

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-071

## ВЛИЯНИЕ МАКРОФОРМ НА ОЦЕНКУ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ходалева К. А.<sup>1</sup>, Клименкова О. А.<sup>1, 2</sup>, Омарова П. Ш.<sup>2</sup>,  
Пашкова В. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Клименкова Ольга Анатольевна,  
СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический  
центр для детей»,  
ул. Олеко Дундича, д. 36, корп. 2, Санкт-  
Петербург, Россия, 192289.  
E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.2024  
и принята к печати 01.07.2024.

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена описанию клинических случаев с подозрением на наличие макроформ исследуемых аналитов в сыворотке крови пациентов, встретившихся в централизованной клинико-диагностической лаборатории. Обсуждаются вопросы клинической важности и возможности лабораторной диагностики при их выявлении.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, интерференция, креатинкиназа-МВ, макроформы, полиэтиленгликоль-преципитация, тиреотропный гормон, углеводный антиген СА 19–9.

*Для цитирования:* Ходалева К.А., Клименкова О.А., Омарова П.Ш., Пашкова В.П. Влияние макроформ на оценку результатов лабораторных исследований. Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(4): 370-376. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-370-376. EDN: MPPSJE

# INFLUENCE OF MACRO FORMS ON THE ASSESSMENT OF LABORATORY RESEARCH RESULTS

**Khodaleva K. A.<sup>1</sup>, Klimenkova O. A.<sup>1,2</sup>, Omarova P. Sh.<sup>2</sup>,  
Pashkova V. P.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Klimenkova Olga A.,  
Consultative and Diagnostic Center for  
Children,  
Oleko Dundicha str., 36, building 2, Saint  
Petersburg, Russia, 192289.  
E-mail: o.a.klimenkova@mail.ru

Received 11 June 2024; accepted 01 July  
2024.

## ABSTRACT

The article is devoted to the description of clinical cases with suspected presence of macroforms of the analytes under study in the blood serum of patients who met in a centralized clinical diagnostic laboratory. The issues of clinical importance and the possibility of laboratory diagnostics in their detection are discussed.

**Key words:** CK-MB, hormone replacement therapy, interference, macroforms, PEG precipitation, thyroid-stimulating hormone, tumor marker CA 19–9.

*For citation: Khodaleva KA, Klimenkova OA, Omarova PSh, Pashkova VP. Influence of macro forms on the assessment of laboratory research results. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(4): 370-376. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-370-376. EDN: MPJSJE*

## ВВЕДЕНИЕ

Макроформы — это высокомолекулярные соединения, представляющие собой комплексы исследуемого анализита с иммуноглобулинами классов G и A. Связывание белка с гормонами, онкомаркерами приводит к образованию макроформ, в результате чего биологическая активность определяемого вещества снижается. Это усложняет диагностику заболеваний по причине того, что полученные результаты лабораторных исследований не соответствуют клинической картине состояния пациента [1]. Данный лабораторный феномен связан с тем, что почечный клиренс макроформ замедлен относительно аутентичного анализита, что приводит к их накоплению в кровотоке и ложному увеличению концентрации определяемого вещества в сыворотке крови в соответствии с референтными интервалами [2].

В настоящее время в рутинной практике наиболее часто встречаются макроформы следующих анализитов: тиреотропного гормона (ТТГ), пролактин, креатинфосфокиназы (изофермент МВ — КФК-МВ) и редкие случаи углеводного антигена 19–9 (СА 19–9) [1,7].

Креатинфосфокиназа (КК) является важнейшим ферментом, который участвует в накоплении энергии в тканях, главным образом в сердечной, скелетных мышцах и в головном мозге, катализирует перенос фосфата между креатином и фосфокреатином, а также между АДФ и креатином и АТФ. КК представлен тремя изоферментами: КК1 (ВВ), КК2 (МВ) и КК3 (ММ). Существует еще одна структурно отличная форма, присутствующая в митохондриях (КК-митохондрии), которая редко высвобождается в кровоток. Эти изоферменты обладают способностью образовывать макроферменты, называемые макрокреатинкиназами [3].

Макрокреатинкиназы (макро-КК) представляют собой комплексы изоферментов креатинкиназ с высокой молекулярной массой (до 250 кДа) и другой электрофоретической подвижностью, чем изоферменты КК. В настоящее время описаны две формы, называемые макро-КК типа I и II, состоящие соответственно из комбинации КК-ВВ или КК-ММ, связанной с иммуноглобулинами [3] и КК-митохондриальными олигомерами [4]. Их наличие, особенно типа II, было связано с основными патологиями различной природы, такими как заболевания печени или неоплазии. Наличие в крови макро-КК связано с аутоиммунными реакциями организма человека, но не с повреждением сердца и мышечной ткани. Таким образом, выявление макро-КК является важной клинической и диагностической задачей для правильной диагностики

и исключения повреждения мышечной ткани у пациентов с повышенной активностью креатинкиназы сыворотки крови.

Углеводный антиген 19–9 — высокомолекулярный гликированный протеин, который вырабатывается в организме эмбриона и взрослого человека эпителием внутренних органов: желудка, печени, почек, желчных путей, простаты, бронхов, слюнных желез, поджелудочной железы, матки и т. д. Также СА 19–9 можно обнаружить в составе биологических жидкостей (желчь, эякулят, плазма крови, секрет поджелудочной железы). Диагностическое значение онкомаркера связано с выявлением, контролем лечения рака поджелудочной железы (повышается в 75 % случаев), ранним обнаружением его метастазов. Предположить наличие рака поджелудочной железы позволяет монотонный рост уровня СА 19–9 при исследовании в динамике при отсутствии или неизменности признаков воспаления или холестаза. Дело в том, что экскреция СА 19–9 происходит вместе с желчью, именно этот физиологический процесс влияет на значительное увеличение концентрации онкомаркера в плазме крови при нарушениях секреции или оттока желчи. Следовательно, для определения причины повышения концентрации СА 19–9 и для постановки диагноза необходимо параллельно определять концентрации биохимических показателей: щелочную фосфатазу и гамма-глутамилтрансферазу (для исключения патологии желчевыводящих путей). Относительно низкая специфичность СА 19–9 связана с тем, что значения могут повышаться при определенных доброкачественных заболеваниях, таких как холецистолитиаз, жировая дистрофия печени, хронический гепатит В, поверхностный гастрит, цирроз печени, эндометриоз, миома матки, а также при муковисцидозе и панкреатите (как правило, не превышая значения 100–120 МЕ/мл). Одновременно достаточно высокая чувствительность при злокачественных новообразованиях пищеварительной системы обеспечивает его успешное применение для мониторинга с целью раннего выявления рецидивов заболевания после терапии. Исследование его в динамике дает прогностическую информацию. Повышение СА 19–9 в крови в 75–80 % случаев указывает на карциному этого органа, однако в 25–20 % случаев его нормальный уровень также не исключает рак. Это связано с тем, что около 5–7 % больных являются негативными по антигену Льюиса (в организме не вырабатывается указанный гликопротеин). Отмечено, что подобное явление чаще наблюдается у пациентов европеоидной расы. В этом случае для уточнения результатов назначается тест на СА 50.

Тиреотропный гормон (ТТГ) является одним из главных регуляторов функции щитовидной железы. Он синтезируется в гипофизе и контролирует выработку и высвобождение тиреоидных гормонов — тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Тиреотропный гормон влияет на метаболические процессы, рост и развитие организма, а также на функции многих органов и систем. ТТГ и FT4 являются параметрами первой линии при рутинной оценке функции щитовидной железы. Молекула макро-ТТГ представляет собой комплекс ТТГ с иммуноглобулином G (IgG) большого молекулярного размера [5]. По данным гель-фильтрационной хроматографии молекулярная масса макро-ТТГ более 150 кДа, в то время как мономерного — 28 кДа, вследствие чего клиренс данной молекулы почками затруднен, это приводит к накоплению в системе кровообращения и ложнозавышенному уровню ТТГ [6]. При субклиническом гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови повышается, тогда как уровень гормонов щитовидной железы остается в норме. Одной из причин этого является феномен макротиротропинемии, при котором в крови присутствуют макроформы ТТГ (комплекс тиреотропного гормона с иммуноглобулином). Феномен следует заподозрить при изолированном повышении ТТГ без клинических симптомов дисфункции щитовидной железы и клинических проявлений. Исходя из международных и отечественных рекомендаций, ТТГ важен как в диагностике, так и в лечении гипотиреоза, поэтому недостоверно низкий или высокий результат лабораторного исследования может привести к неадекватному лечению пациентов или осложнениям, вследствие назначенной терапии. Чрезвычайно высокие результаты ТТГ могут быть вызваны иммунологическими причинами, а именно наличием антител к ТТГ, так как важнейшим пусковым фактором развития гипотиреоза является группа аутоиммунных тиреоидитов [7]. Возможность влияния на функциональные тесты щитовидной железы обычно выявляется с помощью дополнительных лабораторных тестов, таких как сравнение методов анализа, процедур разведения, осаждающие тесты с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ) и гель-фильтрационной хроматографии. Tze Ping Loh и соавторами был предложен алгоритм для руководства лабораторным исследованием случаев с подозрением на лабораторное вмешательство, включая макро-ТТГ [8]. Первый этап: измерение концентрации аналита в исходной сыворотке. Для этого необходимо выполнить разведение образца и повторное измерение аналита. Если разведение линейное — вмешательство маловероятно, если разведение не-

сит нелинейный характер, необходимо повторить измерение на альтернативной платформе. Если полученные результаты расходятся с исходными, также возможно вмешательство в иммунный анализ гетерофильных антител. Второй этап: измерить концентрацию ревматоидного фактора в исследуемой сыворотке. Если уровень РФ повышен — можно предположить вмешательство гетерофильных АТ. Если снижен, то следующий этап — инкубация сыворотки пациента с установленным гипотиреозом, и в случае снижения восстановления ТТГ после инкубации можно заподозрить наличие макро-ТТГ. Третий этап — это подтверждающий тест гель-фильтрационная хроматография. Наибольшее распространение в качестве повседневного метода скрининга для выявления макроформ получила преципитация с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Kavanagh L. и коллеги (2006), сравнивая целый ряд методов определения макропролактина, обнаружили, что именно преципитация с ПЭГ демонстрировала наибольшую корреляцию полученных результатов с гель-фильтрационной хроматографией [9]. Для этого равные объемы сыворотки крови исследуемых образцов (200 мкл) смешивают с 12,5 % ПЭГ 6000, инкубируют 30 минут при комнатной температуре с дальнейшим центрифугированием при 3000g в течение 10 минут. После осаждения сыворотку повторно измеряют на той же тест-системе. Величина так называемого восстановления рассчитывалась следующим образом:

Восстановление (%) =  $\frac{\text{ТТГ мЕ/л после осаждения}}{\text{ТТГ до осаждения мЕ/л}} \times 100 \%$ . Коэффициент восстановления < 20 % позволяет предположить, а < 10 % подтвердить наличие макро-ТТГ [9].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

### Клинический случай 1

Описание случая выявления макро-ТТГ. Пациентка А., 46 лет. Наблюдается продолжительное время у эндокринолога по месту жительства в поликлинике. Из анамнеза известно: аутоиммунный тиреоидит (АИТ), гипотиреоз, ожирение I степени, аутоиммунный псориаз. Находится на заместительной гормонотерапии (ЗГТ) левотироксином натрия (эутироксом) 75 мкг. 09.11.2023 выполнялись скрининговые тесты для оценки функции щитовидной железы методом иммуноанализа на аналитической системе Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, США). ТТГ 16,47 мМЕд/мл (0,35–4,94), FT4 1,11 нг/дл (0,7–1,48). Лечащий врач не был согласен с полученными результатами и утверждал, что жалобы и объективные данные пациентки не соответству-

ют анализу крови от 09.11.2023. Повторное лабораторное исследование ТТГ проведено 17.11.2023; результат: 13,66 мкМЕд/мл; АТ ТПО 302,96 мкМЕ/мл (0–30). На момент повторного исследования пациентка продолжала находиться на ЗГТ. После полученного второго результата, не соответствующего референтному интервалу, было заподозрено наличие макроформ ТТГ у данной пациентки. Разведение проб носило нелинейный характер. После осаждения ПЭГ данной сыворотки были получены следующие результаты: ТТГ 2,56 мкМЕд/мл, коэффициент восстановления составил 18,7 %, что позволяет предположить наличие макро-ТТГ. Позже, 18.01.2024, пациентка повторно сдала тиреоидный профиль: ТТГ 35,98 мкМЕд/мл, FT4 0,92 нг/дл. Также было проведено осаждение сыворотки с помощью ПЭГ, результат ТТГ составил 5,5 мкМЕд/мл, коэффициент восстановления 15,3 %, что позволяет предположить наличие макро-ТТГ [10]. Золотым стандартом подтверждения макроформ является гель-фильтрационная хроматография. К сожалению, данный вид исследования недоступен в нашей централизованной лаборатории, но, учитывая отсутствие клинической картины дисфункции щитовидной железы, лабораторные признаки АИТ, FT4 в пределах референтного значения, можно предположить наличие у пациентки макро-ТТГ.

### Клинический случай 2

Описание случая на подозрение макроформы СА 19–9. Пациент Б., мужчина 43 года. По своему желанию пациент сдал кровь на определение онкомаркеров (РЭА — раковый эмбриональный антиген, СА 19–9, АФП — альфафетопротеин) и биохимические показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин, гаммаглутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа). Выявлено повышение концентрации СА 19–9 до 301,2 Ед/мл при референтном интервале 0–37 Ед/мл. Остальные онкомаркеры и все биохимические исследования в пределах референтных значений. Лабораторные исследования выполнены на аналитических системах Architect i2000SR и Alinity C (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, США). По результатам лабораторного исследования на СА 19–9 необходимо исключить злокачественное новообразование. Для этого пациент прошел компьютерную томографию (КТ) брюшной полости с контрастным веществом. На спиральной КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с последующим внутривенным введением контрастного вещества (Омнипак 350–100 мл) КТ-данных за объемные патологические образования брюшной по-

лости не получено. КТ-признаки периваскулярного инфильтрата чревной области. Микролит левой почки. Выделительная функция почек сохранена.

Одна из рекомендаций при получении результатов лабораторных исследований, не соответствующих клинической картине заболевания, заключается в проведении измерения на разных аналитических платформах, что и было сделано в данном клиническом случае. Пациенту выполнено исследование СА 19–9 на аналитической системе Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцария). В отличие от первого исследования, результат второго находился в пределах референтного интервала и составил 6,82 Ед/мл (0–27 Ед/мл). Это является подтверждением того, что у пациента нельзя исключить наличие макроформ или гетерофильных антител.

Также мы провели осаждение пробы полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для этого использовали 12,5 % реагент ПЭГ 6000 для осаждения потенциально мешающих белков в сыворотке крови. Приготовили разведение 1:1 (200 мкл сыворотки пациента и 200 мкл раствора ПЭГ). Далее инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого центрифугировали при 3000g в течение 10 минут для разделения супернатанта, содержащего истинный анализ СА19–9, и осадка, который может содержать мешающие антитела. Анализ СА 19–9 проводили на Architect i2000SR в надосадочной жидкости и осадке одновременно. Скорость восстановления СА 19–9 рассчитывали как:

$$[\text{концентрация супернатанта} / \text{исходная концентрация}] \times 100 \, \%.$$

Результаты показали, что концентрация СА 19–9 в сыворотке этого пациента снизилась со 301,2 Ед/мл до 8,6 Ед/мл после осаждения ПЭГ. Вышеуказанные данные показали, что эндогенные мешающие вещества в сыворотке пациента, скорее всего, были в составе иммуноглобулинов, но для этого необходим дальнейший подтверждающий анализ, чтобы определить, были ли они гетерофильными антителами. Тест-системы в централизованной лаборатории для обнаружения гетерофильных антител недоступны.

### Клинический случай 3

Описание случая макроформ КФК-МВ. Пациент В., подросток 17 лет. Обратился к неврологу с жалобами: боли в области поясницы, головные боли, повышение артериального давления (145/80), анископия в темном помещении. Из анамнеза жизни: занимается в тренажерном зале ежедневно (упражнения на спину). Лечащим врачом были назначены инструментальные и лабораторные исследования. На магнитно-резонансной томографии пояснично-

го отдела позвоночника дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, протрузия диска L4-5, секвестрирующая грыжа диска L5-S1; сколиоз левосторонний. УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки реактивных изменений паренхимы печени, увеличение передне-заднего размера печени. ЭхоКГ: без патологии.

При исследовании биохимических показателей были получены следующие результаты: АЛТ 188 Ед/л (< 41); АСТ 1057 Ед/л (< 33); ЛДГ 2216 Ед/л (120–130); КФК 807 Ед/л (1–270); КФК-МВ 1069 Ед/л (1–25); миоглобин 997 мкг/л (16–76). Взят анализ на СМА и другие виды нейромышечных заболеваний. В норме результат изоформы КФК-МВ не может превышать значения КФК общей. Заподозрить образование макрокомплексов КФК-МВ следует в случаях, когда показатель КФК-МВ становится более 0,5 от КФК общей или превышает ее [10]. В данном случае отношение КФК-МВ/КФК общая = 1,32, что позволяет заподозрить у данного пациента макроформы КФК-МВ, скорее всего связанные с неустановленной миопатией.

Наши исследования подтверждают теорию наличия макроформ разных аналитов. Но для установления точного диагноза необходимо исследовать пациентов по утвержденному золотому стандарту — методом гель-фильтрационной хроматографии.

## ВЫВОДЫ

Макроформы являются редким явлением и представляют собой клиническую проблему. Следовательно, когда наблюдается значительное повышение уровня аналита, необъяснимое с клинической точки зрения, следует провести дальнейшее исследование. Крайне важно исключить различные источники помех.

Выявление пациентов с макроформами позволит избежать необоснованного лечения и инвазивных вмешательств. Мультидисциплинарный подход важен для предотвращения ненужных и, возможно, дорогих процедур, а также ошибочных и неэффективных подходов к лечению.

## Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflicts of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, et al. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a

cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50(5): 416–420.

2. Yamada A, Hattori N, Matsuda T, et al. Clearance of macro-TSH from the circulation is slower than TSH. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60(6): e132–e135.

3. Ruiz Ginés MA, Calafell Mas MF, Ruiz Ginés JA, et al. Macro-creatininasa: marcador de enfermedad. *Guía práctica para su manejo. Anales de medicina interna*. 0212–7199. 2006; 23( 6):272–275.

4. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical Characterization, Clinical Significance, and laboratory Detection. *Clin Chem*. 1989; 35: 2261–70.

5. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 83. No. 6. P. 923–930.

6. Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н. и др. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020. Т. 16. № 3.

7. Balázs Cs, †Rácz K. Diagnostic and therapeutical significance of macro-TSH in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Orv Hetil*. 2017; 158(34): 1346–1350.

8. Tze Ping Loh, Shih Ling Kao, David J. Halsall, et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. June 2012, 97(6):1823–1828.

9. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, et al. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. Vol. 83. No. 6. P. 923–930.

10. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В. и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. *Лечащий врач*. 2018. № 10.

11. D'Arcy R, Hunter S, Spence K, et al. A Case of macro-TSH masquerading as subclinical hypothyroidism. *BMJ Case Rep* 2021.

12. Zhao W, Duan L, Fang L, et al. Persistent increase of carbohydrate antigen 19-9 with an unknown reason: A seven-year follow-up case. *Wiley/Analytical Science, case report*. 2022.

13. Liang Y, Yang Z, Ye W, et al. Falsely elevated carbohydrate antigen 19-9 level due to heterophilic antibody interference but not rheumatoid factor: a case report. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(1):116–117.

14. Yili Ping, Haiyan Wang, Minghui Li, et al. A case study of suspected heterophilic interference in serum CA19-9 in immunoassay: Recommended method. *Medical Reports*. 2024;3: 100042.

15. Еремина Е.Ю. Использование сывороточных онкомаркеров в диагностике злокачественных опухолей органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 07.

16. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методами ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. Проблемы эндокринологии. 2010. № 1:19–25.

17. Биктагирова Э.М., Вагапова Г.Р., Семаков Г.П. и др. Определение феномена макротиротропинемии у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом. Медицинская иммунология. 2019. Т. 21. № 6. С. 1063–1072.

18. Croce L, Chytiris S, Coperchini F, et al. Unexplained Hyperthyrotropinemia: A Biochemical and Clinical Challenge. Journal of Clinical Medicine. 2023; 12: 2934.

#### **Информация об авторах:**

Ходалева Кира Андреевна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Клименкова Ольга Анатольевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»;

Омарова Патимат Шапигаджиевна, врач клинической лабораторной диагностики, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»;

Пашкова Виктория Павловна, заместитель главного врача по лабораторной службе, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей».

#### **Authors information:**

Khodaleva Kira A., resident of the Department of Laboratory Medicine with the clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Klimenkova Olga A., Candidate of Medical Sciences, doctor of clinical laboratory diagnostics, Consultative and Diagnostic Center for Children;

Omarova Patimat Sh., doctor of clinical laboratory diagnostics, Consultative and Diagnostic Center for Children;

Pashkova Victoria P., Deputy Chief Physician for Laboratory Service, Consultative and Diagnostic Center for Children.