>
20. Health Sciences Authority Singapore. Recall of SD Bioline HIV Ag/Ab Combo Assay. 2019. <https://www.hsa.gov.sg/>
21. Danish Medicines Agency. Recall of Vitros HIV Combo Reagent Pack. 2022. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>
22. Verified Market Reports. In Vitro Diagnostics Market Size and Forecast. 2024. <https://www.verifiedmarketreports.com/>
23. WHO. Lot verification of in vitro diagnostics: technical guidance. Geneva: World Health Organization; 2019.
24. WHO. Prequalification of in vitro diagnostics: implementation guidance. Geneva: World Health Organization; 2020.

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования – Иванов И. В.; сбор, обработка материала, написание текста – Момыналиев К. Т.; редактирование – Иванов И. В.

Authors contributions. Concept and design of the study – Ivanov I. V.; collection, processing of materials, writing of the text – Momynaliev K. T.; editing – Ivanov I. V.

Статья поступила / Received 15.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 26.02.2026

Принята в печать / Accepted 05.03.2026

Сведения об авторах

Момыналиев Куват Темиргалиевич, д.б.н., доцент, руководитель научно-практического центра испытаний медицинских изделий.
E-mail: kmomynaliev@vniimt.ru. ORCID: 0000-0003-4656-1025
Иванов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, генеральный директор.
E-mail: ivanov@vniimt.ru. ORCID: 0000-0003-0971-853X

ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора, Москва, Россия

Автор для переписки: Момыналиев Куват Темиргалиевич.
E-mail: kmomynaliev@vniimt.ru

About author

Momynaliev Kuvat T., Dr Bio Sci (habil.), associate professor, head of Scientific and Practical Center for Medical Device Testing. E-mail: kmomynaliev@vniimt.ru. ORCID: 0000-0003-4656-1025
Ivanov Igor V., Dr Med Sci (habil.), professor, general director.
E-mail: ivanov@vniimt.ru. ORCID: 0000-0003-0971-853X

All-Russian Research and Testing Institute of Medical Equipment, Moscow, Russia

Corresponding author: Momynaliev Kuvat T. E-mail: kmomynaliev@vniimt.ru

Для цитирования: Момыналиев К.Т., Иванов И.В. Посерийный контроль медицинских изделий для диагностики *in vitro* третьего класса риска: международный опыт, обоснование и предложения по внедрению в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-48-55>

For citation: Momynaliev K. T., Ivanov I. V. Lot-by-lot verification of third-risk-class *in vitro* diagnostic medical devices: international experience, rationale, and implementation proposals for the Russian Federation. *Medical alphabet*. 2026; (7): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-48-55>



Заболеваемость и охват освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе

М. В. Питерский, О. Я. Яранцева, А. В. Семёнов

ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»,
Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Распространение ВИЧ-инфекции остается одной из ключевых проблем, с которыми сталкивается современное общество. Эта угроза вызывает рост смертности, сокращение численности населения в трудоспособном возрасте и негативно влияет на динамику экономического развития государства.

Цель исследования. Проанализировать показатели заболеваемости и охвата освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе (УФО) для обоснования дальнейших мер противодействия распространению инфекции.

Материалы и методы. Выполнен анализ сведений, представленных в 19 информационных бюллетенях ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Информация об охвате АРТ взята из отчетов Главных государственных санитарных врачей регионов Уральского федерального округа и статистических материалов ЦНИИОЗ. Данные по численности населения получены на сайте ЕМИСС (www.fedstat.ru). Методология анализа собранных данных включала ретроспективный эпидемиологический анализ.

Результаты. В 2023 году УФО по показателю заболеваемости ВИЧ-инфекцией занял первое место среди всех федеральных округов России и составил 73,56 случаев на 100000 населения, что на 38,47% превышает средний уровень по стране. В течение всего периода наблюдений динамика заболеваемости в УФО характеризовалась двумя локальными пиками: в 2001 году с уровнем 162,94 на 100000 и в 2015 году с показателем 141,86 на 100000. В УФО с 2014 года наблюдался ежегодный рост охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию со среднегодовым темпом прироста 4,35%, но только в 2023 году был впервые достигнут целевой показатель, установленный Государственной стратегией (32%). С 2014 года в Уральском федеральном округе также растет показатель охвата антиретровирусной терапией пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении, со среднегодовой темпом прироста 10,79%, в 2023 г. показатель составил 86,7%.

Выводы. В течение девяти лет с 2015 года наблюдалась тенденция к уменьшению уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в УФО, который снизился с 141,8 на 100000 до 73,56 на 100000 со среднегодовым темпом 6,1%. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекции в УФО имеет волновой характер с четко обозначенными локальными максимумами. Уровень заболеваемости в регионах УФО существенно различается. Охват населения скринингом на ВИЧ-инфекцию и охват антиретровирусной терапией пациентов на диспансерном наблюдении стабильно растут с 2014 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция, СПИД, заболеваемость, распространенность, показатель заболеваемости, эпидемиологический анализ; эпидемиология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование исследования осуществлялось за счет субсидии на выполнение НИР (рег. номер в ЕГИСУ НИОКТР 121041500042–8) п. 1.2.1 отраслевой программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

Incidence and screening for HIV infection in the Ural Federal District

M. V. Piterskiy, O. Y. Yaranceva, A. V. Semenov

Federal Research Institute of Viral Infections "Virom" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Justification. The spread of HIV infection is one of the most acute problems of our time, as a result of which mortality is increasing, the number of able-bodied people is decreasing, and the pace of economic growth of the state is slowing down.

The purpose of the study. To analyze the indicators of morbidity and coverage of HIV testing in the Ural Federal District to justify further measures to counter the spread of infection.

Materials and methods. Data from 19 newsletters of the Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Epidemiology" of Rosпотребнадзора were analyzed. The data for 2023 were obtained from the State Reports of the Chief State Sanitary Doctors of the UFD regions and statistical materials of the Central Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences. The data on the coverage of the population by screening for HIV infection, posted on the EMISS website, were studied (www.fedstat.ru). The methodology for analyzing the collected data included a retrospective epidemiological analysis.

Results. In 2023, the incidence of HIV infection in the Ufa region turned out to be the highest in the Russian Federation and amounted to 73,56 cases per 100,000, the incidence of HIV in the Ural Federal District was higher than the national average (45,26 $\times 10^{-5}$) by 38,47%. During the entire observation period, two local peaks were formed in the dynamics of HIV infection in the UFD region – in 2001 (162,94 $\times 10^{-5}$) and in 2015 (141,86 $\times 10^{-5}$). In the Russian Federation and the UFD region, since 2014, there has been an annual increase in the coverage of medical examinations for HIV infection, with a one-time decrease in 2020 (an average annual growth rate of 4,35%). In 2023, the target for the coverage of antiretroviral therapy set by the State Strategy was reached in the Ural Federal District (32%). The target rate for antiretroviral therapy coverage set by the State Strategy in 2023 is 84%. Since 2014, the Ural Federal District has seen an increase in the coverage of antiretroviral therapy (an average annual growth rate of 10,79%, Mann-Kendall test $S=60$, $p<0,001$), in 2023 the figure was 86,7%.

Conclusion. In the UFD region, over the past 9 years (from 2015 to 2023), there has been a decrease in the incidence of HIV infection from 141,8 $\times 10^{-5}$ to 73,56 $\times 10^{-5}$, with an average annual rate of decrease of 6,1%. In 2023, the targets of the State Strategy were achieved in UFD region, such as coverage of the population with HIV screening and coverage of antiretroviral therapy.

KEYWORDS: HIV infection, AIDS, incidence, prevalence, incidence index, retrospective analysis of incidence, epidemic process, epidemic cycle.

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

Financing. The research was funded by a grant for research and development (registration number in EGISU R&D 121041500042–8), paragraph 1.2.1 of the Rosпотребнадзор industry program for 2021–2025. "Scientific support for epidemiological surveillance and sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Creation of new technologies, tools and methods for the control and prevention of infectious and parasitic diseases".

Введение

В настоящее время глобальная система борьбы со СПИДом демонстрирует лучшие показатели за последние десять лет. Программа ООН по ВИЧ/СПИДУ (ЮНЭЙДС) разработала амбициозные задачи, известные как «95–95–95», которые планировалось достичь к 2025 году. Суть этой стратегии заключалась в том, что к 2025 году 95 % людей, живущих с ВИЧ, должны быть осведомлены о своем диагнозе; из них 95 % должны получать антиретровирусную терапию, а у 95 % пациентов на лечении должна быть подавлена вирусная нагрузка [1, 2]. Ожидается, что выполнение этой программы значительно сократит распространение ВИЧ-инфекции. [3].

Риск заражения ВИЧ-инфекцией определяется множеством факторов, включая биологические, социальные и эпидемиологические аспекты. Пандемия ВИЧ-инфекции и макроэкономические процессы оказывают взаимное влияние друг на друга. Исследованиями было установлено, что распространенность ВИЧ-инфекции в популяции растет с увеличением неравенства доходов населения, а подъем распространенности ВИЧ-инфекции коррелирует с неравенством человеческого капитала, измеряемого годами обучения, качеством школьной системы и доходами на душу населения. Неравенство человеческого капитала усиливает неравенство доходов, что дает начало новому циклу роста распространения ВИЧ-инфекции [4].

Течение эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в разных государствах отличается. Исследование, проведенное учеными из США, показало, что страны с меньшей плотностью населения, которым удастся обеспечить эффективную работу системы здравоохранения, материальную базу для оказания медицинской помощи соответствующую числу нуждающихся в ней (врачи, медсестры и больничные койки), с наиболее полной и доступной информацией об эпидемии в средствах массовой информации с большей вероятностью будут демонстрировать более низкие показатели по заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции [5]. С другой стороны, отсутствие продовольственной безопасности у отдельных групп населения существенно снижает их приверженность к АРТ [6].

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией значительно варьирует в зависимости от региона. Непропорциональное распределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от СПИДа позволяет определить регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией и подчеркивает важность диверсифицированного подхода к политике распределения ресурсов для предупреждения распространения СПИДа [7]. Изменения в экономической ситуации оказывают воздействие на показатели смертности, связанные с инфекционными болезнями. В частности, периоды экономического подъема способствуют существенному уменьшению летальности от инфекций, имеющих социальную значимость. [8].

Скрининг на антитела к ВИЧ представляет собой фундаментальный компонент системы эпидемиологического мониторинга и неотъемлемую часть Государственной стратегии по противодействию распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации¹, позволяя идентифицировать ключевые детерминанты, определяющие динамику эпидемического процесса в популяции [9]. Активное выявление индивидов с ВИЧ-инфекцией, преимущественно на ранних стадиях, в комплексе с последующим назначением целенаправленной терапии, обеспечит эффективный контроль над инфекцией и существенно ограничит ее циркуляцию. По данным исследователей из Японии в 2020 году количество тестов на ВИЧ значительно сократилось во втором квартале 2020 года до 9584 против 35908 за аналогичный период годом ранее. На фоне сокращения объемов тестирования доля новых случаев ВИЧ-инфекции, выявленных на 4 стадии, увеличилась с 26,4 % до 36,2 % [10].

В условиях прогрессирующего роста превалентности ВИЧ в УФО система эпидемиологического мониторинга приобретает критическое значение для обеспечения систематического сбора данных, оперативного анализа и прогнозирования эпидемиологической ситуации. Это создает основу для обоснованного принятия управленческих решений по распределению ресурсов в органах исполнительной власти, включая планирование мер первичной профилактики, скрининга населения, лечения и реабилитации лиц с ВИЧ-инфекцией.

Анализ показателей, характеризующих эпидемический процесс, не только на региональном уровне, но и на уровне федерального округа, несущего самое тяжелое бремя ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, представляет большой научный и практический интерес.

Материалы и методы

Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа в Российской Федерации и Уральском федеральном округе за период 1999–2023 гг. использованы данные информационных бюллетеней ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Был проведен анализ информации о количестве ежегодно выявленных случаев ВИЧ, кумулятивных показателей и объемов скрининговых исследований на ВИЧ за указанный период с учетом ретроспективных данных за 1987–1998 гг. [11–28].

Информация об охвате АРТ в Уральском федеральном округе в 2022 и 2023 гг. получена из статистических материалов ЦНИИОЗ «Социально – значимые заболевания населения России в 2023 году» [29].

Данные о численности населения представлены на основе информации, полученной из Единой межведомственной информационно-статистической системы, официально предоставленной Федеральной службой государственной статистики (ЕМИСС²).

Для проведения сравнительного анализа использовались относительные показатели, которые были вычислены

¹ Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года. – утв. Распоряжением Правительства РФ от 21.12.2020 г. № 3468-р.

² ЕМИСС представляет собой государственный информационный ресурс, объединяющий официальные государственные информационные статистические ресурсы, формируемые субъектами официального статистического учета в рамках реализации федерального плана статистических работ. Система введена в эксплуатацию совместным приказом Минкомсвязи России и Росстата от 16 ноября 2011 года № 318/461.

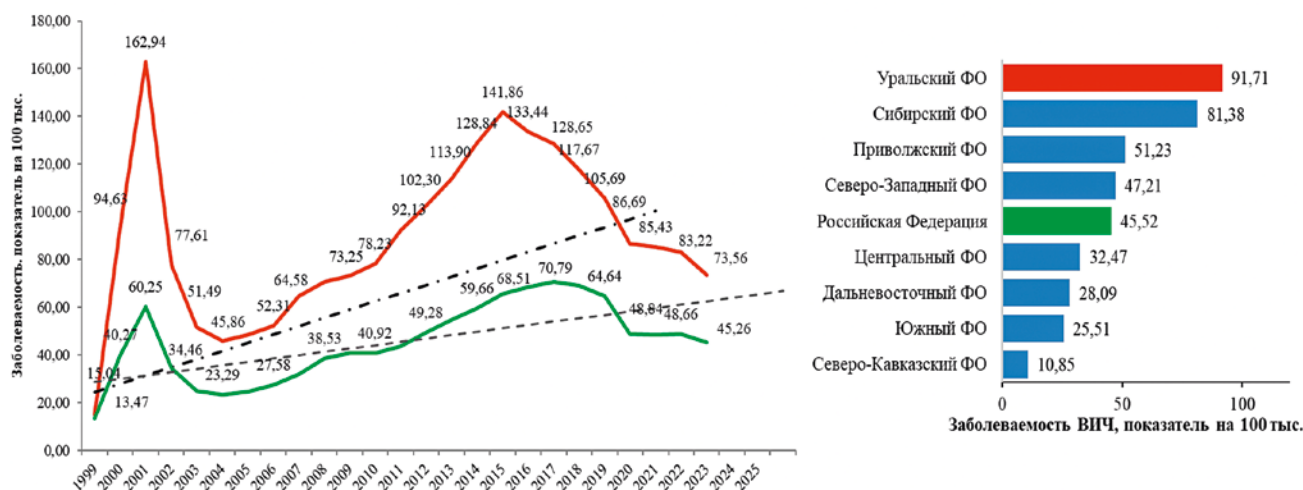


Рисунок 1. Средние многолетние уровни заболеваемости ВИЧ в федеральных округах и России за период 1999–2023 гг. и заболеваемость в УФО и России за аналогичный период. (на 100000 населения)

исходя из абсолютных значений: первичной заболеваемости, выраженной на 100000 населения; объема скрининговых обследований, представленное в виде соотношения количества обследованных к общей численности населения; а также количества новых случаев в группах риска, определяемого как отношение числа выявленных случаев к численности соответствующих групп.

Для обнаружения трендов в данных временных рядов использовался непараметрический тест Манна-Кендалла.

Статистическая обработка выполнялась в программах Microsoft Excel, Past 4.0.

Результаты и обсуждение

В 2023 году средний многолетний уровень заболеваемости в УФО оказался самым высоким в Российской Федерации и составил 91,71‰, что выше среднероссийского показателя на 50,37 % (45,52‰). (рис. 1).

С 2015 года в Уральском федеральном округе отмечалась статистически значимая тенденция к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что подтверждается результатами теста Манна-Кендалла ($S = -32$, $p < 0,001$). Среднегодовой темп уменьшения заболеваемости за период с 2015 по 2023 годы составил 7,88 %. При этом анализ динамики за период с 1999 по 2023 год выявил общий рост уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в данном регионе ($S = 98$; $p = 0,02$), что позволяет считать снижение заболеваемости последних лет не устойчивым трендом, а лишь временным снижением, которое в любой момент может смениться на рост.

В Российской Федерации выявлены аналогичные тенденции: локальный тренд к снижению заболеваемости ВИЧ наблюдался с 2017 года ($S = -21$; $p < 0,001$) на фоне глобального растущего тренда ($S = 146$; $p < 0,001$).

Средний многолетний уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Уральском федеральном округе за период с 1999 по 2023 год составил 91,71 на 100000 населения, что превышает среднероссийский показатель в 45,52 на 100000 более чем в два раза (в 2,01 раза). Среднегодовой темп прироста заболеваемости в данном округе оказался выше общероссийского уровня и достиг 6,84 %, тогда как в Российской Федерации в целом этот показатель составил 5,18 %.

Анализ по регионам УФО выявил значительные различия в интенсивности эпидемического процесса. Так, средний многолетний уровень заболеваемости в Свердловской области, которая характеризуется как наиболее неблагоприятный регион, в три раза превысил аналогичный показатель Ямало-Ненецкого автономного округа – 110,33 против 36,88 на 100000 населения соответственно.

Несмотря на наблюдаемый в ряде территорий временный понижательный тренд, с 2021 года уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всех регионах Уральского федерального округа оставался выше среднероссийского значения (рис. 2).

К 2023 году показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Свердловской области достиг уровня 81,68 на 100000 населения, что в 1,79 раза превышает средний показатель по России, равный 45,52 на 100000.

Эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в Уральском федеральном округе демонстрирует сложную динамику, характеризующуюся как снижением первичной заболеваемости после 2015 года, так и сохраняющимся трендом к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией, несмотря на достижение целевых показателей, установленных Государственной стратегией. В 2023 году Уральский федеральный округ характеризовался одним из наиболее высоких уровней заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди всех федеральных округов России, уступая только Сибирскому федеральному округу. Показатель заболеваемости в УФО составил 73,56 случая на 100000 населения, в то время как в Сибирском федеральном округе он достиг 74,82 на 100000. Высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией в данных округах объясняется исторически сложившейся неблагоприятной обстановкой по распространению наркомании. В конце 1990-х годов на территории этих федеральных округов появилось значительное число потребителей инъекционных наркотиков, также на этих территориях были зарегистрированы первые случаи ВИЧ-инфекции среди данной группы, что являлось значительным фактором для дальнейшего развития эпидемии[30].

В течение всего периода наблюдений в динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Уральском федеральном округе были выявлены два отчетливых локальных пика: в 2001 году, когда показатель достиг 162,94 на 100000,

и в 2015 году с уровнем 141,86 на 100000 населения. Наличие таких локальных максимумов при общем линейном тренде, заметном как в УФО, так и в масштабах всей страны, указывает на существование цикличности эпидемического процесса ВИЧ с периодами, составляющими 15 и 17 лет в зависимости от территории (табл. 1).

Для территорий с более низким СМУ заболеваемости ВИЧ-инфекцией (Курганская область, ЯНАО) характерна 17-летняя периодичность, однако происходит нарастание локальных максимумов, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В регионах УФО с наиболее неблагоприятной эпидемической обстановкой по ВИЧ-инфекции регистрировалась 15-летняя периодичность на фоне снижения локальных максимумов. При этом во всех регионах УФО, кроме ХМАО, сохраняется глобальный растущий тренд (тест Манна-Кендалла: $S \geq 85$, $p \leq 0,027$).

Динамика изменения показателей в Свердловской, Челябинской, и Тюменской областях происходит синхронно, в ХМАО с опережением на 1 год, а в Курганской области и ЯНАО – с задержкой на 2 года, однако синхронно с общей динамикой по всей стране.

На интенсивность течения эпидемического процесса распространения ВИЧ-инфекции влияет широкий спектр разнонаправленных социальных, медицинских и биологических факторов. При периодическом усилении действия отдельных факторов происходит изменение направления тренда заболеваемости, формируются локальные максимумы и минимумы. Многие исследователи, ориентируясь на эти экстремумы выделяют периоды эпидемического процесса ВИЧ-инфекции [31, 32]. В течение эпидемического процесса в УФО выделяются два пика заболеваемости, что позволило обозначить три эпидемические волны заболеваемости ВИЧ-инфекцией – с 1999 по 2004 гг., с 2005 по 2017 гг. и с 2018 по 2023 гг. Локальные максимумы заболеваемости с одной стороны характеризуют периодичность эпидемического процесса, с другой стороны рассматриваются многими авторами

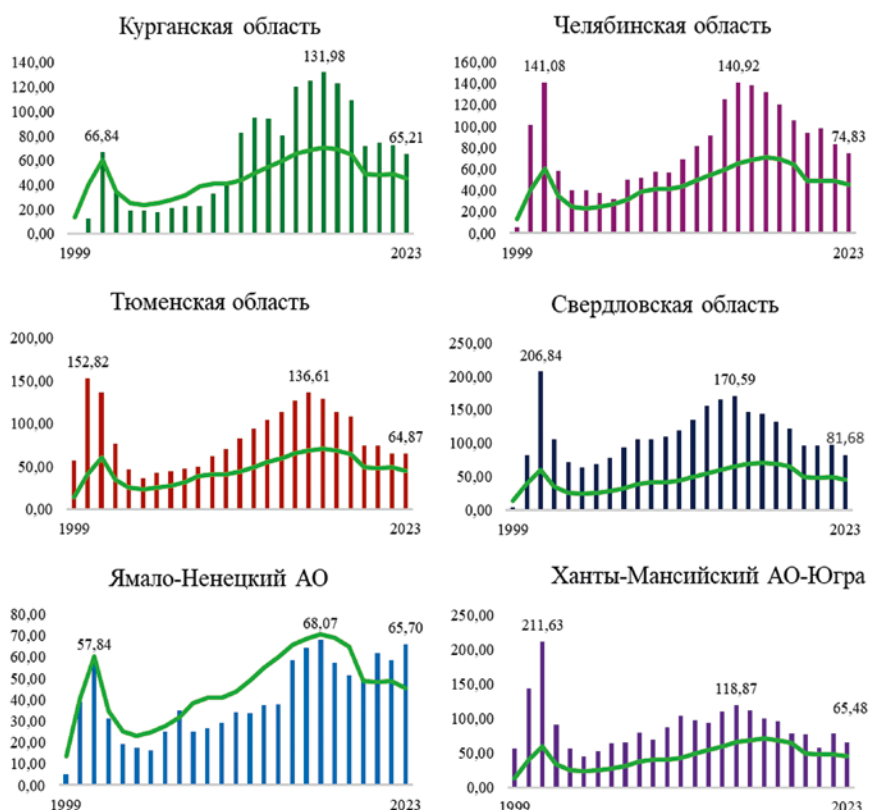


Рисунок 2. Инцидентность ВИЧ в регионах Уральского федерального округа и средний показатель по России в 1999–2023 гг. (на 100000 населения)

как разделители фаз эпидемии. Полученные нами результаты, которые демонстрируют цикличность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции с чередованием фаз, находят подтверждение в теоретических положениях и эмпирических данных, представленных в ряде современных научных исследований [33]. Анализ данных позволяет предположить, что третий локальный пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Уральском федеральном округе еще не преодолен. При этом установлено, что динамика пиков заболеваемости в данном регионе соответствует общероссийским тенденциям развития эпидемического процесса. В масштабах Российской Федерации основным фактором, замедляющим снижение уровня заболеваемости ВИЧ, выступают трудности, связанные с доступом к антиретровирусной терапии и ее подбором.[34].

Показатель охвата скринингом на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе с 2006 по 2023 год превышал среднероссийский. В Российской Федерации и в УФО

Таблица 1
Особенности локальных пиков заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионах УФО и РФ на основе теста Манна – Кендалла

Территория	Первый локальный максимум		Второй локальный максимум		Интервал, лет	Результаты теста тренда Манна-Кендалла
	год	заболеваемость, сл. на 100 тыс. населения	год	заболеваемость, сл. на 100 тыс. населения		
Российская Федерация	2001	60,25	2017	71,11	17	$S=153$, $p < 0,001$
Уральский ФО	2001	162,94	2015	141,86	15	$S=107$, $p=0,005$
Курганская область	2001	66,84	2017	133,68	17	$S=159$, $p < 0,001$
Свердловская область	2001	206,84	2015	170,59	15	$S=93$, $p=0,015$
Тюменская область	2000	152,82	2016	136,61	17	$S=85$, $p=0,027$
Ханты-Мансийский АО-Югра	2001	211,63	2015	118,87	15	$S=35$, $p=0,369$
Челябинская область	2001	141,08	2015	140,92	15	$S=101$, $p=0,008$
Ямало-Ненецкий АО	2001	57,84	2017	69,05	17	$S=101$, $p=0,008$

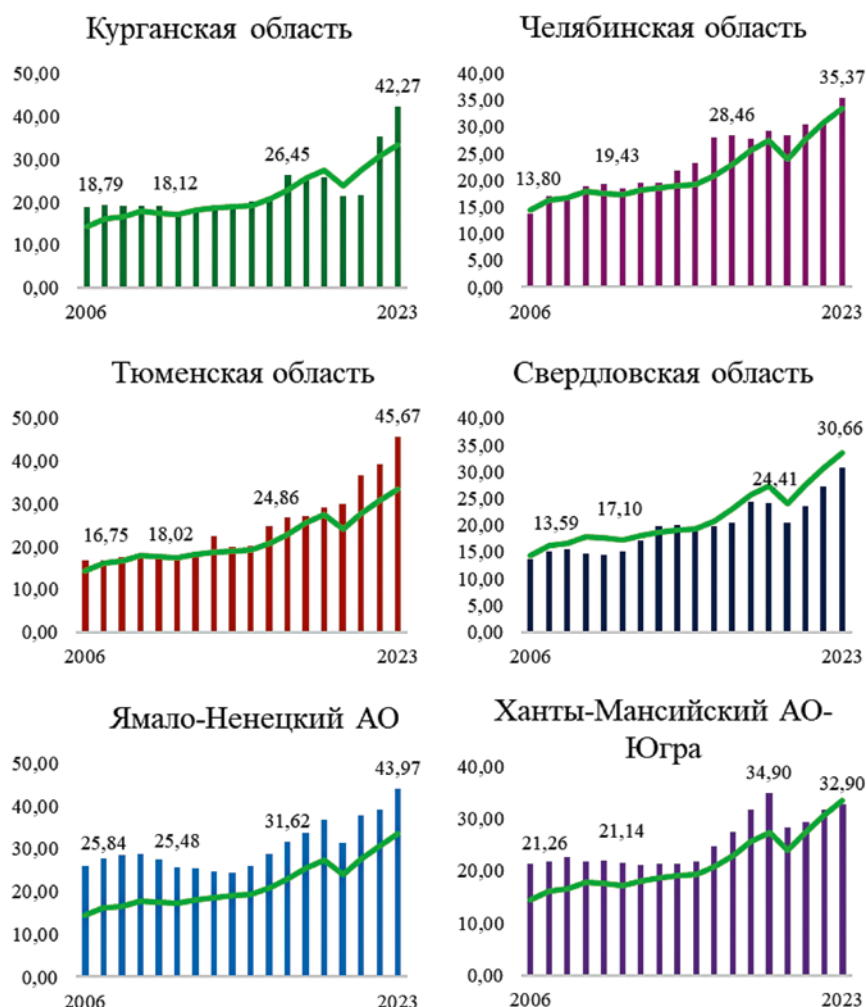


Рисунок 3. Динамика охвата населения медицинским обследованием на ВИЧ-инфекцию в субъектах Уральского федерального округа за период 2006–2023 годов

с 2006 года наблюдался ежегодный рост охвата медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию со среднегодовым темпом прироста 4,86%. В 2020 году произошло однократное снижение охвата освидетельствованием на ВИЧ, связанное с пандемией COVID-19. В 2022 году в Уральском федеральном округе впервые был достигнут целевой показатель, установленный в Государственной стратегии (31%). В 2023 году достижение целевого показателя, установленного на уровне 32%, было обеспечено как в УФО (35,54%), так и в России (33,47%).

Наименьший среднегодовой темп прироста охвата населения скринингом на ВИЧ-инфекцию был зарегистрирован в Ханты-Мансийском автономном округе и составил 2,60%. В течение всего исследуемого периода в данном округе наблюдалась устойчиво положительная динамика ($S=88$,

$p<0,001$). Максимальное значение данного показателя отмечено в Тюменской области – 6,08%, где также выявлен наиболее выраженный тренд на увеличение охвата медицинским освидетельствованием по ВИЧ-инфекции ($S=141$, $p<0,001$). Ямало-Ненецкий автономный округ характеризовался наименее выраженной тенденцией к росту, при этом статистическая значимость сохранялась ($S=81$, $p=0,002$).

В 2023 году целевой уровень охвата скринингом, установленный государственной стратегией, был достигнут во всех регионах Уральского федерального округа за исключением Свердловской области, где показатель составил 30,66%. Максимальный уровень медицинского освидетельствования на ВИЧ в 2023 году наблюдался в Тюменской области – 45,67% (рис. 3).

Охват АРТ от числа лиц, состоящих на диспансерном учете, в 2023 году в Уральском федеральном округе в целом и во всех регионах достиг целевого показателя, установленного Государственной стратегией (84%), и составил 86,70%, что на 1,10% ниже среднероссийского показателя (87,70%). В период 2012–2023 гг. среднегодовой темп прироста охвата АРТ в Уральском федеральном округе составлял 10,79%, тест Манна-Кендалла $S=60$, $p<0,001$ (табл. 2).

Максимальный среднегодовой темп увеличения охвата антиретровирусной терапией среди регионов Уральского федерального округа был зафиксирован в Челябинской области и составил 12,86%. В этом регионе также отмечен один из наиболее значительных трендов роста показателя ($S=62$, $p<0,001$). В Свердловской области наблюдается сопоставимый положительный тренд ($S=62$, $p<0,001$), однако среднегодовой темп прироста охвата антиретровирусной терапией оказался наименьшим в округе и составил 9,69%. В Курганской области выявлена наименее выраженная тенденция к увеличению охвата АРТ ($S=56$, $p<0,001$), со среднегодовым темпом прироста 9,99%.

Среди регионов УФО в 2023 году наиболее высокий показатель охвата АРТ зафиксирован в Ямало-Ненецком

Таблица 2
Охват антиретровирусной терапией в Российской Федерации и регионах Уральского федерального округа в период с 2012 по 2023 гг. (от состоящих на диспансерном учете,%)

Территория	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Курганская область	31,9	38,0	41,1	36,6	47,9	53,3	60,6	69,8	79,3	78,4	74,5	90,9
Российская Федерация	28,6	32,9	36,4	39,8	47,4	50,6	62,9	71,9	83,6	78,9	85,4	87,7
Свердловская область	30,4	36,2	44,4	44,9	49,2	49,1	58,4	64,4	75,2	74,9	80,8	84,1
Тюменская область	27,2	32,3	36,2	42,9	47,3	53,2	56,9	93,8	81,1	82,6	87,6	89,7
Уральский ФО	28,1	32,8	38,1	41,2	47,2	49,7	59,8	71,3	79,4	81,1	83,1	86,7
Ханты-Мансийский АО-Югра	26,2	27,9	31,1	36,8	45,2	48,9	64,0	79,4	91,6	87,1	88,5	89,2
Челябинская область	23,1	27,2	28,3	34,8	42,7	47,4	60,3	71,6	79,6	90,2	83,9	87,4
Ямало-Ненецкий АО	30,0	36,0	42,7	50,3	59,9	69,8	76,6	81,2	98,8	87,4	90,5	92,9

АО и составил 92,9%. Самое низкое значение показателя в 2023 году было зафиксировано в Свердловской области и составило 84,1%, что на 1,1% выше целевого уровня, установленного Государственной стратегией.

Заключение

В Уральском федеральном округе в период с 2015 по 2023 год наблюдалось устойчивое снижение уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией – показатель уменьшился с 141,86 до 73,56 случаев на 100000 населения, при этом среднегодовой темп снижения составил 6,1%. Вместе с тем анализ данных с 1999 года свидетельствует о сохранении общей тенденции к росту заболеваемости, с ежегодным увеличением на 6,8%.

В динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией четко прослеживается два варианта периодичности – 15-летняя периодичность, характерная для территорий с наиболее неблагоприятной эпидемической ситуацией и 17-летняя в регионах с более низким уровнем заболеваемости.

Несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Свердловской области, в данном регионе зарегистрирован минимальный уровень скорости распространения вируса. Данный факт отражает высокую результативность реализуемых противоэпидемических мер на фоне значительного распространения ВИЧ-инфекции.

На фоне устойчивого роста охвата населения скрининговыми исследованиями постепенно снижается заболеваемость. Показатель охвата населения медицинским освидетельствованием достиг целевого уровня, установленного в Государственной стратегии.

В 2023 году установленный целевой уровень охвата антиретровирусной терапией был достигнут как в Российской Федерации, так и в Уральском федеральном округе, при этом показатель охвата в УФО оставался ниже среднего по стране. Наивысшие значения охвата АРТ среди субъектов Уральского федерального округа зарегистрированы в Ханты-Мансийском автономном округе, Ямало-Ненецком автономном округе и Курганской области – территории с наиболее благополучной эпидемиологической обстановкой по ВИЧ-инфекции.

Таким образом, несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в УФО, наблюдаемую в последние 9 лет, глобальный тренд остался растущим, соответственно сохраняется необходимость системного подхода к борьбе с ВИЧ, включающего расширение охвата медицинским освидетельствованием, повышение качества и доступности АРТ, а также активизацию профилактических программ с учетом региональных особенностей и уязвимых групп населения.

Список литературы / References

1. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizadeh A A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys PD et al. Achieving the 95-95-95 targets for all: A pathway to ending AIDS // PLoS ONE. 2022. Vol. 17, No 8. P. e0272405. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318123>
2. UNAIDS. End inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021–2026. Geneva: World Health Organization, 2021.
3. Михель Д. Данные, принципы и стратегии: как работают глобальные механизмы контроля эпидемии ВИЧ // Логос. 2021. Т. 31, № 1. С. 143–176. DOI: <https://doi.org/10.22394/0869-5377-2021-1-143-173>
4. Michel D. Data, principles, and strategies: how global mechanisms for controlling the HIV epidemic work // Logos. 2021. Vol. 31, No. 1. Pp. 143–176. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22394/0869-5377-2021-1-143-173>
5. Dasmani L, Annim S.K. The joint effect of human capital and income inequalities on HIV/AIDS prevalence: An exploratory investigation // Journal of AIDS and HIV Research. Academic Journals. 2011. Vol. 3, № 7. P. 121–128.
6. Zankis S.H., Alvarez C., Li V. Socio-economic determinants of HIV/AIDS pandemic and nations efficiencies // European Journal of Operational Research. 2007. Vol. 176, № 3. P. 181–1838. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2005.10.033>
7. Palar K, Sheira L.A., Frangilla EA, Kushel M, et al. Longitudinal Relationship Between Food Insecurity, Engagement in Care, and ART Adherence Among US Women Living With HIV // AIDS Behav. 2023. Vol. 27, № 10. P. 3345–3355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10461-023-04053-9>

8. Xu B, Li J, Wang M. Epidemiological and time series analysis on the incidence and death of AIDS and HIV in China // BMC Public Health. 2020. Vol. 20, № 1. P. 1906. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09977-8>
9. Sun T-T, Tao R, Su C-W, Umar M. How Do Economic Fluctuations Affect the Mortality of Infectious Diseases? // Front. Public Health. 2021. Vol. 9, P. e78213. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.678213>
10. Сисин Е. И., Голубкова А. А., Алимов А. В., Леленкова Е. В., Махорина Т. В., Питерский М. В. Скрининг на антитела к ВИЧ и возможности его совершенствования для решения проблемы сдерживания распространения ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 3. С. 95–103. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-95-103>
11. Sisin E. I., Golubkova A. A., Alimov A. V., Lelenkova E. V., Makhorina T. V., Piterksy M. V. Screening for HIV antibodies and the possibility of its improvement to solve the problem of curbing the spread of HIV infection // HIV infection and immunosuppression. 2020. Vol. 12, No. 3. Pp. 95–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-95-103>
12. Ejima K, Koizumi Y, Yamamoto N, Rosenberg M, Ludema C, Bento Al et al. HIV Testing by Public Health Centers and Municipalities and New HIV Cases During the COVID-19 Pandemic in Japan // J Acquir Immune Defic Syndr. 2021. Vol. 87, № 2. P. e182–e187. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002660>
13. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В., Кравченко А. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 30. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. 32 с.
14. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V., Kravchenko A. V. HIV infection. Information bulletin No. 30. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2007. 32 p. (In Russ.).
15. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 31. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 24 с.
16. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 31. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2008. 24 p. (In Russ.).
17. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 32. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 24 с.
18. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 32. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2009. 24 p. (In Russ.).
19. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 33. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 24 с.
20. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 33. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2009. 24 p. (In Russ.).
21. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 34. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 52 с.
22. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 34. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2010. 52 p. (In Russ.).
23. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 35. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 51 с.
24. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 35. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2011. 51 p. (In Russ.).
25. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 36. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 52 с.
26. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 36. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2012. 52 p. (In Russ.).
27. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 37. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. 52 с.
28. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 37. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2013. 52 p. (In Russ.).
29. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 38. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. 52 с.
30. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 38. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2013. 52 p. (In Russ.).
31. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 39. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 52 с.
32. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Tushina O. I., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 39. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2014. 52 p. (In Russ.).
33. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 56 с.
34. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Tushina O. I., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 40. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2015. 56 p. (In Russ.).
35. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Симашев Т. И., Буравцова Е. В., Сирица А. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 41. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. 56 с.
36. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Simashev T. I., Buravtsova E. V., Sirts A. V. HIV infection. Information bulletin No. 41. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2016. 56 p. (In Russ.).
37. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 42. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. 55 с.
38. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 42. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2016. 55 p. (In Russ.).
39. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 43. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. 55 с.
40. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 43. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2018. 55 p. (In Russ.).
41. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 44. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2019. 56 с.
42. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 44. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2019. 56 p. (In Russ.).
43. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 45. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. 56 с.
44. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V., Buravtsova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 45. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2020. 56 p. (In Russ.).
45. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 46. Москва: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. 83 с.
46. Pokrovsky V. V., Ladnaya N. N., Sokolova E. V. HIV infection. Information bulletin No. 46. Moscow: Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2021. 83 p. (In Russ.).

26. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 47. Москва: Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. 82 p. Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection. Information Bulletin No. 47. Moscow: Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2023. 82 p. [In Russ.].
27. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 48. Москва: Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. 82 p. Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection. Information Bulletin No. 48. Moscow: Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2024. 82 p. [In Russ.].
28. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 49. Москва: Референс-центр по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. 80 p. Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection. Information Bulletin No. 49. Moscow: Reference Center for Monitoring HIV and HIV-Associated Infections, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 2024. 80 p. [In Russ.].
29. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубева Н.А., Оскова Ю.И. Социально-значимые заболевания населения России в 2023 году: статистические материалы. Москва: ФБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. Р. 77. Deev I.A., Kobayakova O.S., Starodubov V.I., Aleksandrova G.A., Golubeva N.A., Oskova Yu.I. Socially Significant Diseases of the Population of Russia in 2023: Statistical Materials. Moscow: FGBU "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. P. 77. [In Russ.].
30. Ogarkova D., Antonova A., Kuznetsova A., Adgamon R., Pochlovoy A., Kleimenov D. et al. Current Trends of HIV Infection in the Russian Federation // *Viruses*. 2023. Vol. 15, № 11. P. 2156. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15112156>
31. Мельникова Е.Н., Марченко А.Н., Кондратова С.Е., Романов В.В. Анализ особенностей развития эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Тюменской области // Уральский медицинский журнал. 2020. Т. 187, № 4. С. 101–104. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.16>
Melnikova E.N., Marchenko A.N., Kondratova S.E., Romanov V.V. Analysis of the Features of the Development of the Epidemiological Situation for HIV Infection in the Tyumen Region // *Ural Medical Journal*. 2020. Vol. 187, No. 4. pp. 101–104. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.16>
32. Гришина Ю.Ю., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Михнева С.А. ВИЧ-инфекция: характеристика эпидемического цикла // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа»*, 2017. № 4. С. 108–112. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00077>
33. Grishina Yu. Yu., Martynov Yu. V., Kukhtevich E. V., Mikhneva S. A. HIV infection: characteristics of the epidemic cycle // *Infectious diseases: News. Opinions. Training. Limited Liability Company Publishing Group "GEOTAR-Media"*, 2017. No. 4. pp. 108–112. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00077>
34. Носова Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции // *Математическая биология и биоинформатика*. 2012. Т. 7, № 2. С. 632–675. DOI: <https://doi.org/10.17537/2012.7.632>
Nosova E.A. Models of HIV Infection Control and Spread // *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2012. Vol. 7, No. 2. pp. 632–675. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.17537/2012.7.632>
35. Покровская А.В., Покровский В.В., Акимкин В.Г. Возможности использования каскадной модели медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ // *Терапевтический архив*. 2020. № 11. С. 71–76. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000686>
Pokrovskaya A.V., Pokrovsky V.V., Akimkin V.G. Possibilities of Using a Cascade Model of Medical Care for People Living with HIV // *Therapeutic Archives*. 2020. No. 11. pp. 71–76. [In Russ.]. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000686>

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – М.В. Питерский, А.В. Семенов; сбор и обработка материала – О.Я. Яранцева; статистическая обработка – М.В. Питерский, О.Я. Яранцева; написание текста – М.В. Питерский, О.Я. Яранцева; редактирование – М.В. Питерский, А.В. Семенов.
Authors' contributions. The concept and design of the study – M. V. Piterkiy, A. V. Semenov; collection and processing of the material – O. Ya. Yarrantseva; statistical processing – M. V. Piterkiy, O. Ya. Yarrantseva; writing the text – M. V. Piterkiy, O. Ya. Yarrantseva; editing by M. V. Piterkiy, A. V. Semenov.

Статья поступила / Received 10.02.2026
Получена после рецензирования / Revised 17.02.2026
Принята в печать / Accepted 20.02.2026

Сведения об авторах

Питерский Михаил Валерьевич, и.о. руководителя Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом. E-mail: piterkiy_mv@niivrom.ru.
ORCID: 0000-0001-5506-2389

Яранцева Оксана Яковлевна, врач-эпидемиолог отделения эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом. E-mail: yaranceva_oy@niivrom.ru. ORCID: 0000-0001-7398-2963

Семенов Александр Владимирович, д.б.н., директор.
E-mail: alexvsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3223-8219

ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций (Вирум)» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Питерский Михаил Валерьевич.
E-mail: piterkiy_mv@niivrom.ru

Для цитирования: Питерский М.В., Яранцева О.Я., Семёнов А.В. Заболеваемость и охват освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию в Уральском федеральном округе. Медицинский алфавит. 2026; (7): 56–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-56-62>

About authors

Piterkiy Mikhail V., acting head of the Ural Regional Center for AIDS Prevention and Control. E-mail: piterkiy_mv@niivrom.ru. ORCID: 0000-0001-5506-2389

Yaranceva Oksana Y., epidemiologist at Dept of HIV Epidemiological Surveillance, Ural Regional Center for AIDS Prevention and Control.

E-mail: yaranceva_oy@niivrom.ru. ORCID: 0000-0001-7398-2963

Semenov Aleksandr V., Dr Bio Sci (habil.), director.

E-mail: alexvsemenov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3223-8219

Federal Research Institute of Viral Infections "Virom" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Piterkiy Mikhail V. E-mail: piterkiy_mv@niivrom.ru

For citation: Piterkiy M.V., Yaranceva O.Y., Semenov A.V. Incidence and screening for HIV infection in the Ural Federal District. *Medical alphabet*. 2026; (7): 56–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-56-62>



Псориаз / псориатический артрит и метаболический синдром у лиц молодого возраста: экспрессионный паттерн микроРНК

П. А. Шестерня¹, Д. В. Дмитренко¹, Е. В. Турчик¹, Е. Е. Тимечко¹, А. М. Якимов¹,
А. А. Васильева¹, Ю. Ю. Винник^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Псориаз (ПсО), псориатический артрит (ПсА) и метаболический синдром (МС) объединены общими иммунновоспалительными механизмами. МикроРНК рассматриваются как потенциальное молекулярное звено, связывающее воспалительные и метаболические нарушения.

Цель. Оценить экспрессию hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p и hsa-miR-126-5p у пациентов молодого возраста с ПсО и ПсА с учетом наличия МС.

Материалы и методы. В исследование включено 38 пациентов в возрасте до 45 лет с ПсО и 37 с ПсА, из них с МС – 12 и 15 человек, соответственно. Экспрессия микроРНК в плазме определялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с последующей обратной транскрипцией, дальнейший анализ проводился по методу Ливака. Анализ экспрессии микроРНК проводился с использованием метода delta-delta ct (2^{-ΔΔCt}). Для статистической обработки результатов использовали методы PERMANOVA, SIMPER, Т-тест, критерий Манна-Уитни, критерий Шапиро-Уилка, ROC-анализ, корреляционный анализ.

Результаты. Результаты парного многомерного анализа PERMANOVA для групп ПсО и ПсА продемонстрировали статистически значимые различия совокупного паттерна экспрессии исследованных микроРНК (p=0.003). Статистически значимые различия в экспрессии между пациентами с ПсО и ПсА выявлены для двух микроРНК: miR-130a-3p и miR-10b-5p: 57,3% (p<0.001) и 22,5% (p=0.021). Наличие МС у пациентов с ПсА сопровождалось повышением экспрессии miR-10b-5p (FC=0.68, p=0.03; log2(2^{Δ(-dct)}) ПсА без МС -0.56 [-1.387; -0.198] в сравнении с ПсА с МС -1.465 [-1.842; -0.67], p=0.032). Уровень экспрессии miR-130a-3p положительно коррелировал с гликемией, инсулинемией и индексом HOMA-IR.

Заключение. miR-130a-3p и miR-10b-5p могут отражать переход от кожной к суставной форме псориатической болезни и участвовать в интеграции метаболических и воспалительных процессов, представляя потенциальные биомаркеры трансформации ПсО в ПсА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз; псориатический артрит; метаболический синдром; микроРНК; биомаркер.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках научного проекта «Разработка прогностической модели сертификации риска развития и течения различных фенотипов псориатического артрита, поддержанного грантом Российского научного фонда (соглашение № 25-25-20174) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (соглашение № 40).

Psoriasis / psoriatic arthritis and metabolic syndrome in young adults: microRNA expression pattern

P. A. Shesternya¹, D. V. Dmitrenko¹, E. V. Turchik¹, E. E. Timechko¹, A. M. Yakimov¹,
A. A. Vasilyeva¹, Yu. Yu. Vinnik^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Dermatovenereological Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

Background. Psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA), and metabolic syndrome (MetS) share common immune-inflammatory mechanisms. MicroRNAs are considered potential molecular links integrating inflammatory and metabolic disturbances.

Objective. To evaluate the expression of hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p, and hsa-miR-126-5p in young patients with PsO and PsA, taking into account the presence of MetS.

Materials and methods. The study included 38 patients with PsO and 37 with PsA under 45 years of age. Plasma microRNA expression was assessed using RT-qPCR (2^{-ΔΔCt} method). PERMANOVA, SIMPER, ROC analysis, and correlation analysis were performed.

Results. The results of paired multivariate PERMANOVA analysis for the PsO and PsA groups demonstrated statistically significant differences in the overall expression pattern of the studied microRNAs (p=0.003). Statistically significant differences in expression between patients with PsO and PsA were found for two microRNAs: miR-130a-3p and miR-10b-5p: 57.3% (p<0.001) and 22.5% (p=0.021). The presence of MS in patients with PsA was accompanied by an increase in the expression of miR-10b-5p (FC=0.68, p=0.03; log2(2^{Δ(-dct)}) PsA without MS -0.56 [-1.387; -0.198] compared to PsA with MS -1.465 [-1.842; -0.67], p=0.032). The expression level of miR-130a-3p positively correlated with glucose, insulin and HOMA-IR.

Conclusion. hsa-miR-130a-3p and hsa-miR-10b-5p may reflect the transition from cutaneous to articular forms of psoriatic disease and participate in the integration of metabolic and inflammatory pathways, representing potential biomarkers of PsO-to-PsA transformation.

KEYWORDS: psoriasis; psoriatic arthritis; metabolic syndrome; microRNA; biomarker.

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

Funding: The study was conducted within the framework of the research project «Development of a prognostic model for risk stratification and clinical course of different phenotypes of psoriatic arthritis», supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 25-25-20174) and the Krasnoyarsk Regional Foundation for Science and Scientific-Technical Activities (Agreement No. 40).

Введение

Общность ключевых иммуновоспалительных патогенетических звеньев псориаза (ПсО), псориатического артрита (ПсА) и метаболического синдрома (МС), включая абдоминальное ожирение, гипертоническую болезнь, нарушения липидного и углеводного обменов является общепризнанной [1]. Концепция «псориатической болезни» и «псориатического марша» включает широкий коморбидный спектр, выходящий за пределы кожи и костно-мышечной системы [2, 3]. Помимо сложных патогенетических взаимосвязей с другими заболеваниями, непосредственно псориаз обладает чрезвычайно полиморфной клинической картиной, развитие псориатического артрита также создает дополнительные сложности в интерпретации тех или иных ассоциаций.

Регуляторное влияние микроРНК на широкий спектр патологических процессов при псориазе, включая гиперпролиферацию, продукцию цитокинов и хемокинов в кератиноцитах, активацию Т-лимфоцитов и др., реализующееся на посттранскриптомном уровне является доказанным [4]. МикроРНК (малые некодирующие одноцепочечные молекулы РНК) связываясь с комплементарными последовательностями оказывают непосредственное влияние на экспрессию генов. Именно этим обусловлен большой интерес к изучению микроРНК в качестве прогностических биомаркеров и терапевтических мишеней.

В настоящее время накоплены данные, позволяющие выделить паттерны экспрессии микроРНК, характерные для ПсО и ПсА [5, 8].

Вместе с тем, установлено, что повышение экспрессии микроРНК сопровождается не только ингибированием ее мишеней, но также и расширением пула генных транскриптов, на которые она может воздействовать [9]. Подобный эффект дает дополнительную валидацию гипотезе о потенциальной роли микроРНК как молекулярного звена между различными патологическими состояниями. Нами не найдено опубликованных результатов подобных исследований.

Целью нашего исследования была оценка экспрессии выбранных микроРНК (hsa-miR-210-3p, hsa-miR-10b-5p, hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-126-5p) у пациентов молодого возраста с ассоциацией метаболического синдрома и бляшечного псориаза/псориатического артрита.

Материалы и методы

Этические нормы и набор пациентов

Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации [10]. Исследование полностью соответствовало требованиям надлежащей клинической практики и было одобрено локальными этическими комитетами Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера № 1 (протокол № 1 от 17.02.2022) и Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 114/2022 от 05.10.2022).

В исследование было включено 38 пациентов с бляшечным ПсО и 37 пациентов с бляшечным ПсО и ПсА в возрасте до 45 лет. Сравнительная клинко-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в *таблице 1*.

Всем пациентам проведено исследование липидного спектра (холестерин общий (оХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА) и концентрации холестерина не-ЛПВП (ХС-неЛПВП)), уровня глюкозы и инсулина натощак с определением индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR – CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis [11]. Метаболический синдром диагностировался в соответствии с критериями ВНОК, как сочетание основного критерия (абдоминального ожирения) и не менее двух

из пяти дополнительных критериев, без проведения глюкозотолерантного теста [12].

Анализ плазменной экспрессии микроРНК

Для анализа экспрессии микроРНК цельная кровь из кубитальной вены собиралась в 2 вакуумные пробирки с ЭДТА, после чего подвергалась центрифугированию для отделения фракции плазмы по стандартным протоколам [13]. Сепарированная плазма хранилась при температуре -80°C до дальнейшего исследования.

Суммарную РНК выделяли из плазмы крови с помощью набора «РИБО-Сорб» (K2-1-Et-100, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; Россия) согласно протоколу производителя. Удаление контаминантной ДНК проводилось с использованием ДНКазы I (3911.2000, diaGene, Россия).

Таблица 1
Клинко-демографическая характеристика пациентов

Клинические характеристики	Пациенты с ПсО (n=38)	Пациенты с ПсА (n=37)	p
Возраст, лет	35,0 [28,0; 40,0]	36,0 [31,0; 40,0]	0,51
Пол, мужской/женский	19 (50,0 ± 8,1 %) / 19 (50,0 ± 8,1 %)	20 (54,1 ± 8,2 %) / 17 (45,9 ± 8,2 %)	0,73
Стаж болезни, лет	7,0 [5,0; 15,0]	10,0 [7,0; 18,0]	0,09
Статус курения, курительщик	4 (10,5 %)	9 (24,3 %)	0,64
ИМТ			
Недостаток массы (ИМТ ниже 18,5)	1 (2,6 %)	0	0,99
Норма (ИМТ 18,5–24,9)	19 (50,0 %)	14 (37,8 %)	
Избыточная (ИМТ 25–29,9)	9 (23,7 %)	12 (32,4 %)	
Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9)	5 (13,2 %)	5 (13,5 %)	
Ожирение II степени (ИМТ 35–39,9)	2 (5,3 %)	4 (10,8 %)	
Ожирение III степени (ИМТ 40 и выше)	2 (5,3 %)	2 (5,4 %)	0,74
Гипертоническая болезнь	7 (18,4 %)	12 (32,43 %)	
Сахарный диабет	2 (5,3 %)	2 (5,4 %)	0,99
Ишемическая болезнь сердца	1 (2,6 %)	1 (2,7 %)	0,99

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Количественные анализы проводились с использованием Qubit 4 (ThermoFisher scientific, USA) и набора реактивов Equalbit RNA HS Assay Kit (EQ211–01, Vazyme, China).

Выделенную РНК (1 мкг) подвергали обратной транскрипции с использованием специфических праймеров stem-loop и набора Набор для синтеза кДНК с обратной транскриптазой HiScript II (R211–01, Vazyme, China) согласно протоколу производителя.

ПЦР в реальном времени проводили на LightCycler 480-II (Roche, Switzerland) с использованием реактивов БиоМастер HS-Taq ПЦР (2×) (MH010–200, Биоллабмикс, Россия), интеркалирующего красителя SYBR Green I (PB 025M, Евроген, Россия), а также синтезированных Forward и Revers праймеров. Праймеры разрабатывались с использованием программного обеспечения sRNAprimerDB (<http://www.srnaprimerdb.com>) и в последствии анализировались на димеризацию с использованием Multiple Primer Analyzer.

Выбор микроРНК для последующего анализа осуществлялся посредством анализа транскриптомных данных, содержащих информацию об экспрессии мРНК цельной крови пациентов с псориазом, псориатическим артритом и здоровым контролем. Анализ экспрессии проводился на платформе Agilent-014850 Whole Human Genome Microarray. Затем были выбраны микроРНК, регулирующие не менее пяти из десяти пересекающихся дифференциально экспрессирующихся генов. Из них было выбрано четыре микроРНК: hsa-miR-210–3p, hsa-miR-10b–5p, hsa-miR-130a–3p, hsa-miR-126–5p.

Экспрессия микроРНК подсчитывалась по методу Ливака [14]. Экспрессия, превышающая 40 цикл в ходе детекции флуоресценции исключалась из последующего анализа. В качестве эндогенного контроля использовалась микроРНК hsa-miR-16 в силу ее стабильной детекции в плазме крови [15].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием языка программирования Python v. 3.11.10 [16] в среде разработки Spyder 6 [17], с использованием следующих пакетов: pandas, scipy, seaborn, sklearn.

Анализ данных распределения количественных данных проводился с использованием статистического теста Шапиро-Уилка. Для описания данных, подчиняющихся законам нормального распределения, использовались средние значения и стандартное отклонения, для данных, чье распределение была квалифицировано как не подчиняющееся закону нормального использовались Медиана, 25 и 75 процентиля (Me [LQ; UQ]). Детекция выбросов проводилась с использованием теста Граббса.

Многомерный анализ различий профилей экспрессии микроРНК между группами проводился с использованием PERMANOVA (permutational multivariate analysis of variance). Для оценки вклада отдельных микроРНК в межгрупповое различие выполнялся анализ SIMPER (similarity percentage).

Для выявления различий между группами использовались следующие тесты: Т-критерий Стьюдента, Критерий Манна-Уитни, тест Уэлча для нормально распределенных данных, для данных, не подчиняющихся законам нормального распределения и для выборок разного объема

и отличающихся по дисперсии соответственно, все полученные p-value корректировались с использованием поправки Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения.

Сравнение частот номинальных данных между группами проводился с использованием χ^2 . Анализ корреляций количественных данных проводился с использованием критерия Пирсона и Спирмена для нормально распределенных данных и ненормально распределенных данных соответственно. Для оценки качества бинарной классификации использовался ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Функциональная аннотация проводилась с использованием базы данных miRTarBase.

Результаты

В соответствии с критериями ВНОК в группе бляшечного псориаза было выявлено 12 (31,6%) пациентов с МС, а в группе пациентов с псориатическим артритом – 15 (40,5%). Распределение частот – компонентов МС представлено в *таблице 2*.

Результаты парного многомерного анализа PERMANOVA для групп ПсО и ПсА продемонстрировали статистически значимые различия совокупного паттерна экспрессии исследованных микроРНК ($p=0.003$), что свидетельствует о существенной перестройке регуляторного микроРНК-профиля при переходе от кожной к суставной форме заболевания (*табл. 3*).

Таблица 2
Частота различных компонентов метаболического синдрома

Критерии	Пациенты с ПсО (n=38)	Пациенты с ПсА (n=37)	P
Абдоминальное ожирение (ОТ: М>94 см, Ж>80 см)	19 (51,4%)	17 (44,7%)	0,993
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	15 (40,5%)	10 (26,3%)	0,754
ЛПВП: М < 1,0 ммоль/л, Ж < 1,2 ммоль/л	17 (44,0%)	19 (50,0%)	0,991
ЛПНП > 3 ммоль/л	21 (56,8%)	11 (29,0%)	0,207
Наличие гипертонической болезни	12 (32,4%)	7 (18,4%)	0,754
Гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	7 (18,9%)	5 (13,2%)	0,982
Количество пациентов с МС	12 (31,6%)	15 (40,5%)	0,961
из них мужчин / женщин	6 (40,0%) / 9 (60,0%)	6 (50,0%) / 9 (50,0%)	0,990

Примечание. ОТ – окружность талии; М-мужчины; Ж-женщины; ТГ-триглицериды; ЛПВП-липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 3
Профиль экспрессии микроРНК у пациентов с псориатическим артритом и псориазом

МикроРНК	ПсО, $\log_2(2^{\Delta(-\Delta ct)})$	ПсА, $\log_2(2^{\Delta(-\Delta ct)})$	P
miR-126–5p	5,96 [5,188; 6,525]	6,055 [5,447; 6,561]	0,401
miR-210–3p	2,288 [1,651; 2,747]	2,02 [1,63; 3,055]	0,969
miR-10b–5p	-1,497 [-1,987; -0,827]	-0,695 [-1,557; -0,388]	0,021*
miR-130a–3p	6,74 [5,908; 8,625]	8,98 [7,22; 9,795]	<0,001*

Примечание. * – статистически значимые различия.

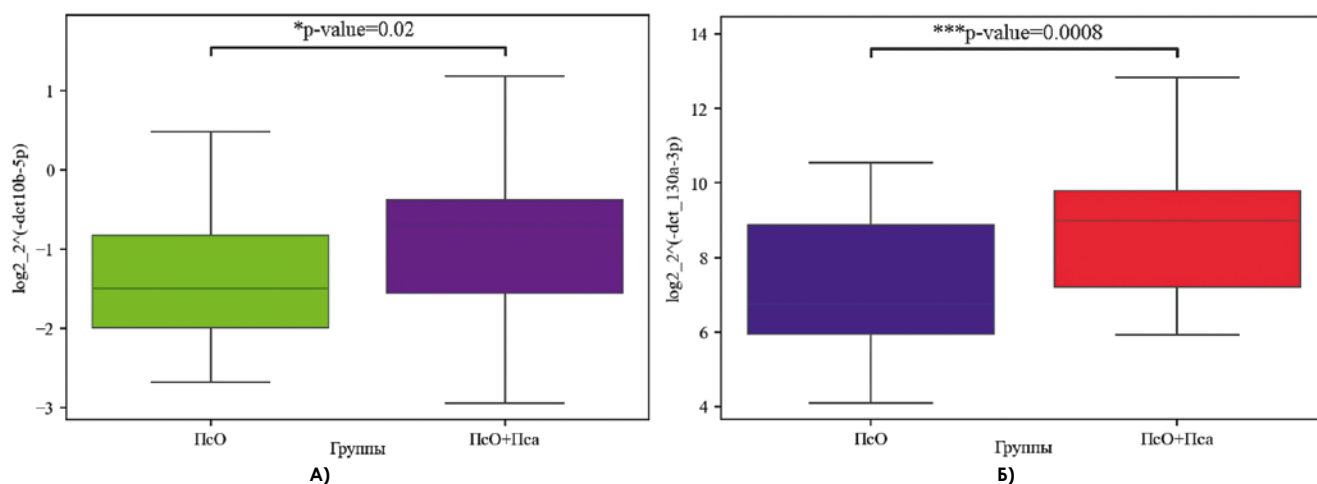


Рисунок 1. Паттерн экспрессии микроРНК А) miR-10b-5p; Б) miR-130a-3p

Статистически значимые различия в экспрессии между пациентами с ПсО и ПсА выявлены для двух микроРНК: miR-130a-3p и miR-10b-5p: 57,3% ($p < 0.001$) и 22,5% ($p = 0.021$). Для микроРНК miR-126-5p и miR-210-3p выявлены незначительные различия экспрессии на 14,8% и 5,4%, соответственно.

Полученные результаты послужили основанием для последующего univariate-анализа экспрессии каждой микроРНК отдельно. Выявлены статистически значимые повышения экспрессии miR-10b-5p на 43% ($p = 0.02$, мощность теста = 0.96) и miR-130a-3p на 174% ($p = 0.0008$, мощность теста = 0.97) – для группы ПсА в сравнении с ПсО. Паттерн экспрессии данных микроРНК в виде логарифма по основанию 2 представлен на рисунке 1.

Качество бинарной классификации на основании экспрессии выбранных микроРНК оценивалось при помощи построения ROC-кривых (рис. 2).

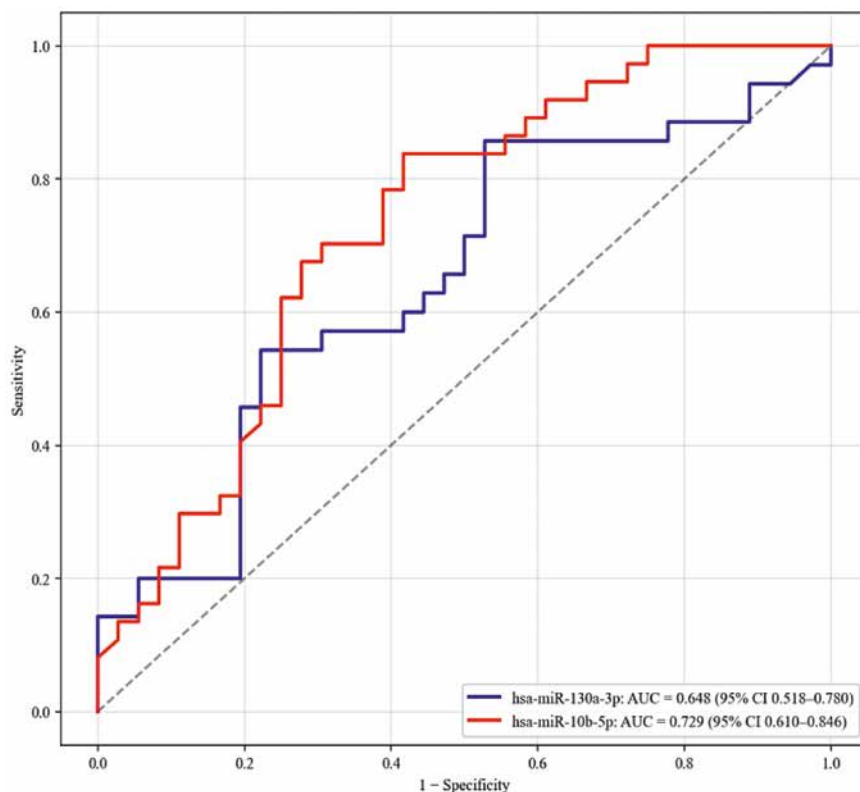


Рисунок 2. ROC-кривые для микроРНК miR-10b-5p и miR-130a-3p

Площадь под кривой (AUC) для miR-10b-5p составляла 0.65, точка cut-off: $dct = 1.97$, при чувствительности и специфичности равных 0.86 и 0.72 соответственно. AUC для miR-130a-3p = 0.73, точка cut-off: $dct = -6.10$, при чувствительности и специфичности равных 0.94 и 0.72 соответственно.

Для уточнения вклада метаболического синдрома в формирование микроРНК-профиля был проведен расширенный многомерный анализ, включающий все четыре диагностические группы: бляшечный псориаз без МС, псориаз с артритом без МС, бляшечный псориаз с МС и псориаз с артритом с МС. Глобальный PERMANOVA-тест показал статистически значимые различия совокупного профиля исследуемых микроРНК между группами ($p = 0.009$), подтверждая, что совокупный профиль микроРНК отражает как тип воспалительного процесса, так и его возможное взаимодействие с метаболическими нарушениями. Последующий анализ включал оценку экспрессии данных микроРНК во всех четырех группах.

Так у пациентов с ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС выявлено статистически значимое повышение экспрессии для miR-10b-5p ($p = 0.01$). Также в группе ПсА без МС определено повышение экспрессии в сравнении с группой ПсО с МС ($p = 0.003$). С другой стороны, у пациентов с ПсА с МС в сравнении с группой ПсА без МС было зарегистрировано снижение экспрессии данной микроРНК ($p = 0.03$).

Во всех исследуемых группах наличие МС приводило к повышению экспрессии микроРНК. Однако, статистически значимое повышение экспрессии выявлено только для miR-10b-5p в парном сравнении ПсА без МС и ПсА с МС (табл. 4 и 5). При этом гораздо большие различия выявлены в экспрессии двух микроРНК miR-130a-3p и miR-10b-5p при попарном сравнении пациентов с ПсО и ПсА в зависимости от наличия МС. Так, было выявлено выраженное повышение

Таблица 4

Сравнение экспрессии микроРНК у пациентов с псориатическим артритом и псориазом и метаболическим синдромом

МикроРНК	ПсО без МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)}) 1	ПсО с МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)}) 2	ПсА без МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)}) 3	ПсА с МС, log2(2 ^{Δ(-ΔCt)}) 4	р, критерий Манна-Уитни
miR-126-5p	5,945 [5,218; 6,403]	6,04 [5,35; 6,768]	5,92 [5,365; 6,655]	6,065 [5,675; 6,458]	P1-2=0,329 P1-3=0,240 P1-4=0,177 P2-3=0,468 P2-4=0,358 P3-4=0,374
miR-210-3p	1,972 [1,53; 2,729]	2,328 [2,013; 2,78]	1,978 [1,495; 2,946]	2,215 [1,89; 3,175]	P1-2=0,725 P1-3=0,886 P1-4=0,697 P2-3=0,759 P2-4=0,942 P3-4=0,757
miR-10b-5p	-1,275 [-1,966; -0,773]	-1,898 [-2,056; -1,406]	-0,56 [-1,387; -0,198]	-1,465 [-1,842; -0,67]	P1-2=0,163 P1-3= 0,010* P1-4=0,567 P2-3= 0,003* P2-4=0,171 P3-4= 0,032*
miR-130a-3p	6,655 [5,776; 8,842]	6,778 [6,578; 8,141]	8,918 [7,176; 9,432]	9,3 [7,975; 9,835]	P1-2=0,443 P1-3= 0,018* P1-4= 0,012* P2-3= 0,043* P2-4= 0,030* P3-4=0,734

Примечание. * – статистически значимые различия.

экспрессии miR-130a-3p у пациентов с ПсА с МС в сравнении с ПсО с МС (FC=2,50, p=0.03 по критерию Манна-Уитни) и у пациентов с ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС (FC=2,85, p=0.01 по критерию Манна-Уитни). Полученные результаты демонстрируют, что наиболее выраженные изменения ассоциированы с наличием суставного поражения у лиц с бляшечным ПсО, при этом есть связь и с наличием МС, что может говорить о модифицирующем влиянии метаболического синдрома на экспрессию микроРНК.

Для микроРНК miR-126-5p и miR-210-3p статистически значимых изменений в экспрессии у пациентов вышеописанных групп выявлено не было.

Анализ корреляций экспрессии микроРНК (–ΔCt) с клинико-биохимическими параметрами показал, что наиболее выраженные и статистически значимые ассоциации наблюдаются для miR-130a-3p. Полные данные по корреляции экспрессии микроРНК с клиническими характеристиками представлены в таблице 6.

Экспрессия miR-130a-3p прямо коррелировала с концентрацией глюкозы (p=0,04; rho 0.24), уровнем инсулина (p=0,04; rho 0.25) и индексом НОМА-IR (p=0,02; rho 0.26), что может указывать на связь этой микроРНК с выраженностью инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена.

Для miR-10b-5p, напротив, отмечены тенденции к обратной корреляции с атерогенными фракциями липопротеинов –

ЛПОНП (p=0,05; rho –0.23), а также тенденция к положительной связи с ЛПВП (p=0,09; rho 0.21), что может отражать её участие в регуляции липидного профиля. МикроРНК miR-126-5p демонстрировала лишь единичные ассоциации с отдельными параметрами липидного обмена, большинство из которых не достигали статистической значимости. Значимые ассоциации были выявлены и для miR-210-3p, так экспрессия данной микроРНК отрицательно коррелировала

Таблица 5

Кратность изменения микроРНК в исследуемых группах

микроРНК	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсО с МС	FC, p ПсА с МС в сравнении с ПсА без МС	FC, p ПсО с МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА без МС в сравнении с ПсО без МС	FC, p ПсА без МС в сравнении с ПсО с МС
hsa-miR-10b-5p	FC=1.07, p=0.5	FC=1.32, p=0.17	FC=0.68, p=0.03*	FC=0.81, p=0.16	FC=1.57, p=0.01*	FC=1.94, p=0.003*
hsa-miR-130a-3p	FC=3.05, p=0.01*	FC=2.50, p=0.03*	FC=1.07, p=0.7	FC=1.22, p=0.44	FC=2.85, p=0.01*	FC=2.34, p=0.04*

Примечание. * – статистически значимые различия.

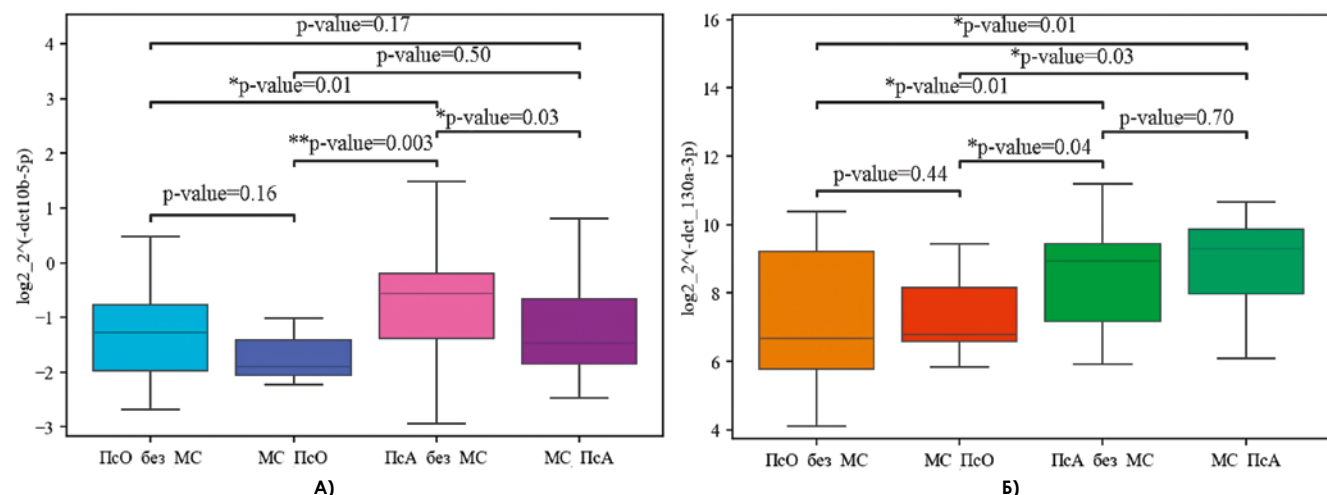


Рисунок 3. Паттерны экспрессии микроРНК в группах с наличием и отсутствием метаболического синдрома: А) miR-10b-5p, Б) miR-130a-3p

Таблица 6
Корреляция паттернов экспрессии микроРНК
с лабораторными показателями

Клинические характеристики	hsa-miR-10b-5p, rho	hsa-miR-130a-3p, rho	hsa-miR-126-5p, rho	hsa-miR-210-3p, rho
ТГ	-0,22 p=0,06	0,06 p=0,63	-0,11 p=0,34	-0,003 p=0,97
ЛПВП	0,21 p=0,09	0,11 p=0,37	-0,13 p=0,29	-0,26 p=0,03*
Глюкоза	0,02 p=0,86	0,24 p=0,04*	0,15 p=0,2	0,08 p=0,5
ЛПНП	-0,04 p=0,72	0,08 p=0,48	-0,12 p=0,31	-0,28 p=0,02*
Инсулин	-0,08 p=0,49	0,25 p=0,04*	0,15 p=0,22	0,15 p=0,2
Индекс инсулинорезистентности	-0,08 p=0,5	0,26 p=0,02*	0,16 p=0,2	0,15 p=0,19
НОМА-IR	-0,02 p=0,9	0,09 p=0,44	-0,17 p=0,16	-0,23 p=0,05
Холестерин не-ЛПВП	-0,17 p=0,16	-0,02 p=0,89	-0,09 p=0,46	-0,04 p=0,77
Коэффициент атерогенности	-0,23 p=0,05	0,02 p=0,88	-0,13 p=0,27	-0,02 p=0,89
ЛПОНП	-0,005 p=0,97	0,12 p=0,32	-0,2 p=0,09	-0,3 p=0,01*
Холестерин общий	0,25 p=0,08	-0,01 p=0,92	-0,11 p=0,45	-0,12 p=0,38
АпоА	-0,05 p=0,74	0,02 p=0,9	-0,04 p=0,8	-0,05 p=0,76
АпоВ				

Примечание. * – статистически значимые различия; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; АпоА – аполипопротеин А, АпоВ – аполипопротеин В.

с уровнем ЛПВП ($p=0,03$; $\rho=0,26$) и общим холестерином ($p=0,01$; $\rho=0,3$), что указывает на её потенциальную связь с неблагоприятными изменениями липидного спектра (табл. 6).

Дополнительный анализ по укрупнённым группам (наличие/отсутствие метаболического синдрома, без разделения на ПсО и ПсА) показал, что уровень hsa-miR-210-3p был выше у пациентов с МС, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,30$), что может отражать ранние или субклинические сдвиги, недостаточные по выраженности для подтверждения на данном объёме выборки.

Обсуждение

В настоящем исследовании был исследован паттерн экспрессии плазменных микроРНК у пациентов с ПсО и ПсА с учётом наличия метаболического синдрома. Полученные нами данные выявили наличие статистически значимых различий в профиле экспрессии одной из исследованных циркулирующих микроРНК (miR-10b-5p) у пациентов с ПсА между подгруппами, стратифицированными по признаку наличия МС. При этом у пациентов с ПсО с наличием/отсутствием МС эти различия не подтверждались.

В опубликованной литературе описаны результаты сравнительного анализа паттернов экспрессии микроРНК в группах ПсА и ПсО [6,18,19]. Результаты ранее проведенных исследований демонстрируют значимые различия экспрессии miR-130a-3p в сыворотке крови у пациентов с ПсА в сравнении со здоровыми волонтерами [20]. Данные по экспрессии miR-10b-5p в опубликованной литературе более ограничены.

В исследовании внеклеточных везикул (EV) сообщалось о снижении уровня miR-10b-5p у пациентов с ПсА по сравнению со здоровыми волонтерами, тогда как при прямом сравнении с ПсО статистически значимых различий не наблюдалось [21].

Для выявления возможных молекулярных каскадов, находящихся под контролем исследованных нами микроРНК, для miR-10b-5p и miR-130a-3p с использованием базы данных miRTagBase были селектированы валидированные генные таргеты. Так, среди значимых процессов для miR-130a-3p можно выделить следующие компоненты метаболического каскада: инсулинорезистентность; сигнальный путь липидов и атеросклероза, а также провоспалительную ветвь с вовлечением тканевого ремоделирования: миграцию лейкоцитов, дифференциацию остеокластов Th17 клеточную дифференциацию.

При умеренном повышении у пациентов с ПсО, отягощённым МС, miR-10a-3p, вероятнее всего, действует как метаболический регулятор: через репрессию PPARA, PPARG, что, впоследствии, приводит к снижению транскрипции генов адипогенеза и адипокинов (ADIPOQ/адипонектин, SLC 2A4/GLUT4), сниже-

нию способности депонировать триглицериды в липидных каплях и к снижению инсулин-чувствительности [22].

Помимо указанных путей miR-130a может затрагивать элементы PI3K-звена, ослабляя прохождение сигнала от INSR/IRS 1 к АКТ и снижая транслокацию GLUT4B [23]. Активация данного пути начинается со связывания инсулина с инсулиновым рецептором (INSR), что приводит к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS 1) и последующей активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Это, в свою очередь, активирует серин-треониновую киназу АКТ, обеспечивающую транслокацию переносчика глюкозы GLUT4 к плазматической мембране и увеличение захвата глюкозы клетками. Ранее отмечалась корреляция уровня экспрессии hsa-miR-130a-3p с индексом НОМА-IR и уровнем триглицеридов, что согласуется с полученными нами данными [24]. Гиперэкспрессия miR-130a-3p предложена для включения в диагностическую панель МС [25].

Однако, по нашим данным, влияние артрита на экспрессию указанных микроРНК является гораздо более значимым фактором. Наиболее вероятными путями реализации биологических эффектов в этой провоспалительной ветви являются неоангиогенез, дифференциация Th17-сигналинг JAK/STAT (Janus kinase / signal transducer and activator of transcription), активация RANKL–NFATc1 пути, приводящая к дифференцировке остеокластов и костной резорбции [26, 30].

Таким образом, обнаруженный нами тренд экспрессии miR-130a-3p: ПсО < ПсО с МС < ПсА < ПсА с МС логично

объясняется выявленными молекулярными механизмами: дисрегуляция метаболических процессов способствует активации низкоуровневого воспаления, а последующее усиление экспрессии данной микроРНК поддерживает устойчивое воспаление и структурное ремоделирование тканей, что ведет к дебюту ПсА.

Выявленный нами паттерн экспрессии hsa-miR-10b-5p являет собой более сложную картину. Наиболее низкий паттерн наблюдался в когорте ПсО с МС и постепенно нарастал по следующему тренду: ПсА с МС > ПсО с МС > ПсА, что может свидетельствовать о дихотомическом влиянии данной микроРНК на молекулярные каскады. Таким образом, miR-10b-5p представляет собой потенциальный молекулярный маркер трансформации псориазической болезни от кожной формы поражения к суставной, а также индикатор ассоциированных метаболических заболеваний.

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают, что циркулирующие микроРНК могут служить интегративными медиаторами между метаболическим и иммунным воспалением при псориазической болезни. Дальнейшее изучение этих регуляторных молекул представляется перспективным как с точки зрения поиска биомаркеров риска трансформации псориаза в псориазический артрит, так и для уточнения патогенетических роли метаболических нарушений.

Список литературы / References

- Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2021; 24 (9): 1112–1120. DOI: 10.1111/1756-185X.14147
- Scarpa R, Caso F, Costa L, et al. Psoriatic Disease 10 Years Later. *J Rheumatol*. 2017; 44 (9): 1298–1301. DOI: 10.3899/jrheum.161402
- Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences. *Front Immunol*. 2018; 9: 579. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00579
- Liu Q, Wu DH, Han L, et al. Roles of microRNAs in psoriasis: immunological functions and potential biomarkers. *Exp Dermatol*. 2017; 26 (4): 359–367. DOI: 10.1111/exd.13249
- Тимечко ЕЕ, Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, и др. Псориаз и коморбидные состояния: исследование молекулярных механизмов на основе метаанализа данных РНК-секвенирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024; (6): 5–13. DOI: 10.20333/25000136-2024-6-5-13
- Тимечко ЕЕ, Турчик ЕВ, Филипенко ДЕ, et al. Psoriasis and comorbidities: an investigation of molecular mechanisms based on a meta-analysis of RNA-sequencing data. *Siberian Medical Review*. 2024; (6): 5–13. [In Russ.]. DOI: 10.20333/25000136-2024-6-5-13

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО¹. E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8652-1410

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейробиологии ИПО, заведующий лабораторией медицинской генетики¹. E-mail: mart2802@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4639-6365

Турчик Евгения Владимировна, аспирант кафедры дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО¹. E-mail: turchikev@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9805-9060

Тимечко Елена Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: e.e.timechko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3097-1073

Якимов Алексей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: cilvana20010z@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0479-126X

Васильева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики¹. E-mail: droptimusprime@gmail.com. ORCID: 0009-0008-3369-1537

Винник Юрий Юрьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии имени профессора В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО¹, главный врач². E-mail: vinnik33@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9321-1696

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер № 1», Красноярск, Россия

Автор для переписки: Турчик Евгения Владимировна, E-mail: turchikev@mail.ru

Для цитирования: Шестерня П.А., Дмитренко Д.В., Турчик Е.В., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Васильева А.А., Винник Ю.Ю. Псориаз / псориазический артрит и метаболический синдром у лиц молодого возраста: экспрессионный паттерн микроРНК. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 63–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-63-69>

- Haschka J, Simon D, Bayat S, et al. Identification of circulating microRNA patterns in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62 (10): 3448–3458. DOI: 10.1093/rheumatology/kead059
- Yan X, Zhang Y, Li J, et al. Dysregulated microRNA signatures in psoriatic arthritis identified by RNA sequencing. *Front Immunol*. 2024; 15: 11745863. DOI: 10.3389/fimmu.2024.11745863
- Ramos AP, Rossato BG, Scalcon MR, et al. MicroRNAs in psoriasis and psoriatic arthritis: a narrative review of potential diagnostics and current challenges. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 2026; 11. DOI: 10.21037/jlpm-25-38
- Denzler R, McGeary SE, Title AC, et al. Impact of MicroRNA Levels, Target-Site Complementarity, and Cooperativity on Competing Endogenous RNA-Regulated Gene Expression. *Molecular Cell*. 2016; 64: 565–569. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.027
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35 (10): 2069–2070
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013; 43 с. Режим доступа: https://efaidnbnmnibpcjpcgiclfndmkaj/https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Ссылка активна на 01.03.2026
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. 2013; 43. Available from: https://efaidnbnmnibpcjpcgiclfndmkaj/https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Accessed: 01.03.2026 [In Russ.].
- Zheng XH, Cui C, Zhou XX, et al. Centrifugation: an important pre-analytic procedure that influences plasma microRNA quantification during blood processing. *Chin J Cancer*. 2013; 32: 667. DOI: 10.5732/CJC.012.10271
- Liak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT method. *Methods*. 2001; 25: 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- Rice J, Roberts H, Rai SN, Galanduk S. Housekeeping genes for studies of plasma microRNA: a need for more precise standardization. *Surgery*. 2015; 158: 1345–1351. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.025
- Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009
- Raybaud P. Spyder documentation [Internet]. 2009. Available from: <http://pythonhosted.org>
- Yan K, Zhu J, Zhang M, et al. Differential expression of plasma extracellular vesicle miRNAs as biomarkers for distinguishing psoriatic arthritis from psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2025; 20: 138 (2): 219–221. DOI: 10.1097/CME.00000000000003288
- Pasquall L, Svedberg A, Srivastava A, et al. Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (6): 1248–1256. DOI: 10.1111/jdv.16203
- Wade SM, McGarry T, Wade SC, Fearon U, Veale DJ. Serum MicroRNA Signature as a Diagnostic and Therapeutic Marker in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2020; 1: 47 (12): 1760–1767. DOI: 10.3899/jrheum.190602
- Lätkevič F, Guljavina I, Midekessa G, et al. Profiling Blood Serum Extracellular Vesicles in Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients Reveals Potential Disease Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2022; 4: 23 (7): 4005. DOI: 10.3390/ijms23074005
- Kiran S, Mandal M, Rakib A, Bajwa A, Singh UP. miR-10a-3p modulates adiposity and suppresses adipose inflammation through TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *Front Immunol*. 2023; 2: 14: 1213415. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1213415
- Wu J, Dong T, Chen T, et al. Hepatic exosome-derived miR-130a-3p attenuates glucose intolerance via suppressing PHLPP2 gene in adipocyte. *Metabolism*. 2020; 103: 154006. DOI: 10.1016/j.metabol.2019
- Al-Rawaf HA. Circulating microRNAs and adipokines as markers of metabolic syndrome in adolescents with obesity. *Clin Nutr*. 2019; 38 (5): 2231–2238. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.024
- Karolina DS, Tavatharan S, Arumugam A, Separamaniam S, Pek SL, Wong MT, Lim SC, Sum CF, Jeyaseelan K. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (12): E2271–6. DOI: 10.1210/jc.2012-1996
- Chen Y, Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5. *Blood*. 2008; 1: 111 (3): 1217–26. DOI: 10.1182/blood-2007-07-104133
- Huang J, Xu X, Yang J. miRNAs Alter T Helper 17 Cell Fate in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 21: 12: 593473. DOI: 10.3389/fimmu.2021
- Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, et al. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010; 21 (6): 425–34. DOI: 10.1016/j.cytogr.2010.10.006
- Takegahara N, Kim H, Choi Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases. *Exp Mol Med*. 2024; 56: 264–272. DOI: 10.1038/s12276-024-01157-7
- Xie W, Zhou L, Li S, Hui T, Chen D. Wnt/β-catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364 (1): 25–31. DOI: 10.1111/nyas.12968

Статья поступила / Received 12.02.2026.

Получена после рецензирования / Revised 20.02.2026.

Принята в печать / Accepted 25.02.2026

About authors

Shesternya Pavel A., Dr Med Sci (habil.), professor, vice-rector for Research, head of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Course in Postgraduate Education¹. E-mail: sci-prorector@krasgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8652-1410

Dmitrenko Diana V., Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology at the Institute of Postgraduate Education, head of Laboratory of Medical Genetics¹. E-mail: mart2802@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4639-6365

Turchik Evgeniya V., postgraduate student at V.I. Prokhorovskoy Dept of Dermatovenereology with a Course in Cosmetology and Postgraduate Education¹. Email: turchikev@mail.ru. ORCID: 0009-0006-9805-9060

Timechko Elena E., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: e.e.timechko@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3097-1073

Yakimov Alexey M., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: cilvana20010z@gmail.com. ORCID: 0009-0006-0479-126X

Vasilyeva Anastasia A., junior researcher at Laboratory of Medical Genetics¹. Email: droptimusprime@gmail.com. ORCID: 0009-0008-3369-1537

Vinnik Yuriy Yu., Dr Med Sci (habil.), associate professor, professor at V.I. Prokhorovskoy Dept of Dermatovenereology with a Course in Cosmetology and Postgraduate Education¹, chief physician². E-mail: vinnik33@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9321-1696

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenevsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Dermatovenereological Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Turchik Evgeniya V., E-mail: turchikev@mail.ru

For citation: Shesternya P.A., Dmitrenko D.V., Turchik E.V., Timechko E.E., Yakimov A.M., Vasilyeva A.A., Vinnik Yu. Yu. Psoriasis / psoriatic arthritis and metabolic syndrome in young adults: microRNA expression pattern. *Medical alphabet*. 2026; (7): 63–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-63-69>

Оценка диагностической значимости автоматизированного подсчета количества гемопоэтических стволовых клеток

М. А. Городнова, П. С. Куга, О. В. Пирогова, А. В. Луговая

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В статье представлены результаты сравнительного анализа эффективности автоматизированного и ручного (микроскопического) методов подсчета гемопоэтических стволовых клеток в образцах периферической крови и лейкоконцентрата.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость автоматизированного подсчета количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в различных типах биоматериала (периферическая кровь, продукт лейкофереза) пациентов, проходивших процедуру мобилизации и сбора ГСК в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой в период 2018–2019 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов. Проанализировано 278 валидных наблюдений: 172 образца периферической крови 106 образцов продуктов лейкофереза. В рамках исследования проведен сравнительный анализ двух методов количественного определения лейкоцитов (WBC): автоматизированного подсчета на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония) и ручного микроскопического подсчета в камере Горяева. Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием языка программирования Python (версия 3.9.6). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]).

Результаты. Исследованием установлено, что внедрение автоматизированного подсчета гемопоэтических клеток-предшественников (параметр HPC – Hematopoietic Progenitor Cells) на платформе Sysmex XN-1000 позволило принципиально изменить парадигму лабораторного сопровождения лейкофереза. Основным преимуществом технологии стала возможность стандартизации мониторинга, исключающая вариабельность результатов, присущую ручным методам. Статистический анализ продемонстрировал необходимость отказа от традиционного подсчета лейкоцитов в камере Горяева.

Выводы. Параметр HPC (Hematopoietic Progenitor Cells) на платформе Sysmex XN-1000 зарекомендовал себя как прецизионный инструмент, позволяющий оптимизировать диагностический поиск и обеспечивающий своевременную заготовку качественного трансплантата. С учетом доказанной надежности метода целью следующего этапа исследования станет его верификация относительно референтного метода (проточной флуоресцентной цитометрии CD 34+ клеток) для окончательной валидации разработанных диагностических алгоритмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация периферических стволовых клеток крови, лейкоферез, автоматизированный подсчет CD 34+ клеток, гемопоэтические клетки-предшественники, параметр HPC, анализатор Sysmex XN-1000, проточная флуоресцентная цитометрия, гемопоэтические стволовые клетки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Evaluation of the diagnostic value of automated hematopoietic stem cell counting

M. A. Gorodnova, P. S. Kuga, O. V. Pirogova, A. V. Lugovaya

Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Background. The article presents the results of a comparative analysis of the effectiveness of automated and manual (microscopic) methods for counting hematopoietic stem cells in peripheral blood and leukocyte concentrate samples.

The aim of the study was to evaluate the diagnostic value of automated counting of hematopoietic stem cells (HSC) in various types of biomaterial (peripheral blood, leukapheresis product) of patients undergoing the procedure of mobilization and collection of HSC at the clinic of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation in the period 2018–2019.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 98 patients was conducted. A total of 278 valid observations were analyzed: 172 peripheral blood samples and 106 leukapheresis product samples. The study compared two methods for leukocyte (WBC) quantification: automated counting on a Sysmex XN-1000 hematologic analyzer (Sysmex Corporation, Japan) and manual microscopic counting in a Goryaev chamber. Statistical analysis of the obtained data was performed using the Python programming language (version 3.9.6). Quantitative indicators are presented as median and interquartile range (Me [Q1; Q3]).

Results. The study found that the implementation of automated hematopoietic progenitor cell counting (HPC parameter) on the Sysmex XN-1000 platform has fundamentally changed the paradigm of leukapheresis laboratory support. The key advantage of this technology is the ability to standardize monitoring, eliminating the variability inherent in manual methods. Statistical analysis demonstrated the need to abandon the traditional leukocyte counting in the Goryaev chamber.

Conclusions. The HPC parameter on the Sysmex XN-1000 platform has proven itself as a precision tool for optimizing diagnostic testing and ensuring the timely procurement of high-quality transplants. Given the method's proven reliability, the next stage of the study will aim to verify it against the reference method (flow fluorescence cytometry of CD 34+ cells) for the final validation of the developed diagnostic algorithms.

KEYWORDS: peripheral blood stem cell transplantation, leukapheresis, automated CD 34+ cell counting, hematopoietic progenitor cells, HPC parameter, Sysmex XN-1000 analyzer, flow fluorescence cytometry, hematopoietic stem cells.

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

Funding. The work had no sponsorship.

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является важным и, нередко, единственным потенциально излечивающим методом терапии [1, 2] гематологических, онкологических и ряда наследственных заболеваний.

Ключевым показателем «качества» трансплантата считается число CD 34+ клеток на килограмм массы тела реципиента при заготовке трансплантата как от аллогенного, так и от аутологичного доноров. Успех заготовки трансплантата напрямую зависит от эффективности этапа мобилизации и последующего

лейкафереза, целью которого является получение достаточного количества CD34+ клеток. Низкая клеточность трансплантата по CD34+ клеткам ассоциирована с пролонгированным периодом восстановления гемопоэза и увеличением риска инфекционных осложнений. Метод проточной цитофлуориметрии признан «золотым стандартом» для количественного определения CD34+ клеток в периферической крови как на этапе мониторинга перед лейкоферезом, так и в полученном лейкоконцентрате [1, 3]. Однако данный метод обладает рядом ограничений: высокая стоимость оборудования и реагентов, необходимость в высококвалифицированном персонале и значительные временные затраты (от 60 до 90 минут), что затрудняет оперативный мониторинг процесса в режиме реального времени.

В клинической практике до сих пор сохраняется использование ручного подсчета лейкоцитов в камере Горяева как базового метода оценки клеточности продукта лейкофереза и периферической крови. Однако субъективность визуальной оценки, вариабельность навыков лаборанта и высокая погрешность метода при низких и экстремально высоких концентрациях клеток ставят под сомнение достоверность таких результатов. Отсутствие стандартизации в ручном методе может привести к неверному расчету дозы ГСК и возможности принятия ошибочных клинических решений [4, 5].

С появлением специализированных режимов на автоматических гематологических анализаторах, в частности, параметра HPC – Hematopoietic Progenitor Cells (гемопоэтические клетки-предшественники) – на платформе Sysmex XN (Sysmex Corporation, Япония) открылись новые возможности для быстрой и стандартизированной оценки количества ГСК. Внедрение стандартизации автоматических методов позволит получать результат с высокой точностью в течение нескольких минут [6, 7].

Цель исследования: оценить диагностическую значимость автоматизированного подсчета количества гемопоэтических стволовых клеток в различных типах биоматериала (периферическая кровь, продукт лейкофереза) пациентов, проходивших процедуру мобилизации и сбора ГСК в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой в период 2018–2019 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов, проходивших процедуру мобилизации и сбора ГСК в период 2018–2019 гг. в клинике НИИ ДОГиТ имени Р.М. Горбачевой. Проанализировано 278 валидных наблюдений:

1. 172 образца периферической крови (ПК), НСТ $\geq 10\%$;
2. 106 образцов продуктов афереза/лейкафереза (ПА), НСТ $<10\%$.

98 пациентам были проведены 166 эпизодов мобилизации ГСК. 37 аллогенным донорам (14 неродственных донора, 23 родственных донора) мобилизация ГСК была проведена путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – препарата филграстим – в дозе 10–12 мкг/кг/сут в течение 4–6 дней. Процедуры лейкофереза

выполнялись на 5-е и 6-е сутки от начала стимуляции. У 61 аутологичного донора мобилизация проводилась по двум протоколам: 1) на “стабильном” кроветворении – посредством введения Г-КСФ (филграстим) в дозе 10–12 мкг/кг в сутки в течение 4–6 дней с последующим лейкоферезом на 5–6 день от начала стимуляции (67 эпизодов мобилизации); 2) на “выходе” после полихимиотерапии (ПХТ) – 5–7 мкг/кг/сут Г-КСФ (филграстим) с 5-го дня после окончания ПХТ за 1–2 дня до проведения лейкофереза (62 эпизода мобилизации).

Подсчет количества ГСК выполнялся на автоматических гематологических анализаторах серии Sysmex XN с использованием специализированного программного обеспечения [4, 6, 8]. Идентификация ГСК осуществляется в выделенном канале WPC (White Precursor and Pathologic cells), предназначенном для дифференцировки клеток-предшественников лейкоцитов и патологических клеточных популяций. Метод основан на сочетании технологии проточной флуоресцентной цитометрии и специфического воздействия реагентов на мембраны клеток. В канале WPC используется специализированный лизирующий реагент, который воздействует на липидный состав клеточных мембран. Мембраны незрелых клеток (ГСК) содержат специфический набор липидов и холестерина, что делает их более устойчивыми к воздействию реагента по сравнению со зрелыми лейкоцитами. После частичной пермеабиллизации мембран полиметиновый краситель проникает внутрь клетки и связывается с нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК). Интенсивность окрашивания напрямую коррелирует с метаболической активностью и типом клетки. Каждый образец анализируется с помощью полупроводникового лазера по трем параметрам: 1) боковое светорассеяние (SSC – Side Scatter) – характеризует внутреннюю структуру и сложность клетки (зернистость, форму ядра); 2) прямое светорассеяние (FSC – Forward Scatter) – определяет размер клетки; 3) боковая флуоресценция (SFL – Side Fluorescence) – отражает содержание нуклеиновых кислот. На итоговой скаттерограмме популяция ГСК локализуется в области с низким боковым светорассеянием (отсутствие гранулярности) и специфической интенсивностью флуоресценции, что позволяет четко отделить их от лимфоцитов, моноцитов и бластных клеток.

В рамках исследования проведен сравнительный анализ двух методов определения количества лейкоцитов (WBC): автоматизированного подсчета на гематологическом анализаторе (референтный метод) и ручного микроскопического подсчета в камере Горяева.

1. Автоматизированный метод – White Blood Cells (Sysmex XN)

Подсчет лейкоцитов на анализаторах серии Sysmex XN основан на методе флуоресцентной проточной цитометрии. Образец крови автоматически дозируется и смешивается с реагентами, которые пермеабиллизуют мембраны клеток и окрашивают их нуклеиновые кислоты специфическим полиметиновым красителем. Проходя через лазерный луч, каждая клетка генерирует сигналы прямого, бокового светорассеяния и флуоресценции. После этого полученные сигналы обрабатываются и представляются в виде графиков WNR (White cell Nucleated) и WDF (White cell Differential). На основании результатов осуществляется подсчет лейкоцитов и их субпопуляций.

2. Ручной метод – Nucleated Cells (подсчет в камере Горяева)

Контрольный подсчет концентрации лейкоцитов выполнялся ручным микроскопическим методом с использованием счетной камеры Горяева (глубина 0,1 мм, объем 0,9 мкл). Пробоподготовка включала разведение образца в 20 раз (1:20) с использованием 3% раствора уксусной кислоты, подкрашенной метиленовым синим (реактив Тюрка), для обеспечения лизиса эритроцитов и контрастной визуализации ядер лейкоцитов. Экспозиция подготовленной пробы в камере после заполнения составляла не менее 1–2 минут для завершения

Таблица 1
Сравнительная характеристика содержания ГСК в периферической крови и продукте лейкофереза

Показатель	Периферическая кровь (n=172)	Продукт лейкофереза (n=106), %	Кратность увеличения (медиана)
Медиана НРС%	0,16	0,475	2,97
Медиана НРС#, ($10^6/\text{л}$)	40,0	977,5	24,44

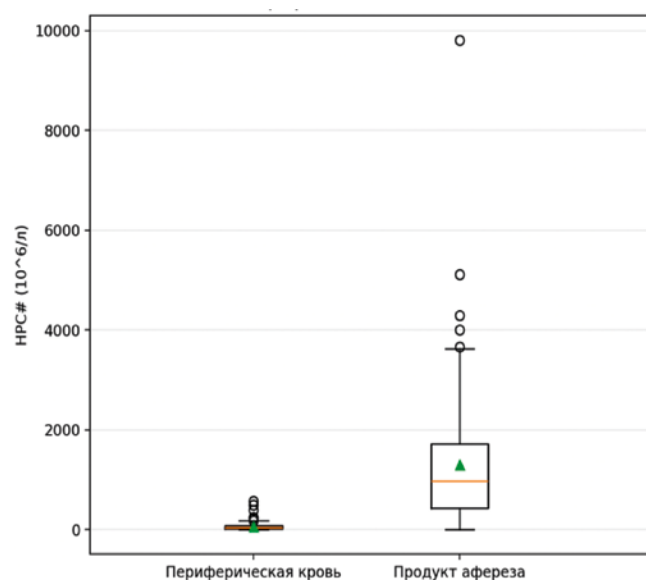


Рисунок 1. Сравнение абсолютного содержания ГПК (НРС#) в периферической крови и продукте лейкофереза

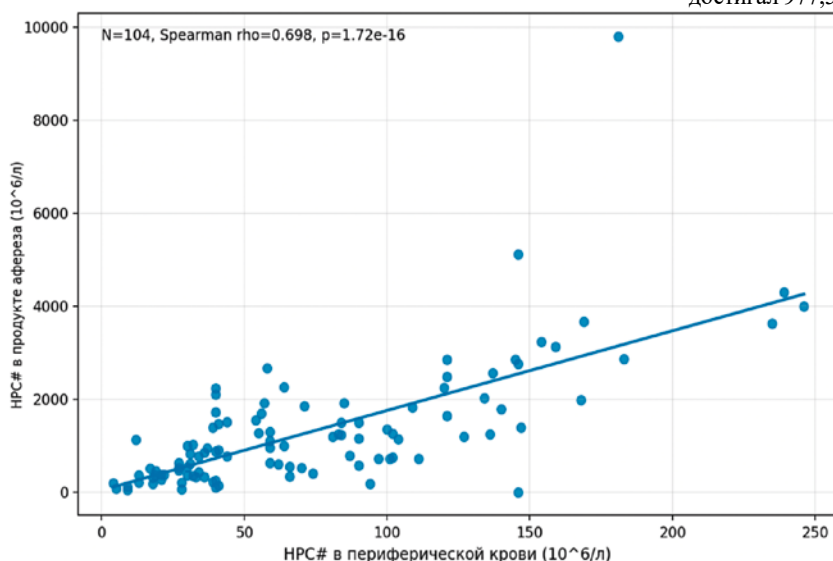


Рисунок 2. Корреляция абсолютного содержанием ГСК в периферической крови и продуктом лейкофереза (n=104)

седиментации клеток. Подсчет производился в 100 больших квадратах сетки при малом или среднем увеличении микроскопа. Итоговая концентрация рассчитывалась по стандартной формуле с учетом объема камеры и коэффициента разведения.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием языка программирования Python (версия 3.9.6). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Проверка нормальности распределения осуществлялась критерием Шапиро–Уилка. Для оценки взаимосвязи и прогнозирования использовали корреляцию Спирмена (ρ) и линейный регрессионный анализ (R^2). Сравнение ручного (NC – Nucleated Cells) и автоматизированного (WBC – White Blood Cells) методов проводили с расчетом MAE, RMSE и MAPE. Согласованность оценивали по методу Бланда–Альмана (LoA). Исключение выбросов выполняли по правилу Тьюки для абсолютной процентной ошибки (порог $APE > Q3 + 1,5 \times IQR$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 278 образцов от 98 уникальных пациентов. Распределение образцов по типу материала проводилось на основании уровня гематокрита (НСТ): образцы с $\text{НСТ} > 10\%$ классифицировались как периферическая кровь (ПК, n=172), а образцы с $\text{НСТ} < 10\%$ – как продукт лейкофереза (ПА, n=106). Медиана возраста пациентов в выборке составила 32,6 года. Общая медиана количества лейкоцитов (WBC) составила $53,3 \times 10^3/\text{мкл}$.

Проведена сравнительная оценка содержания ГСК в периферической крови и продукте лейкофереза. Анализ показал значительное увеличение как относительного (НРС%), так и абсолютного (НРС#) содержания гемопоэтических прогениторных клеток в продукте лейкофереза по сравнению с образцами периферической крови. Медиана НРС% в группе ПК составила 0,16%, тогда как в группе ПА – 0,475%, что соответствует увеличению медианы в 2,97 раза. Еще более выраженное различие наблюдалось для абсолютного количества клеток. Медиана НРС# в периферической крови составляла $40,0 \times 10^6/\text{л}$, в то время как в продукте лейкофереза этот показатель достигал $977,5 \times 10^6/\text{л}$, что превышает исходный уровень в 24,44 раза (табл. 1, рис. 1). Диаграмма демонстрирует значительное увеличение медианы НРС# в продукте лейкофереза по сравнению с периферической кровью.

Для оценки прогностической значимости уровня ГПК в периферической крови был проведен парный анализ образцов ПК и ПА, полученных от одного и того же пациента в ближайшие даты. Было сформировано 104 пары, из которых 93 пары были получены в одну и ту же дату. Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между абсолютным содержанием ГПК в периферической крови и в соответствующем продукте лейкофереза. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил $\rho = 0,698$ ($p = 1,72 \times 10^{-16}$), что указывает на сильную взаимосвязь (рис. 2).

Регрессионный анализ показал, что линейная модель описывает 48,7% наблюдаемой вариабельности данных ($R^2=0,487$).

Для количественной оценки эффективности процедуры сбора ГСК был рассчитан коэффициент обогащения как отношение НРС# в продукте лейкофереза к НРС# в периферической крови (ПА/ПК). Медиана коэффициента обогащения для 104 пар составила 16,98. Межквартильный размах (Q1-Q3) находился в пределах от 10,54 до 23,18, что указывает на вариабельность эффективности процедуры у разных пациентов (рис. 3). Гистограмма демонстрирует распределение значений коэффициента обогащения ГСК.

Для оценки точности и прецизионности ручного метода (NC) было проведено сравнение его показателей с результатами, полученными с помощью эталонного метода (WBC), на 162 парах образцов. Анализ Bland-Altman показал наличие систематического смещения (bias): средняя разница (NC - WBC) составила $21,65 \times 10^3/\text{мкл}$, а медианная – $4,97 \times 10^3/\text{мкл}$, что свидетельствует о тенденции метода NC к завышению результатов. Корреляционный анализ выявил высокую прямую связь между методами (r Спирмена=0,94), однако широкие пределы согласования (LoA от -132,73 до 176,02) и значительные ошибки (MAE=37,04, RMSE=81,45, MAPE=18,27%) указывали на ограниченную точность на всем массиве данных (табл. 2, рис. 4).

Для улучшения оценки и исключения влияния грубых выбросов был применен межквартильный размах (IQR) к значениям абсолютной процентной ошибки (APE). На основе распределения APE (Q1=4,91%, Q3=20,51%, IQR=15,61%) был установлен порог исключения на уровне 43,93% ($Q3 + 1,5 \times \text{IQR}$). Это позволило исключить 12 экстремальных наблюдений, после чего анализ был повторен на 150 парах. После удаления экстремумов наблюдалось значительное улучшение всех метрик согласования и точности. Средний bias снизился до 5,92, медианный – до 2,88. Пределы согласования существенно сузились (LoA от -54,51 до 66,34), что указывает на более стабильную работу метода в центральном диапазоне значений. Метрики точности также показали выраженную положительную динамику: MAE уменьшилась до 22,54, RMSE – до 31,29, а MAPE снизилась до 11,83% (табл. 2). Несмотря на улучшение, MAPE на уровне 11,83% указывает на то, что метод NC все еще не достигает аналитической точности эталонного метода.

Обсуждение

Внедрение автоматизированного подсчета гемопоэтических клеток-предшественников (параметр НРС) на платформе Sysmex XN в период 2018–2019 гг. позволило принципиально изменить парадигму лабораторного сопровождения

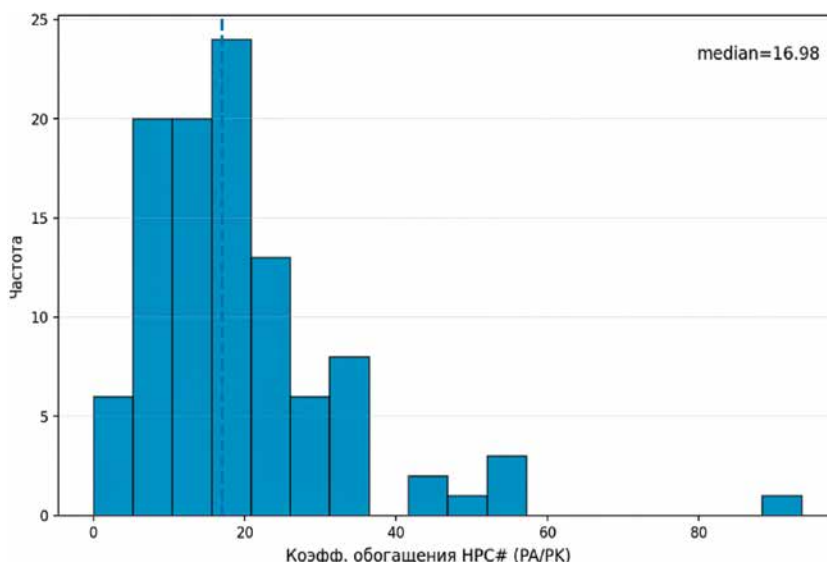


Рисунок 3. Распределение коэффициента обогащения ГСК (ПА/ПК)

Таблица 2
Метрики согласования методов NC и WBC

Метрика	Все данные (n=162)	Без экстремумов (n=150)
Медианный bias (NC-эталон)	4,97	2,88
Средний bias (NC-эталон)	21,65	5,92
Пределы согласования (LoA)	-132,73 ... 176,02	-54,51 ... 66,4
MAPE, %	18,27	11,83
MdAPE, %	10,63	9,99
Доля APE ≤ 10%	46,3%	50,0%
Доля APE ≤ 20%	74,7%	80,7%

лейкофереза. Основным преимуществом технологии стала возможность стандартизации мониторинга, исключая вариабельность результатов, присущую ручным методам. Статистический анализ продемонстрировал необходимость отказа от традиционного подсчета лейкоцитов в камере Горяева [4, 7] в пользу автоматизированных систем. Выявленный положительный систематический сдвиг (bias=21,65) указывает на устойчивую тенденцию ручного метода к гипердиагностике клеточности. В условиях клинического планирования это несет риск преждевременного

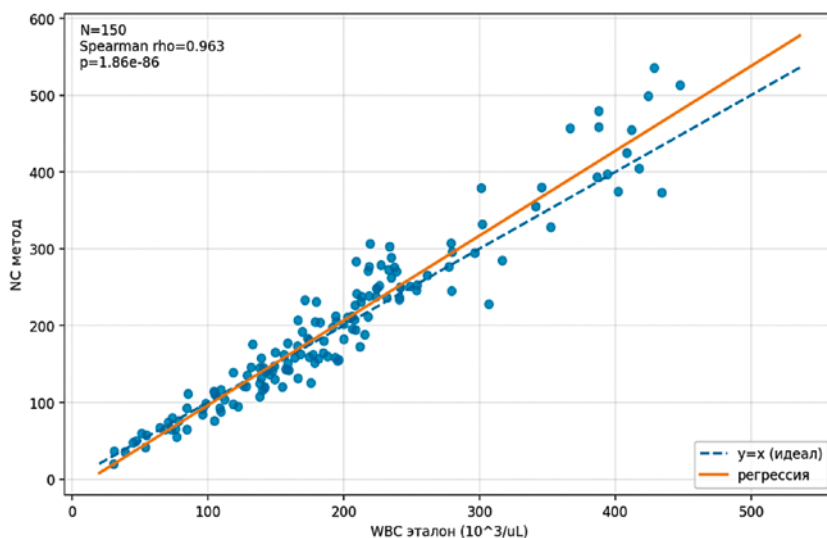


Рисунок 4. Анализ корреляции ручного и автоматизированного методов подсчета лейкоцитов (WBC)

старта лейкоцитоза, что ведет к получению продукта с низкой концентрацией стволовых клеток и нерациональному расходу ресурсов клиники. Ключевым фактором превосходства технологии НРС является использование канала WPC [9, 10, 11], где анализ опирается на функциональные характеристики клеток – устойчивость мембран и содержание нуклеиновых кислот. Анализ десятков тысяч событий обеспечивает высокую статистическую мощность и воспроизводимость данных в круглосуточном режиме. Полученная сильная корреляция между уровнем НРС в крови и итоговым выходом клеток в трансплантате ($p=0,698$) подтверждает высокую прогностическую значимость параметра. Особого внимания заслуживает коэффициент обогащения (медиана 16,98), который впервые позволил объективизировать эффективность работы клеточных сепараторов в режиме реального времени.

Ретроспективный анализ историй болезни 98 пациентов, проходивших процедуру мобилизации и сбора ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, позволил сформулировать следующие выводы:

1. Параметр НРС на анализаторах Sysmex XN является высокоточным методом детекции клеток-предшественников. Использование канала WPC минимизирует влияние человеческого фактора и обеспечивает необходимую аналитическую чувствительность для принятия решений о начале лейкоцитоза, что обеспечивает высокую технологическую валидность метода.
2. Установленная связь между концентрацией НРС в крови и количеством клеток в продукте лейкоцитоза подтверждает статус параметра как надежного оперативного маркера, позволяющего сократить количество неэффективных процедур.
3. Расчет коэффициента обогащения [7, 12] на основе НРС стал объективным критерием оценки эффективности процесса заготовки ГСК, позволяя контролировать работу оборудования и качество целевого продукта лейкоцитоза, что в свою очередь позволило стандартизировать [5, 8] контроль качества заготовки трансплантата.
4. Сравнительный анализ доказал, что традиционный ручной подсчет характеризуется недопустимо высокой вариативностью (МАРЕ 18,27%), что делает переход на автоматизированный НРС-мониторинг необходимым условием стандартизации процесса.

Заключение

Параметр НРС (Hematopoietic Progenitor Cells) на платформе Sysmex XN-1000 зарекомендовал себя как высокоточный (прецизионный) инструмент, позволяющий оптимизировать диагностический поиск и обеспечивающий своевременную заготовку качественного трансплантата [4, 6]. С учетом доказанной надежности метода целью следующего этапа исследования является его верификация [3, 9, 10] относительно референтного метода (количественного определения CD 34+ клеток методом проточной флуоресцентной цитометрии) для окончательной валидации разработанных диагностических алгоритмов.

Список литературы

1. Кулагин А.Д., Лисук И.А., Козлов А.В. и др. Рекомендации по заготовке и трансплантации периферических стволовых клеток крови. Клиническая онкогематология. 2015; 8 (2): 154–162. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Kozlov A.V., et al. Recommendations for the procurement and transplantation of peripheral blood stem cells. Clinical oncohematology. 2015; 8 (2): 154–162. (In Russ.).
2. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Dalgov V.V., Menshikov V.V. Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
3. Morkis JVC, Farias MG, Scotti L. Determination of hematopoietic progenitor cells using automated blood cell analyzer: a review. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2015; 37 (4): 267–272.
4. Gromm M, Russcher H, Braakman E, et al. Multicenter study to evaluate a new enumeration method for hematopoietic stem cell collection management. Int J Lab Hematol. 2017; 39 (4): 420–427.
5. Seo JY, Lee ST, Kim SH. Evaluation of the low white blood cell mode on the Sysmex XN automated hematology analyzer. J Clin Lab Anal. 2015; 29 (6): 452–458.
6. Tanosaki R, Kumazawa T, Yoshida A, et al. Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. Int J Lab Hematol. 2014; 36 (5): 521–530.
7. Jones AS, Twomey C, Molloy AM. Automated hematopoietic progenitor cell enumeration: a new era in apheresis monitoring. ClinLabHaem. 2015; 37 (2): 112–119.
8. Park SH, Park CJ, Kim MJ, et al. The New Sysmex XN-2000 Automated Blood Cell Analyzer More Accurately Measures HPC Than XE-2100. AnnLabMed. 2015; 35 (1): 146–148.
9. Peersckhe EI, Moung C, Pessin MS, Maslak P. Evaluation of new automated hematopoietic progenitor cell analysis in the clinical management of peripheral blood stem cell collections. Transfusion. 2015; 55 (8): 2001–2009.
10. Storch E, Mark T, Vecilla S, et al. A novel hematopoietic progenitor cell mobilization and collection algorithm based on preemptive CD34 enumeration. Transfusion. 2015; 55 (8): 1992–2000.
11. Данишян К.А., Галстян Г.М., Костина И.Э. Роль лабораторных маркеров в прогнозировании эффективности сбора стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой. Лабораторная служба. 2019; 8 (2): 45–51. Danishyan K.A., Galstyan G.M., Kostina I.E. The role of laboratory markers in predicting the effectiveness of stem cell collection in patients with multiple myeloma. Laboratory Service. 2019; 8 (2): 45–51. (In Russ.).
12. Павлова А.А., Фаст Г.А., Кузьмина Л.А. и др. Мониторинг CD34+ клеток в периферической крови для определения оптимального времени начала лейкоцитоза. Гематология и трансплантология. 2017; 62 (3): 112–118. Pavlova A.A., Fast G.A., Kuzmina L.A., et al. Monitoring CD34+ cells in peripheral blood to determine the optimal time to start leukapheresis. Hematology and Transplantation. 2017; 62 (3): 112–118. (In Russ.).

Вклад авторов. Городнова М.А. – идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи; Куга П.С. – сбор материала, проведение измерений; Пирогова О.В. – сбор материала; Луговая А.В. – научное редактирование текста. **Authors' contributions.** Marina A. Gorodnova – idea, collection of material, processing of material, writing the article; Polina S. Kuga – collection of material, making measurements; Olga V. Pirogova – material collection; Anna V. Lugovaya – scientific editing of the text.

Статья поступила / Received 30.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2026
Принята в печать / Accepted 03.04.2026

Сведения об авторах

Городнова Марина Андреевна, руководитель Центра лабораторной диагностики. E-mail: gorodnova.marina@yandex.ru. SPIN-код: 7442–1153. ORCID: 0009-0000-9982-1420
Куга Полина Сергеевна, к.м.н., врач-трансфузиолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. E-mail: doctor@polinakuga.ru. SPIN-код: 7500–9709. ORCID: 0000-0002-9765-5673
Пирогова Ольга Владиславовна, к.м.н., врач-гематолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. E-mail: dr.pirogova@gmail.com. SPIN-код: 3025–9869. ORCID: 0000-0003-4223-764X
Луговая Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, старший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики. E-mail: lugovaya2710spb@icloud.com. SPIN-код: 4350–2349. ORCID: 0000-0002-7690-9064

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

Автор для переписки: Городнова Марина Андреевна. E-mail: gorodnova.marina@yandex.ru

Для цитирования: Городнова М.А., Куга П.С., Пирогова О.В., Луговая А.В. Оценка диагностической значимости автоматизированного подсчета количества гемопоэтических стволовых клеток. Медицинский алфавит. 2026; (7): 70–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-70-74>

About authors

Gorodnova Marina A., head of Laboratory Diagnostics Center. E-mail: gorodnova.marina@yandex.ru. SPIN: 7442–1153. ORCID: 0009-0000-9982-1420
Kuga Polina S., PhD Med Sci, transfusion specialist at R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation. E-mail: doctor@polinakuga.ru. SPIN: 7500–9709. ORCID: 0000-0002-9765-5673
Pirogova Olga V., PhD Med Sci, hematologist at R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation. E-mail: dr.pirogova@gmail.com. SPIN code 3025–9869. ORCID: 0000-0003-4223-764X
Lugovaya Anna V., PhD Med Sci, associate professor, senior researcher and clinical laboratory diagnostics physician at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine. E-mail: lugovaya2710spb@icloud.com. SPIN code: 4350–2349. ORCID: 0000-0002-7690-9064

Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Gorodnova Marina A. E-mail: gorodnova.marina@yandex.ru

For citation: Gorodnova M.A., Kuga P.S., Pirogova O.V., Lugovaya A.V. Evaluation of the diagnostic value of automated hematopoietic stem cell counting. Medical alphabet. 2026; (7): 70–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-70-74>



Источники вариации и установление референсных интервалов для основных гормонов и онкомаркеров для российской популяции

А. В. Ружанская¹, Киёси Ичихара², С. А. Евгина¹, И. И. Скибо³, Н. Б. Выборнова³, А. В. Васильев³, Г. В. Агаркова¹, В. Л. Эмануэль⁴

¹ ООО «Бекмен Культер», Москва, Россия

² Факультет медицинских наук магистратуры по программе «Медицина» университета Ямагути (Yamaguchi University), Убэ, Япония

³ ООО «НПФ «Хеликс», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цели. С целью изучения источников вариации (ИВ) референсных значений (РЗ) для 22 основных иммунохимических аналитов и определения референсных интервалов (РИ) было организовано многоцентровое исследование российской популяции.

Методы. В соответствии с протоколом Комитета по референсным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC), в исследование, проводившееся в Санкт-Петербурге, Москве и Екатеринбурге, были включены 758 здоровых добровольцев. С помощью иммунохимического анализатора UniCel Dxl 800 компании «Бекмен Культер» в образцах сыворотки крови были проанализированы 5 онкомаркеров и 17 гормонов и сопряженных аналитов. ИВ исследовали методами множественного регрессионного анализа (МРА) и дисперсионного анализа (ANOVA). Основным критерием принятия решения о разделении РИ по полу и возрасту являлся коэффициент стандартного отклонения (SDR), равный 0,4.

Результаты. При оценке различий между группами добровольцев, принимавших участие в исследовании в разных городах, SDR составил менее 0,4. Были использованы следующие критерии для вторичного исключения: для женских половых гормонов – применение контрацептивов (8%); для СА19-9 – предположительно отрицательная группа крови системы Lewis (10,5% мужчин и 11,3% женщин); для инсулина – ИМТ ≥ 28 кг/м² (31%); для гормонов щитовидной железы – наличие антител к щитовидной железе (10,3% мужчин и 24,5% женщин); для раково-эмбрионального антигена (РЭА) – курение (30% мужчин и 16% женщин). Для всех аналитов, за исключением СА19-9, СА15-3, аналитов для оценки функции щитовидной железы, паратиреоидного гормона и инсулина, требовалось разделение РИ по полу. Для альфа-фетопroteина (АФП), РЭА, всех женских половых гормонов, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона для обоих полов требовалось разделение РИ по возрасту. Как правило, РИ определяли параметрическим методом после трансформации по Гауссу с использованием модифицированной формулы Вох-Сох. Исключение составили гормон роста, эстрадиол у женщин в постменопаузе и прогестерон у женщин в пременопаузе, для которых требовался расчет непараметрическим методом из-за бимодальности распределения и (или) недостаточного предела обнаружения.

Выводы. РИ для основных гормонов и онкомаркеров, специфических для российской популяции, определялись в соответствии с современным международным унифицированным протоколом при тщательном изучении ИВ для каждого аналита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: референсные интервалы; референсные значения; источники вариации; иммунохимический анализ; гормоны; онкомаркеры; российская популяция; IFCC C-RIDL; UniCel Dxl 800

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы ознакомились с политикой журнала и заявляют о следующем конфликте интересов: Анна Ружанская, Светлана Евгина и Галина Агаркова – сотрудники компании ООО «Бекмен Культер», а Ирина Скибо, Нина Выборнова и Антон Васильев – сотрудники компании ООО «НПФ «Хеликс». Это не влияет на приверженность авторов политике журнала в области совместного использования данных и материалов. Патенты, разрабатываемые или реализуемые продукты, о которых необходимо заявлять, отсутствуют.

Авторское право. © 2021 Ружанская и соавт. Данная статья находится в открытом доступе и распространяется по лицензии Creative Commons (с указанием авторства), разрешающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания исходного автора и источника.

Финансирование исследования. Поддержка исследования осуществлялась компанией ООО «Бекмен Культер» в виде заработной платы Анны Ружанской, Светланы Евгиной и Галины Агарковой, а также компанией ООО «НПФ «Хеликс» в виде заработной платы Ирины Скибо, Нины Выборновой и Антона Васильева. Конкретные функции этих авторов изложены в разделе «Участие авторов». Компания ООО «Бекмен Культер» оказала поддержку в предоставлении реагентов, а компания ООО «НПФ «Хеликс» – помощь в наборе добровольцев, пробоподготовке и предоставлении материалов для отбора проб. Другие функции в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи спонсоры не выполняли.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность компании ООО «Бекмен Культер» (Россия) за предоставление реагентов для проведения исследования. Выражаем благодарность генеральному директору компании ООО «НПФ «Хеликс» Юрию Андрейчуку и его сотрудникам за помощь в привлечении к участию в исследовании добровольцев, сборе проб и за предоставление материалов и оборудования для отбора проб.

Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers

A. V. Ruzhanskaya¹, Kiyoshi Ichihara², S. A. Evgina¹, I. I. Skibo³, N. B. Vybornova³, A. V. Vasiliev³, G. V. Agarkova¹, V. L. Emanuel⁴

¹ Beckman Coulter LLC, Moscow, Russia

² Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

³ Helix Laboratory, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Objectives. To study the sources of variation (SV) in reference values (RV) for 22 key immunoassays and to determine reference intervals (RIs), a multicenter study of the Russian population was conducted.

Methods. In accordance with the protocol of the Committee on Reference Intervals and Limit Values (C-RIDL) of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), 758 healthy volunteers were included in the study, conducted in St. Petersburg, Moscow, and Yekaterinburg. Five tumor markers and 17 hormones and related analytes were analyzed in serum samples using the UniCel Dxl 800 immunoassay analyzer from Beckman Coulter. SVs were analyzed using multiple regression analysis (MRA) and analysis of variance (ANOVA). The primary criterion for separating the study population by sex and age was a standard deviation ratio (SDR) of 0.4.

Results. When assessing differences between groups of volunteers participating in the study in different cities, the SDR was less than 0.4. The following secondary exclusion criteria were used: for female sex hormones – contraceptive use (8%); for CA19–9—presumably Lewis negative blood type (10.5% of men and 11.3% of women); for insulin – BMI ≥ 28 kg/m² (31%); for thyroid hormones – the presence of thyroid antibodies (10.3% of men and 24.5% of women); for carcinoembryonic antigen (CEA)—smoking (30% of men and 16% of women). For all analytes except CA19–9, CA15–3, thyroid function tests, parathyroid hormone, and insulin, RIs had to be separated by sex. For alpha-fetoprotein (AFP), CEA, all female sex hormones, follicle-stimulating hormone (FSH), and progesterone, RIs had to be separated by age for both sexes. Typically, RIs were determined parametrically after Gaussian transformation using a modified Box-Cox formula. Exceptions were growth hormone, estradiol in postmenopausal women, and progesterone in premenopausal women, which required nonparametric calculation due to bimodal distributions and/or insufficient detection limits.

Conclusions. RIs for key hormones and tumor markers specific to the Russian population were determined in accordance with a current international standardized protocol with a thorough examination of the RI for each analyte.

KEYWORDS: reference intervals; reference values; sources of variation; immunoassay; hormones; tumor markers; Russian population; IFCC C-RIDL; UniCel Dxl 800

CONFLICT OF INTEREST. The authors have read the journal's policies and declare the following conflict of interest: Anna Ruzhanskaya, Svetlana Evgina, and Galina Agarkova are employees of Beckman Coulter, and Irina Skibo, Nina Vybornova, and Anton Vasiliev are employees of Helix Laboratory. This does not affect the authors' adherence to the journal policy on sharing data and materials. There are no patents, products in development, or products currently under sale to disclose.

Copyright. © 2021 Ruzhanskaya et al. This article is open access and distributed under a Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Research Funding. This study was supported by Beckman Coulter (in the form of salaries for Anna Ruzhanskaya, Svetlana Evgina, and Galina Agarkova), and by Helix Laboratory (in the form of salaries for Irina Skibo, Nina Vybornova, and Anton Vasiliev). The specific roles of these authors are described in the "Author contributions" section. Beckman Coulter provided reagents, and Helix Laboratory assisted with volunteer recruitment, sample preparation, and provision of sample collection materials. The sponsors had no other roles in study design, data collection and analysis, publication decisions, or manuscript preparation.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to Beckman Coulter (Russia) for providing reagents for the study. We would like to express our gratitude to Yuri Andreychuk, CEO of Helix Laboratory, and his staff for their assistance in recruiting volunteers for the study, collecting samples, and providing materials and equipment for sampling.

Список сокращений

2N-ANOVA – двухуровневый иерархический дисперсионный анализ
3N-ANOVA – трехуровневый иерархический дисперсионный анализ
AACCE – Американская ассоциация клинических эндокринологов
АФП – альфа-фетопроtein
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
«БК» – «Бекмен Култер»
ИМТ – индекс массы тела;
CA15–3 – углеводный антиген 15–3
CA125 – углеводный антиген 125
CA19–9 – углеводный антиген 19–9
CDL – порог принятия клинического решения
РЭА – раково-эмбриональный антиген
ДИ – доверительный интервал
CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов
C-RIDL – Комитет по референсным интервалам и пороговым значениям
CV – коэффициент вариации
E2 – эстрадиол
EAU – Европейская ассоциация урологов
EtOH – этанол
Ж – женщины
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
свободный Т3 – свободный трийодтиронин
свободный Т4 – свободный тироксин
СТГ – соматотропный гормон (гормон роста)
IFCC – Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины
ISSAM – Международное общество по изучению вопросов старения мужчин

ISSM – Международное общество сексологии
ЛГ – лютеинизирующий гормон
LL – нижний предел
NP – непараметрический метод
М – мужчины
Me – медиана
МП – менопауза
MPA – множественный регрессионный анализ
NACB – Национальная академия клинической биохимии
OK – оральные контрацептивы
Р – параметрический метод
PCA – простат-специфический антиген; интактный
ПТГ – интактный паратиреоидный гормон
ПИ – референсный интервал
r – стандартизованный частный коэффициент регрессии
P3 – референсное значение
SD – стандартное отклонение
SDR – коэффициент стандартного отклонения
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ИБ – источники вариации
общий бета-ХГЧ – общий бета-хорионический гонадотропин человека
анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину
анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
ЗТТ – заместительная терапия тестостероном
ТТГ – тиреотропный гормон
общий Т3 – общий трийодтиронин
общий Т4 – общий тироксин

Введение

Ожидается, что согласно рекомендациям IFCC/CLSI (C 28-A3) [1], каждая клиническая лаборатория устанавливает собственные референсные интервалы (ПИ), но большинство лабораторий в России используют РИ, предложенные производителями реагентов. Они могут не соответствовать российской популяции в силу целого ряда факторов.

Поэтому в 2013 году было принято решение об участии в глобальном многоцентровом исследовании референсных

значений (P3), осуществляемом под руководством Комитета по референсным интервалам и пороговым значениям (C-RIDL) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC). В исследование было включено 793 здоровых добровольца из трех крупных городов России в соответствии с унифицированным протоколом C-RIDL [2], и проанализированы биологические особенности российских P3 для 34 часто исследуемых биохимических аналитов [3]. В результате было выявлено, что РИ, полученные для большинства биохимических

аналитов, значительно отличаются от указанных в инструкции к реагентам. Данный факт подчеркивает важность определения РИ для всех лабораторных анализов в каждой конкретной стране.

Однако, в отличие от работ, представляющих РИ для биохимических анализов, существует не так много исследований с корректным дизайном, посвященных установлению РИ для анализов, определяемых с помощью иммунохимического анализа. Единственной доступной крупномасштабной публикацией является отчет об азиатском исследовании, проведенном IFCC в 2008–2009 гг., с участием 3500 здоровых добровольцев [4]. В ходе исследования между группами участников из разных стран были выявлены очевидные различия для паратиреоидного гормона (ПТГ), адипонектина, фолата и витамина В₁₂, тогда как для других анализов, включая большинство часто анализируемых онкомаркеров и половых гормонов, различий обнаружено не было. Другое исследование, в которое были включены 826 очевидно здоровых добровольцев, было проведено в Саудовской Аравии в рамках глобального многоцентрового исследования IFCC. В рамках исследования были получены РИ для 20 анализов, определяемых с помощью иммунохимического анализа – пяти онкомаркеров, двенадцати гормонов и трех витаминов [5]. Также существуют и другие исследования РИ, в которых изучали меньшее количество анализов, например, исследование для онкомаркеров [6, 7] и гормонов щитовидной железы [8, 9]. Кроме того, до сих пор не было проведено комплексного анализа биологических источников вариации, за исключением недавнего отчета китайской группы, участвующей в глобальном исследовании C-RIDL. В ходе указанного исследования были установлены РИ для 8 мужских половых гормонов и связанных с ними анализов, и 7 гормонов щитовидной железы, а также проанализированы их ИВ [10, 11].

Во второй части настоящего исследования мы изучали 22 основных анализа, определяемых с помощью иммунохимического анализа. Среди них 5 онкомаркеров, 8 половых гормонов и связанных с ними анализов, 5 анализов для оценки функции щитовидной железы и 4 других гормона. Используя те же методы статистического анализа, что и в первой части, при тщательном изучении ИВ для каждого анализа мы постарались установить РИ для российской популяции.

Материалы и методы

1) Исходные данные и целевые аналиты

Протокол исследования, включая процедуры приглашения к участию в исследовании, предоставления добровольцам информации об исследовании, получения информированного согласия и оформления опросника о текущем состоянии здоровья и образе жизни, был утвержден этическим комитетом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» в Санкт-Петербурге. Схема, применяемая для набора участников, отбора проб и исследования анализов, была описана в первой части отчета, в котором рассматривались РИ для биохимических анализов и их ИВ [3]. Таким образом, в исследование были включены 758 здоровых добровольцев (350 (46 %) мужчин,

408 (54 %) женщин) в возрасте 18–65 лет в трех регионах: Санкт-Петербург (Северо-Западный ФО: N=506, 67 %), Москва (Центральный ФО: N=117, 15 %) и Екатеринбург (Уральский ФО: N=135, 18 %). Участники были выбраны в соответствии с критериями включения и исключения, предусмотренными протоколом C-RIDL, а образцы крови были получены в базальном состоянии [2]. Вторая часть отчета посвящена оценке РЗ для 24 анализов, определяемых с помощью иммунохимического анализа, таких как: раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-фетопротеин (АФП), СА19–9, СА125, СА15–3, инсулин, кортизол, тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, прогестерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), общий бета-хорионический гонадотропин человека (общий бета-ХГЧ), пролактин, гормон роста (соматотропный гормон, СТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свободный Т4), свободный трийодтиронин (свободный Т3), общий тироксин (общий Т4), общий трийодтиронин (общий Т3), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ) и паратиреоидный гормон (ПТГ). Все измерения производились с помощью иммунохимического анализатора UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc., США) в соответствии с инструкциями и требованиями производителя.

2) Контроль качества

Контроль качества проводился двумя способами. Один из них заключался в ежедневном двукратном анализе двух или трех уровней образцов контроля качества, полученных от компаний Beckman Coulter Inc. и Bio-Rad Laboratories, Inc. Другой способ заключался в ежедневном измерении мини-панели, состоявшей из 6 сывороток крови, полученных от здоровых добровольцев (трех женского пола и трех мужского пола), как описано в общем протоколе [2, 13]. На основе повторных измерений мини-панелей для каждого анализа рассчитывался межсуточный коэффициент вариации (CV). CV каждого анализа не превышал допустимый предел на основании критерия, описанного в протоколе (т.е. не превышал ½ CVI: внутрииндивидуального CV, приведенного на сайте EFLM (<https://biologicalvariation.eu>)). Кроме того, поскольку часть результатов исследования была предназначена для сравнения международных РЗ, в течение 4 дней выполнялись 4 серийные измерения панели, состоявшей из 40 образцов сывороток крови для иммунохимического анализа, предоставленной комитетом C-RIDL.

3) Статистический анализ

Используемые методы статистического анализа данных соответствовали рекомендациям C-RIDL [2, 12, 13]. Подробное описание приведено в первой части отчета [3].

3–1) Анализ биологических источников вариации. Был проведен множественный регрессионный анализ (МРА), в рамках которого РЗ каждого анализа рассматривались в качестве объективной переменной, а пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень (см. ниже) табакокурения, употребления алкоголя и физической

активности – в качестве независимых переменных [14]. Стандартизованный частный коэффициент регрессии (r_p) соответствует коэффициенту частичной корреляции. В соответствии с рекомендациями Коэна [15] относительно «силы эффекта» для коэффициента корреляции (r): $r=0,1$ (малая), $r=0,3$ (средняя), срединное значение $|0,2| \leq r_p$ было принято для оценки практической значимости фактора, влияющего на РИ. Добровольцев распределяли на три, пять и восемь категорий в зависимости от уровня табакокурения, употребления алкоголя и физической активности соответственно: некурящие добровольцы ≤ 20 , >20 сигарет в день; добровольцы, не употребляющие алкоголь, $<12,5$, $12,5-25$, $25-50$, >50 г этилового спирта в день; отсутствие физической активности, физическая активность 1–7 дней в неделю.

3–2) *Критерии разделения P3.* С помощью трехуровневого иерархического дисперсионного анализа (ANOVA) определили различия в зависимости от возраста, пола, города проживания и межиндивидуальные различия в виде стандартного отклонения (SD) для каждого из перечисленных: $SD_{пол}$, $SD_{возраст}$, $SD_{город}$ и $SD_{межгрупп}$ (обычно обозначается как SD_G). Отношение каждого SD к SD_G было рассчитано как коэффициент стандартного отклонения (SDR): $SDR_{пол}$, $SDR_{возраст}$ и $SDR_{город}$. После того, как отсутствие различий между группами пациентов, принимавших участие в исследовании в разных городах, было подтверждено описанным ниже критерием, $SDR_{возраст}$ для каждого пола определялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа. В качестве дополнительного исследования анализов с очевидными изменениями в зависимости от ИМТ для каждого пола рассчитывался SDR для ИМТ ($SDR_{ИМТ}$) с помощью двухуровневого иерархического дисперсионного анализа, в котором в качестве ковариаты использовался возраст.

При разделении РИ главным образом использовали $SDR \geq 0,4$ [2]. Однако SDR может быть слишком чувствительным, если РИ, составляющий знаменатель SDR, является узким. И наоборот, SDR может быть нечувствительным, если различия между подгруппами возникают только на периферии распределения (LL или UL), поскольку SDR показывает различия между подгруппами в центральной части распределения. Поэтому мы дополнительно рассматривали фактическую разницу (отклонение) в LL или UL как «коэффициент отклонения» (BR), используя следующую формулу (пример приведен для разделения по полу и возрасту):

$$BR_{LL} = \frac{|LL_M - LL_F|}{(UL_{MF} - LL_{MF}) / 3,92}, \quad BR_{UL} = \frac{|UL_M - UL_F|}{(UL_{MF} - LL_{MF}) / 3,92}$$

где подстрочные индексы М, Ж и МЖ обозначают соответственно мужчин, женщин мужчин + женщин. Знаменатель каждой формулы представляет собой стандартное отклонение ($SD_{РИ}$), включающее РИ, ширина которого соответствует $SD_{РИ}$, увеличенному в 3,92 раза.

В соответствии с правилом допустимого минимального уровня отклонения: $0,375 \times SD_G (= SD_{РИ})$ [16] мы рассматривали $BR_{UL} > 0,375$ в качестве вспомогательного порогового значения для разделения P3, если SDR не соответствовал фактическим подгрупповым различиям в UL (или LL).

При выполнении МРА и ANOVA для анализов с сильно скошенным, несимметричным распределением, P3 были логарифмически трансформированы. Соответствующие анализы были отмечены в *таблице 1*. В данном случае SDR определяли путем обратного преобразования каждого компонента SD, который вычисляли по преобразованной шкале, как описано в других источниках [17].

3–3) *Определение референсных интервалов.* РИ определялись как параметрическими, так и непараметрическими методами. Параметрический метод применялся после преобразования данных по модифицированной формуле трансформации Box-Cox [18]. Достоверность параметрического метода была подтверждена линейностью кумулятивного распределения P3 на графике распределения вероятностей [13] и критерием Колмогорова–Смирнова. Если преобразование выполнить не удавалось, использовался непараметрический метод. Методом бутстрепа путем проведения процедуры случайной 50-разовой генерации выборок на базе имеющегося набора данных рассчитывали 90% доверительный интервал (ДИ) для LL и UL РИ. Финальные LL и UL были сглажены путем принятия средних значений, многократно рассчитанных LL и UL соответственно.

Результаты

1. Источники вариации P3

ИБ каждого анализа оценивали с помощью МРА и ANOVA, как описано в первой части настоящего отчета [3], а соответствующие результаты приведены в *таблицах 1* и *2*. В следующих разделах результаты исследования 22 лабораторных показателей были разделены на четыре группы по категориям: онкомаркеры (АФП, РЭА, СА19–9, СА125, СА15–3), половые гормоны (пролактин, ЛГ, ФСГ, общий бета-ХГЧ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон и ГСПГ), анализы для оценки функции щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, свободный Т3, общий Т4, общий Т3) и другие (инсулин, кортизол, СТГ и ПТГ). Существенных различий между группами пациентов, принимавших участие в исследовании в разных городах ($SDR_{город}$), ни для одного анализа не наблюдалось, при этом наибольшее значение $SDR_{город}$ было отмечено для ТТГ и составило 0,21 (данные не включены). Поэтому все данные из трех городов в последующих анализах были объединены.

1–1. *Онкомаркеры.* Изменений, зависящих от пола с $SDR_{пол} \geq 0,4$, не наблюдалось ни по одному онкомаркеру, как показано в *таблице 2*. Однако при более детальном анализе выявлено, что референсные значения СА125 у женщин заметно выше, чем у мужчин до 50 лет, и ниже после 50 лет; при этом значение $SDR_{возраст}$ составило 0,36. Это изменение в зависимости от возраста между двумя полами привело к ошибочно низкому значению $SDR_{пол}$ для СА125, равному 0,25. При этом значение $|BR|$ при оценке разницы между полами было значительно выше 0,375. Поэтому для СА125 мы решили разделить P3 в зависимости от пола.

Исходя из критерия $|r_p| \geq 0,2$, принятого в качестве практически значимого показателя силы взаимосвязи (*табл. 1*), изменения P3 в зависимости от возраста наблюдались для следующих анализов (значения r_p приведены в скобках): у мужчин – СА19–9 (0,35) и СА15–3 (0,20);

Таблица 1
Результаты множественного регрессионного анализа источников вариации РЗ

	Логарифмическая шкала	Мужчины							Женщины						
		n	R	Возраст	ИМТ	Физ. акт.	Курение	Алкоголь	n	R	Возраст	ИМТ	Физ. акт.	Курение	Алкоголь
АФП	о	339	0,26	0,18	0,06	-0,14	-0,05	0,07	396	0,38	0,33	0,06	-0,07	0,02	-0,02
РЭА	о	339	0,35	0,19	0,13	0,09	0,27	0,02	396	0,36	0,30	0,04	0,04	0,20	0,03
СА19-9	о	303	0,35	0,35	-0,03	-0,05	-0,02	-0,01	350	0,11	0,02	-0,01	0,05	-0,08	0,06
СА125	о	338	0,19	0,02	0,18	0,00	0,00	-0,02	386	0,33	-0,32	0,06	-0,03	0,12	0,01
СА15-3	о	339	0,26	0,20	0,13	-0,05	-0,03	-0,06	395	0,29	0,22	0,08	0,00	-0,02	0,12
Пролактин	о	338	0,21	-0,09	-0,07	-0,07	-0,12	-0,10	365	0,50	-0,44	-0,05	-0,04	-0,15	0,13
ЛГ	о	338	0,29	0,27	-0,16	0,06	-0,04	-0,05	364	0,56	0,56	-0,01	0,04	-0,02	0,01
ФСГ	о	338	0,45	0,46	-0,04	-0,03	-0,03	-0,03	366	0,81	0,82	-0,03	0,01	0,02	0,00
Общий бета-ХГЧ	о								334	0,67	0,62	0,09	-0,07	0,05	-0,01
Эстрадиол	о	338	0,11	-0,04	0,03	-0,08	-0,09	0,00	366	0,62	-0,64	0,04	-0,01	-0,06	-0,02
Прогестерон	о	338	0,36	-0,24	-0,19	-0,11	-0,06	-0,05	366	0,51	-0,46	-0,09	-0,06	0,05	0,00
Тестостерон	о	333	0,54	-0,13	-0,48	0,06	0,07	-0,05	369	0,49	-0,53	0,14	0,02	0,00	0,03
ГСПГ	о	292	0,57	0,42	-0,45	0,11	0,19	-0,01							
ТТГ	о	305	0,09	-0,03	-0,05	0,04	-0,03	0,01	295	0,22	0,00	0,04	-0,01	-0,22	0,08
Свободный Т4		303	0,18	-0,08	-0,09	-0,02	-0,05	-0,09	292	0,11	0,06	-0,07	-0,01	0,07	0,05
Свободный Т3		302	0,27	-0,21	0,18	-0,06	0,06	-0,06	294	0,15	-0,13	0,14	-0,04	-0,01	0,03
Общий Т4		282	0,15	0,06	0,08	-0,09	0,01	0,00	282	0,17	-0,05	0,18	0,04	-0,05	0,02
Общий Т3		281	0,23	-0,12	0,13	-0,11	0,06	-0,09	281	0,21	-0,21	0,11	0,06	-0,02	-0,10
Инсулин	о	338	0,67	-0,15	0,66	-0,15	-0,10	-0,02	395	0,59	-0,09	0,61	-0,04	-0,05	-0,08
Кортизол		339	0,26	-0,18	-0,12	-0,11	-0,08	0,04	396	0,26	-0,04	-0,21	-0,11	-0,09	-0,01
СТГ	о	339	0,38	0,31	-0,24	0,15	0,05	-0,11	396	0,36	0,12	-0,38	0,06	0,04	0,03
ПТГ	о	340	0,36	0,24	0,20	-0,05	0,00	0,02	396	0,38	0,17	0,24	0,02	-0,08	-0,08

у женщин – АФП (0,33), СА125 (-0,32), РЭА (0,30) и СА15-3 (0,22) в порядке убывания $|r_p|$.

Преобладающее у женщин возрастное изменение АФП заметно на *рисунке 1*. Однако величина возрастных изменений в значении $SDR_{\text{возраст}}$ была немного ниже 0,4, за исключением АФП у женщин (0,49).

Как показано на *рисунке 2*, изменения РЗ в зависимости от статуса табакокурения были выявлены по результатам МРА для РЭА. Другим важным фактором в качестве ИВ стала группа крови системы Lewis, с чем было связано изменение СА19-9. Хотя наличие Lewis-отрицательного фенотипа не подтверждалось прямым определением группы крови, в распределении значений СА19-9 наблюдался выраженный кластер результатов ниже предела обнаружения (0,8 кМЕ/л). Предполагая, что эти значения соответствуют лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, его распространённость среди здоровых людей составляет 10,5% (36/341) у мужчин и 11,3% (45/396) у женщин.

Таблица 2
Значения SDR , представляющие различия между подгруппами в зависимости от пола, возраста и ИМТ

	Аналит	$SDR_{\text{пол}}$	$SDR_{\text{возраст, М}}$	$SDR_{\text{возраст, Ж}}$	$SDR_{\text{ИМТ, М}}$	$SDR_{\text{ИМТ, Ж}}$
Онкомаркеры	АФП	0,00	0,29	0,49		
	РЭА	0,23	0,19	0,36		
	СА19-9	0,19	0,36	0,08		
	СА125	0,25	0,20	0,36		
	СА15-3	0,18	0,21	0,29		
Половые гормоны	Пролактин	0,23	0,16	0,57		
	ЛГ	1,40	0,39	0,88		
	ФСГ	1,21	0,52	2,10		
	Общий бета-ХГЧ			1,15		
	Эстрадиол	0,16	0,07	0,98		
	Прогестерон	0,28	0,43	0,63		
	Тестостерон	5,28	0,18	0,47	0,65	0,00
	ГСПГ		0,54		0,35	
Аналиты для оценки функции щитовидной железы	ТТГ	0,00	0,17	0,00		
	Свободный Т4	0,07	0,10	0,00		
	Свободный Т3	0,45	0,16	0,00		
	Общий Т4	0,14	0,00	0,00		
	Общий Т3	0,03	0,00	0,16		
Другие гормоны	Инсулин	0,06	0,00	0,16	0,91	0,82
	Кортизол	0,22	0,28	0,19		
	СТГ	1,27	0,23	0,14	0,08	0,31
	ПТГ	0,00	0,36	0,33		

С учётом этого референсные интервалы были рассчитаны следующим образом: для РЭА – после исключения курящих лиц, для СА19-9 – после исключения индивидуумов со значениями ниже предела обнаружения.

1–1. Онкомаркеры. Изменений, зависящих от пола с $SDR_{пол} \geq 0,4$, не наблюдалось ни по одному онкомаркеру, как показано в таблице 2. Однако более детальный анализ показал, что референсные значения СА125 у женщин

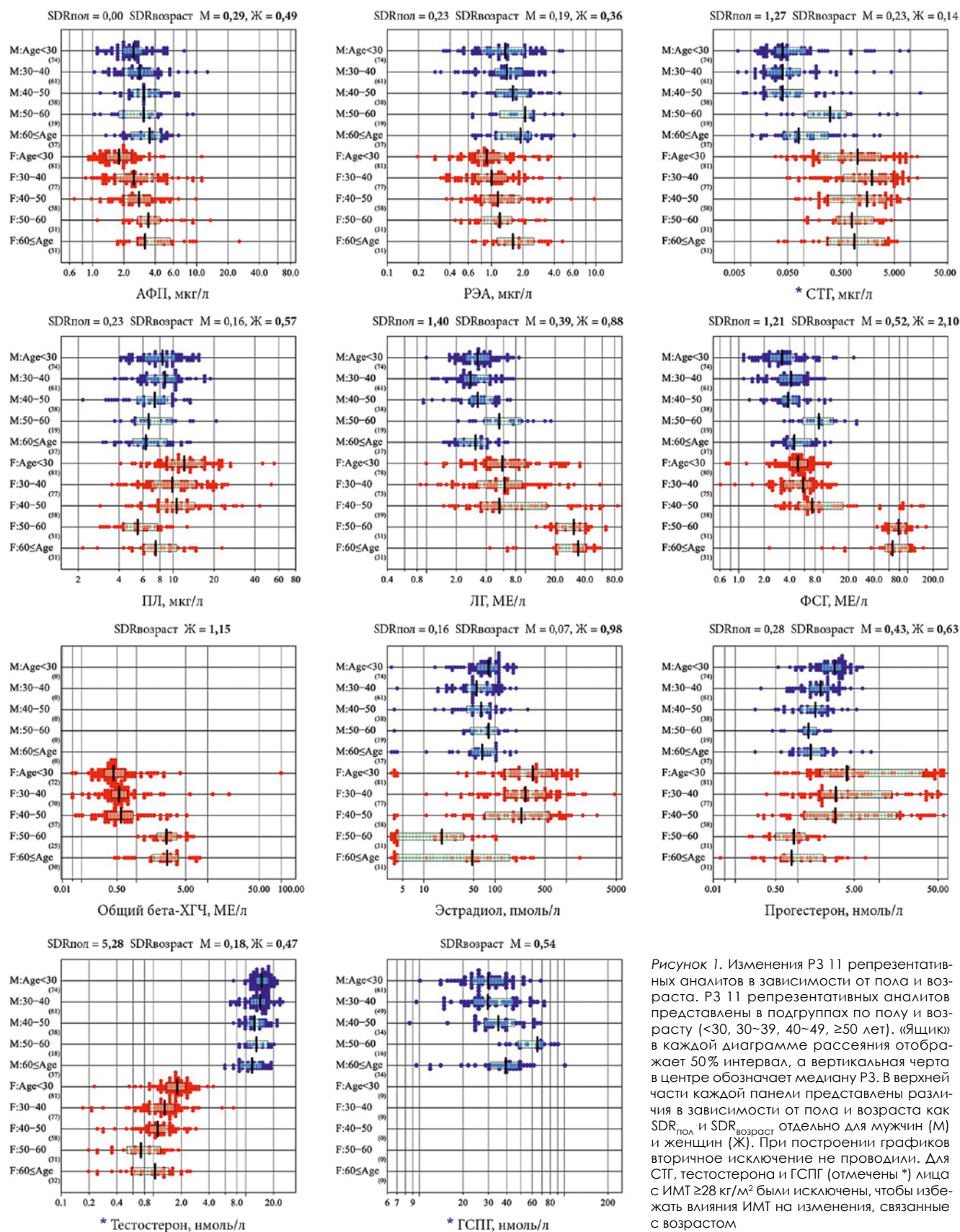


Рисунок 1. Изменения P3 11 репрезентативных анализов в зависимости от пола и возраста. P3 11 репрезентативных анализов представлены в подгруппах по полу и возрасту (<30, 30–39, 40–49, ≥50 лет). «Ящики» в каждой диаграмме рассеяния отображает 50% интервал, а вертикальная черта в центре обозначает медиану P3. В верхней части каждой панели представлены различия в зависимости от пола и возраста как $SDR_{пол}$ и $SDR_{возраст}$ отдельно для мужчин (M) и женщин (Ж). При построении графиков вторичное исключение не проводили. Для СТГ, тестостерона и ГСПГ (отмечены *) лица с ИМТ ≥ 28 кг/м² были исключены, чтобы избежать влияния ИМТ на изменения, связанные с возрастом

превышают таковые у мужчин до 50 лет и ниже после 50 лет; при этом значение $SDR_{\text{возраст}}$ составило 0,36. Это изменение в зависимости от возраста между двумя полами привело к ошибочно низкому значению $SDR_{\text{пол}}$ для CA125, равному 0,25. При этом значение $|BR|$ при оценке разницы между полами было значительно выше 0,375. Поэтому для CA125 мы решили разделить P3 в зависимости от пола.

Исходя из критерия $|r_p| \geq 0,2$, принятого в качестве практически значимого показателя силы взаимосвязи (табл. 1), изменения P3 в зависимости от возраста наблюдались для следующих анализов (значения r_p приведены в скобках): у мужчин – CA19–9 (0,35) и CA15–3 (0,20); у женщин – АФП (0,33), CA125 (–0,32), РЭА (0,30) и CA15–3 (0,22) в порядке убывания $|r_p|$.

Преобладающее у женщин возрастное изменение АФП заметно на рисунке 1. Однако величина возрастных изменений в значении $SDR_{\text{возраст}}$ была немного ниже 0,4, за исключением АФП у женщин (0,49).

Как показано на рисунке 2, изменения P3 в зависимости от статуса табакокурения были выявлены по результатам МРА для РЭА. Другим важным фактором в качестве ИВ стала группа крови системы Lewis, с чем было связано изменение CA19–9. Хотя наличие Lewis-отрицательного фенотипа не подтверждалось прямым определением группы крови, в распределении значений CA19–9 наблюдался выраженный кластер результатов ниже предела обнаружения (0,8 кМЕ/л). Предполагая, что эти значения соответствуют лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, его распространенность среди здоровых людей составляет 10,5 % (36/341) у мужчин и 11,3 % (45/396) у женщин.

С учётом этого референсные интервалы были рассчитаны следующим образом: для РЭА – после исключения курящих лиц, для CA19–9 – после исключения индивидуумов со значениями ниже предела обнаружения.

1–2. Половые гормоны. Как видно из рисунка 1, а также таблиц 1 и 2, наблюдались заметные изменения в зависимости от возраста по всем 8 проанализированным половым гормонам. У женщин было отмечено резкое снижение P3 эстрадиола и прогестерона примерно в 50 лет (пик менопаузы), при этом значения r_p составили –0,64 и –0,46, а $SDR_{\text{возраст}}$ – 0,98 и 0,63, соответственно. Примечательно, что у женщин показатели в период постменопаузы значительно ниже, чем у мужчин. И наоборот, P3 эстрадиола у мужчин с возрастом не меняются, тогда как P3 прогестерона у мужчин с возрастом несколько снижаются ($SDR_{\text{возраст}} = 0,43$). Для тестостерона различие в зависимости от пола очень заметно, так как у женщин уровень тестостерона составляет примерно 1/10 от уровня тестостерона у мужчин. Примечательно, что возрастное снижение уровня тестостерона более выражено у женщин. Было выявлено, что на P3 тестостерона у мужчин влияет ИМТ, а не возраст (r_p –0,48 и –0,13, соответственно). И наоборот, у женщин на P3 оказывал влияние возраст, а не ИМТ (r_p –0,53 и 0,14 соответственно). Данный результат был подтвержден изменением SDR после исключения пациентов с ИМТ >28, когда значения $SDR_{\text{возраст}}$ составили 0,47 у женщин и 0,18 у мужчин (рис. 1).

У женщин наблюдалось резкое повышение концентраций ЛГ, ФСГ и общего бета-ХГЧ в период после менопаузы, при этом значения $SDR_{\text{возраст}}$ составили 0,88, 2,10 и 1,15, а r_p – 0,56, 0,82 и 0,62, соответственно. С другой стороны,

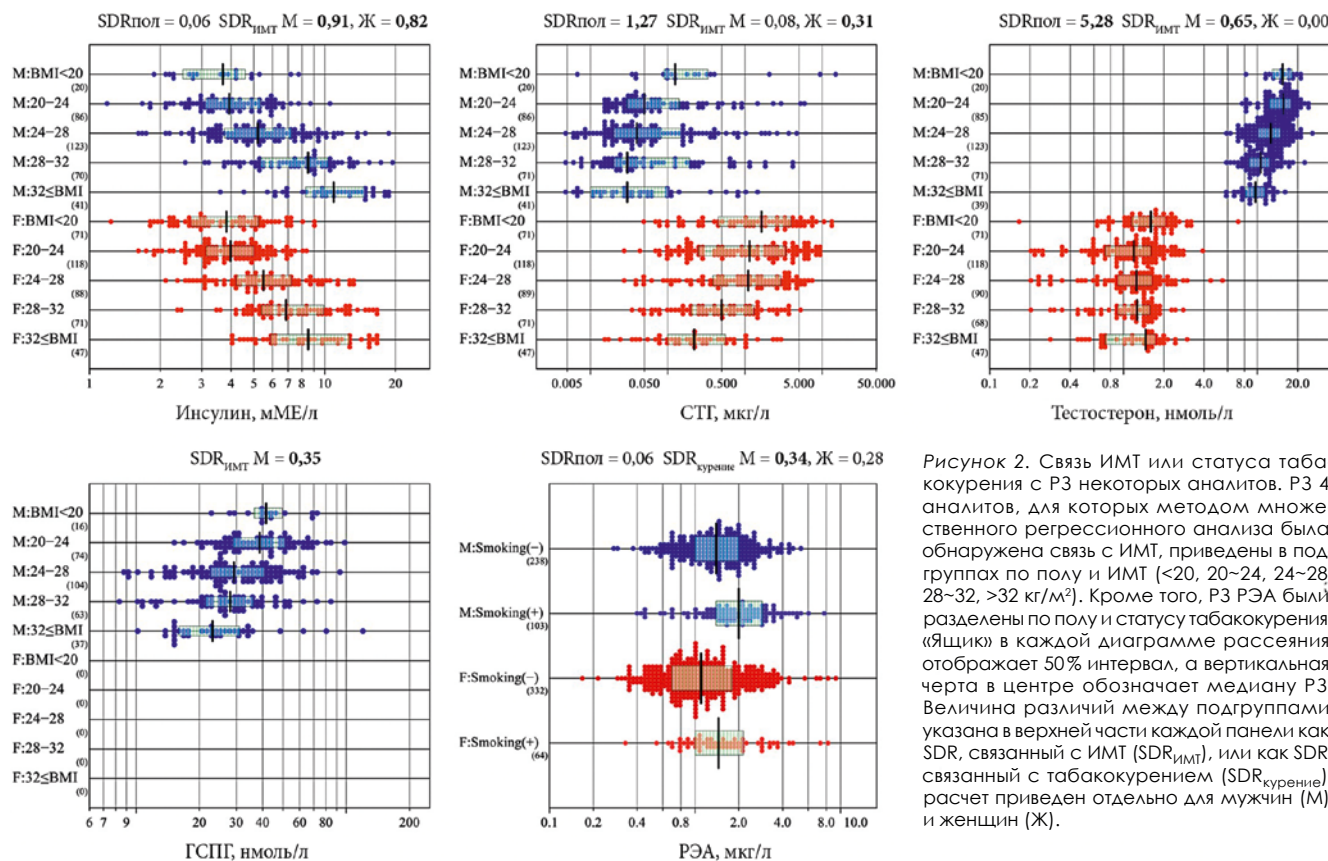


Рисунок 2. Связь ИМТ или статуса табакокурения с P3 некоторых анализов. P3 4 анализов, для которых методом множественного регрессионного анализа была обнаружена связь с ИМТ, приведены в подгруппах по полу и ИМТ (<20, 20–24, 24–28, 28–32, >32 кг/м²). Кроме того, P3 РЭА были разделены по полу и статусу табакокурения. «Ящики» в каждой диаграмме рассеяния отображает 50% интервал, а вертикальная черта в центре обозначает медиану P3. Величина различий между подгруппами указана в верхней части каждой панели как $SDR_{\text{ИМТ}}$, или как $SDR_{\text{курение}}$, расчет приведен отдельно для мужчин (М) и женщин (Ж).

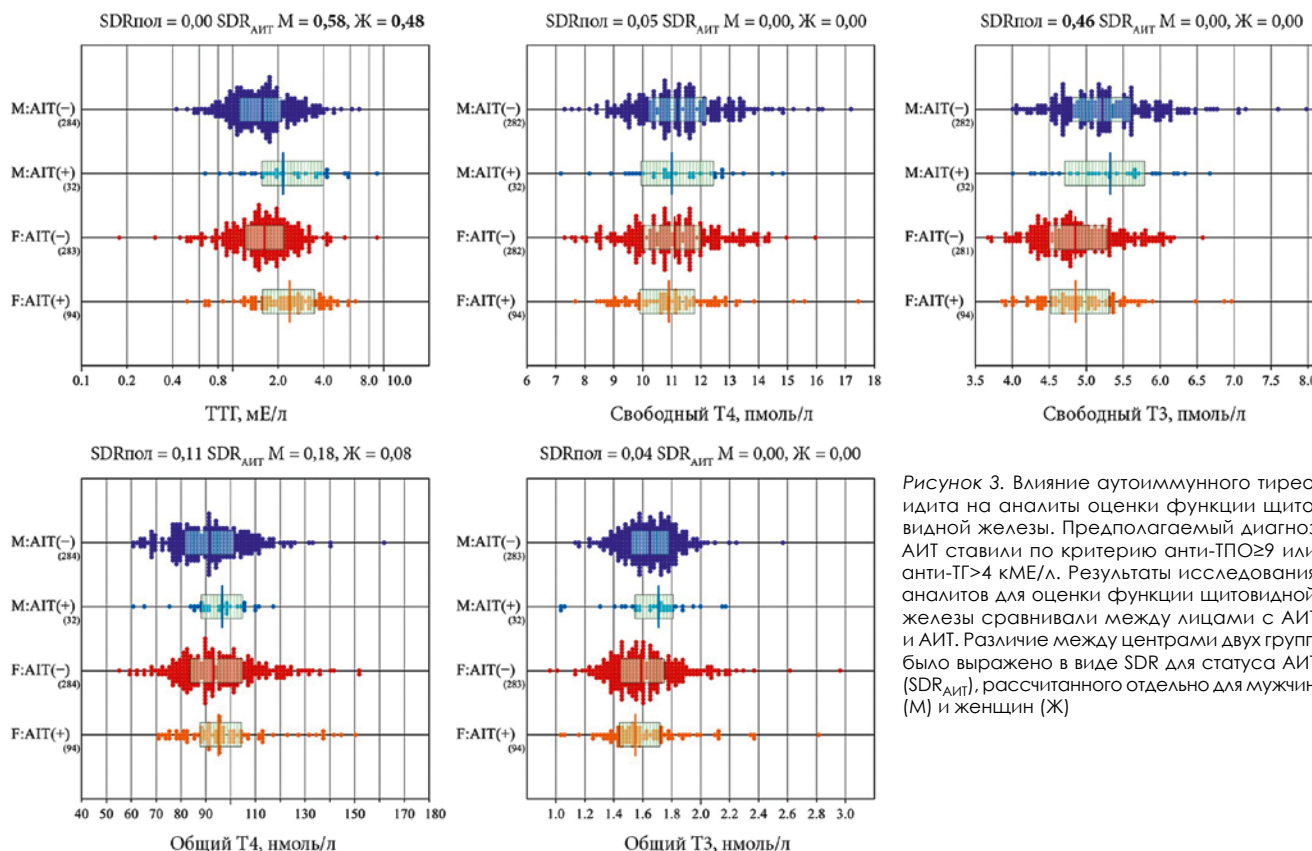


Рисунок 3. Влияние аутоиммунного тиреоидита на аналиты оценки функции щитовидной железы. Предполагаемый диагноз АИТ ставили по критерию анти-ТПО ≥ 9 или анти-ТГ > 4 кМЕ/л. Результаты исследования аналитов для оценки функции щитовидной железы сравнивали между лицами с АИТ и АИТ. Различия между центрами двух групп было выражено в виде SDR для статуса АИТ (SDR_{AIT}), рассчитанного отдельно для мужчин (М) и женщин (Ж)

у мужчин концентрации ЛГ и ФСГ повышались с возрастом незначительно и постепенно, а значения $SDR_{\text{возраст}}$ составили 0,39 и 0,52, соответственно. Снижение уровня пролактина с возрастом наблюдалось только у женщин, а значение $SDR_{\text{возраст}}$ составило 0,57.

Исходя из этих наблюдений и используя критерий $SDR_{\text{возраст}} \geq 0,40$, у женщин разделение РЗ по статусу менопаузы, о котором участники сообщили в анкете, было существенным для пролактина, ЛГ, ФСГ, общего бета-ХГЧ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона. Для исследования возрастных изменений концентраций ФСГ и прогестерона у мужчин в качестве пограничного значения для разделения мы выбрали порог 45 лет, что примерно соответствует срединной точке возрастных изменений РЗ.

При рассмотрении изменений РЗ половых гормонов, связанных с ИМТ, у мужчин, помимо тестостерона, сильная связь наблюдалась и с ГСПГ, при этом значение r_p ($SDR_{\text{ИМТ}}$) составило $-0,45$ (0,35) (табл. 1 и 2). Данная тенденция отчетливо видна на рисунке 2. Мы изучили, как на РИ этих двух аналитов отразится исключение лиц с ИМТ ≥ 28 (см. ниже).

1–3. Аналиты, используемые для оценки функции щитовидной железы. Исследуя аналиты, используемые для оценки функции щитовидной железы, мы сначала выявили случаи субклинического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с использованием критериев анти-ТГ ≥ 4 кМЕ/л или анти-ТПО ≥ 9 кМЕ/л, приведенных в инструкциях к реагентам. Перед установлением РИ мы определили, что пороговые значения являлись подходящими в качестве ближайших значений «хвоста» распределений. Доля лиц, у которых показатели

превышали какое-либо из пороговых значений, составила 10,3 % (36/350) среди мужчин и 24,5 % (100/408) среди женщин. Сравнение результатов исследования 5 аналитов для оценки функции щитовидной железы у лиц с аутоантителами и без них приведено на рисунке 3. Очевидно, что в двух группах различались только РЗ ТТГ при значениях SDR для статуса АИТ (SDR_{AIT}), равных 0,58 (мужчины) и 0,48 (женщины). С учетом результатов, полученных в последующих анализах, включая определение РИ всех аналитов для оценки функции щитовидной железы, мы исключили лиц, оцениваемых как с наличием АИТ, а также лиц, получающих заместительную терапию тироксином.

По результатам МРА, возрастное снижение РЗ наблюдалось для свободного Т3 ($r_p = -0,21$ у мужчин) и общего Т3 ($-0,21$ у женщин), при этом $SDR_{\text{возраст}}$ составил всего 0,16 для обоих аналитов. Поэтому мы решили не разделять РЗ по возрасту ни для одного из аналитов для оценки функции щитовидной железы. Изменения в зависимости от пола наблюдались только для свободного Т3, при этом $SDR_{\text{пол}}$ равнялся 0,45 (значения выше у мужчин) (табл. 2).

1–4. Другие гормоны. По результатам МРА было выявлено заметное повышение уровня инсулина и умеренное снижение уровня СТГ, связанное с ИМТ, при этом значения r_p составили 0,66 и $-0,24$ у мужчин и 0,61 и $-0,38$ у женщин, соответственно. Эти тенденции хорошо заметны на рисунке 2. Однако при этом только для уровня инсулина наблюдались высокие значения $SDR_{\text{ИМТ}}$, составившие 0,91 (мужчины) и 0,82 (женщины). Данные приведены в таблице 2. Поэтому мы проанализировали, как исключение лиц с высоким ИМТ отразится на РИ инсулина и СТГ (описано ниже).

Таблица 3
Список РИ, принятых для всех анализов, с разделением по полу и возрасту или без разделения

Разделение/исключение							90% ДИЛ		Референсный интервал			90% ДИ УЛ	
Метод	Аналит	Единица измерения	Пол	Возраст	Критерий исключения	n	LL-L	LL-H	LL	Me	UL	UL-L	UL-H
P	АФП	мкг/л	М+Ж	<45		420	0,97	1,11	1,0	2,4	7,0	5,79	8,15
P			М+Ж	≥45		307	1,24	1,66	1,5	3,3	8,7	7,58	9,78
P	РЭА	мкг/л	М	Все значения	Курящие	238	0,42	0,55	0,48	1,44	3,84	3,36	4,31
P			Ж	<45	Курящие	180	0,27	0,40	0,33	0,95	3,32	2,77	3,86
P			Ж	≥45	Курящие	151	0,43	0,52	0,47	1,35	5,19	4,02	6,35
P	СА19-9	кМЕ/л	М+Ж	Все значения	Крайне низкое значение	639	2,0	2,6	2,3	5,7	29,3	24,9	33,7
P	СА125	кМЕ/л	М	Все значения		340	3,6	4,3	3,9	10,0	27,5	24,4	30,6
P			Ж	Все значения		392	4,3	5,5	4,9	12,4	38,7	33,0	44,4
P	СА15-3	кМЕ/л	М+Ж	Все значения		728	3,5	4,2	3,8	10,9	21,3	19,9	22,6
P	Инсулин	мМЕ/л	М+Ж	Все значения	ИМТ≥28	503	1,7	2,2	2,0	4,4	10,5	9,6	11,4
P	Кортизол	нмоль/л	М+Ж	Все значения		736	151	173	162	337	606	588	624
NP	СТГ	мкг/л	М	Все значения		341	0,01	0,01	0,01	0,04	2,99	1,47	4,51
NP			Ж	Все значения		396	0,03	0,05	0,04	0,81	7,90	6,82	8,97
P	Пролактин	мкг/л	М	Все значения		340	3,2	3,8	3,5	7,5	16,3	14,9	17,7
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	242	3,7	4,9	4,3	10,8	30,0	24,6	35,3
P			Ж	постМП		118	2,7	3,5	3,1	6,5	16,1	13,7	18,4
P	ЛГ	МЕ/л	М	Все значения		336	1,16	1,63	1,39	3,17	8,12	7,20	9,029
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	241	1,65	2,39	2,02	6,70	42,5	34,6	50,4
P			Ж	постМП		117	4,2	12,6	8,4	28,4	61,1	51,7	70,6
P	ФСГ	МЕ/л	М	<45		203	1,12	1,44	1,28	3,52	9,5	8,2	10,8
P			М	≥45		136	2,10	2,77	2,43	5,20	20,2	14,9	25,4
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	237	1,60	2,83	2,22	6,13	27,3	8,9	45,7
P			Ж	постМП		118	12	30	21	73	138	125	150
P	Общий бета-ХГЧ	МЕ/л	Ж	преМП	ОК	222	0,07	0,16	0,11	0,54	1,84	1,49	2,20
P			Ж	постМП		109	0,56	1,23	0,90	3,04	8,20	7,07	9,33
P	Эстрадиол	моль/л	М	Все значения		339	2	12	7	72	175	162	188
P			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	245	5	30	17	310	1519	1314	1725
NP			Ж	постМП		118	4,0	4,0	4,0	29	466	210	1224
P	Прогестерон	нмоль/л	М	<45		204	0,34	0,54	0,44	2,09	5,28	4,73	5,83
P			М	≥45		135	0,25	0,53	0,39	1,46	4,10	3,21	4,98
NP			Ж	преМП	ОК, общий бета-ХГЧ≥2,9	245	0,13	0,55	0,34	3,67	54,9	47	62
P			Ж	постМП		116	0,00	0,20	0,10	0,84	3,36	2,25	4,48
P	Тестостерон	нмоль/л	М	Все значения		338	6,5	7,2	6,9	12,3	22,5	21,4	23,7
P			Ж	<45	ОК	200	0,34	0,58	0,46	1,56	2,96	2,70	3,22
P			Ж	≥45	ОК	171	0,10	0,29	0,19	1,03	2,17	1,98	2,36
P	ГСПГ	нмоль/л	М	Все значения		293	10	13	11	31	74	66	82
P	ПТГ	нг/л	М+Ж	Все значения		732	18	20	19	39	74	69	78
P	ТТГ	мМЕ/л	М+Ж	Все значения	АИТ	599	0,6	0,7	0,6	1,6	3,8	3,5	4,0
P	Свободный Т4	пмоль/л	М+Ж	Все значения	АИТ	598	8,1	8,7	8,4	11,1	14,2	14,0	14,5
P	Свободный Т3	пмоль/л	М	Все значения	АИТ	220	4,21	4,50	4,35	5,25	6,15	6,00	6,30
P			Ж	Все значения	АИТ	211	4,04	4,23	4,14	4,88	6,09	5,92	6,27
P	Общий Т4	нмоль/л	М+Ж	Все значения	АИТ	567	64	69	67	93	127	124	131
P	Общий Т3	нмоль/л	М+Ж	Все значения	АИТ	561	1,2	1,3	1,3	1,6	2,1	2,0	2,1

Примечание. Р – параметрический метод; NP – непараметрический метод; LL – нижний предел; UL – верхний предел; Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; ОК – оральные контрацептивы; преМП – пременопауза; постМП – постменопауза; АИТ – аутоиммунный тиреоидит.

Было выявлено, что у мужчин РЗ СТГ и ПТГ с возрастом увеличиваются (значения r_p для возраста составили 0,31 и 0,24, соответственно), данные приведены в таблице 1. Однако для СТГ значение $SDR_{\text{возраст}}$ было значительно ниже 0,4. Вероятно, это указывает на то, что возрастное повышение уровня СТГ компенсируется снижением уровня СТГ, связанным с ИМТ (так как ИМТ с возрастом увеличивается).

2. Определение РИ

В соответствии с методикой разделения или вторичного исключения РЗ, подробно описанной выше, для всех 22 анализов были определены РИ, а результаты обобщены в таблице 3. Следует отметить, что в связи с наличием пороговых значений для анти-ТПО и анти-ТГ, используемых для диагностических целей, РИ для них не определялись. В первом столбце представлено обозначение метода

Таблица 4

Сравнение РИ для российской популяции с результатами других исследований и РИ, указанными производителем (часть 1)

			Исследование российской популяции			Азиатское исследование			Исследование китайской популяции	Инструкция к реагентам Access Beckman Coulter		
Аналит	Единица измерения	Возраст	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М	Ж	М	М+Ж	М	Ж
АФП	мкг/л	Все значения				1,1–6,5	1,2–6,8	1,0–6,4		0–9,0		
		<45	1,0–7,0									
		≥45	1,5–8,7									
РЭА	мкг/л	Все значения		0,48–3,84		0,4–4,1	0,4–4,4	0,4–3,4		0–3,0		
		<45			0,33–3,32							
		≥45			0,47–5,19							
СА19–9	кЕд/л	Все значения	2,3–29,3			0,8–30	0,8–24,5	0,9–33,3		0–35		
СА125	кЕд/л	Все значения		3,9–27,5	4,9–38,7		3,2–16,2	4,2–42,4		0–35		
СА15–3	кЕд/л	Все значения	3,8–21,3			4,0–19,2	4,0–18,8	3,9–19,3		0–23,5		
Инсулин	мМЕ/л	Все значения	2,0–10,5			1,8–11,8	2,1–13,5	1,9–10,8		1,9–23		
Кортизол	нмоль/л	Все значения	162–606			45–193	51–197	41–190		185–624		
СТГ	мкг/л	Все значения		0,01–2,99	0,04–7,9						0,003–0,97	0,01–3,61
Пролактин	мкг/л	Все значения		3,5–16,3		4,0–29	4,0–21	5–33	4,2–21,2		2,64–13,1	Все значения
		преМП			4,3–30,0							<50
		постМП			3,1–16,1							≥50
ЛГ	МЕ/л	Все значения		1,4–8,1			1–7,0	1–71	1,6–10		1,24–8,62	Все значения
												Фолликулярная фаза
												Овуляторная фаза
		преМП			2,0–42,5							Лютеиновая фаза
		постМП			8,4–61,1							постМП
ФСГ	МЕ/л	<45		1,3–9,5			2–14,0	2–173	1,9–16,3		1,3–19,3	Все значения
		≥45		2,4–20,2								Фолликулярная фаза
												Овуляторная фаза
		преМП			2,2–27,3							Лютеиновая фаза
		постМП			21–138							постМП
Общий бета-ХГЧ	МЕ/л	Все значения										18–40
		преМП			0,10–1,8							≥40
		постМП			0,9–8,2							постМП
Эстрадиол	пмоль/л	Все значения		6,8–175			66–140	50–840	4,7–195		–172	Все значения
												Фолликулярная фаза
												Лютеиновая фаза
		преМП			17–1519							Овуляторная фаза
		постМП			4,0–466							постМП
Прогестерон	нмоль/л	<45		0,4–5,3			0,37–4,48	0,1–66,5		0,4–6,5		Все значения
		≥45		0,4–4,1								Фолликулярная фаза
		преМП			0,3–55							Лютеиновая фаза
		постМП			0,1–3,4							постМП

Тестостерон	нмоль/л	Все значения	6,9–22,5		10,1–28,4	0,9–3,5	7,2–24,3	6,1–27,1	Все значения	–2,6
		<45		0,5–3,0				9,0–28,3*	18–30	
		≥45		0,2–2,2				6,9–23,6*	31–44	
								5,2–23,7*	45–66	
ГСПГ	нмоль/л	Все значения	11–74				11,5–66,3	13,3–89,5*	20–50	
		<45							20–46	18,2–135
		≥45							47–91	16,8–125

Примечание. ПреМП – пременопауза; постМП – постменопауза. * Данные по возрастным группам приведены справа.

определения РИ – параметрический (Р) или непараметрический (NP), в четвертом и пятом столбцах – разделение по полу и возрасту, соответственно, а в шестом столбце – критерии исключения.

При сравнении параметрического и непараметрического методов 90 % ДИ РИ были почти неизменно более узкими, а верхние пределы имели тенденцию быть выше. Исключением из этого общего правила стали РИ для трех аналитов: СТГ, прогестерона у женщин в период пременопаузы и эстрадиола у женщин в период постменопаузы. РЗ этих аналитов не укладывались в гауссовское распределение даже после трансформации из-за наличия бимодальных пиков (прогестерон и эстрадиол) или большого количества значений ниже предела обнаружения (СТГ у 10 % мужчин). Поэтому для определения их РИ использовался непараметрический метод. Среди аналитов, изменения РЗ которых связаны с ИМТ (инсулин, СТГ, тестостерон и ГСПГ), исключение лиц с ИМТ ≥ 28 было признано эффективным только для инсулина, что выразилось в снижении его UL с 15,7 до 10,5 мМЕ/л, но не для остальных трех. После разделения по ИМТ значение BRUL составило –1,49, что значительно превысило критическое значение $|BR| > 0,375$. Поэтому для РИ инсулина мы использовали исключение по критерию ИМТ.

После завершения анализа данных в рамках данного исследования стали доступны новые реагенты для определения ТТГ и общего бета-ХГЧ. Поэтому после подтверждения стабильности аналитов мы повторно исследовали оставшиеся аликвоты сыворотки крови добровольцев, хранившиеся при температуре -80°C , с использованием новых реагентов. Сравнение методов проводили с использованием линейной регрессии по главной оси после логарифмического преобразования и трансформации квадратного корня для ТТГ и общего бета-ХГЧ соответственно. Соответственно, РИ для ТТГ и общего бета-ХГЧ, приведенные в *таблицах 3 и 4*, были рекалиброваны относительно значений, полученных на новых реагентах с использованием уравнений линейной регрессии.

Дискуссия

В данном (втором) отчете об исследовании РИ для российской популяции мы использовали различные специальные методы, чтобы точно определить РИ для неоднородной группы иммунохимических аналитов, состоящей из онкомаркеров, половых гормонов, аналитов для оценки функции щитовидной железы и других гормонов. Самая важная задача состояла в том, чтобы правильно обработать аномальные результаты, связанные с различными

латентными состояниями общего генеза, специфичными для каждого аналита. Еще одна важная задача заключалась в тщательном изучении различий РЗ в зависимости от пола и возраста, чтобы определить необходимость разделения РИ.

1) Проблема аномальных результатов у здоровых добровольцев

Мы столкнулись с несколькими ситуациями, когда требовались специальные процедуры для решения проблемы высокой распространенности аномальных результатов у внешне здоровых лиц.

При рассмотрении влияния статуса питания интенсивность связи РЗ инсулина с ИМТ (у обоих полов), тестостерона (у мужчин), ГСПГ (у мужчин) и СТГ (у женщин) была отмечена в порядке (*рис. 2*), указанном в источниках [19, 20–22 и 23] соответственно.

Но мы обнаружили, что для снижения влияния переедания исключение лиц с ИМТ ≥ 28 кг/м² было эффективным только в отношении инсулина. UL РИ инсулина (10,5 мМЕ/л) стал значительно ниже, чем показатель, указанный производителем (23 мМЕ/л). Полученное значение UL было также ниже, чем в азиатском исследовании IFCC (11,8 мМЕ/л) [4], которое проводили с применением того же иммунохимического анализатора UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc.), и из которого также были исключены лица с ИМТ ≥ 28 . Однако в предыдущем отчете о РИ для биохимических аналитов [2] мы сочли необходимым исключить добровольцев с ИМТ ≥ 28 для таких маркеров питания, как мочевая кислота, глюкоза, триглицериды, АЛТ и СРБ, чтобы сократить разрыв между UL РИ и порогом принятия клинического решения для соответствующих аналитов. Поэтому нами были внедрены РИ инсулина после аналогичного исключения по критерию ИМТ, хотя размер выборки при этом уменьшился на 31 %.

О влиянии табакокурения на РЗ РЭА хорошо известно [24]. Мы подтвердили этот эффект, что отражено на *рисунке 2*. Распространенность курящих среди добровольцев составила 30 % (103/341) у мужчин и 16 % (64/396) у женщин. Поэтому при расчете РИ для РЭА мы исключили курящих.

При определении РИ для половых гормонов влияние применения оральных контрацептивов (ОК) на данные РИ было незначительным, а доля женщин, принимающих ОК в период пременопаузы, составила 8 % (24/274). Однако в соответствии с протоколом исследования при определении РИ мы исключили лиц, принимающих ОК.

Для CA19–9 наблюдался кластер крайне низких значений среди P3. Очевидно, они относятся к лицам с Lewis-отрицательным фенотипом, у которых не экспрессируется антиген CA19–9. Согласно литературным данным, не менее чем у 5–10% населения в целом и примерно у 10% европеоидного населения наблюдается низкий уровень экспрессии антигена CA19–9 [25]. Распространенность таких лиц в нашей когорте составила 10,5% (36/341) среди мужчин и 11,3% (45/396) среди женщин.

Для анализов оценки функции щитовидной железы необходимо было исключить лиц с латентным аутоиммунным тиреоидитом. Учитывая критерии АИТ, приведенные в инструкции к реагентам (анти-ТПО ≥ 9 кМЕ/л или анти-ТГ >4 кМЕ/л), распространенность лиц с АИТ среди добровольцев составила 10,3% (35/340) мужчин и 24,5% (96/392) женщин (рис. 3). Эти значения, по-видимому, несколько выше по сравнению с теми, о которых сообщают другие исследователи [26]. Влияние исключения лиц с АИТ, согласно указанным критериям, было заметным для ТТГ, небольшим для общего Т4 и незначительным для свободного Т4 и Т3, а также для общего Т3 (рис. 3). Полученные результаты дают основание предположить, что механизм отрицательной обратной связи гипоталамо-тиреоидной системы успешно справляется с поддержанием уровня тироксина и трийодтиронина на нормальном уровне за счет повышения секреции ТТГ.

2) Разделение P3 по полу и возрасту

Еще одним важным этапом перед расчетом РИ было определение необходимости разделения P3 по полу и возрасту. И хотя в качестве основного критерия мы главным образом применяли $SDR \geq 0,4$, мы посчитали важным использовать BR и визуально оценить фактические различия. Очевидно, что разделение по полу требовалось для всех половых гормонов, а также для СТГ и свободного Т3. Хорошо известно о том, что у женщин в репродуктивном возрасте уровень CA125 более высокий [6]. Тем не менее, значение $SDR_{пол}$ было определено как 0,25. Мы объясняем недостаточное различие по полу искажением из-за возрастного снижения уровня CA125 только у женщин. Поэтому мы планировали разделить P3 по полу, а затем у женщин по возрасту. Однако фактическое отклонение LL и UL (BR_{LL} и BR_{UL}) после разделения женщин по подгруппам до 45 лет и старше 45 лет было меньше 0,375, поэтому РИ для CA125 просто были определены для каждого пола. Из анализов для оценки функции щитовидной железы только для свободного Т3 наблюдалось относительно высокое значение $SDR_{пол}$, составившее 0,45, при этом более низкие значения были у женщин. Это согласуется с выводами азиатского исследования [4].

Из онкомаркеров возрастное увеличение P3 ($SDR_{возраст} \geq 0,4$) наблюдалось у обоих полов для АФП, у мужчин – для CA19–9, а у женщин – для РЭА и CA15–3, тогда как возрастное снижение наблюдалось для CA125 у женщин. Эти результаты согласуются с предыдущими отчетами [6] и важны для клинической интерпретации полученных значений. Поэтому мы разделили P3 АФП и РЭА (женщины) по подгруппам до 45 лет и старше 45 лет. Однако, как

описано выше, для CA125, CA19–9 и CA15–3 фактические различия в LL или UL (BR_{LL} и BR_{UL}) после разделения были невелики, и поэтому для данных анализов мы не использовали разделение РИ в зависимости от возраста.

Как известно, у женщин наблюдается связанное с менопаузой выраженное повышение уровня таких половых гормонов, как ЛГ, ФСГ и общий бета-ХГЧ. Повышение концентраций ЛГ и ФСГ также наблюдалось у мужчин, но оно было менее выраженным и более плавным. Значение UL для общего бета-ХГЧ у женщин в период постменопаузы (8,2 МЕ/л) было сопоставимо со значением, предложенным производителем (10,4 МЕ/л). Хотя изменения РИ в зависимости от возраста при оценке злокачественных новообразований не рассматриваются, имеются данные о возможности клинического применения анализа на ХГЧ при оценке риска трофобластических опухолей, герминогенных опухолей и т.д. [27]. С другой стороны, в ряде публикаций упоминается повышение уровня ХГЧ у пожилых женщин, что, возможно, объясняется выработкой ХГЧ гипоталамизмом [28]. Поэтому мы считаем, что недавно полученные UL для общего бета-ХГЧ важны с точки зрения снижения количества ложноположительных результатов у женщин в период постменопаузы при оценке злокачественных новообразований, таких как хориокарцинома.

В отличие от этих гликопротеиновых гормонов, заметное возрастное снижение P3 ($SDR_{возраст}$) наблюдалось у женщин по эстрадиолу (0,98), прогестерону (0,63), тестостерону (0,47) и пролактину (0,57), а у мужчин – по ФСГ (0,52) и прогестерону (0,43). Более слабое возрастное снижение наблюдалось у мужчин по ЛГ (0,39), тестостерону (0,18) и пролактину (0,16), но не по эстрадиолу. Сведения о возрастных изменениях тестостерона у мужчин неоднозначны: его уровень либо снижается [29], либо остается неизменным после 40 лет [30]. В нашем случае, поскольку различие было незначительным, разделение по возрасту у мужчин не проводилось. Окончательный РИ для мужчин всех возрастов был близок к предложенному производителем для группы среднего возраста (6,87–23,56 нмоль/л для лиц 31–44 лет).

У мужчин мы наблюдали выраженную отрицательную корреляцию ГСПГ с ИМТ ($r_p = -0,45$) и выраженную положительную корреляцию данного анализа с возрастом ($r_p = 0,42$). Аналогичная тенденция наблюдалась для $SDR_{ИМТ}$ (0,35) и $SDR_{возраст}$ (0,54). Однако, поскольку ИМТ увеличивается с возрастом, связь ИМТ и возраста с ГСПГ компенсировала друг друга. Таким образом, финальный РИ для ГСПГ не был разделен по возрасту ввиду отсутствия заметных различий между подгруппами возраста. РИ для ГСПГ, разделенные по подгруппам до 45 лет и старше, отличались от предложенных производителем без разделения по возрасту (табл. 4 и 5).

Среди анализов для оценки функции щитовидной железы было отмечено незначительное возрастное снижение P3 свободного Т3 у мужчин ($r_p = -0,21$). Об аналогичном результате ранее уже сообщалось [4]. Данное возрастное снижение считается физиологической адаптацией к различным метаболическим потребностям у пожилых людей

Таблица 5

Сравнение полученных РИ с результатами других исследований и данными, указанными производителем (часть 2)

	Аналиты	ТТГ	Свободный Т4	Свободный Т3	Общий Т4	Общий Т3	ПТГ
	Единица измерения	мМЕ/л	пмоль/л	пмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нг/л
	Возраст	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения	Все значения
Исследование российской популяции	М + Ж	0,6–3,8	8,4–14,2		67–127	1,3–2,1	19–74
	М			4,4–6,2			
	Ж			4,1–6,1			
Азиатское исследование	М + Ж	0,4–4,0	9,2–14,6	3,86–5,5			21–92
	М	0,4–3,8	9,4–14,9	4,05–5,9			21–89
	Ж	0,4–3,9	9,1–14,2	3,8–5,31			21–97
Исследования китайской популяции	М + Ж	0,71–4,87	11,45–19,3	4,01–6,6	77–144	1,07–2,0	
	М	0,71–4,5	11,7–19,6	4,17–6,78	78–146	1,1–2,1	
	Ж	0,78–5,3	11,3–18,7	3,89–6,2	76–141	1,05–1,9	
Италия	М + Ж	0,4–3,7					
	М		7,7–13,7				
	Ж		6,8–12				
Франция	М + Ж	0,4–3,6					
	М		9,3–15,1				
	Ж		8,6–14,7				
Германия	М + Ж	0,3–3,1					
	М		7,9–13,5				
	Ж		7,3–12,9				
Инструкция к реагентам Access Beckman Coulter	М + Ж	0,38–5,33	7,86–14,41	3,8–6,0	78,38–157,4	1,34–2,73	12–88

на фоне снижения анаболических процессов и потребления кислорода [31]. Значения $SDR_{\text{возраст}}$ в группах обоих полов были намного ниже 0,4, но после разделения по возрасту отклонение в нижних или верхних значениях (BR_{LL} или BR_{UL}) было менее выраженным. Поэтому для свободного Т3 разделение по возрасту не проводили.

Хотя имеются многочисленные сообщения о возрастном повышении уровня ТТГ в сыворотке крови, заметного изменения уровня ТТГ в зависимости от возраста мы не наблюдали ($SDR_{\text{возраст}}=0,17$ для мужчин, $SDR_{\text{возраст}}=0,00$ для женщин). Чтобы объяснить данное расхождение, мы обратились к результатам исследования NHANES III [32], которые показали, что постепенное повышение ТТГ происходит после 40 лет, но после исключения лиц с аутоантителами, как это было сделано в данном исследовании, возрастное повышение наблюдается только после 60 лет. Таким образом, более узкий возрастной диапазон нашего исследования является возможным объяснением, почему мы не обнаружили такое повышение уровня ТТГ у пожилых людей.

3) Сравнение с общепринятыми клиническими пороговыми значениями

Важно было сравнить полученные нами UL РИ для онкомаркеров с клиническими пороговыми значениями, предложенными производителем. Полученные нами UL для СА15–3 и СА19–9 несколько ниже, чем пороговые значения: 21,3 по сравнению с 23,5 кЕд/л и 29,3 по сравнению с 35 кЕд/л, соответственно. Пороговые значения обычно определяются в рамках исследования «случай – контроль»

как оптимальное значение для отличия группы пациентов с заболеванием от группы здоровых добровольцев. Важно отметить, что здоровые добровольцы должны иметь тот же демографический профиль (возраст, этническая принадлежность и т.д.), что и участники с заболеванием. Поэтому пороговое значение обычно не совпадает с UL, определенным для здоровых добровольцев. Следовательно, с практической точки зрения важно анализировать UL с учетом порогового значения, если таковое имеется. Это позволит не увеличивать частоту ложноположительных результатов при диагностике новообразований.

И наоборот, полученный нами UL для СА125 у женщин (38,7 кЕд/л) был выше, чем обычно используемое пороговое значение 35 кЕд/л [33]. Это различие может быть связано с высокой распространенностью в России эндометриоза и других доброкачественных воспалительных гинекологических заболеваний. С 1999 по 2011 год, когда стал широко применяться анализ на СА125, частота случаев выявления эндометриоза увеличилась на 72,9% [34]. Однако исключить скрытый эндометриоз при отсутствии соответствующих данных в анкете нам не удалось. Как бы то ни было, мы обнаружили, что UL для СА125, указанный в отчете азиатского исследования с использованием того же реагента [4], был вполне сопоставим с полученным нами результатом (табл. 4).

Из-за различий между анализами пороговые значения для определения низкого уровня тестостерона также различаются и зависят от типа исследования и популяции. Общество эндокринологов и Американская ассоциация урологов (AUA) рекомендуют использовать в качестве

приемлемого порогового значения определения низкого уровня общего тестостерона <300 нг/дл ($10,4$ нмоль/л) с повторными измерениями *общего тестостерона* утром, предпочтительно используя одну и ту же лабораторию, метод и приборы. Международное общество по изучению старения мужчин (ISSAM) и Международное общество сексологии (ISSM) использовали пороговое значение для общего тестостерона <12 нмоль/л (350 нг/дл). Однако в 2015 году они высказали предположение, что пациентам с соответствующими симптомами с уровнем общего тестостерона даже выше 12 нмоль/л вполне разумно предложить заместительную терапию тестостероном (ЗТТ) на основе экспертного врачебного мнения [35]. Данное значение также намного выше, чем LL РИ ($6,9$ нмоль/л) у мужчин, полученный в ходе настоящего исследования с использованием анализатора Beckman Coulter. Такое расхождение указывает на то, что анализы на тестостерон не стандартизированы, и существует необходимость определения порогового значения для каждого конкретного реагента.

С 2003 года для выбора метода лечения Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) рекомендует для ТТГ использовать верхний предел референсного диапазона $4,12$ мМЕ/л [36], а Европейская тиреоидологическая ассоциация (ЕТА) для ТТГ в сыворотке крови у взрослой популяции предлагает РИ $0,4$ – $4,0$ мМЕ/л [37]. В свою очередь, Национальная академия клинической биохимии сообщает: «Вполне вероятно, что в будущем верхний предел РИ для ТТГ в сыворотке крови для эутиреоидных состояний будет снижен до $2,5$ мМЕ/л, поскольку уровень ТТГ в сыворотке крови 95 % тщательно обследованных добровольцев с эутиреозом находится в диапазоне $0,4$ – $2,5$ мМЕ/л» [38]. С другой стороны, РИ для ТТГ, полученный в данном исследовании после исключения случаев с выраженным АИТ, составлял $0,6$ – $3,8$ мМЕ/л. Эти значения согласуются с результатами других исследований: для французской популяции медиана (LL–UL) составила $1,4$ ($0,4$ – $3,6$) мМЕ/л, для немецкой – $1,1$ ($0,3$ – $3,1$) мМЕ/л, а для итальянской – $1,4$ ($0,4$ – $3,7$) мМЕ/л [39]. По результатам данного исследования, РИ был смещен в сторону значительного уменьшения по сравнению со значениями, указанными производителем в инструкции ($0,38$ – $5,33$ мМЕ/л; Access TSH (3rd IS) (табл. 5). В любом случае следует отметить, что общий РИ для данного анализа отсутствует, а UL может находиться в диапазоне от $2,5$ до $5,5$ мМЕ/мл. И хотя в академическом сообществе были предложены пороги принятия клинического решения, очевидно, что они в целом неприменимы из-за отсутствия унификации анализов на ТТГ. В промежуточном отчете C-RIDL о глобальном исследовании РИ было явно показано, что после калибровки результатов анализа на ТТГ относительно панели сывороток, явно выраженных различий между исследуемыми популяциями шести стран не наблюдалось [18]. Таким образом, наблюдаемые различия между РИ или CDL, по-видимому, обусловлены не этническими различиями, а отсутствием гармонизации результатов анализов. Данные значительные различия между результатами анализов на ТТГ, полученными с применением

разных реагентов, были представлены в отчете Комитета по стандартизации анализов для исследования функции щитовидной железы IFCC 2017 года [40].

4) Сравнение РЗ для российской популяции с РЗ популяций других стран

Мы сравнили полученные нами РИ/РЗ с РИ/РЗ популяций других стран, участвовавших в том числе в азиатском исследовании и глобальных проектах IFCC [4, 18], а также с РИ/РЗ, полученными в ходе других релевантных исследований и с РИ, предложенными производителем. Мы отметили несколько следующих особенностей.

После исключения лиц с ИМТ ≥ 28 , UL РИ инсулина для российской популяции (М + Ж) стал значительно ниже, чем UL РИ, указанный производителем ($10,5$ и 23 мМЕ/л), и был сопоставим с РИ азиатского исследования (М: $13,5$, Ж: $10,8$ мМЕ/л) [4], в котором применяли аналогичный иммунохимический анализатор UniCel DxI 800 (Beckman Coulter Inc.) и исключали лиц с ИМТ ≥ 28 . Однако, в соответствии с отчетом C-RIDL о глобальном исследовании [18], медиана РЗ инсулина для российской популяции была выше, чем для популяций других стран. Это означает, что РИ, указанные производителем, существенно выше, что имеет значение для соответствующего клинического применения.

РИ для тестостерона у мужчин, полученный в ходе данного исследования, смещен в меньшую сторону по сравнению с РИ, опубликованными в отчете об азиатском исследовании [4], а РЗ были ниже, чем для популяции США и Японии, приведенные в промежуточном отчете о глобальном исследовании [18]. Следует также отметить, что в этом исследовании РИ является более узким, а его верхний предел ниже, чем РИ, приведенный в инструкции к реагенту, разработанный для популяции США. Однако принимая во внимание относительно небольшой SDR, отражающий различия тестостерона между странами и приведенный в отчете о глобальном исследовании [18], полученный нами РИ, по-видимому, отклоняется незначительно.

Для ТТГ РЗ для российской популяции были сопоставимы с РЗ для популяций стран, принимавших участие в глобальном проекте [18]. Кроме того, полученный нами РИ близок к РИ, приведенным в отчетах об азиатском и европейских исследованиях [4, 39]. В то же время, по результатам общенационального исследования китайской популяции, UL для ТТГ был выше [11], при этом РИ также были разделены по полу (табл. 5). Очевидно, причина заключается в использовании различных критериев включения добровольцев.

Значения для ПТГ у женщин и мужчин из российской популяции были сопоставимы с результатами для популяций таких стран, как Саудовская Аравия, Турция и США, но значительно выше, чем для Пакистана и Филиппин [19]. Согласно результатам азиатского и российского исследования, полученные значения UL для ПТГ сопоставимы [4] (табл. 5). Различия РЗ ПТГ между странами, было одним из наиболее значимых среди исследуемых аналитов у групп обоих полов (SDR сравнения между странами составил $0,63$ для мужчин и $0,64$ для женщин) [18].

Для кортизола было продемонстрировано незначительное различие между странами (SDR составил 0,28 для мужчин и 0,29 для женщин) [18]. Медиана РЗ кортизола у женщин из российской популяции близка к значениям для американской популяции и выше, чем для популяции азиатских стран, Индии и Саудовской Аравии. У мужчин РЗ кортизола российской популяции являются самыми высокими среди стран, участвующих в глобальном исследовании. РИ кортизола для российской популяции близок к значениям, указанным производителем, но в три раза выше, чем в отчете об азиатском исследовании (табл. 4). Мы не знаем, указывает ли более высокий уровень кортизола у участников европеоидной расы в США и России на то, что они подвергаются большему стрессу, чем участники из других стран.

В соответствии с результатами глобального исследования, существенные различия для АФП, РЭА, СА125 и пролактина между странами не наблюдались (значения SDR составляли 0,12, 0,13, 0,21 и 0,12 у мужчин и 0,18, 0,15, 0,05 и 0,14 у женщин, соответственно) [18]. В азиатском исследовании UL для СА125 у женщин был выше, чем в исследовании российской популяции, и оба эти значения были выше предложенного производителем в инструкции по применению. В то же время UL для пролактина у мужчин из российской популяции был в два раза ниже, чем у мужчин в азиатском исследовании.

Медианы ЛГ и ФСГ были смещены вправо в исследовании турецкой и японской популяций соответственно, но нижнее и верхнее значения дисперсии были полностью сопоставимы (SDR=0,29 и 0,22). У женщин для данных анализов различий между странами не наблюдалось.

Наблюдались значительные различия между странами для прогестерона у мужчин (SDR=0,91), при этом у российской популяции значения были выше, чем у популяций в других странах; у женщин таких различий не наблюдалось (SDR=0,1) (табл. 4).

Выводы

Это первое масштабное исследование российской популяции, направленное на получение РИ для 22 основных иммунохимических анализов, таких как онкомаркеры, анализы для оценки функции щитовидной железы, витамины, половые и другие гормоны. Исследование проводилось в соответствии с унифицированным международным протоколом C-RIDL IFCC. В исследование были включены отобранные по четким критериям 758 внешне здоровых взрослых добровольцев из трех крупных городов России.

Различий, связанных с местом проживания, между группами добровольцев, принимавших участие в исследовании в трех крупных городах, ни по одному параметру не наблюдалось. Важнейший этап исследования заключался в тщательной оценке и исключении латентных аномальных значений.

Тесная связь ИМТ с РЗ наблюдалась для инсулина, тестостерона (М), ГСПГ (М) и СТГ (Ж) в порядке убывания. Исключение лиц с ИМТ ≥ 28 повлияло на снижение UL РИ только для инсулина. При определении РИ для СА19–9 были исключены лица с выраженным Lewis-отрицательным фенотипом (М – 10,5 %, Ж – 11,3 %).

Для анализов оценки функции щитовидной железы были исключены лица с АИТ (М – 10,3 %, Ж – 24,5 %), но это повлияло только на РИ для ТТГ. Разделение РЗ по полу требовалось для всех половых гормонов, СА125, РЭА и СТГ. Разделение по возрасту требовалось для АФП, РЭА (Ж) и всех половых гормонов (Ж).

Большинство РИ, полученных в ходе данного исследования, отличались от предложенных производителями. Этот факт свидетельствует о важности определения РИ для конкретной страны. Были отмечены различные степени отличий от порогов принятия клинического решения (CDL или пороговых значений), установленных в клинических рекомендациях для СА19–9, СА125, тестостерона, инсулина и ТТГ. И хотя некоторые различия в результатах исследований объясняются отсутствием гармонизации, они неизбежны ввиду самого понятия РИ как диапазона, связанного со здоровьем, что отличается от понятия порогового значения, для определения которого требуется проведение исследования «случай – контроль».

Список литературы / References

1. IFCC and CLSI. EP28-A3C Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, third edition. 2010; vol.28, No.30.
2. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G. Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med. 2013; 51:1027–40. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2013-0249> PMID: 23633469
3. Evgina S, Ichihara K, Ruzhanskaya A, Skibo I, Vybornova N, Vasiliev A, et al. Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values. Clin Biochem. 2020; 81:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.04.001> PMID: 32278594
4. Ichihara K, Ceriotti F, Kazuo M., Huang YY, Shimizu Y, Suzuki H, et al. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (2) results of non-standardized analytes and transference of reference intervals to the participating laboratories on the basis of cross-comparison of test results. Clin Chem Lab Med. 2013; 51:1443–57. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2012-0422> PMID: 23435152
5. Borai A, Ichihara K, Al Masaud A, Tamimi W, Suhad Bahijri S, Armbruster D, et al. Establishment of reference intervals for immunoassay analytes of adult population in Saudi Arabia. Clin Chem Lab Med. 2020; 58:1302–1313. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2019-1049> PMID: 32160154
6. Woo H-Y, Kim Y-J, Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults. Korean J Lab Med. 2008; 28: 179–84. <https://doi.org/10.3343/kjlm.2008.28.3.179> PMID: 18594168
7. Yang G-B. Clinical value of serum cancer antigen 19–9 as a tumor screening marker among healthy individuals. JBUON. 2015; 20: 1612–1616. PMID: 26854460
8. Bakan E, Polat H, Ozarda Y, Ozturk N, Baygutalp NK, Umudum FZ, et al. A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory data mining. Biochem Med. 2016; 26: 210–223. <https://doi.org/10.11613/BJM.2016.023> PMID: 27346966
9. Barth JH, Luvai A, Jassam N, Mbagaya W, Kilpatrick ES, Narayanan D, et al. Comparison of method related reference intervals for thyroid hormones: studies from a prospective reference population and a literature review. Ann Clin Biochem. 2018; 55: 107–112. <https://doi.org/10.1177/0004563217691549> PMID: 28081637
10. Yu S, Qiu L, Liu M, Li S, Tao Z, Zhang Q, et al. Establishing reference intervals for sex hormones and SHBG in apparently healthy Chinese adult based on a multicenter study. Clin Chem Lab Med. 2018; 56: 1152–1160. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2017-0749> PMID: 29729137
11. Wang D, Yua S, Cheng X, Cao L, Zhang Q, Liu L, et al. Nationwide Chinese study for establishing reference intervals for thyroid hormones and related tests. Clin Chim Acta. 2019; 496: 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.011> PMID: 31238040
12. Ichihara K, Boyd JC. An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2010; 48:1537–51. <https://doi.org/10.1515/CCCLM.2010.319> PMID: 21062226
13. Ichihara K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values. Clin Chim Acta. 2014; 432:108–18. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.025> PMID: 24518360
14. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Shimizu Y, Xia L, et al. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. Clin Chim Acta. 2017; 467: 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.015> PMID: 27666762
15. Cohen J. A power primer. Psychological Bulletin. 1992; 112: 155–9. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155> PMID: 19565683
16. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. AACCC Press. Copyright 2001; 29–66.
17. Ichihara K, Itoh Y, Lam CWK, Poon PMK, Kim J-H, Kyono H, et al. Sources of variation of commonly measured serum analytes among 6 Asian cities and consideration of common reference intervals. Clin. Chem. 2008; 54: 356–65. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.091843> PMID: 18089659
18. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Qiu L, Erasmus R, et al. A global multicenter study on reference values: 1. Assessment of methods for derivation and comparison of reference intervals. Clin Chim Acta. 2017; 467: 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.09.016> PMID: 27666761

19. Li S, Huang S, Mo ZN, Gao Y, Yang X-B, Chen X-J, et al. Generating a reference interval for fasting serum insulin in healthy nondiabetic adult Chinese men. *Singapore Med J*. 2012; 53: 821–825. PMID: 23268156
20. Shen X, Wang R, Yu N, Shi Y, Li H, Xiong C, et al. Reference ranges and association of age and lifestyle characteristics with testosterone, sex hormone binding globulin, and luteinizing hormone among 1166 Western Chinese Men. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164116> PMID: 27711240
21. Shi Z, Araujo AB, Martin S, O'Loughlin P, Wittert GA, et al. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 3289–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3842> PMID: 23775354
22. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Euro J of Endocrinol*. 2013; 168: 445–55. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890> PMID: 23425925
23. Eskes SA, Tomasoa NB, Endert E, Geskus RB, Fliers E, Wiersinga WM. Establishment of reference values for endocrine tests. Part VII: growth hormone deficiency. *Neth J Med*. 2009; 67: 127–133. PMID: 19581656
24. Sajid KM, Chaouachi K, Mahmood R. Hookah smoking and cancer: carcinoembryonic antigen (CEA) levels in exclusive/ever hookah smokers. *Harm Reduct J*. 2008; 5: 19. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-5-19> PMID: 18501010
25. Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnef N, Jørgensen J, Wolf H, et al. Values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem*. 1999; 45: 54–61.
26. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33: 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008> PMID: 19819109
27. Stenman UH, Alftan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem*. 2004; 37: 549–61. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.05.008> PMID: 15234236
28. Snyder JA, Haymond S, Parvin CA, Gronowski AM, Grenache DG. Diagnostic considerations in the measurement of human chorionic gonadotropin in aging women. *ClinChem*. 2005; 51: 1830–5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.053595> PMID: 16099935
29. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 196–202. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1375> PMID: 17062768
30. Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, Whelan A, Anderson RA, Wallace WHB. A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e109346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109346> PMID: 25295520
31. Corsonello A, Montesanto A, Berardelli M, De Rango F, Dato S, Mari V, et al. A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity. *Age Ageing*. 2010; 39: 723–727. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq116>
32. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4575–82. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499> PMID: 17911171
33. NICE Clinical Guideline 122. The recognition and initial management of ovarian cancer. 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/chapter/1-Guidance#detection-in-primary-care>
34. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. Информационный бюллетень, ООО «Медиабюро Статус презенс», 2014. Shetakov I. G., Ipastova I. D. Endometriosis: new consensus – new solutions. Information bulletin, ООО Mediabureau Status Present, 2014. (In Russ.).
35. Park HJ, Ahn ST, Moon DG. Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8: 410. <https://doi.org/10.3390/jcm8030410> PMID: 30934591
36. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. *Endocrine Practice*. 2012; 18: 988–1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL> PMID: 23246686
37. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *EurThyroid J*. 2013; 2: 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507> PMID: 24783053
38. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Guideline. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58: 138–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x> PMID: 12580927
39. Herbornmez M, Jarrige V, Darte C. Reference intervals for serum thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) in adults using the Access Immunoassay System. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43: 102–5. <https://doi.org/10.1151/CCLM.2005.017> PMID: 15653452
40. Thienpont L, Uyttendaele K, De Grande K, Reynders D, Das B, Faix JD, et al. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval. *Clin Chem*. 2017; 63: 1248–1260. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.269456> PMID: 28522444

Участие авторов

Разработка концепции: Киёси Ичихара.
Курирование данных: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова, Антон Васильев, Галина Агаркова, Владимир Эмануэль.
Формальный анализ: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Обеспечение финансирования: Анна Ружанская, Ирина Скибо.
Научно-исследовательская работа: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Нина Выборнова, Антон Васильев, Галина Агаркова. Методика: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Администрирование: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова, Антон Васильев, Владимир Эмануэль.
Источники данных: Анна Ружанская, Ирина Скибо, Антон Васильев.
Программное обеспечение: Киёси Ичихара.
Контроль работы: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Светлана Евгина, Ирина Скибо, Нина Выборнова. Валидация: Анна Ружанская, Киёси Ичихара, Галина Агаркова.
Предоставление изображений и графиков: Киёси Ичихара, Антон Васильев.
Первоначальный текст: Анна Ружанская, Киёси Ичихара.
Проверка и редактирование: Анна Ружанская, Киёси Ичихара.

Authors' contributions

Concept development: Kiyoshi Ichihara.
Data curation: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Galina Agarkova, Vladimir Emanuel.
Formal analysis: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Providing funding: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Irina Skibo.
Research work: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Galina Agarkova. Methodology: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Administration: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova, Anton Vasiliev, Vladimir Emanuel.
Data sources: Anna Ruzhanskaya, Irina Skibo, Anton Vasiliev.
Software: Kiyoshi Ichihara.
Processing: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Svetlana Evgina, Irina Skibo, Nina Vybornova. Validation: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara, Galina Agarkova.
Images and graphs: Kiyoshi Ichihara, Anton Vasiliev.
Original text: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara.
Review and editing: Anna Ruzhanskaya, Kiyoshi Ichihara.

Статья поступила / Received 30.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2026
Принята в печать / Accepted 03.04.2026

Сведения об авторах

Ружанская Анна Владиславовна, менеджер по научному маркетингу¹. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com. ORCID: 0000-0002-0889-0066
Киёси Ичихара, д.м.н., профессор². E-mail: ichihara@yamaguchi-u.ac.jp
Евгина Светлана Александровна, руководитель отдела продуктовой и методической поддержки¹.
Скибо Ирина Ивановна, директор технологического департамента³.
Выборнова Нина Борисовна³.
Васильев Антон Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики, руководитель отдела³. ORCID: 0000-0002-6964-3173
Агаркова Галина Александровна, ведущий эксперт по продукции, тренер по иммунохимии¹.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины⁴, академик Метрологической академии. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ ООО «Бекмен Култер», Москва, Россия

² Факультет медицинских наук магистратуры по программе «Медицина» университета Ямагути (Yamaguchi University), Убэ, Япония

³ ООО «НПФ «Хеликс», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Ружанская Анна Владиславовна.
E-mail: aruzhanskaya@beckman.com

About authors

Ruzhanskaya Anna V., scientific marketing manager¹. E-mail: aruzhanskaya@beckman.com. ORCID: 0000-0002-0889-0066
Kiyoshi Ichihara, Dr Med Sci (habil.), professor². E-mail: ichihara@yamaguchi-u.ac.jp
Evgina Svetlana A., head of product and methodological support Dept¹.
Skibo Irina I., director of Technology Dept³.
Vybornova Nina B.³
Vasiliev Anton V., clinical laboratory diagnostics physician, head of Dept³. ORCID: 0000-0002-6964-3173
Agarkova Galina A., leading product expert, immunochemistry trainer¹.
Emanuel Vladimir L., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine⁴, academician of the Metrology Academy. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

¹ Beckman Coulter LLC, Moscow, Russia

² Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Japan

³ Helix Laboratory, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Ruzhanskaya Anna V.
E-mail: aruzhanskaya@beckman.com

Для цитирования: Ружанская А.В., Киёси Ичихара, Евгина С.А., Скибо И.И., Выборнова Н.Б., Васильев А.В., Агаркова Г.В., Эмануэль В.Л. Источники вариации и установление референсных интервалов для основных гормонов и онкомаркеров для российской популяции. *Медицинский алфавит*. 2026; (7): 75–90. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-75-90>

For citation: Ruzhanskaya A.V., Kiyoshi Ichihara, Evgina S.A., Skibo I.I., Vybornova N.B., Vasiliev A.V., Agarkova G.V., Emanuel V.L. Sources of variation and establishment of Russian reference intervals for major hormones and tumor markers. *Medical alphabet*. 2026; (7): 75–90. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-7-75-90>

