



Том № 3

4

2023

ISSN 2782-3806

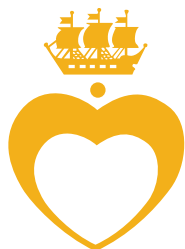
ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 3 | 4 | 2023

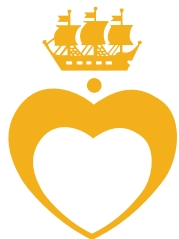
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Вах (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьникова М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ
по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства:
+ 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс
79638

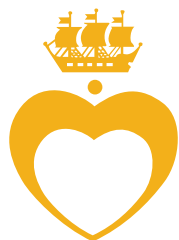
Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

Все права защищены. © 2023.

Отпечатано
в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.



Federal State Budgetary Institution
"Almazov National Medical Research Centre"
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription,
please email your inquiry to
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved. © 2023.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

6 Вавилова Т. В., Сироткина О. В.
**ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ
В ОБЛАСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНЫ В ЦЕНТРЕ АЛМАЗОВА**

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

13 Дьяченко Е. И., Бельская Л. В.
**ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОАЗОТА
И АКТИВНОСТИ АМИНОТРАНСФЕРАЗ
В СЛЮНЕ ПРИ ЛИМФОМАХ**

20 Ковалева Д. Д., Позднякова П. В.,
Хими́на М. В., Колесов А. А., Улитина А. С.
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ
ДЛЯ ПАРАМЕТРОВ АТОМНО-СИЛОВОЙ
МИКРОСКОПИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ
РАЗМЕРЫ ЭРИТРОЦИТОВ**

30 Замятина К. Н., Гайковая Л. Б.,
Шпаков М. М.
**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ**

38 Зенина М. Н., Нуждина М. А.,
Черныш Н. Ю., Юдина В. А.
**ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИЯ — ПРОБЛЕМЫ
И ПУТИ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ДИАГНОСТИКИ**

44 Савельева А. В., Пищулов К. А.
**РОЛЬ ПОДОПЛАНИНА В ОПУХОЛЬ-
АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗАХ**

52 Старцева О. Н., Вавилова Т. В.,
Зыбина Н. Н.
**ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН,
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕШЕНИЙ**

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

59 Голодяева М. В., Лабинцева Е. В.
**ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
COVID-19 ОТ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

66 Черныш Н. Ю., Кулакевич М. В.,
Жиленкова Ю. И.
**СОВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОГРАММЫ
В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОЙ
ПАТОЛОГИИ**

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

77 Овчинникова М. А., Жиленкова Ю. И.,
Черныш Н. Ю.
**ПРИМЕНЕНИЕ BIG DATA В ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЕ**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

88 Пархоменко С. И., Глебовская Т. Д.,
Маликов К. Н., Зубарев Д. Д., Алексеева Д. В.,
Симакова М. А.
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ
СЕЛЕКТИВНОГО ТРАНСКАТЕТЕРНОГО
ТРОМБОЛИЗИСА У ПАЦИЕНТА С РАК-
АССОЦИИРОВАННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

96 Пуздряк П. Д., Шломин В. В., Рзаев Э. Ф.,
Жданович К. В., Шатиль М. А.,
Воскресенский М. А., Бондаренко П. Б.
**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ РЕОККЛЮЗИИ АОРТО-БЕДРЕННЫХ
СЕГМЕНТОВ С РАЗВИТИЕМ СУХОЙ ГАНГРЕНЫ
ОБЕИХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

106 Тишко А. Н., Ринарова П. В.,
Рябинкина Л. Н.
**ИНВАЗИЯ ENDOLIMAX NANA —
ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ИЗЛЕЧЕНИЯ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

- 6 Vavilova T. V., Sirotkina O. V.
**TRAINING OF SPECIALISTS TO PROVIDE
LABORATORY SUPPORT IN THE FIELD
OF PERSONALIZED MEDICINE AT THE ALMAZOV
CENTRE**

LABORATORY DIAGNOSTICS

- 13 Dyachenko E. I., Bel'skaya L. V.
**CHANGES IN THE CONTENT OF AMINONITROGEN
AND ACTIVITY OF AMINOTRANSFERASES IN
SALIVA IN LYMPHOMAS**
- 20 Kovaleva D. D., Pozdnyakova P. V.,
Khimina M. V., Kolesov A. A., Ulitina A. S.
**DETERMINATION OF REFERENCE INTERVALS
FOR ATOMIC FORCE MICROSCOPY PARAMETERS
CHARACTERIZING ERYTHROCYTE SIZE**
- 30 Zamyatina K. N., Gaikovaya L. B.,
Shpakov M. M.
**PROGNOSTIC VALUE OF HEMOSTASIS
SYSTEM INDICATORS IN PATIENTS WITH A
TRAUMATOLOGICAL PROFILE WHEN TAKING
ANTICOAGULANTS**
- 38 Zenina M. N., Nuzhdina M. A., Chernysh N. Y.,
Yudina V. A.
**PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA — PROBLEMS
AND WAYS TO SOLVE DIAGNOSTIC PROBLEMS**
- 44 Savelyeva A. V., Pishchulov K. A.
**THE ROLE OF PODOPLANIN IN TUMOR-
ASSOCIATED THROMBOSIS**
- 52 Startseva O. N., Vavilova T. V., Zybina N. N.
**HORMONAL THERAPY IN WOMEN,
THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND
LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE
HEMOSTASIS SYSTEM FOR PERSONALIZED
SOLUTIONS**

INFECTIOUS DISEASES

- 59 Golodyaeva M. V., Labintseva E. V.
**DEPENDENCE OF THE SEVERITY OF THE COURSE
OF COVID-19 ON VIRAL LOAD IN HOSPITALIZED
PATIENTS**
- 66 Chernysh N. Yu., Kulakevich M. V.,
Zhilenkova Yu. I.
**MODERN HEMOGRAM PARAMETERS
IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS PATHOLOGY**

ARTIFICIAL INTELLIGENCE

- 77 Ovchinnikova M. A., Zhilenkova Yu. I.,
Chernysh N. Yu.
**APPLICATION OF BIG DATA IN LABORATORY
MEDICINE**

CLINICAL CASES

- 88 Parkhomenko S. I., Glebovskaya T. D.,
Malikov K. N., Zubarev D. D., Alekseeva D. V.,
Simakova M. A.
**CLINICAL CASE OF CATHETER-DIRECTED
THROMBOLYSIS IN CANCER ASSOCIATED
PULMONARY EMBOLISM**
- 96 Puzdriak P. D., Shlomin V. V., Rzaev E. F.,
Zhdanovich K. V., Shatil M. A., Voskresensky M. A.,
Bondarenko P. B.
**CASE OF SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT
OF THE AORTO-BIFEMORAL RE-OCCLUSION WITH
BOTH LOWER LIMBS DRY GANGRENE
FORMATION**
- 106 Tishko A. N., Rinarova P. V., Ryabinkina L. N.
**ENDOLIMAX NANA INVASION — FROM DIAGNOSIS
TO CURE. A CLINICAL CASE**

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 355.237:614.2

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ОБЛАСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В ЦЕНТРЕ АЛМАЗОВА

Вавилова Т. В., Сироткина О. В.

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

Контактная информация:

Вавилова Татьяна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.05.2023
и принята к печати 31.05.2023.

РЕЗЮМЕ

Система подготовки кадров для работы в современных клиничко-диагностических лабораториях должна отвечать задачам, которые ставит перед медицинским сообществом развитие персонализированной медицины.

Традиционно такая работа проводится кафедрами и курсами клинической лабораторной диагностики в медицинских высших учебных заведениях в рамках подготовки кадров высшей квалификации — ординатуры и научно-педагогических кадров — аспирантуры.

Клиническая направленность лабораторной диагностики и ее особая роль в обеспечении персонализированной медицины настоятельно требуют плотной интеграции работы кафедры с клиническими подразделениями, что реализовано в НМИЦ им. В. А. Алмазова в рамках Университетской клиники.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, персонализированная медицина, университетская клиника.

Для цитирования: Вавилова Т.В., Сироткина О.В. Подготовка специалистов для обеспечения лабораторной поддержки в области персонализированной медицины в Центре Алмазова. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):6-12. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12.

TRAINING OF SPECIALISTS TO PROVIDE LABORATORY SUPPORT IN THE FIELD OF PERSONALIZED MEDICINE AT THE ALMAZOV CENTRE

Vavilova T. V., Sirotkina O. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vavilova Tatiana V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Received 15 May 2023; accepted 31 May
2023.

ABSTRACT

The system of personnel training for work in modern clinical diagnostic laboratories should meet the challenges that the development of personalized medicine sets for the medical community.

Traditionally, departments and courses of clinical laboratory diagnostics in medical higher educational institutions as part of the training of highly qualified personnel — residency and postgraduate studies, carry out such work.

The clinical orientation of laboratory diagnostics and its special role in providing personalized medicine urgently requires the close integration with clinical departments, which is implemented in the Almazov National Medical Research Centre within the framework of the University Clinic.

Key words: laboratory diagnostics, personalized medicine, university clinic.

For citation: Vavilova TV, Sirotkina OV. Training of specialists to provide laboratory support in the field of personalized medicine at the Almazov Centre. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):6-12. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-6-12.

Стремительное развитие лабораторных технологий, сжатие трансляционного цикла расширяет образовательные задачи и настоятельно требует распространения преподавания лабораторных медицинских знаний помимо ординатуры по нескольким направлениям: специалитет «Лечебное дело», «Педиатрия» и «Медико-профилактическое дело», а также магистратура для лиц, прошедших обучение в бакалавриате по направлению «Биология».

Значение лабораторной медицины быстро нарастает во всех клинических специальностях при диагностике заболеваний и мониторинге их терапии, а также с учетом биологических угроз. Стратегия преподавания лабораторной медицины должна быть направлена на формирование компетенций в области лабораторной диагностики у студентов-медиков, а также дополнительных знаний у клинических ординаторов клинических специальностей [1].

Концепция **работы** кафедры, на которой преподается лабораторная медицина, должна быть основана на следующих принципах:

1. Лабораторная медицина — это базовая дисциплина в подготовке кадров в рамках реализации модели медицины «4 и более П». В связи с этим программа по лабораторной медицине должна быть включена в базовую часть программы лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов. В настоящее время в Федеральном государственном образовательном стандарте дисциплина «Лабораторная медицина» в базовой части отсутствует [2].

2. Лабораторная медицина — это практико-ориентированная специальность в рамках единого пространства «диагностики *in vitro*» — от клинической лабораторной диагностики и ее субспециальностей до медицинской микробиологии.

3. Лабораторная медицина — это клиническая специальность, неразрывно связанная с диагностической и лечебной работой. Данный принцип должен быть реализован не только в рамках программ подготовки, но и в проектах Университетских клиник [3].

4. Лабораторная медицина — это научная специальность 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика», что определяет подготовку научно-педагогических кадров.

5. Лабораторная медицина — это междисциплинарная специальность на стыке естественных (биологических) и медицинских наук, в развитии которой определяющее значение имеет взаимодействие с другими подразделениями вуза в области образования, науки и клиники [4].

В соответствии с указанными принципами в 2013 году в составе Института медицинского

образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России была организована кафедра клинической лабораторной диагностики, переименованная позднее в кафедру лабораторной медицины с клиникой.

Учебная работа кафедры включает реализацию образовательных программ по следующим направлениям:

1) **Программы специалитета** для 3 и 6 курсов лечебного факультета. Основные задачи, которые решаются в процессе обучения студентов лечебного факультета, — знакомство с общими принципами организации лабораторной службы для диагностики *in vitro* в учреждениях здравоохранения; освоение правил проведения преаналитического этапа исследований; изучение возможностей современных лабораторных технологий на основе знаний по фундаментальным естественным наукам — химии, физике, биологии, генетике; информативность лабораторных исследований. На 6 курсе знания дополняются освоением постаналитического этапа на основе интеграции характеристик лабораторных технологий и клинического значения лабораторных исследований, построением диагностических алгоритмов, разбором клинических ситуационных задач.

2) **Программы ординатуры** — подготовка кадров высшей квалификации по специальностям 31.08.05 «Клиническая лабораторная диагностика», 31.08.06 «Лабораторная генетика». Количество обучающихся ежегодно составляет от 60 до 75 слушателей. Подготовка по обеим специальностям ведется в рамках единой концепции «Лабораторной медицины», в связи с чем часть программ подготовки имеют общую направленность по разделам: организация проведения лабораторных исследований и организация лабораторной службы РФ, обеспечение качества лабораторных исследований, информатизация в лабораторной медицине, информативность лабораторных исследований. Важным элементом обучения является подготовка ординаторов к реализации инноваций в лабораторной медицине XXI века в области омиксных технологий, теории биомаркеров, внутрилабораторных процессов, маркетинга, междисциплинарных связей, управленческих решений (качество исследований, кадры), бизнес-процессов, информатизации [5–7]. Ключевая задача ординатуры — подготовить обучающегося к практической работе в медицинской лаборатории, то есть практико-ориентированность обучения. Основная практическая подготовка осуществляется на базе клинико-диагностических лабораторий и научных подразделений НМИЦ им. В. А. Алмазова. Кроме того, заключены договоры

о практической подготовке с 17 медицинскими организациями (диагностические центры, больницы, научно-исследовательские институты и центры, сетевые лаборатории). Курацию на основных площадках осуществляют сотрудники кафедры.

Все выпускники ординатуры трудоустроены по специальности «Клиническая лабораторная диагностика/Лабораторная генетика» или продолжили обучение в аспирантуре и по другим медицинским специальностям.

3) С 2022 года на кафедре лабораторной медицины и генетики реализуется **программа магистратуры** по направлению 06.04.01 «Биология», профиль «Медицинские лабораторные исследования». Такая магистратура на базе медицинского образовательного учреждения (Институт медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова) является первым проектом в РФ. Предпосылкой для формирования программы явилась высокая востребованность специалистов с немедицинским образованием в диагностических лабораториях медицинских организаций и нерешенные проблемы подготовки кадров и образовательных траекторий таких специалистов. В настоящее время доля таких специалистов в лабораториях составляет 38 %, достигая в некоторых субъектах РФ 85 % и даже 92 % (новые субъекты — ЛНР, ДНР, Запорожская и Херсонская области). Миссия программы магистратуры заключается в подготовке высококвалифицированных магистров, способных проводить исследования и решать актуальные задачи здравоохранения в области лабораторной медицины; развитии отечественной научной школы, ведущей фундаментальные и прикладные научно-исследовательские работы в области клинической лабораторной диагностики и медицинских лабораторных исследований; формировании у обучающихся универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций, а также социально значимых личностных качеств, способствующих социальной мобильности и устойчивости выпускника на рынке труда, в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки «Биология».

В результате освоения программы выпускник будет подготовлен к профессиональной деятельности по осуществлению прикладных медицинских лабораторных исследований, разработок и решению практических задач в области лабораторной медицины; реализации инновационных проектов и внедрению новых методов клинических лабораторных исследований и медицинских изделий для диагностики *in vitro* на общенациональном, муниципальном и корпоративном уровнях.

Программы магистратуры НМИЦ им. В. А. Алмазова отличает междисциплинарность. В структуру магистерской подготовки входят блоки, содержащие дисциплины направления, общие дисциплины, профессиональные специальные дисциплины, программы практики, и итоговая аттестация, которая состоит из подготовки к процедуре защиты и защиты выпускной квалификационной работы.

Особое преимущество магистратуры НМИЦ им. В. А. Алмазова — ее практическая направленность: студенты приобретают навыки, востребованные на рынке труда в области лабораторной диагностики.

Основным принципом магистратуры является максимальная индивидуализация процесса обучения. Широко используется интеллектуальный и материально-технический потенциал НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Создание программы магистратуры на базе медицинского образовательного учреждения и появление новой образовательной траектории в лабораторной медицине получило широкий отклик в кругах лабораторной общественности и было представлено на форумах и конференциях [8].

4) **Программа подготовки научно-педагогических кадров** по направлениям 30.06.01 «Фундаментальная медицина — Клиническая лабораторная диагностика» и программе подготовки научных и научно-педагогических кадров 3.3 «Медико-биологические науки», 3.3.8 «Клиническая лабораторная диагностика». Ежегодное количество обучающихся составляет от 3 до 6 аспирантов. Эффективность по показателю защищенных диссертаций составляет более 60 %.

5) **Программы дополнительного профессионального образования** (ДПО) (включая ПП, ПК и стажировки на рабочем месте) реализуются как по направлению «Клиническая лабораторная диагностика», так и по направлению «Лабораторная генетика», а также по индивидуальным программам стажировки для отдельных видов лабораторных исследований.

Общее количество циклов по клинической лабораторной диагностике в год составляет от 18 до 24, по лабораторной генетике — 5–7 циклов в год.

С 2020 года на кафедре разработана и реализуется программа повышения квалификации по лабораторной диагностике (лабораторному делу) для специалистов со средним медицинским образованием.

6) В рамках **межвузовского взаимодействия** сотрудники кафедры осуществляют преподавание клинической лабораторной диагностики студентам 4–6 курсов медицинского факультета Псковско-

го государственного университета, обучающихся по программам «Лечебное дело», «Медицинская биохимия», «Медицинская кибернетика».

Реализация практической подготовки, осуществление научных проектов, обучение слушателей принципам и технологиям, обеспечивающим развитие персонализированной медицины, невозможны без собственной лабораторной базы кафедры. Создание **Учебно-научной лаборатории** кафедры лабораторной медицины и генетики лечебного факультета Института медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова осуществлено на базе комплекса «Солнечный». Учебно-научная лаборатория представлена двумя блоками — биологическим и лабораторным, интегрирует лабораторные клиничко-диагностические и молекулярно-биологические технологии для целей обучения студентов лечебного факультета и ординаторов, предоставляет возможности для осуществления научных проектов аспирантами кафедр ИМО и другими сотрудниками (НЦМУ, станция переливания крови), формирует консультативный центр по лабораторным технологиям. Лаборатория оснащена современным оборудованием, полученным как в рамках обновления материальной базы НМИЦ им. В. А. Алмазова, так и в значительной части — на основе взаимодействия кафедры с производителями и дистрибьюторами лабораторного оборудования. Наличие такой лаборатории на кафедре является уникальным проектом и одним из немногих примеров в РФ, позволяет в полной мере осуществить практико-ориентированный подход к обучению, поддержать научную работу кафедры и ее аспирантов, а также сформировать базу для апробации, мастер-классов и испытаний отечественного лабораторного оборудования, что крайне важно в современных условиях. Оборудование учебно-научной лаборатории представлено тремя автоматическими гематологическими анализаторами, автоматическими анализаторами: биохимическим, иммуно-хемилюминесцентным, иммуноферментным, термоциклерами д/амплификации нуклеиновых кислот, в том числе для проведения ПЦР в реальном времени, и вспомогательным оборудованием. Научно-исследовательские задачи решаются с помощью атомно-силового микроскопа «Интегра Прима» (с модулем для исследования малых объемов биорастворов).

Кафедра осуществляет научное сотрудничество с другими подразделениями НМИЦ им. В. А. Алмазова: НЦМУ, НИГ кардиоонкологии, Институтом сердца и сосудов, кафедрами акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии, естественных наук, Институтом гематоло-

гии, станцией переливания крови, и внешними учреждениями: ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (Гатчина, Россия); СЗГМУ им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия); ФГБУН Институт цитологии РАН; СПбГУТ им. проф. М. А. Бонч-Бруевича; СПбГЭТУ «ЛЭТИ».

Эффективность подготовки кадров для обеспечения персонализированной медицины обеспечивается клинической работой кафедры, которая реализуется на базе Центральной клиничко-диагностической лаборатории НМИЦ им. В. А. Алмазова, в клинических подразделениях и в ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1» (в рамках договора о сотрудничестве).

ЦКДЛ НМИЦ им. В. А. Алмазова — клиничко-диагностическая лаборатория 3 уровня, обеспечивающая лабораторными исследованиями многопрофильный стационар Центра, расположенный на 5 площадках. Все основные направления лабораторных диагностических исследований, включая высокотехнологичные, представлены в подразделениях ЦКДЛ в полном объеме. Клиническая работа сотрудников кафедры в рамках деятельности лабораторной службы НМИЦ им. В. А. Алмазова направлена на обеспечение консультативной поддержкой на всех этапах исследований — преаналитическом, аналитическом и постаналитическом с акцентом на выбор методов для реализации в ЦКДЛ, апробацию новых технологий, разработку локальных протоколов диагностики и лечения, консультирование клиницистов и сотрудников лабораторий по результатам исследований, алгоритмам лабораторной диагностики при различных заболеваниях и в отдельных клинических случаях. За период 2018–2023 гг. проконсультировано более 2 000 пациентов стационара и консультативно-диагностической поликлиники НМИЦ им. В. А. Алмазова, а также 1 886 пациентов (первично и повторно) в ходе заседаний клиничко-консультативной сосудистой комиссии ГКДЦ № 1 Санкт-Петербурга. Консультативная работа осуществляется на отделениях кардиологии, неврологии, реанимации и интенсивной терапии, ревматологии, эндокринологии, гематологии, педиатрии и в Перинатальном центре, а также в центре телемедицины для регионов РФ.

Представленный опыт клиничко-лабораторных взаимодействий открывает широкие перспективы для дальнейшего развития кафедры в рамках Университетской клиники, созданной в НМИЦ им. В. А. Алмазова с целью консолидации клинической медицины с исследовательскими и образова-

тельными процессами. Университетская клиника была создана в 2021 году; с 2023 года в ее состав включена кафедра лабораторной медицины, что послужило основанием для переименования кафедры в кафедру лабораторной медицины с клиникой и открыло возможности полноценной подготовки обучающихся в соответствии с Профессиональным стандартом специалиста в области клинической лабораторной диагностики [9].

Создание Университетской клиники направлено на формирование наиболее благоприятной среды для эффективной организации практической подготовки обучающихся, внедрения в практическое здравоохранение передового опыта по обеспечению и сохранению здоровья населения, а также создания условий для подготовки, повышения квалификации и профессиональной переподготовки медицинских кадров в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В состав Университетской клиники включен комплекс клинических подразделений Центра Алмазова, закрепленных за клиническими кафедрами. Для кафедры лабораторной медицины таким клиническим подразделением является Центральная клинко-диагностическая лаборатория. Именно комплекс «кафедра лабораторной медицины — ЦКДЛ», имеющий высокий уровень материально-технического оснащения, квалифицированные кадры, позволяет осуществлять на основе современных методов диагностическую, клинко-экспертную и организационно-методическую работу по направлению подготовки кадров для персонализированной медицины.

В связи с этим основными направлениями в составе Университетской клиники являются взаимодействие с ЦКДЛ в технологических, организационных и клинических вопросах; участие в оценке качества оказания медицинской помощи в НМИЦ им. В. А. Алмазова в рамках компетенции, участие в клинических разборах совместно с другими кафедрами и клиническими подразделениями по вопросам лабораторной диагностики; регулярная и непрерывная образовательная деятельность с персоналом лабораторных и клинических подразделений по согласованному с администрацией клиник плану; формирование активной позиции сотрудников ЦКДЛ по вопросам консультирования врачей и пациентов в соответствии с положениями Профессионального стандарта специалиста в области клинической лабораторной диагностики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vavilova TV, Sirotkina OV, Chernish NJu, et al. Laboratory medicine in the modern practice of teaching doctors of clinical specialties // Russian journal of cardiology. 2021. V. 26. No. S1. P. 56–61. In Russian [Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Черныш Н.Ю. и др. Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № S1. С. 56–61].
2. Order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation of August 12, 2020 N 988 “On the approval of the federal state educational standard of higher education — specialty in the specialty 31.05.01 General medicine”. In Russian [Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 года № 988 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело»]. http://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/310501_C_3_01092020.pdf
3. Shlyakhto EV, Yakovenko IV. Outcome-based healthcare. Translational Medicine. 2017;4(1):6–10. In Russian [Шляхто Е.В., Яковенко И.В. Медицина, ориентированная на исход заболевания: Трансляционная медицина. 2017;4(1): 6–10].
4. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 21, 2017 N 293n “On the approval of the professional standard “Medical doctor (district therapist)”. In Russian [Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 21 марта 2017 г. № 293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)»]. <http://base.garant.ru/71648500>.
5. Shlyakhto EV, Parmon EV, Petrova NN, Kukharchik GA. Translational medicine as the basis of the scientific and educational ecosystem of the Almazov Center. Translational medicine. SPb: ООО “Info-ra”, 2020; 23–40. In Russian [Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Петрова Н.Н., Кухарчик Г.А. Трансляционная медицина как основа научно-образовательной экосистемы Центра Алмазова. Трансляционная медицина. СПб: ООО «Инфора», 2020; 23–40. ISBN: 978-5-9907332-7-5].
6. Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Пуппо И.Л. и др. Подготовка специалистов по лабораторной генетике: опыт разработки оценочного инструментария для процедуры первичной специализированной аккредитации. Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020): сборник тезисов. М.: Издательство «У Никитских ворот», 2020. 116 с. С. 99.
7. Вавилова Т.В., Калинина О.В., Пуппо И.Л. и др. Подготовка специалистов по лабораторной генетике: опыт разработки фондов оценочных средств

и проблемы организации процедуры первичной специализированной аккредитации. Медицинская генетика. 2020;19(12): 80–82.

8. Сироткина О.В., Черныш Н.Ю., Петрова Н.Н. и др. Предпосылки создания и перспективы реализации программы магистратуры по направлению подготовки 06.04.01 Биология, профиль «Медицинские лабораторные исследования». Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Профессиональное совершенствование работников здравоохранения — путь к здоровью нации» (2–3 марта 2023 г.) / Под ред. О. Ф. Природовой. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 2023. С. 11–13.

9. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 14, 2018 N 145n “On the approval of the professional standard “Specialist in the field of clinical laboratory diagnostics”. In Russian [Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 145н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики»]. <https://base.garant.ru/71913892>.

Информация об авторах:

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vavilova Tatiana V., Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Laboratory and Genetic Education Department, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., D.Sc., professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.441:616.316-008.8

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОАЗОТА И АКТИВНОСТИ АМИНОТРАНСФЕРАЗ В СЛЮНЕ ПРИ ЛИМФОМАХ

Дьяченко Е. И.^{1, 2}, Бельская Л. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный педагогический университет», Омск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дьяченко Елена Игоревна,
ФГБОУ ВО «ОмГПУ»,
наб. Тухачевского, 14, Омск, Россия, 644043.
E-mail: Olseya-120@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.05.2023
и принята к печати 02.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения изменений активности метаболических ферментов в слюне при лимфомах заключается в неинвазивном методе исследования, поиске новых путей в диагностике онкологии для выявления заболевания на ранних стадиях и получения полной картины течения патологического процесса. Активность определенных ферментов значительно выше в слюне, чем в сыворотке крови. Помимо этого, слюна является менее опасной средой для проведения лабораторных исследований, чем кровь, что снижает риск инфицирования медицинского персонала. **Целью исследования** является поиск биохимических маркеров в слюне при ходжкинских и неходжкинских лимфомах, значение которых статистически значимо отличалось от значений тех же маркеров среди здоровых испытуемых, вошедших в контрольную группу. **Материалы и методы.** В исследовании «случай–контроль» добровольцы были разделены на 2 группы: основную группу, с гистологически подтвержденным диагнозом лимфомы Ходжкина (53 человека) или неходжкинской лимфомы (82 человека), и контрольную группу (135 человек) условно здоровых лиц. Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам было проведено биохимическое исследование слюны на определение содержания аминного азота, активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТ, щелочной фосфатазы). Пациенты основной группы были набраны на базе Клинического онкологического диспансера (Омск, Российская Федерация). **Результаты.** Было обнаружено существенное повышение аминокислот (p < 0,0084), АлАТ (p < 0,0205), АсАТ (p < 0,0047), ГГТ (p < 0,0291) в группе пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома» по сравнению с испытуемыми из контрольной группой. **Заключение.** Нами выдвинута предварительная гипотеза о том, что такие аминотрансферазы, как АлАТ, АсАТ и ГГТ, можно применять не только в качестве показателей повреждения печени. Изменение активности аминотрансфераз с одновременным повышением активности аминокислот может отражать выраженное перераспределение азота в организме для синтеза новых заменимых аминокислот, ко-

торые необходимы неопластическим клеткам в качестве структурных компонентов для их роста и пролиферации. Данная работа также подтверждает то, что слюна является информативной диагностической средой, которая может быть применена в рутинной практике врача-клинициста.

Ключевые слова: АлАТ, аминокот, аминотрансферазы, АсАТ, ГГТ, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, слюна.

Для цитирования: Дьяченко Е.И., Бельская Л.В. Изменение содержания аминокоты и активности аминотрансфераз в слюне при лимфомах. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):13-19. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-13-19.

CHANGES IN THE CONTENT OF AMINONITROGEN AND ACTIVITY OF AMINOTRANSFERASES IN SALIVA IN LYMPHOMAS

Dyachenko E. I.^{1, 2}, Bel'skaya L. V.¹

¹ Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dyachenko Elena I.,
Omsk State Pedagogical University,
Tukhachevsky embankment, 14, Omsk,
Russia, 644043.
E-mail: Olseya-120@mail.ru

Received 11 May 2023; accepted 02 June 2023.

ABSTRACT

Background. The relevance of studying changes in the activity of metabolic enzymes in saliva in lymphomas lies in the non-invasive method of research, the search for new ways in the diagnosis of oncology to detect the disease in the early stages, as well as to obtain a complete picture of the course of the pathological process. The activity of certain biochemical enzymes is significantly higher in saliva than in blood serum. In addition, saliva is a less hazardous environment for laboratory testing than blood, which reduces the risk of infection for medical personnel. **Objective.** The aim of this work was to search for biochemical markers in saliva in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, the value of which was statistically significantly different from the values of the same markers among healthy subjects included in the control group. **Design and methods.** In the case-control study, volunteers were divided into 2 groups: the main group, with a histologically confirmed diagnosis of Hodgkin's lymphoma (53 people) or non-Hodgkin's lymphoma (82 people) and the control group (135 people), apparently healthy individuals. Inclusion in groups occurred in parallel. All participants underwent a biochemical study of saliva to determine the content of amine nitrogen, the activity of enzymes

(AlAT, AsAT, GGT, alkaline phosphatase). The patients of the main group were recruited on the basis of the Clinical Oncological Dispensary (Omsk, Russian Federation). **Results.** A significant increase in amino nitrogen ($p < 0,0084$), ALT ($p < 0,0205$), AST ($p < 0,0047$), GGT ($p < 0,0291$) was found in the group of patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma, compared with subjects from the control group. **Conclusion.** A preliminary hypothesis was put forward that aminotransferases such as ALT, AST and GGT can be used not only as indicators of liver damage. A change in the activity of amine transferases with a simultaneous increase in the activity of amino nitrogen may reflect a pronounced redistribution of nitrogen in the body for the synthesis of new non-essential amino acids that are necessary for neoplastic cells as structural components for their growth and proliferation. This work also confirms that saliva is an informative diagnostic liquid that can be used in the routine practice of a clinician.

Key words: ALT, amino nitrogen, aminotransferases, AST, GGT, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, saliva.

For citation: Dyachenko EI, Belskaya LV. Changes in the content of aminonitrogen and the activity of aminotransferases in saliva in lymphomas. Russian Journal of Personalized Medicine. 2023; 3(4):13-19. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-13-19.

Список сокращений: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутаминтрансфераза, ЗНО — злокачественное новообразование, КГ — контрольная группа, КТ — компьютерная томография, МКБ-10 — Международная классификация болезней Десятого пересмотра, НХЛ — неходжкинская лимфома, УЗИ — ультразвуковая диагностика, ХЛ — лимфома Ходжкина, ЩФ — щелочная фосфатаза.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы на ранних стадиях до сих пор является актуальной. Согласно статистическим данным по России за 2021 год, общее число больных с впервые выявленным онкологическим заболеванием и вставших на диспансерный учет составило 490 588 человек. Доля пациентов с диагнозом ЗНО (злокачественное новообразование), злокачественные лимфомы (код МКБ 10 C81–86; 88, 90, 96) составила 2,8 % (14 087 чел.). Летальность по данной патологии — 4,3 % [1].

В связи с тем, что методы диагностики лимфом ограничены только общими жалобами пациента на состояние здоровья, назначением общего анализа крови с микроскопией мазка и подсчетом лейкоци-

тарной формулы, проведением биопсии лимфатического узла, УЗИ (ультразвуковое исследование) и КТ (компьютерная томография) [2, 3], возникает потребность в поиске новых подходов к обследованию, которые были бы информативны, просты в применении и экономически эффективны.

Аналогов проведения исследования биохимических параметров слюны при лимфомах Ходжкина и неходжкинских лимфомах нет как в России, так и за рубежом. Слюна является интересной и информативной биологической жидкостью для проведения биохимических исследований, в том числе и на содержание белка. Примерно 27 % белков плазмы обнаружены в слюне человека [4]. В плазме/сыворотке человека преобладают иммуноглобулины и альбумины, которые составляют 60–80 % от их общего веса. Очевидно, наиболее распространенные 22 белка в плазме составляют 99 % от общего содержания белка. Для сравнения, для цельной слюны 20 самых распространенных белков составляют только 40 % от содержания белка в слюне. Таким образом, слюна представляет собой благоприятную диагностическую жидкость для обнаружения потенциальных биомаркеров [5]. Кроме того, все источники слюны, особенно малые слюнные железы, содержат высокий процент белков, участвующих в метаболизме, что объясняет интерес к слюне как к диагностической жидкости [6–11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании «случай–контроль» принимали участие добровольцы, разделенные на 2 группы: основную, с гистологически подтвержденными диагнозами «лимфома Ходжкина» или «неходжкинская лимфома», и контрольную (условно здоровые испытуемые). Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам было проведено биохимическое исследование слюны.

Критериями включения в группу были: возраст пациентов от 30 до 70 лет и старше, отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. У всех пациентов перед проведением испытания было взято добровольное согласие на участие и обработку персональных данных. Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

В группу пациентов с диагнозом «лимфома Ходжкина» вошло 53 человека. Группа с неходжкинскими лимфомами состояла из 82 человек. Также была сформирована контрольная группа из потенциально здоровых добровольцев в количестве 135 человек.

Условия проведения. Пациенты основной группы были набраны в Клиническом онкологическом диспансере (Омск, Российская Федерация).

Пробы слюны собирали в 9–10 часов утра натощак, без дополнительной стимуляции, после чистки зубов, в соответствии с полученными ранее данными о суточной динамике состава слюны, после чего центрифугировали при 7 000 об/мин в течение 10 минут. Определение биохимического состава слюны проведено непосредственно после сбора без хранения и замораживания.

Биохимический анализ образцов слюны включал определение содержания аминоказота, активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft) непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона в зависимых группах и U-критерия Манна-Уитни в независимых группах. Выборка описывалась путем вычисления медианы (Me) и межквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [НУ; ВУ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Тесноту и направленность корреляционной

связи между показателями оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Корреляционную связь считали слабой при значении 0,3 и ниже, средней — при значении 0,3–0,7 и высокой — при значении 0,7 и выше.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было обнаружено существенное повышение аминоказота ($p < 0,0084$), АлАТ ($p < 0,0205$), АсАТ ($p < 0,0047$), ГГТ ($p < 0,0291$) в группе пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома» по сравнению с испытуемыми из контрольной группы. Коэффициент корреляции между повышением аминоказота и АлАТ составил $r = 0,3$ ($p < 0,90$); между аминоказотом и АсАТ — составил $r = 0,4$ ($p < 0,00$).

Корреляционная связь в парах ГГТ и АлАТ, ГГТ и АсАТ получилась ниже, чем в паре ГГТ и аминоказот, $r = 0,3$ ($p < 0,00$). Коэффициент корреляции между: ГГТ и АлАТ составил $r = 0,2$ ($p < 0,90$); ГГТ и АсАТ — $r = 0,3$ ($p < 0,00$). Также была рассчитана корреляционная связь ГГТ и ЩФ — $r = 0,19$ ($p < 0,00$), с целью исключения подъема активности аминотрансфераз за счет повреждения печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

При биохимическом анализе слюны на состояние ферментативной системы, отвечающей за метаболизм белков, было обнаружено повышение содержания аминоказота в группе пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома» по сравнению с контрольной группой. Критерий Манна-Уитни составил $p = 0,0084$, что отражает статистически значимое различие по данному показателю. Стоит отметить, что существенное повышение аминоказота происходит только в группе пациентов с диагнозом «неходжкинская лимфома», тогда как в группе пациентов с диагнозом «лимфома Ходжкина» аминоказот находился примерно на том же уровне, что и в контрольной группе. Повышение аминокислотного показателя может быть вызвано метаболическим перепрограммированием при онкологии, отражающемся в усиленной биосинтетической, биоэнергетической, а также антиоксидантной активности [12].

Параллельно с уровнем аминоказота у пациентов с неходжкинской лимфомой отмечается статистически значимое повышение активности АлАТ ($p = 0,0205$), АсАТ ($p = 0,004$) и ГГТ ($p = 0,0290$) по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Обычно данные ферменты ассоциируются с «печеночными» маркерами. С биохимической точки зрения АлАТ, АсАТ и ГГТ относятся к классу ферментов аминотрансфераз, главной биологиче-

Таблица 1. Биохимические показатели слюны в исследуемых группах с расчетом статистически значимых различий между показателями с использованием критерия Mann-Whitney U Test

Table 1. Biochemical parameters of saliva in the study groups with the calculation of statistically significant differences between measures using the Mann-Whitney U Test

Показатели	Контрольная группа	Неходжкин-ские лимфомы	Ходжкин-ские лимфомы	К и ХЛ	К и НХЛ	ХЛ и НХЛ
	Me	Me	Me	(p < 0,05)	(p < 0,05)	(p < 0,05)
АЛТ (Ед/л)	3,77 [2,85–5,08]	4,46 [3,12–6,27]	4,38 [2,54–6,92]	0,1754	0,0205*	0,7644
АСТ (Ед/л)	5,75 [3,67–7,42]	6,58 [4,42–9,63]	5,75 [4,17–9,67]	0,2450	0,0047*	0,3890
Амино-соединения (мкмоль/л)	4,14 [3,87–4,51]	4,25 [4,00–5,01]	4,09 [3,86–4,44]	0,4390	0,0084*	0,0032*
ЩФ (Ед/л)	60,84 [41,29–93,44]	80,40 [43,46–106,48]	91,27 [60,84–136,90]	0,0000*	0,0351*	0,0349*
ГГТ (Ед/л)	21,2 [18,3–24,4]	22,2 [18,7–27,7]	21,5 [19,8–25,8]	0,1228	0,0291*	0,6248

Примечание: медиана (Me) и межквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей [НУ; ВУ]; обработка непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона в зависимых группах и U-критерия Манна-Уитни в независимых группах (p < 0,05.)

* Различия между показателями считали статистически значимыми при p < 0,05.

ской ролью которых является перенос альфа-аминогруппы с аминокислоты на альфа-кетокислоту, в результате чего образуются новая аминокислота и новая кетокислота. Происходит перераспределение аминного азота в тканях организма [13]. Это заключительный этап синтеза заменимых аминокислот, если они в данный момент необходимы клеткам. Неопластическая клетка обладает активной пролиферативной способностью. Для обеспечения метаболизма, деления и созревания ей необходимо больше как заменимых, так и незаменимых аминокислот. Таким образом, в данном случае, при неходжкинской лимфоме повышение активности аминотрансфераз в комплексе с повышенным уровнем аминокислот можно рассматривать как отражение постоянного удовлетворения активного потребления аминокислот раковыми клетками. Данную гипотезу подтверждает рассчитанный уровень корреляции между АлАТ, АсАТ, ГГТ и аминокислотами соответственно. Коэффициент корреляции между повышением аминокислот и АлАТ составил

$r = 0,3$ (p < 0,90); между аминокислотами и АсАТ — $r = 0,4$ (p < 0,00).

Так как в группе больных с неходжкинскими лимфомами в некоторых случаях встречались пациенты с патологией печени, то был проведен анализ корреляционной связи между такими показателями, как ГГТ, ЩФ и аминокислоты, поскольку гамма-глутамилтрансфераза и ЩФ неспецифично повышаются при любой патологии печени, желчного пузыря и холестаза. Корреляционная связь в паре ГГТ и ЩФ составила $r = 0,19$ (p < 0,00); ГГТ и аминокислоты — $r = 0,3$ (p < 0,00). Также была рассчитана корреляционная связь между ГГТ и АлАТ — $r = 0,2$ (p < 0,90); ГГТ и АсАТ — $r = 0,3$ (p < 0,00);

Можно предположить, что статистически значимое увеличение активности «печеночных» трансаминаз не обусловлено исключительно патологией печени, желчного пузыря и его протока. Повышение данных ферментов может отражать общую картину активного патологического процесса в организме.

Аминотрансферазы ГГТ, АсАт, АлАт являются цитозольными и митохондриальными ферментами клеток. Их выход во внеклеточное пространство происходит за счет увеличения проницаемости клеточной стенки или при ее цитолизе. Повышение активности данных аминотрансфераз в слюне или крови отражает агрессивность патологического процесса. Трансаминирование происходит не только в печени, но и во многих других тканях организма. Выдвигается предположение, что за счет активной пролиферации и метаболизма неопластических клеток с аберрантным генетическим материалом (в нашем исследовании это наблюдалось при неходжкинской лимфоме) нарушается клеточный гомеостаз. В результате нарушения гомеостаза у неопластических клеток может увеличиться проницаемость клеточной мембраны, ионы и вода устремляются внутрь, затем клетка набухает и подвергается лизису, что приводит к выходу внутриклеточных структур и компонентов, тем самым повреждаются близлежащие клетки, а также возникает неспецифический иммунный ответ. За счет этого мы можем наблюдать повышение внутриклеточных трансаминаз (АсАт, АлАт и ГГТ) [14].

С практической точки зрения дальнейшее изучение активности показателя аминокислоты вместе с аминотрансферазами может быть применено для диагностики скрытых агрессивных патологических процессов на ранних стадиях еще до проявления отягощенной клинической симптоматики.

Необходимо провести еще ряд исследований, в которых будет проводиться анализ повышения аминокислоты, ГГТ, АсАт и АлАт у пациентов: только с патологией печени без ЗНО; с ЗНО, но без патологии печени. Также стоит изучить степень повышения аминокислоты и аминотрансфераз при других типах злокачественных новообразований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в соответствии с полученными данными можно сделать вывод: увеличение содержания аминокислоты вместе с активностью аминотрансфераз отражает перераспределение аминокислоты и усиленный синтез новых заменимых аминокислот, необходимых неопластическим клеткам в качестве строительного материала при пролиферации клеток. Повышение содержания внутриклеточных ферментов во внеклеточном пространстве отражает агрессивный цитолитический процесс. Исходя из вышесказанного, наличие биохимических данных, отражающих одновременно активную пролиферацию (аминокислота) и при

этом цитолитические процессы (внутриклеточные трансаминазы), при отсутствии инфекционного агента, но в совокупности с определенными жалобами пациента можно использовать как показатель скрытого агрессивного патологического процесса, а также вовремя заподозрить неоплазию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, илл. 239 с. ISBN 978-5-85502-275-9.
2. Клинические рекомендации: Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. / Ред. совет: И. В. Поддубная, Е. Н. Паровичникова, А. Д. Каприн, С. Р. Варфоломеева. 2022. 221 с.
3. Клинические рекомендации: Лимфома Ходжкина. / Ред. совет: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Российское общество онкогематологов, Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. 2022. 473 с.
4. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.* 2010; 4(1): 171–89.
5. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative human salivary and plasma Proteomes. *J Dent Res.* 2010; 89 (10): 1016–23.
6. Franco-Martínez L, Hernández JMG, Horvatić A, et al. Differences on salivary proteome at rest and in response to an acute exercise in men and women: A pilot study. *Journal of Proteomics.* 2020; 214: 103629.
7. Hartenbach FARR, Velasquez É, Nogueira FCS., et al. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *Journal of Proteomics.* 2020; 213: 103602.
8. Millea KM, Krull IS, Chakraborty AB, et al. Comparative profiling of human saliva by intact protein LC/ESI-TOF mass spectrometry. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1774 (7): 897–906.
9. Sembler-Møller ML, Belstrøm D, Locht H, Pedersen AML. Proteomics of saliva, plasma, and salivary gland tissue in Sjögren's syndrome and non-Sjögren patients identify novel biomarker candidates. *Journal of Proteomics.* 2020; 225: 103877.

10. Schulz BL, Cooper-White J, Punyadeera CK. Saliva proteome research: current status and future outlook. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2013; 33 (3): 246–259.
11. Thomadaki K, Helmerhorst EJ, Tian N, et al. Whole-saliva proteolysis and its impact on salivary diagnostics. *J. Dent. Res.* 2011; 90 (11): 1325–1330.
12. Lieu EL, Nguyen T, Rhyne S, Kim J. Amino acids in cancer. *Official journal of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology/Experimental & Molecular Medicine.* 2020; 52: 15–30. doi.org/10.1038/s12276-020-0375-3.
13. Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J. Clin. Investig.* 2013; 123, 3678–3684.
14. Green CR, et al. Branched-chain amino acid catabolism fuels adipocyte differentiation and lipogenesis. *Nat. Chem. Biol.* 2016; 12, 15–21.
15. Stagg J, Smyth MJ. *Oncogene*, 2010, Vol. 29, pp. 5346–5358.
16. Yang L, Venneti S, Nagrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev. Biomed. Eng.* 2017; 19, 163–194.
17. Locasale JW. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13, 572–583.

Информация об авторах:

Дьяченко Елена Игоревна, врач-ординатор 2 курса по специальности «клиническая лабораторная диагностика» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биохимии, ФГБОУ ВО «ОмГПУ»;

Бельская Людмила Владимировна, к.х.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией биохимии, ФГБОУ ВО «ОмГПУ».

Authors information:

Dyachenko Elena I., resident doctor of the 2nd course in the specialty of clinical laboratory diagnostics Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University;

Bel'skaya Lyudmila V., PhD, Head of Laboratory, Biochemistry Research Laboratory, Omsk State Pedagogical University.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 576.31:612.086

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПАРАМЕТРОВ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РАЗМЕРЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Ковалева Д. Д., Позднякова П. В., Хими́на М. В., Колесов А. А.,
Улитина А. С.

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

Контактная информация:

Улитина Анна Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 02.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) — передовой высокотехнологичный метод визуализации клеток и субклеточных структур с широкими перспективами применения в клинической лабораторной диагностике. Чтобы эффективно использовать АСМ в практической медицине, необходимо установить референтные интервалы (РИ) для исследуемых биологических объектов, в частности для эритроцитов. **Цель.** Определить РИ для параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов у здоровых индивидуумов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 32 донора крови в возрасте 18–60 лет (22 мужчины, 10 женщин). Всем участникам были выполнены световая микроскопия мазка цельной крови, клинический анализ крови, измерение уровня ферритина в сыворотке, АСМ эритроцитов. Статистическая обработка была произведена в программе SPSS с использованием параметрических критериев. РИ были рассчитаны по ГОСТ Р 53022.3-2008. **Результаты и обсуждение.** В обследованной выборке значения параметров клинического анализа крови и ферритина сыворотки не выходили за пределы РИ. По результатам световой микроскопии, у всех участников эритроциты были представлены нормоцитами неизменной формы. Таким образом, обследованная нами группа доноров продемонстрировала способность служить референтной выборкой для определения РИ в отношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов. Нами были рассчитаны РИ и их доверительные интервалы для минимальной и максимальной высоты, минимального и максимального диаметра нормоцитов. **Заключение.** Полученные нами результаты вносят вклад в развитие клинической методологии АСМ и подтверждают целесообразность дальнейших исследований по оценке параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов, и их РИ на увеличенных выборках здоровых индивидуумов различных возрастных групп.

Ключевые слова: атомно-силовой микроскоп, лабораторная диагностика, референтный интервал, эритроцит.

Для цитирования: Ковалева Д.Д., Позднякова П.В., Хими́на М.В., Колесов А.А., Улитина А.С. Определение референтных интервалов для параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(4):20-29. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-20-29.

DETERMINATION OF REFERENCE INTERVALS FOR ATOMIC FORCE MICROSCOPY PARAMETERS CHARACTERIZING ERYTHROCYTE SIZE

Kovaleva D. D., Pozdnyakova P. V., Khimina M. V., Kolesov A. A., Ulitina A. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ulitina Anna S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Received 10 May 2023; accepted 02 June 2023.

ABSTRACT

Introduction. Atomic force microscopy (AFM) is the cutting-edge method for imaging of cells and subcellular structures, and it has wide application prospects in the laboratory diagnostics. For AFM effective using in practical medicine, it is necessary to determine the reference intervals (RI) for biological objects, particularly for erythrocytes (red blood cells). **Aim.** To determine the RI for AFM parameters characterizing erythrocyte size in healthy subjects. **Materials and Methods.** 32 blood donors aged 18–60 (22 males, 10 females) were enrolled into the study. All the participants have undergone light microscopy of a whole blood smear, clinical blood test, determination of the serum ferritin level, and AFM imaging of erythrocytes. Statistical analysis was done with SPSS, and parametrical criteria were used. RI were calculated according to the GOST (Russian State Standard) R 53022.3-2008. **Results and Discussion.** In all the participants, both all the parameters of clinical blood test and the ferritin serum level, were within their RI. According to light microscopy, in all the participants, erythrocytes were normocytes with unchanged form. So, investigated subjects showed their applicability to be used as the reference group for the determination of RI for AFM parameters characterizing erythrocyte size. We calculated RI and their confidential intervals for the following size parameters: minimal and maximal normocyte height, minimal and maximal normocyte diameter. **Conclusion.** Our results contribute to the development of AFM clinical methodology. Our

results confirm the advisability of further investigations dedicated to the RI determination for AFM parameters characterizing erythrocyte size in increased samples of healthy subjects of different age groups.

Key words: atomic force microscope, erythrocyte, laboratory diagnostics, reference interval.

For citation: Kovaleva DD, Pozdnyakova PV, Khimina MV, Kolesov AA, Ulitina AS. Determination of reference intervals for atomic force microscopy parameters characterizing erythrocyte size. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(4):20-29. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-20-29.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время электронная микроскопия является одним из основных методов развития научного и технического потенциала как исследовательских, так и практических работ в биологии и медицине. Важное направление в медицине — изучение наноструктур биологического происхождения: их морфологии, процессов синтеза и взаимодействия друг с другом. Компьютерное моделирование исследуемых поверхностей клеток, фосфолипидных мембран, внутриклеточного матрикса, а также методы получения информации об их свойствах представляют собой современную методологию медицинских и биологических экспериментальных исследований в области электронной микроскопии [1].

В последние годы, благодаря возникшей потребности в расширении арсенала методов биомедицинской визуализации, все больший интерес специалистов вызывает зондовое сканирование. Атомно-силовая микроскопия (рис. 1), изобретенная еще в 1980-х гг., набирает популярность как перспективный высокотехнологичный подход, позволяющий исследовать не только морфологию, физические и биомеханические характеристики живых клеток и их молекулярных компонентов на наноуровне, но и структуру ДНК [1, 2].

Атомно-силовой микроскоп (АСМ, англ. AFM — atomic force microscope) является сканирующим зондовым микроскопом высокого разрешения. Имея предел разрешения до 0,01 нм, АСМ позволяет наблюдать при комнатной температуре как твердые объекты, так и структуры в растворе,



Рис. 1. Общий вид атомно-силового микроскопа «Интегра Прима» (ООО «НТ-МДТ», Россия) в рабочей обстановке в учебно-научной лаборатории кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова (собственное фото авторов)

что важно для медицинских и биологических исследований. В настоящее время данный прибор используется для определения рельефа поверхности с разрешением от десятков ангстрем до атомарного уровня. Также важнейшей особенностью АСМ является возможность получать объемные (3D) изображения биологических объектов, например, фосфолипидных мембран клеток, оценивать их размеры и конфигурации во всех трех измерениях, изменения упругости (модуля Юнга), визуализировать структурную конфигурацию внутриклеточных соединений. Эти свойства АСМ делают его незаменимым при получении изображений клеточных и субклеточных наноструктур при изучении патогенеза заболеваний и в их дифференциальной диагностике [1, 3, 4]. В ряде исследований при помощи АСМ был проведен анализ клеток с клинически значимыми мутациями для изучения структур клеточных мембран, аномалий цитоскелета и дефектов сократимости (рис. 2) [4–7].

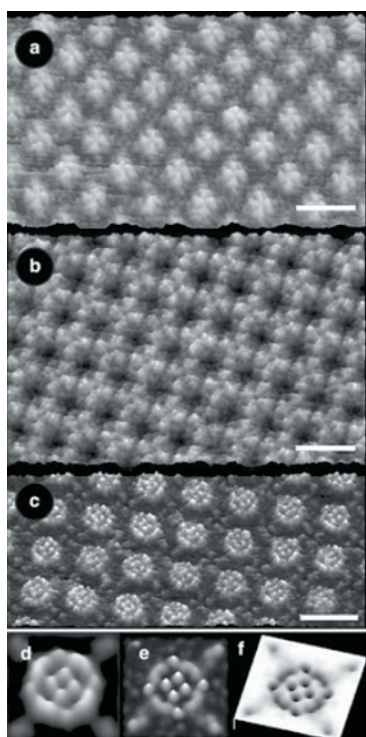


Рис. 2. Пример использования атомно-силового микроскопа для анализа структур клеточных мембран: топография поверхностей разных конформаций аквапоринов [6]

АСМ имеет в своей конструкции физический зонд (острый наконечник), который сканирует и отображает поверхность и биомеханические характеристики образца. Сканирующий блок включает в себя кантилевер, на котором закреплен зонд,

и лазер. Лазерный луч направлен на поверхность кантилевера, отражается от нее и собирается матрицей фотодиодов. Каждый раз, когда зонд взаимодействует с образцом, кантилевер изгибается, и его отклонение детектируется как изменение токов, передаваемых фотодиодами (рис. 3). Таким образом, АСМ состоит из пьезоэлектрического сканера, источника лазерного излучения, позиционно-чувствительного фотодиодного детектора и контроллера. Лазерный луч отображает на детекторе даже небольшие отклонения кантилевера, когда он сканирует поверхность образца с высокой чувствительностью к силам межмолекулярного взаимодействия [8]. Появление «возвышенностей» или «впадин» под острием приводит к изменению силы, действующей на зонд и, следовательно, к изменению величины изгиба кантилевера. Следовательно, регистрируя величину изгиба, можно получить изображение рельефа поверхности. Под силами, действующими между зондом и образцом, в первую очередь подразумевают Ван-дер-Ваальсовы связи, которые на больших расстояниях обеспечивают притяжение, а на малых — отталкивание.

В АСМ используются три режима работы: контактный (англ. contact mode); полуконтактный (англ. semi-contact mode или tapping mode); бесконтактный (англ. non-contact mode) [1]. Самым простым из них является контактный режим: зонд находится в постоянном контакте с образцом, сканируя поверхность с постоянной силой. Для исследования клеток наиболее информативен полуконтактный режим АСМ, при котором кантилевер колеблется на своей резонансной частоте и только периодически контактирует с образцом [9]. В полуконтактном режиме АСМ сигналы высоты, амплитуды и фазы могут использоваться для получения изображений с различной контрастностью. При амплитудной обратной связи фазовый сигнал чувствителен к свойствам материала образца, таким как его вязкоупругость.

Принципиальным преимуществом метода АСМ по сравнению с классической световой микроскопией является возможность получения трехмерного (3D) изображения. В частности, у эритроцитов АСМ позволяет визуализировать и количественно охарактеризовать не только форму и диаметр центрального просветления, но и наличие различных образований на цитоплазматической мембране [10–12]. В полуконтактном режиме кантилевер касается образца только в нижнем полупериоде колебаний, осуществляя «приземление» на поверхность [1]. При сканировании в соответствии с рельефом поверхности образца возникает отклонение текущей величины амплитуды колебаний кантилевера. Обратная связь

стремится поддерживать заданный уровень амплитуды колебаний кантилевера, точнее, уровень сигнала, пропорционального амплитуде. Сила, действующая на зонд со стороны поверхности, приводит к изгибу кантилевера и сдвигу амплитуды и частоты. По характеристикам этого сдвига можно судить о рельефе исследуемой поверхности (рис. 4) [12].

Для эффективного использования АСМ в практике клинической лабораторной диагностики необходимо изучить методологию режимов, а также установить референтные интервалы (РИ) для исследуемых параметров клеток с применением статистических методов установления РИ в соответствии со стандартами расчетов аналитических

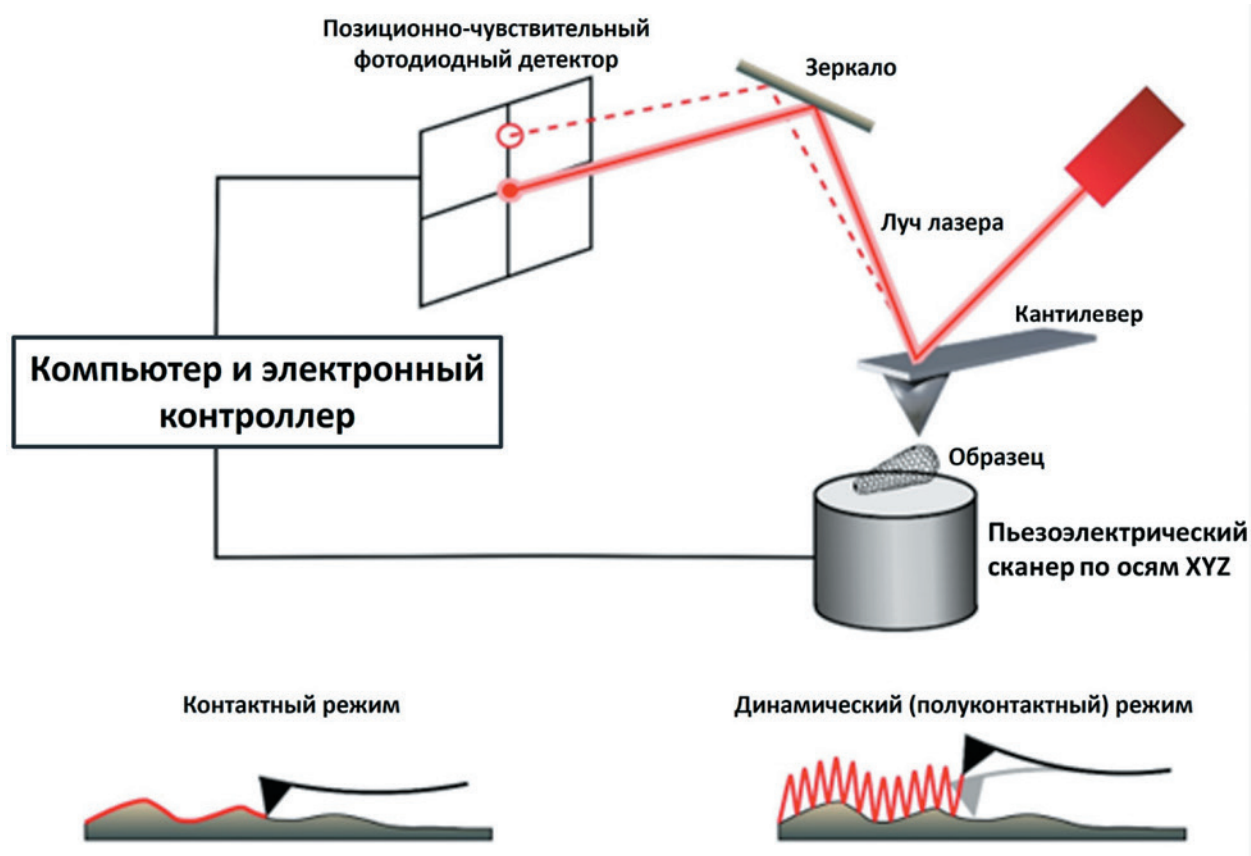


Рис. 3. Схема устройства атомно-силового микроскопа и принцип работы его зонда в различных режимах ([7], с модификациями)

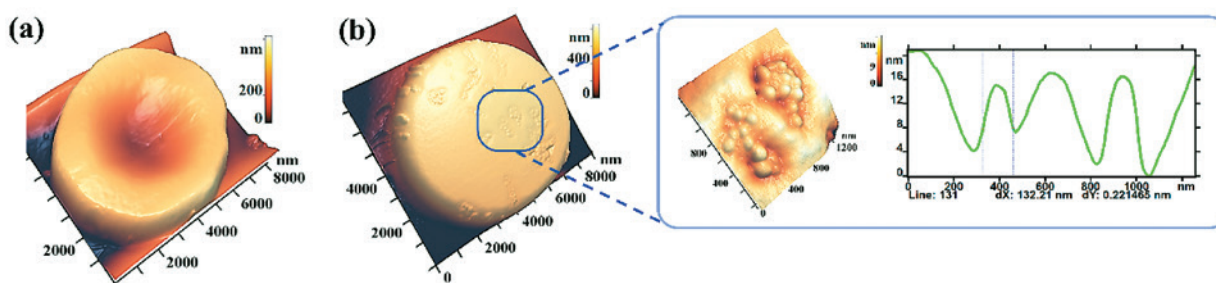


Рис. 4. Визуализация рельефа поверхности эритроцитов с помощью атомно-силового микроскопа в воздушной среде: 4а — контрольный эритроцит (10 × 10 мкм); 4б — эритроцит после воздействия гемина (10 × 10 мкм), участок его поверхности (2 000 × 2 400 нм) с зернистыми структурами и профиль доменной структуры [12]

характеристик лабораторного метода и оценки его клинической информативности.

Таким образом, целью нашей работы явилось определение референтных интервалов для параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов у здоровых индивидуумов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа обследованных лиц. В исследовании приняли участие 32 регулярных донора крови в возрасте 18–60 лет, из них 10 женщин (31 %) и 22 мужчины (69 %), подписавших информированное согласие на включение в исследование. Ни у кого из участников не были выявлены медицинские противопоказания к донации, что позволило классифицировать их как практически здоровых лиц.

Лабораторные методы исследования. У каждого участника исследования был получен образец периферической крови путем пункции кубитальной вены после кратковременного (не более 1 мин) наложения жгута в положении обследуемого «лёжа в донорском кресле» с помощью двухкомпонентных систем для забора крови в одноразовые полипропиленовые пробирки типа Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА-K2. Данный биоматериал (цельная кровь) был использован для выполнения следующих лабораторных тестов: 1) мазок на стекле с окрашиванием по Романовскому-Гимзе с последующей световой микроскопией клеток крови с помощью микроскопа CX23LEDRFS-1 (OLYMPUS, Япония); 2) клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе NX-350 (Sysmex, Япония); 3) оценка морфологии эритроцитов с помощью АСМ «Интегра Прима» (ООО «НТ-МДТ», Россия) в полуконтактном режиме сканирования в воздушной среде классического неокрашенного мазка цельной крови на стекле. Также у всех участников исследования был измерен уровень ферритина сыворотки крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Architect (Abbott, США).

Статистические методы исследования. Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета компьютерных программ SPSS (IBM, США). Количественные параметры в таблицах представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Для сравнения количественных переменных использовали параметрические статистические методы, различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,050$. Расчет РИ был выполнен в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных

исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18.12.2008 № 557-ст) [13] с использованием следующих формул: среднее квадратичное отклонение (S):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

, где n — объем выборки, x — варианта, $\bar{x}$ — среднее арифметическое значение;

коэффициент вариации (Cv):

$$V = \frac{\sigma \cdot 100}{\bar{x}}$$

, при этом:

Cv < 10 % — низкое разнообразие признака;

Cv = 10–20 % — среднее разнообразие признака;

Cv > 20 % — высокое разнообразие признака.

Для расчета точности определения границ РИ были определены их доверительные интервалы с 90%-ной вероятностью по формуле:

$A \pm 2,81S/\sqrt{n}$, где A — значение границы РИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованной нами выборке значения параметров клинического анализа крови доноров не выходили за пределы РИ (табл. 1).

У доноров-женщин были выявлены более низкие значения таких параметров клинического анализа крови, как содержание эритроцитов и гемоглобина, гематокрит, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($p < 0,050$); при этом у женщин имелась тенденция к более высокому индексу распределения эритроцитов по объему, но различия с мужчинами по этому параметру не достигали уровня статистической значимости. Уровень ферритина в сыворотке крови доноров составил 62 [49–79] мг/л у женщин и 57 [22–92] мг/л у мужчин и также не выходил за пределы РИ (12–120 и 15–200 мг/л соответственно). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы [14, 15]. По результатам световой микроскопии, у всех обследованных лиц эритроциты были представлены нормоцитами, а измененные формы эритроцитов в проанализированных полях зрения отсутствовали.

Таким образом, обследованная нами группа доноров продемонстрировала способность служить референтной выборкой для определения РИ в от-

ношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов.

Для оценки размеров эритроцитов с использованием АСМ нами были определены минимальная и максимальная высота (h_min и h_max, мкм) а также минимальный и максимальный диаметр (d_min и d_max, мкм) клеток, морфологически соответствующих нормоцитам (рис. 5; табл. 2).

РИ представляет собой ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного анализата, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям [13]. Для определения РИ нами были рассчитаны средние значения, среднеквадратич-

Таблица 1. Параметры клинического анализа крови в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Мужчины (N = 22)	Женщины (N = 10)	Референтные интервалы
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$	4,9 [4,3–5,5]	4,7 [4,2–5,2] *	4,3–5,5
Гемоглобин (HGB), г/л	154 [140–168]	135 [123–147] *	130–160
Гематокрит (HCT), %	43 [37–49]	41 [37–44] *	36–49
Средний объем эритроцита (MCV), фл	86 [80–91]	85 [81–88]	80–95
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	30 [29–31]	28 [28–29] *	27–31
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	344 [324–363]	340 [325–354] *	320–360
Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), фл	41 [37–44]	42 [39–45]	37–47
Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), %	12,2 [11,7–12,7]	13,2 [12,5–13,7]	11,6– 14,8

* $p < 0,050$ при сравнении с мужчинами

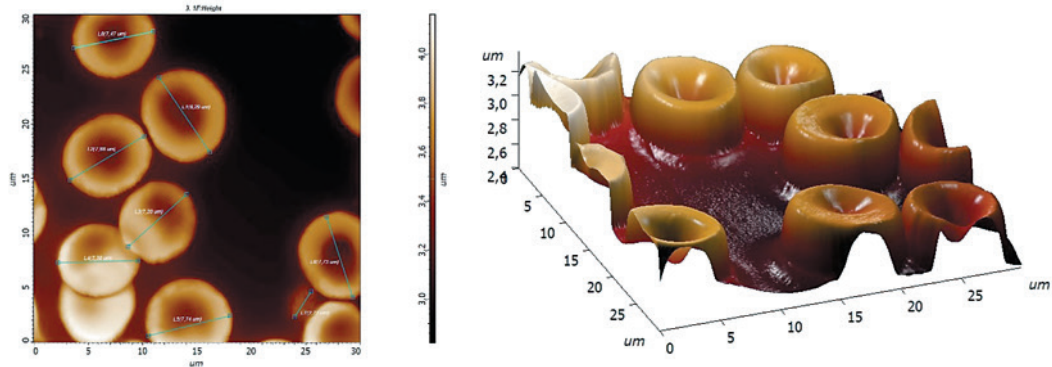


Рис. 5. Визуализация эритроцитов нормальной формы с помощью атомно-силовой микроскопии в двумерном (2D) и трехмерном (3D) форматах (собственное фото авторов)

ные отклонения и коэффициенты вариации (C_v) диаметра и высоты эритроцитов. В обследованной нами выборке параметры, характеризующие высоту эритроцитов ($h_{\min}$ и $h_{\max}$), продемонстрировали среднее разнообразие признака ($C_v = 20\%$), а параметры, характеризующие диаметр эритроцитов ($d_{\min}$ и $d_{\max}$), продемонстрировали низкое разнообразие признака ($C_v = 9\%$ и 5% соответственно). Для расчета точности определения границ РИ были определены их доверительные интервалы, то есть интервалы значений, в которых с заданной вероятностью находится значение данного параметра. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Метод АСМ открывает широкие перспективы для использования в фундаментальных исследовательских работах и в практике клинической лабораторной диагностики при различных заболеваниях, позволяя хорошо визуализировать измененные

клетки. Выполненное нами пилотное исследование эритроцитов у пациентов с различной патологией показало возможности АСМ в визуализации изменений формы клеток, которые могут быть ассоциированы с нарушением функционирования эритроцитов (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. АСМ является передовым высокотехнологичным методом визуализации различных объектов, в том числе клеток и субклеточных структур человеческого организма, что открывает широкие перспективы для применения этого подхода в клинической лабораторной медицине для диагностики различных патологий у пациентов. В ряде случаев АСМ способен заменить дорогостоящие, громоздкие и сложные в эксплуатации и пробоподготовке электронные микроскопы высокого разрешения.

Таблица 2. Параметры атомно-силовой микроскопии, характеризующие размеры эритроцитов в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Мужчины (N = 22)	Женщины (N = 10)	Референтные интервалы
$h_{\min}$, мкм	0,6 [0,4–0,8]	0,5 [0,4–0,6]	0,3–0,8
$h_{\max}$, мкм	0,8 [0,6–1,0]	0,8 [0,5–1,0]	0,4–1,1
$d_{\min}$, мкм	7,2 [5,9–8,4]	7,2 [6,5–7,9]	5,8–9,0
$d_{\max}$, мкм	9,2 [8,4–10,0]	9,2 [8,7–10,0]	7,9–10,3

Таблица 3. Рассчитанные статистические данные для определения референтных интервалов параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Среднее арифметическое ($\bar{x}$)	Средне-квадратичное отклонение (S)	Коэффициент вариации (C_v)	Доверительный интервал (90 % вероятность)
$h_{\min}$, мкм	0,50	0,10	20 %	[0,25–0,34] [0,65–0,76]
$h_{\max}$, мкм	0,70	0,14	20 %	[0,35–0,49] [0,91–1,05]
$d_{\min}$, мкм	7,40	0,63	9 %	[5,79–6,41] [8,39–9,01]
$d_{\max}$, мкм	9,20	0,48	5 %	[7,90–8,38] [9,82–10,3]

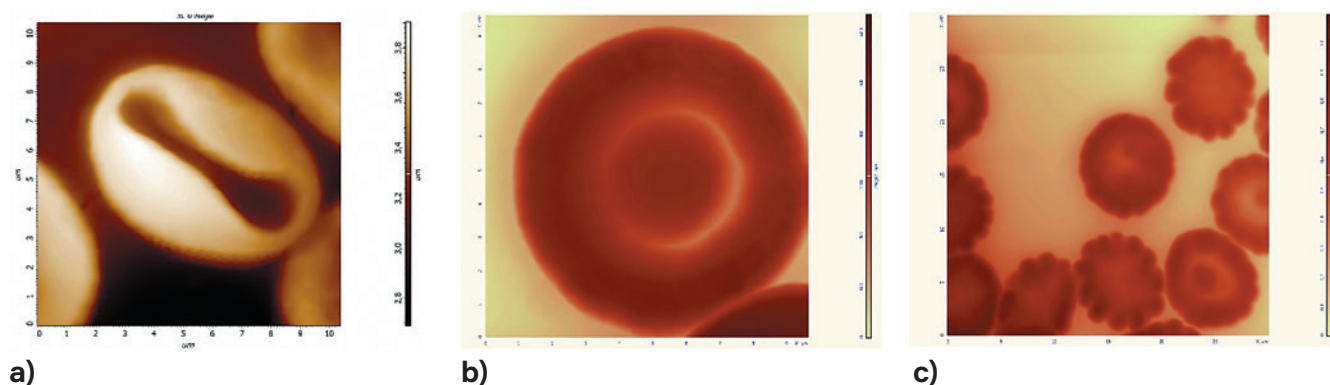


Рис. 6. Визуализация эритроцитов с морфологическими изменениями с помощью атомно-силовой микроскопии: а — стоматоцит, б — мишеневидный эритроцит, с — эхиноцит (собственное фото авторов)

2. Чтобы эффективно использовать АСМ в практической медицине и иметь возможность корректно трактовать полученные результаты, необходимо установить РИ для исследуемых биологических объектов, в частности, для эритроцитов, в соответствии с официально утвержденным статистическим подходом, изложенным в ГОСТ Р 53022.3-2008.

3. В данном исследовании нами было установлено, что группа практически здоровых индивидуумов (кадровых доноров крови) способна служить референтной выборкой для определения РИ в отношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов.

4. В данном исследовании нами были детектированы РИ для параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов в референтной выборке, и было установлено, что их средние значения находятся в пределах РИ, рассчитанных по ГОСТ Р 53022.3-2008. Полученные нами результаты вносят вклад в развитие клинической методологии АСМ и подтверждают целесообразность дальнейших углубленных исследований по оценке параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов, и их РИ на увеличенных выборках здоровых индивидуумов различных возрастных групп.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xia F; Youcef-Toumi K. Review: Advanced Atomic Force Microscopy Modes for Biomedical Research. Biosensors. 2022; 12: 1116. DOI:10.3390/bios12121116.

2. Биннинг Г., Рорер Х. Сканирующая туннельная микроскопия — от рождения к юности//Нобелевские лекции по физике. 1986. УФН, т. 154 (1988). Вып. 2. С. 261.

3. Kurek A, Kłosowicz E, Sofińska K, et al. Methods for Studying Endometrial Pathology and the Potential of Atomic Force Microscopy in the Research of Endometrium. Cells. 2021; 10(2): 219. DOI:10.3390/cells10020219.

4. Peña B, Abdel-Hafiz M, Cavaşin M, et al. Atomic Force Microscopy (AFM) Applications in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(7): 3700. DOI:10.3390/ijms23073700.

5. Kaczmarek M, Grosicki M, Bulat K, et al. Temporal sequence of the human RBCs' vesiculation observed in nano-scale with application of AFM and complementary techniques. Nanomedicine: NBM. 2020; 28: 102221.

6. Frederix PLTM, Bosshart PD, Engel A. Atomic Force Microscopy of Biological Membranes. Biophysical Journal. 2009; 96(2): 329–338. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.09.046.

7. Chenbo Dong, Xiao Hu, Cerasela Zoica Dinu. Current status and perspectives in atomic force microscopy-based identification of cellular transformation. Int J Nanomedicine. 2016; 11: 2107–18. DOI:10.2147/IJN.S103501.

8. Rouso I, Deshpande A. Applications of Atomic Force Microscopy in HIV-1 Research. Viruses. 2022; 14(3): 648. DOI:10.3390/v14030648.

9. Rosenbluth MJ, Lam WA, Fletcher DA. Force microscopy of nonadherent cells: a comparison of leukemia cell deformability. Biophysical J. 2006; 90: 2994–3003. DOI:10.1529/biophysj.105.067496.

10. Selimov MA, Demchenko EL, Nagdalyan AA, Gatina YuS. Features of the study of the morphology of abnormal forms of erythrocytes by atomic force microscopy. The science. Innovation. Technologies. 2015;3:

145–158. In Russian [Селимов М.А., Демченков Е.Л., Нагдалян А.А., Гатина Ю.С. Особенности исследования морфологии аномальных форм эритроцитов методами атомно-силовой микроскопии. Наука. Инновации. Технологии. 2015;3: 145–158].

11. Sirotkina OV, Khimina MV, Kolesov AA, et al. Red blood cell morphology in blood donors. Transfusiology. 2023;1(24): 16–23. In Russian [Сироткина О.В., Хими́на М.В., Колесов А.А. и др. Морфология эритроцитов у доноров крови. Трансфузиология. 2023;1(24): 16–23].

12. Sergunova V, Leesment S, Kozlov A, et al. Investigation of Red Blood Cells by Atomic Force Microscopy. Sensors. 2022; 22(5): 2055. DOI:10.3390/s22052055.

13. ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18 декабря 2008 г. № 557-ст).

14. Gavrillov AO, Seydinov ShM, Mamirkhanova AN, et al. Structural and clinical features of donors withdrawn from donation due to low levels of blood hemoglobin. Vestnik sluzby krovi Rossii. 2010; № 3: 18–21. In Russian [Гаврилов А.О., Сейдинов Ш.М., Мамырханова А.Н. и др. Структурно-клинические особенности доноров, отведенных от донации в связи с низкими показателями гемоглобина крови. Вестник службы крови России. 2010; № 3: 18–21].

15. Derpak YuYu. Comprehensive assessment of morphological changes and physical properties of erythrocytes in active blood donors. Health and Education Millennium. 2016; №18(7): 54–59. In Russian [Дерпак Ю.Ю. Комплексная оценка морфологических изменений и физических свойств эритроцитов у активных доноров крови. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; №18(7): 54–59].

Информация об авторах

Ковалева Дарья Дмитриевна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Позднякова Полина Владиславовна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хими́на Мария Владимировна, аспирант кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесов Андрей Анатольевич, главный врач станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., заведующий учебно-научной лабораторией кафедры лаборатор-

ной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Kovaleva Darya D., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Pozdnyakova Polina V., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Khimina Maria V., Postgraduate student of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Kolesov Andrey A., Chief of the Blood Transfusion Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Ulchina Anna S., MD, PhD, Head of the Educational and Scientific Laboratory of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-005.1-08:616-001

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ПРИЕМЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Замятина К. Н., Гайковая Л. Б., Шпаков М. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гайковая Лариса Борисовна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Россия,
191015.
E-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2023
и принята к печати 19.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить состояние системы гемостаза и риск развития геморрагических осложнений у больных до и после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема антикоагулянтов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 85 пациентов: 46 женщин (средний возраст $62,8 \pm 8,95$) и 39 мужчин (средний возраст $55,1 \pm 14,3$), находившихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России по поводу планового эндопротезирования тазобедренного сустава. Все пациенты после операции получали ривароксабан или апиксабан в дозах, соответствующих Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. Ретроспективно в послеоперационном периоде в зависимости от появления осложнений пациенты были разделены на группы: 78 пациентов (42 женщины и 36 мужчин), у которых их не было (основная группа), и 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались гематомы в области раны. Всем больным выполнены лабораторные исследования (ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриноген, D-димер) до операции, в 1-е сутки и 10-е сутки, определение концентрации ривароксабана или апиксабана в плазме крови на 1-е и 10-е сутки после артропластики и полиморфизма гена G(-455) A, ответственного за синтез фибриногена. **Результаты.** У пациентов с гематомами в области операционной раны выявлена незначительная гиперфибриногенемия ($5,18 [3,82; 5,85]$ г/л) до оперативного вмешательства, не связанная с полиморфизмом гена G(-455)A. Значимое повышение концентрации фибриногена было у пациентов на 1-й день после эндопротезирования, что связано с травмирующими факторами оперативного вмешательства, и концентрация фибриногена у пациентов с геморрагическими осложнениями была значимо выше ($p = 0,001$) по сравнению со случаями неосложненного послеоперационного течения в связи с большим объемом крово-

потери. Повышение концентрации фибриногена и уровня D-димера выше референтных значений отмечалось на 10-й день после эндопротезирования, но значимых различий между группами не наблюдалось. Концентрация ривароксабана в крови была в пределах терапевтического интервала на всем периоде наблюдения, а апиксабана — выше терапевтической дозы в группе пациентов с осложнениями в 1-й день после операции, при этом тромбозов и кровотечений у пациентов не установлено. **Заключение.** Гиперфибриногенемия у пациентов в предоперационном периоде и после операции может быть дополнительным фактором развития послеоперационных осложнений. Определение концентрации ривароксабана и апиксабана в плазме крови с помощью автоматического хромогенного теста позволяет оценивать их антикоагулянтное действие.

Ключевые слова: апиксабан, гемостаз, ривароксабан, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для цитирования: Замятина К.Н., Гайковая Л.Б., Шпаков М.М. Прогностическая значимость показателей системы гемостаза у пациентов травматологического профиля при приеме антикоагулянтов. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):30-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-30-37.

PROGNOSTIC VALUE OF HEMOSTASIS SYSTEM INDICATORS IN PATIENTS WITH A TRAUMATOLOGICAL PROFILE WHEN TAKING ANTICOAGULANTS

Zamyatina K. N., Gaikovaya L. B., Shpakov M. M.

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gaikovaya Larisa B.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg,
Russia, 191015.
E-mail: Larisa.Gaikovaya@szgmu.ru

Received 17 May 2023; accepted 19 June 2023.

ABSTRACT

Objective. To assess the state of the hemostasis system and the risk of hemorrhagic complications in patients before and after hip replacement while taking anticoagulants. **Patients and methods.** The study included 85 patients, 46 women (average age 62.8 ± 8.95) and 39 men (average age 55.1 ± 14.3) who were in the Clinic of Traumatology and Orthopedics of the I.I. Mechnikov NWSMU

for planned hip replacement. All patients received rivaroxaban or apixaban at doses specified by Russian Clinical Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Retrospectively, in the postoperative period, the patients were divided into 2 groups: group 1 — 78 patients (42 women and 36 men) who had no hemorrhagic complications after hip replacement, and group 2 — 7 patients (4 women and 3 men) who had hemorrhagic events in the form of hematoma in the wound area. All patients underwent laboratory tests before surgery, on the first day and on the 10th day after arthroplasty. The laboratory study included the determination of hemostasis parameters (PT in seconds, PT % activity, APTB, Fibrinogen, D-dimer), the concentration of rivaroxaban or apixaban in blood plasma, molecular genetic study of the polymorphism of the G(-455)A gene. **Results.** When assessing the traumatic factors of surgical intervention in patients with hemorrhagic complications, the volume of blood loss is significantly higher ($p = 0,001$) compared with cases of uncomplicated course. Minor hyperfibrinogenemia (Me 5,18 g/l) before surgery was detected in group 2 patients. A statistically significant increase in fibrinogen concentration ($p = 0,006$) occurred in patients on the background of surgery and is associated with traumatic factors of surgery. There was an increase in the concentration of fibrinogen and the level of D-dimer above the reference values on the 10th day after endoprosthesis, but no statistically significant differences were observed in both groups. The concentration of rivaroxaban in the blood was within the therapeutic interval throughout the entire observation period, and apixaban was higher than the therapeutic dose in the group of patients with complications on the 1st day after surgery, while thrombosis and bleeding were not found in patients. **Conclusion.** Hyperfibrinogenemia in patients in the preoperative period and after surgery may be an additional factor in the development of postoperative complications. Determination of the concentration of rivaroxaban and apixaban in blood plasma using an automatic chromogenic test allows you to evaluate their anticoagulant effect.

Key words: apixaban, bleeding, hemostasis, rivaroxaban, total hip arthroplasty.

For citation: Zamyatina KN, Gaikovaya LB, Shpakov MM. Prognostic value of hemostasis system indicators in patients with a traumatological profile when taking anticoagulants. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):30-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-30-37.

Список сокращений: ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ДГР — дуоденогастральный рефлюкс, ОА — остеоартрит, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире выполняется около 1 млн эндопротезирований тазобедренного сустава, лидером является США, до 250 тыс. первичных эндопротезирований. В России коксартрозом и гонартрозом страдает 13 % населения старше 18 лет, что составляет около 4,2 млн человек, или около 3,78 тыс.

на 100 тыс. населения. С 2010 по 2020 гг. в РФ число больных остеоартритом (ОА) увеличилось почти в 2,5 раза. ОА крупных суставов представляет серьезную социально-экономическую проблему, так как является причиной инвалидизации населения и по распространенности занимает третье место среди всех причин, а по уровню временной нетрудоспособности — пятое [1]. Большие ортопедические операции сопряжены с высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде [2].

Согласно российским клиническим рекомендациям по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в травматологии и ортопедии всем пациентам после тотальной артропластики с целью профилактики ВТЭО назна-

чают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), у которых более предсказуемые фармакодинамика и фармакокинетика, и их назначение не вызывает дополнительных сложностей у клиницистов [3]. Данные препараты не требуют рутинного контроля свертывания крови. В связи с тем, что ортопедические вмешательства сопряжены с кровопотерей, у некоторых пациентов применение антикоагулянтов может сопровождаться риском геморрагического события после операции [4].

Несмотря на плановое клиничко-лабораторное обследование пациентов перед эндопротезированием и своевременную профилактику тромбоэмболических осложнений после оперативного вмешательства, остается риск возникновения инфекционных и геморрагических осложнений. В связи с этим актуален поиск лабораторных маркеров для оценки рисков осложнений в дооперационном и послеоперационном периодах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние системы гемостаза и риск развития геморрагических осложнений у больных до и после эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема антикоагулянтов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 85 пациентов: 46 женщин (средний возраст $62,8 \pm 8,95$) и 39 мужчин (средний возраст $55,1 \pm 14,3$), находившихся в клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России по поводу планового эндопротезирования тазобедренного сустава.

У всех пациентов до операции были проанализированы возраст, пол, сопутствующая патология: системные заболевания, сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, пищеварительной и исходные коагулологические показатели, а также продолжительность операции и объем кровопотери.

Всем пациентам определяли скрининговую коагулограмму (ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриноген) и D-димер на анализаторе STA Compact (Stago, Франция) перед операцией, на следующий день после операции и перед выпиской, а также проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена G(-455)A, ответственного за синтез фибриногена, на анализаторе DT-lite («ДНК-технология», Россия).

Все пациенты после операции для профилактики вторичных тромбоэмболических осложнений получали ривароксабан (10 мг/1 раз/сут) или апи-

сабан (2,5 мг/2 раза/сут) в течение всего периода нахождения в клинике. Взятие крови осуществлялось в момент достижения предполагаемой максимальной концентрации.

Концентрацию ривароксабана и аписабана определяли в плазме крови на анализаторе гемостаза ACL TOP 500CTS (Werfen, США) в 1-й день после операции и при выписке с помощью автоматического хромогенного теста, используя набор реагентов Liquid Anti-Xa, калибраторы и контроли: rivaroxaban и apixaban (Werfen, США).

Всем пациентам до оперативного вмешательства была проведена ФГДС, по заключению которой в обеих группах с одинаковой встречаемостью у пациентов были диагностированы хронический гастрит либо сочетанная патология ЖКТ — хронический гастрит и рефлюкс-эзофагит или дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), вне обострения, что не противоречило эндопротезированию тазобедренного сустава. Пациентам за день до оперативного вмешательства назначали ингибитор протонной помпы — омепразол, в дозировке 20 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, для защиты слизистой оболочки ЖКТ, учитывая заключение по ФГДС и необходимость инъекционного введения НПВП (кеторолак по 1 ампуле 30 мг 2 раза в день).

Ретроспективно, в зависимости от возникновения геморрагических осложнений, пациенты были разделены на группы: 1-я группа — 78 пациентов (42 женщины и 36 мужчин), у которых послеоперационный период прошел без осложнений; 2-я группа — 7 пациентов (4 женщины и 3 мужчин), у которых наблюдались гематомы в области раны. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистической программы Jamovi. Числовые значения представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для сравнения связанных количественных показателей использовался критерий Фридмана. Корреляции между показателями определяли по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для переменных проводили ROC-анализ с целью выявления прогностической точки отсечения. Диагностическую ценность тестов оценивали с использованием отношения правдоподобия LR (Likelihood Ratio).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам после тотальной артропластики тазобедренного сустава оценивали травмирующие факторы оперативного вмешательства (табл. 1). Статистически значимые различия ($p = 0,001$)

Таблица 1. Факторы оперативного вмешательства, влияющие на систему гемостаза

Факторы	1-я группа, без осложнений, n = 78	2-я группа, с осложнениями, n = 7	p
Длительность операции	< 90 мин. — 28 чел. (37 %) 90–120 мин. — 36 чел. (46 %) > 120 мин. — 14 чел. (17 %)	< 90 мин. — 3 чел. (43 %) 90–120 мин. — 1 чел. (14 %) > 120 мин. — 3 чел. (43 %)	0,157
Кровопотеря во время операции	< 500 мл — 76 чел. (98 %) 500–1500 мл — 2 чел. (2 %) > 1500 мл — 0 чел. (0 %)	< 500 мл — 3 чел. (43 %) 500–1500 мл — 3 чел. (43 %) > 1500 мл — 1 чел. (14 %)	0,001

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у пациентов до операции, Me, 25;75

Параметр и референтные интервалы	1-я группа, без осложнений	2-я группа, с осложнениями	p
ПВ, сек. (11,5–14,5)	13,2 [12,8;13,9]	13,1 [13,0;13,2]	0,696
ПТ по Квику, % (> 70)	101 [90,0;109]	103 [101;106]	0,501
АЧТВ, сек. (25–33)	31 [28,9;32,9]	30,5 [28,9;31,9]	0,659
Фибриноген, г/л (2–4)	3,76 [3,40;4,4]	5,18 [3,82;5,85]	0,063
D-димер, мкг/мл (0–0,5)	0,2 [0,14;0,315]	0,32 [0,191;0,757]	0,162

были по кровопотере во время операции. В группе больных с осложнениями объем кровопотери и длительность операции были больше, чем у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода.

В группе с осложненным течением в послеоперационном периоде относительное количество пациентов с кровопотерей ≥ 500 мл составило 57 % по сравнению с группой без осложнений (2 %) ($p = 0,001$).

Ретроспективный анализ показателей системы гемостаза перед эндопротезированием (табл. 2) показал, что у пациентов 1-й группы (без осложнений) значения ПВ, ПТ по Квику, АЧТВ, фибриногена, D-димера достоверно не отличались от таковых у пациентов 2-й группы, у которых были верифицированы геморрагические осложнения (подкожные гематомы, T14.0 по МКБ-10). До эндопротезирования отмечали превышение концентрации фибриногена 5,18 [3,82;5,85] г/л на 30 % у пациентов 2-й группы (с осложнениями) по сравнению с референтным интервалом (2–4 г/л).

Таким образом, по результатам коагулологических исследований, все пациенты перед оперативным вмешательством не имели нарушений в системе гемостаза, кроме незначительной гипер-

фибриногемии (Me 5,18 г/л) у больных 2-й группы, которая нами рассматривалась как показатель воспалительного процесса, связанного с остеоартритом и коморбидной патологией у пациентов. Это согласуется с данными других авторов, что у пациентов травматологического профиля преобладают болезни системы кровообращения (81,6 %), артериальная гипертензия (73,3 %), ИБС (46,7 %), атеросклероз и другие цереброваскулярные заболевания (22,5 %) [5]. Sedlár M. и соавторы (2008 г.) связывают повышенные концентрации фибриногена не только с влиянием сопутствующих заболеваний, но и с проявлением воспалительного компонента остеоартрита тазобедренного сустава [6].

Незначительная гиперфибриногемия не была связана с полиморфизмом гена G(-455)A, так как проведенное молекулярно-генетическое исследование по определению наличия полиморфизма гена G(-455)A не выявило статистически значимых различий по генотипам в группах «с осложнениями» и «без осложнений». Группы были сопоставимы по генотипам G/G и G/A. Генотипы по полиморфизму гена G(-455)A у пациентов распределились следующим образом: G/G в 1-й группе 91 %, во 2-й — 85,7 %, G/A 9 % и 14,3 % соответственно. Генотип A/A, при котором концентрация фибри-

ногена значительно повышена, выявлен в группах не был. Известно, что генетический маркер G(-455) A — участок ДНК в регуляторной области гена FGB (фибриноген, бета-полипептид), в которой происходит замена гуанина (G) на аденин в позиции -455. Наличие замены влияет на интенсивность синтеза белка фибриногена.

Таким образом, выявленная перед операцией гиперфибриногенемия была обусловлена коморбидной патологией и воспалительным процессом при остеоартрите и не была связана с полиморфизмом гена G(-455)A.

Для повышения прогностической значимости лабораторных показателей при оценке риска кровотечений до операции был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой, расчетом площади под кривой (AUC) и отношения правдоподобия (LR) для фибриногена.

Для концентрации фибриногена уровень «cut-off» составил $\geq 4,65$ г/л с площадью под кривой 0,728, чувствительностью 57,1 %, специфичностью 87,1 %, «удовлетворительным» отношением правдоподобия LR(+) 4,43 и LR(-) 0,49.

Анализ коагулограммы на 1-й день после эндопротезирования тазобедренных суставов и на-

чала приема антикоагулянтов показал, что у пациентов 2-й группы (с осложнениями) уровень фибриногена был значимо выше, чем в 1-й группе (без осложнений), 7,53 [6,83;8,79] г/л ($p = 0,006$) против 6,14 [5,38;7,31] г/л (табл. 3). Повышение концентрации фибриногена как белка острой фазы происходило у пациентов на фоне оперативного вмешательства и связано с его травмирующими факторами, что согласуется с данными других авторов [7].

Повышение концентрации D-димера выше референтных значений наблюдалось в обеих группах. D-димеры представляют собой продукты распада фибрина, образующиеся в результате растворения фибринового сгустка плазмином. Несмотря на то что этот тест обычно проводится у пациентов с подозрением на венозную тромбоэмболию (ВТЭ), проявляющуюся в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); повышенная выработка фибрина, которая проявляется повышенной концентрацией D-димера, также может наблюдаться при других клинических состояниях, таких как инфекция, воспаление, хирургическое вмешательство, травмы, кровоизлияния и др. У пациентов повышение уровня D-димера

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у пациентов на 1-й день после операции, Ме, 25;75

Параметр и референтные интервалы	1-я группа, без осложнений	2-я группа, с осложнениями	p
ПВ, сек. (11,5–14,5)	16,3 [14,4;16,9]	16,7 [15,7;18,5]	0,167
ПТ по Квику, % (> 70)	66 [61;84]	64 [53,5;72]	0,202
АЧТВ, сек. (25–33)	32,8 [30;34,2]	29,6 [29,5;34,4]	0,765
Фибриноген, г/л (2–4)	6,14 [5,38;7,31]	7,53 [6,83;8,79]	0,006
D-димер, мкг/мл (0–0,5)	1,62 [1,25;2,5]	2,23 [1,38;1,54]	0,521

Таблица 4. Показатели системы гемостаза у пациентов на 10-й день после операции, Ме, 25;75

Параметр и референтные интервалы	1-я группа, без осложнений	2-я группа, с осложнениями	p
ПВ, сек. (11,5–14,5)	14,8 [13,8;15,7]	15,5 [15,3;15,6]	0,619
ПТ по Квику, % (> 70)	78 [71;90]	72 [71,5;74]	0,629
АЧТВ, сек. (25–33)	33,1 [31,3;34,0]	36,6 [28,9;37,0]	0,211
Фибриноген, г/л (2–4)	5,59 [4,78;6,29]	6,6 [5,4;7,65]	0,113
D-димер, мкг/мл (0–0,5)	1,14 [0,96;1,13]	1,67 [0,81;2,04]	0,396

ра в 1-е сутки после эндопротезирования было обусловлено оперативным вмешательством по замене тазобедренного сустава.

Анализ коагулограммы на 10-й день после эндопротезирования тазобедренных суставов и приема антикоагулянтов показал, что у пациентов обеих групп концентрация фибриногена и уровень D-димера были выше референтных значений, но статистически значимых различий не наблюдалось в обеих группах (табл. 4). В исследованиях некоторых авторов отмечено, что уровень D-димера был резко повышен и достиг максимума на 1-й день после оперативного вмешательства, на 2-й день послеоперационного периода уровень D-димера снизился; после чего он снова медленно повышался и достиг второго пика на 2-й неделе после операции.

Эффективность действия прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) оценивали по максимальной концентрации (C_{max}) лекарственного средства в плазме крови. У пациентов, получавших ривароксабан, в первый день после эндопротезирования тазобедренного сустава в плазме крови средняя C_{max} ривароксабана в группе без осложнений — 95,14 [71,8;119] нг/мл и при выписке — 103 [74,5;121] нг/мл, в группе пациентов с осложнениями средняя C_{max} ривароксабана — 94 [50,5;110] нг/мл и при выписке — 78,4 [54,2;147] нг/мл, что соответствовало терапевтическим интервалам [8, 9].

У пациентов в группе без осложнений, получавших апиксабан, его средняя C_{max} в плазме крови была в пределах терапевтического интервала 64,1 [33,5;87,7] нг/мл в 1-й день после эндопротезирования тазобедренного сустава и 89,6 [53,8;103] нг/мл — при выписке. В группе пациентов с осложнениями средняя концентрация C_{max} апиксабана после оперативного вмешательства составила 147 [84,8;200] нг/мл, что выше терапевтических доз и может быть фактором риска геморрагического события. Перед выпиской средняя C_{max} апиксабана в группе с осложнениями равна 48,7 [48,0;67,9] нг/мл, что соответствовало терапевтическим интервалам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышение концентрации фибриногена в предоперационном периоде может быть предиктором развития у пациентов послеоперационных геморрагических осложнений. Оценка концентрации ривароксабана и апиксабана в плазме крови показала эффективность антикоагулянтного действия прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови, но в то же время требует лабораторного контроля, так как выход за пределы

терапевтических доз может быть фактором риска развития кровотечения.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Айдаров В.И., Тахавиева Ф.В., Загидуллин М.В. и др. Оптимизация реабилитационной помощи при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей // Инновационные технологии в медицине. 2014. № 2. С. 15–18.
2. Борисова Л.В., Николаев Н.С., Преображенская Е.В. и др. Причины возникновения инфекционных осложнений после артропластики тазобедренных суставов и мероприятия по их снижению // Кафедра травматологии и ортопедии. 2018. № 2(32). С. 9–13.
3. Напалков Д.А., Соколова А.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10:444–447.
4. Ревитшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов // Вестник аритмологии. 2018. № 92. С. 59–72.
5. Краснова Н.М., Венгерский А.И., Александрова Т.Н. Коморбидные состояния у пожилых пациентов травматолого-ортопедического профиля // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Амосова. Серия: Медицинские науки. 2019. № 2 (15). С. 48–56. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31312.
6. Sedlár M, Kudrnová Z, Trca S, et al. Inflammatory response in patients undergoing hip surgery due to osteoarthritis or different types of hip fractures. Osteoarthr Cartil. 2008;16(1):26–33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.05.023>.
7. Burbul M, Tomaszewski D, Rogalska A, et al. Thrombotic activation before and after total hip arthroplasty. A prospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord 22, 691 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04566-1>
8. Регистр лекарственных средств России. Аписабан — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6095.htm
9. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas J-B, et al. Why, when and how to monitor new oral anticoagulants. Rev Med Suisse. 2014 Feb 5;10(416):326–33 PMID: 24624625.

Информация об авторах:

Замятина Ксения Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, Центральная клинико-диагностическая лаборатория, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Гайковая Лариса Борисовна, д.м.н., доцент, заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, биологической и общей химии им. В. В. Соколовского, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Шпаков Михаил Михайлович, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Zamyatina Ksenya N., clinical laboratory diagnostics doctor, central clinical diagnostic laboratory North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Gaikovaya Larisa B., MD, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Biological and General Chemistry named after V. V. Sokolovsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Shpakov Mikhail M., 4th year student of the Faculty of Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.155.2

ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИЯ — ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ДИАГНОСТИКИ

Зенина М. Н.^{1, 2}, Нуждина М. А.², Черныш Н. Ю.^{2, 3}, Юдина В. А.^{2, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зенина Марина Николаевна,
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: mari_ng@bk.ru

Статья поступила в редакцию 26.05.2023
и принята к печати 29.06.2023.

РЕЗЮМЕ

ЭДТА-индуцированная псевдотромбоцитопения — лабораторный феномен, который определяется как ложное снижение количества тромбоцитов, возникающее *in vitro* при использовании в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). На современном этапе проблема ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении приобрела значительную актуальность вследствие повсеместного введения в практику автоматических гематологических анализаторов, рекомендуемой для которых является кровь, стабилизированная ЭДТА. Целью данного исследования было оценить сульфат магния как антикоагулянт *in vitro* для подсчета тромбоцитов, MPV и коррекции уровня лейкоцитов. Своевременное определение у пациентов ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопении является важным диагностическим критерием, необходимым для исключения заболеваний крови и предупреждения ошибок при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: псевдотромбоцитопения, сульфат магния, тромбоциты, ЭДТА.

Для цитирования: Зенина М.Н., Нуждина М.А., Черныш Н.Ю., Юдина В.А. Псевдотромбоцитопения — проблемы и пути решения задач диагностики. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):38-43. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-38-43.

PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA — PROBLEMS AND WAYS TO SOLVE DIAGNOSTIC PROBLEMS

Zenina M. N.^{1, 2}, Nuzhdina M. A.², Chernysh N. Y.^{2, 3}, Yudina V. A.^{2, 3}

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zenina Marina N.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg,
Russia, 191015.
E-mail: mari_ng@bk.ru

Received 26 May 2023; accepted 29 June 2023.

ABSTRACT

EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is the laboratory phenomenon of a spurious low platelet count which appears in vitro while using EDTA as anticoagulant. The problem of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia has significant relevance due to the widespread using of automated hematology analyzers which EDTA stabilized blood is most recommended for. The mechanism of this phenomenon is based on the production of the specific antibodies causing the platelet aggregation in the presence of EDTA. The aim of this study was to evaluate MgSO₄ as an in vitro anticoagulant for platelet count, MPV and correction WBC. Early determination of the patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia is an important diagnostic criterion necessary to exclude blood diseases and prevent errors in treatment.

Key words: EDTA, Magnesium sulfate, platelets, pseudothrombocytopenia.

For citation: Zenina MN, Nuzhdina MA, Chernysh NY, Yudina VA. Pseudothrombocytopenia — problems and ways to solve diagnostic problems. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):38-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-38-43.

ВВЕДЕНИЕ

При обнаружении у пациента снижения или критически низкого количества тромбоцитов возникает необходимость дифференциальной диагностики между истинной и псевдотромбоцитопенией (ПТП). Псевдотромбоцитопения — феномен, наблюдаемый *in vitro* и связанный с образованием агрегатов из тромбоцитов, возникающих под действием аутоиммунных антитромбоцитарных антител, которые становятся активными при использовании в качестве антикоагулянтов калиевых солей ЭДТА или реже — цитрата натрия. Наиболее частый вариант псевдотромбоцитопении — это ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения. Связано это с широким внедрением в лабораторную практику гематологических анализаторов и унифицированных методов консервирования проб крови. Первые гематологические счетчики с кондуктометрическим методом определения числа клеточных элементов получили распространение во второй половине 1950-х гг., что привело к широкому внедрению в практику использования в качестве консерванта К2ЭДТА, позволяющего сохранять и доставлять пробы крови в жидком виде при минимальном влиянии на морфологию клеток крови. Данный стабилизатор оказался оптимальным для окрашивания мазков по Романовскому-Гимзе и последующего морфологического анализа.

Одним из недостатков применения К2ЭДТА является осмотический эффект «набухания» тромбоцитов, приводящий к увеличению их объема (MPV). Все современные анализаторы учитывают этот эффект при кондуктометрическом анализе клеток крови и классификации их по объему.

Впервые ЭДТА-ассоциированную тромбоцитопению описали Gowland E. и соавторы (1969 г.), которые выявили ПТП у женщины 70 лет с ретикулярной саркомой и обосновали связь этого фе-

номена с использованием ЭДТА. Термин «псевдотромбоцитопения» (англ. pseudothrombocytopenia, РТСР) был предложен в 1973 году.

Данные литературы очень противоречивы в отношении того, является ли псевдотромбоцитопения феноменом, который наблюдается только *in vitro* и не имеет клинического значения, или же его выявление должно учитываться клиницистами. Не менее серьезной проблемой является искажение в подсчете числа лейкоцитов у пациентов с ПТП.

Частота встречаемости ПТП невелика и составляет, по данным разных авторов, от 0,07 до 0,2 %. Известно, что в механизме развития псевдотромбоцитопении принимают участие специфические антитела, циркулирующие в крови только у пациентов с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией. Как показали исследования, по своей природе эти антитела относятся к классу иммуноглобулинов: gM (10–50 % случаев), IgG (30–95 %), IgA (5–40 %), также в очень редких случаях возможно наличие 2 разных изотипов антител у одного пациента. Оптимальная температура их действия находится в пределах от 4 до 20 °С. Антитела взаимодействуют с видоизмененным рецептором мембраны тромбоцитов — гликопротеином IIb–IIIa (GPIIb–IIIa), который представляет собой димерный интегрин, состоящий из двух субъединиц. Образование комплекса между альфа (α IIb) и бета (β 3) субъединицами напрямую зависит от наличия ионов кальция (рис. 1). В пробирке под влиянием ЭДТА происходит связывание ионов кальция, которое вызывает диссоциацию комплекса и последующее изменение структуры гликопротеина IIb–IIIa, в результате чего происходит обнажение скрытого в физиологических условиях эпитопа. Именно этот участок вступает в реакцию с антителами. Данный процесс провоцирует активацию и агрегацию тромбоцитов в пробе с ЭДТА, что объясняет возникновение ошибочных результатов в анализах крови.

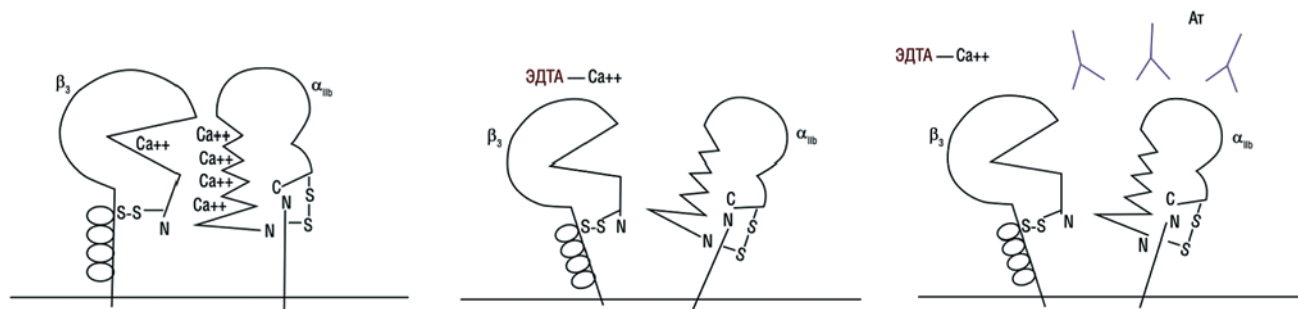


Рис. 1. Изменение структуры GPIIb–III под воздействием солей ЭДТА и взаимодействие антител с видоизмененным рецептором у пациентов с ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией

С 80-х годов прошлого века для предотвращения агглютинации тромбоцитов в стеклянных капиллярах в качестве альтернативного варианта у пациентов с выявленной ЭДТА-зависимой псевдотромбоцитопенией использовался сульфат магния (MgSO_4). Но этот метод не нашел тогда широкого применения в рутинной практике из-за необходимости длительной экспозиции пробы. Предложенные современные вакуумные системы с добавлением сульфата магния модифицировали метод и позволяют уже на этапе клинического анализа крови провести дифференциальную диагностику тромбоцитопении, исключить ПТП, избежать при этом сложных и дорогостоящих диагностических процедур. Использование в качестве добавки к антикоагулянтам сульфата магния (MgSO_4) исключает появление агрегации тромбоцитов у пациентов с ПТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 6-месячный период в амбулаторном отделении было обследовано 80 пациентов, обратившихся за консультацией гематолога с тромбоцитопенией неясного генеза. Для дифференциальной диагностики истинной и псевдотромбоцитопении проводились параллельные исследования цельной крови в пробах с К2ЭДТА и системе ThromboExact с добавлением сульфата магния (MgSO_4). Количество (PLT), объем тромбоцитов (MPV) и уровень лейкоцитов (WBC) определяли с помощью автоматического анализатора UniCel DxH 800 Coulter (Beckman) одновременно трехмерным анализом: объем клетки, удельная электропроводность и лазерное светорассеяние. Микроскопия окрашенных по методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска Романовский-Гимза) препаратов периферической крови использовалась для морфологической оценки тромбоцитов и контроля их количества.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были выявлены три клинических случая псевдотромбоцитопении.

Клинический случай № 1. Женщина, 34 лет, при обследовании обнаружено бессимптомное снижение уровня тромбоцитов до 11×10^9 /л, MPV 8,3 фл, других изменений в анализе крови не наблюдалось. При микроскопическом обследовании были выявлены множественные агрегаты. В пробах крови, взятых системой ThromboExact, содержание тромбоцитов составило $178,0 \times 10^9$ /л и MPV 7,5 фл. В контрольных, окрашенных мазках крови, сделанных

из этой пробы, результаты подсчета тромбоцитов подтвердились. Кроме того, скорректированы данные подсчета лейкоцитов (WBC в пробе с К2ЭДТА составили $6,6 \times 10^9$ /л, в пробе с добавлением сульфата магния — $4,5 \times 10^9$ /л).

Клинический случай № 2. Мужчина, 40 лет, при обследовании было обнаружено бессимптомное снижение уровня тромбоцитов до 72×10^9 /л, MPV 8,4 фл, других изменений в анализе крови не наблюдалось. При микроскопическом обследовании были выявлены множественные агрегаты. Такие же результаты получены при использовании в качестве антикоагулянта цитрата натрия. Далее проанализированы пробы, взятые системой ThromboExact. Содержание тромбоцитов составило $227,0 \times 10^9$ /л и MPV 7,3 фл.

Содержание лейкоцитов (WBC) в пробе с К2ЭДТА составило $11,0 \times 10^9$ /л, в пробе с добавлением сульфата магния — $9,7 \times 10^9$ /л.

По результатам клинического анализа крови, проведенного с использованием пробирок с К2ЭДТА и системой ThromboExact, диагностирована ЭДТА-зависимая ПТП.

Клинический случай № 3. Мужчина, 45 лет, при обследовании обнаружено снижение уровня тромбоцитов до 69×10^9 /л и MPV 9,0 фл, других изменений в анализе крови не наблюдалось. При микроскопическом обследовании были выявлены множественные агрегаты. В пробах крови, взятых системой ThromboExact, содержание тромбоцитов составило $206,0 \times 10^9$ /л, MPV 8,0 фл. В контрольных, окрашенных мазках крови, сделанных из этой пробы, результаты подсчета тромбоцитов подтвердились.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема своевременного выявления или исключения ЭДТА-зависимой ПТП является важной в диагностике тромбоцитопений. Согласно существующим рекомендациям, любое не объяснимое выявленным заболеванием или патологическим состоянием снижение уровня тромбоцитов требует исключения ПТП. Первичное выявление тромбоцитопении должно быть основанием для подозрений на ПТП. Во всех случаях необходима микроскопическая оценка мазков крови, а при выявлении тромбоцитарных агрегатов — повторный анализ со стабилизацией пробы крови цитратом натрия и ускоренной доставкой в лабораторию. Однако, по некоторым сведениям, не менее чем в 15–20 % случаев ЭДТА-индуцированной тромбоцитопении агрегация наблюдается и в присутствии цитрата, что обосновывает необходимость обязательного микроскопического контроля и подсчета тромбо-

цитов опытным персоналом во всех случаях. Подсчет количества тромбоцитов в окрашенных мазках крови является трудоемким и, к сожалению, имеет ошибку до 25 %. Для оптимизации диагностического процесса причин тромбоцитопений целесообразно введение в схему обследования систем с добавлением сульфата магния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исключительно *in vitro* феномен, связанный с использованием в качестве антикоагулянта ЭДТА, может проявляться в виде значительного снижения PLT, заметного повышения WBC и увеличения MPV. Вероятнее всего, искажение количества клеток связано с формированием у образовавшихся агрегатов сходных с лейкоцитами физических и объемных характеристик. Повышение MPV отражает свойство ЭДТА действовать на плоский неактивированный тромбоцит и образование клеток сфероидной формы. Использование $MgSO_4$ позволяет определить ЭДТА-зависимую псевдотромбоцитопению и может быть рекомендовано для оперативной коррекции диагноза, чтобы исключить дальнейшее инвазивное обследование и назначение неадекватной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lin J, Luo Y, Yao S, et al. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2015. Vol. 29. P. 419–426.
2. Harrison P, Ault K, Chapman S, et al. An Interlaboratory Study of a Candidate Reference Method for Platelet Counting // *Am J Clin Pathol*. 2001. Vol.115. P. 448–459.
3. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: Методические рекомендации. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2007. 112 с.
4. Мининкова А.И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 3. С. 27–34.
5. Соколова Н.А. Преимущества и недостатки различных методов подсчета тромбоцитов // *Справочник заведующего КДЛ*. 2020. № 6. С. 14–29.
6. Соснин Д.М. Роль микроскопических исследований при подсчете тромбоцитов // *Справочник заведующего КДЛ*. 2018. № 12. С. 24–32.
7. Sheu J, Hsiao G, Shen M, et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets // *Br J Haematol*. 2002. Vol 119. P. 1033–1041.
8. Папаян К.А., Цветкова Т.Г., Андреева Э.Ф. и др. Значение своевременной диагностики ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении в клинической практике // *Forcipe*. 2018. Т. 1. № 1. С. 4–8.

Информация об авторах:

Зенина Марина Николаевна, заведующий отделением морфологических исследований Центра лабораторных исследований клиники, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»;

Нуждина Мария Андреевна, врач клинической лабораторной диагностики отделения морфологических исследований Центра лабораторных исследований клиники, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»;

Черныш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики отделения морфологических исследований Центра лабораторных исследований клиники, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»;

Юдина Виктория Алексеевна, к.м.н., руководитель Центра лабораторных исследований клиники, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»; доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zenina Marina N., Head of the Department of Morphological Research of the Center for Laboratory Research of the Clinic, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

Nuzhdina Maria A., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Morphological Research, Center for Laboratory Research Clinic, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

Chernysh Natalia Y., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine with a clinic of the Almazov National Medical Research Centre; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Morphological Research, Center for Laboratory Research Clinic, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

Yudina Victoria A., PhD, Head of the Center for Laboratory Research of the Clinic, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”; Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine with the Clinic of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.151.5:616-006

РОЛЬ ПОДОПЛАНИНА В ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗАХ

Савельева А. В., Пищулов К. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Савельева Анна Витальевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.05.2023
и принята к печати 05.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Онкологические больные подвержены повышенному риску венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые являются второй по значимости причиной смерти у данных пациентов. В литературе описано несколько механизмов, приводящих к подобным осложнениям. Одним из таких является взаимодействие гликопротеина подопланина, которому посвящена данная статья, со своим рецептором на тромбоцитах семейства лектиноподобных типа C (CLEC-2). Данное взаимодействие приводит к активации тромбоцитов и способствует гематогенному метастазированию и тромбозу, связанному с раком. Подопланин экспрессируется при глиомах, плоскоклеточном раке, остеосаркоме раковыми клетками, а также в норме в подоцитах и лимфатических эндотелиальных клетках, но не в эндотелии сосудов. Тромбовоспаление инициирует эктопическую экспрессию подопланина в эндотелиальных клетках сосудов, что способствует тромбозу. Показано, что экспрессия подопланина коррелирует с частотой ВТЭО, а также с метастазированием рака. Нарушение взаимодействия PDPN-CLEC-2 может стать новым направлением в разработке препаратов для профилактики тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: активация тромбоцитов, венозные тромбоэмболические осложнения, онкология, опухолевые клетки, подопланин, CLEC-2.

Для цитирования: Савельева А.В., Пищулов К.А. Роль подопланина в опухоль-ассоциированных тромбозах. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):44-51. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-44-51.

THE ROLE OF PODOPLANIN IN TUMOR-ASSOCIATED THROMBOSIS

Savelyeva A. V., Pishchulov K. A.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Savelyeva Anna V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: aivanchikhina@mail.ru

Received 16 May 2023; accepted 05 June 2023.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is highly consequential for patients with cancer, it is the second leading cause of death in these patients. The literature describes several mechanisms leading to these complications. One of these is the interaction of podoplanin (PDPN), which is the subject of this article, with its receptor on platelets CLEC-2 (C-type lectin-like type II transmembrane receptor). This interaction leads to platelet activation and promotes hematogenous metastasis and thrombosis associated with cancer. Podoplanin is expressed in gliomas, squamous cell carcinoma, osteosarcoma by cancer cells, and it is also normally expressed in podocytes and lymphatic endothelial cells, but not in vascular endothelium. Thrombus inflammation initiates ectopic expression of podoplanin in vascular endothelial cells, which promotes thrombosis. It has been shown that podoplanin expression correlates with the incidence of VTE, as well as with cancer metastasis. Violation of the PDPN-CLEC-2 interaction may become a new direction in the development of drugs for the prevention of thrombosis for patients with cancer.

Key words: cancer cells, CLEC-2, oncology, platelet activation, podoplanin, venous thromboembolic complications.

For citation: Savelyeva AV, Pishchulov KA. The role of podoplanin in tumor-associated thrombosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):44-51. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-44-51.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, CLEC-2 — рецептор семейства лектиновых типа C, PDPN — подопланин.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования и тромбоз имеют общие патогенетические механизмы возникновения, что было показано еще в 1865 году Арманом Труссо. Так, установлено, что у пациентов с онкологией риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) выше по сравнению с общей популяцией в 9 раз [1]. Показано, что до 20 % пациентов в год переносят тромбозы [2]. Механизмы развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных представляют собой многофакторный процесс, при этом клетки опухоли, обладая прокоагулянтными свойствами, активируют различные компоненты гемостаза. Так, имеются данные о том, что экспрессия цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора роста эндотелия сосудов клетками опухоли приводит к протромботическим эндотелиальным изменениям [3].

До сих пор в поисках механизмов ВТЭО при онкологии особое внимание было уделено тканевому фактору (ТФ). Есть данные о связи риска тромбоэмболических осложнений с активностью ТФ, связанного с микровезикулами у пациентов с раком поджелудочной железы [4]. Предполагается, что через ТФ непосредственно запускается коагуляционный каскад. Было также продемонстрировано,

что высвобождение микровезикул с ТФ, полученных из опухолей поджелудочной железы, увеличивало венозный тромбоз на мышинных моделях [5]. При этом при разных типах опухолей встречается разная частота тромбоэмболических осложнений, что наталкивает на мысль о существовании специфических для различных типов опухолей механизмов тромбозов. Так, например, показано, что экспрессия подопланина при некоторых типах опухолей, таких как плоскоклеточный рак, глиома и остеосаркома [6–8], коррелирует с плохим прогнозом в отношении ВТЭО. При онкологии подопланин активирует тромбоциты путем связывания с CLEC-2 и приводит к их агрегации и последующему тромбозу [9]. В данном обзоре мы проанализируем накопленные данные о том, как именно экспрессия подопланина приводит к ВТЭО.

СТРУКТУРА ПОДОПЛАНИНА

Подопланин является трансмембранным сиаломиуциноподобным гликопротеином I типа. Данный гликопротеин в норме экспрессируется во многих клетках, таких как гломерулярные подоциты, альвеолоциты I типа, мезотелиальные клетки, клетки глии, фибробластные ретикулярные клетки, но не в эндотелии кровеносных сосудов [7]. У мышей, нокаутированных по гену PDPN, наблюдается эмбриональная смертность либо смерть сразу после рождения из-за дыхательной недостаточности, что показывает важность подопланина в эмбриональном развитии [6]. Во взрослом возрас-

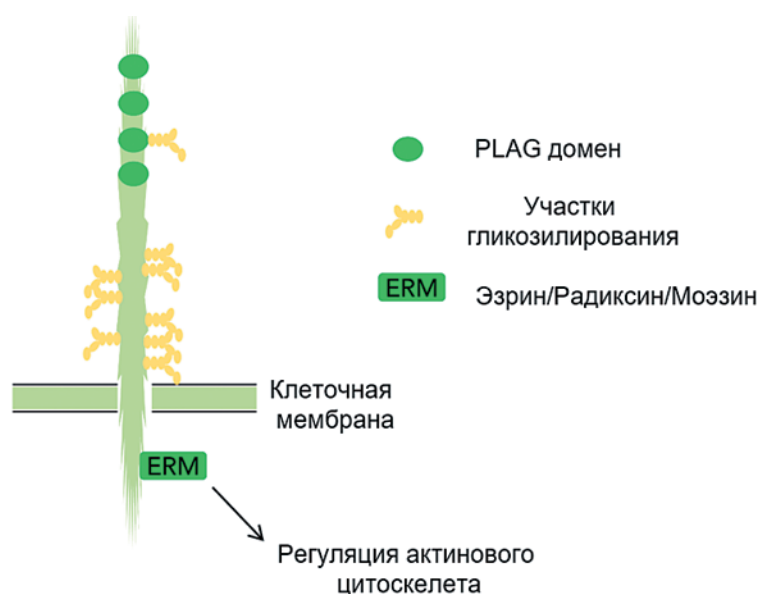


Рис. 1. Структура подопланина (Khorana A. A. и др., 2022, с модификациями) [26]

те подопплин также необходим для нормального лимфангиогенеза, иммунного ответа и созревания тромбоцитов [6, 10].

PDPN имеет в составе короткий цитоплазматический домен (рис. 1), который связан с белками эзрином, радиксином, моэзином (ERM), регулирующими актиновый цитоскелет и тем самым влияющими на клеточную адгезию, полярность и миграцию [11]. Есть данные о том, что взаимодействие PDPN с белками ERM запускает активацию передачи сигналов через ROCK (англ. Rho-associated protein kinase), что в итоге вызывает ремоделирование белка эзрина и способствует метастазированию и инвазии опухоли [12]. Помимо цитоплазматического домена, в состав PDPN входит также внеклеточный домен с большим количеством остатков в качестве потенциальных сайтов гликозирования [13].

Внеклеточный домен содержит также 4 tandemно повторяющихся высоко консервативных домена, стимулирующих агрегацию тромбоцитов — PLAG (англ. platelet aggregation–stimulating domains). Домены PLAG3 и PLAG4 содержат аминокислоты Glu-Asp и O-гликозильированный треонин, которые необходимы для взаимодействия с рецептором семейства лектиновых C типа (CLEC-2) [14].

CLEC-2 опосредует сигналы активации через тирозинкиназу. Данный рецептор несет сигнальный мотив — hemi-ITAM (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation motif) в своем цитоплазматическом домене. Взаимодействие CLEC-2-PDPN (рис. 2) приводит к фосфорилированию тирозина hemi-

ITAM киназами семейства Src и связыванию тирозинкиназы Syk с hemi-ITAM через домен SH2 [15].

Syk фосфорилирует белки LAT (англ. Linker for activation of T-cell) и LCP-2 (англ. Lymphocyte cytosolic protein 2), которые активируют сигнальные молекулы — тирозинкиназу Брутона и PLC γ 2, что приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP $_2$) с образованием диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата, активирует протеинкиназу C с последующим увеличением мобилизации Ca $^{2+}$ из эндоплазматического ретикулума тромбоцитов, что многократно усиливает каскад реакций и приводит к синтезу АДФ и тромбоксана A $_2$ и, в конечном счете, к агрегации тромбоцитов [9].

РЕГУЛИРОВАНИЕ ПОДОПЛАНИНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Интересно, что вне патологических процессов экспрессия PDPN регулируется белком Prox-1 (англ. Prospero homeobox protein 1) [16]. В раковых же клетках основным путем активации гликопротеина является AP-1 (англ. Activating Protein-1), который действует через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K-Akt [17–19]. Fos, один из компонентов AP-1, напрямую связывается с промотором PDPN и способствует его экспрессии [19]. При воспалительных состояниях экспрессия PDPN индуцируется ИЛ-1 β , ФНО- α или ФНО- β . Воспалительные цитокины также индуцируют экспрессию PDPN при плоскоклеточном раке шейки матки [20]. Таким образом, экспрессия PDPN может регули-

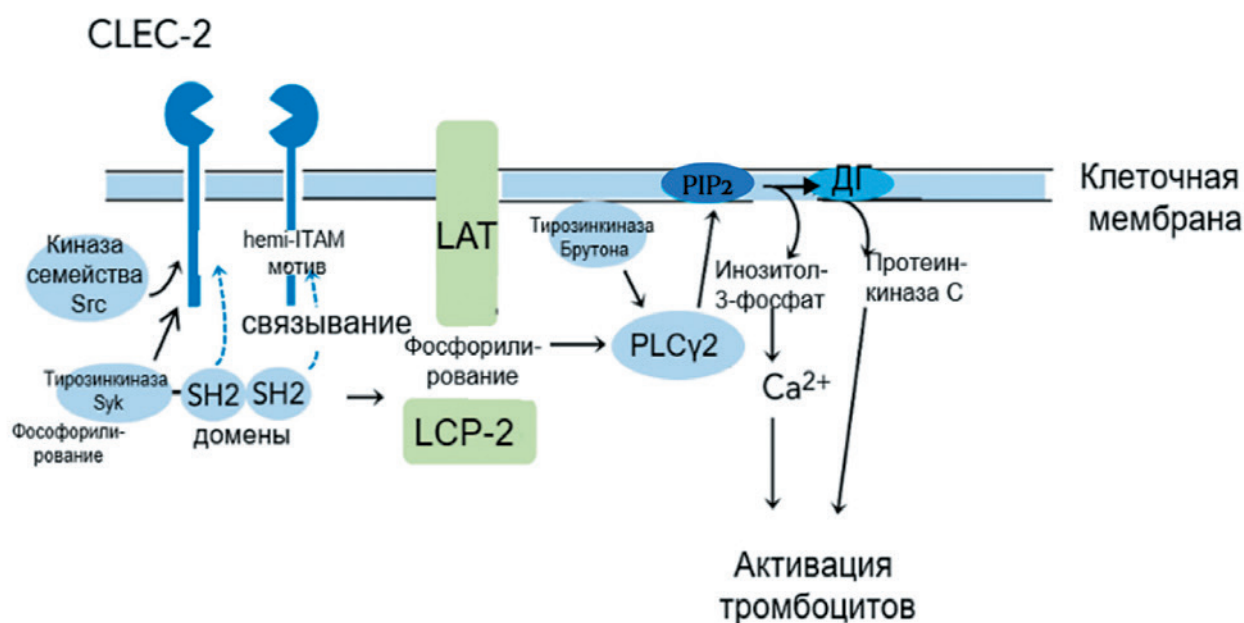


Рис. 2. Активация CLEC-2 рецептора (Khorana A. A. и др., 2022, с модификациями) [26]

роваться различными механизмами в норме и при патологии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОДОПЛАНИНА С CLEC-2 И АКТИВАЦИЯ ГЕМОСТАЗА

В доклинических исследованиях активно изучается роль PDPN в возникновении тромбозов при онкологических процессах. Так, в одном исследовании группа ученых использовала линию мышинной меланомы B16-F10, клетки которой экспрессируют PDPN [21]. Данные клетки обладают канцерогенным потенциалом и после переноса ослабленным мышам приводят к онкологическому процессу. У мышей B16-F10 с дефицитом CLEC-2 был снижен уровень тромбозов в легких по сравнению с мышами дикого типа. Ученые пришли к выводу, что PDPN на поверхности опухолевых клеток индуцирует агрегацию тромбоцитов в кровотоке. В другом исследовании [22] использовали клеточную линию OECM-1 и показали, что у мышей с опухолями OECM-1 и высоким уровнем экспрессии PDPN определялись более высокие уровни фибрина в плазме по сравнению с мышами с опухолью OECM-1 и низкой экспрессией PDPN. Имеются также данные о том, что линия клеток меланомы человека C8161, экспрессирующая PDPN, индуцирует агрегацию тромбоцитов *in vitro* [23]. В совокупности исследования с использованием мышинных моделей указывают на то, что ось PDPN-CLEC-2 участвует в тромбообразовании при онкологической патологии.

Как упоминалось выше, в норме PDPN не экспрессируется на эндотелии кровеносных сосудов, то есть взаимодействия PDPN -CLEC-2 и активации тромбоцитов не происходит. Однако при патологическом состоянии индуцируется эктопическая экспрессия PDPN. В результате нарушения кровотока при повреждении эндотелия стимулируется выброс фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля-Паладе, что приводит к адгезии тромбоцитов с последующим тромбозом и воспалением [9]. Так, в одном исследовании авторы показали, что во время венозного тромбоза в стенке сосуда повышается экспрессия PDPN [24]. Аналогичный процесс, но уже при бактериальном воспалении наблюдала другая группа ученых — было продемонстрировано, что при заражении сальмонеллой в печени индуцируется экспрессия PDPN клетками Купфера [25]. Эти клетки, экспрессирующие PDPN, мигрируют к эндотелиальным клеткам сосудов и взаимодействуют с тромбоцитами, проникающими из поврежденных сосудов, способствуя тромбообразованию в печени. Было высказано предположение, что тромбоциты

мигрируют из гиперпроницаемых сосудов во время воспаления, одновременно с этим индуцируется экспрессия PDPN в тканях воспалительными цитокинами, и происходит взаимодействие PDPN со своим рецептором — CLEC-2, что активирует тромбоциты. Таким образом, взаимодействие подопланина со своим рецептором CLEC-2 может играть главную роль в тромбовоспалении и лишь минимальную роль — в нормальном гемостазе.

ЭКСПРЕССИЯ ПОДОПЛАНИНА В РАКОВЫХ КЛЕТКАХ И РАЗВИТИЕ ТРОМБОЗА

Недавно была показана взаимосвязь риска ВТЭО и уровня экспрессии PDPN опухолью [26]. Riedl J. и соавторы (2017 г.) методом иммуногистохимии окрасили 213 образцов опухоли головного мозга пациентов, которые наблюдались в течение двух лет. Оказалось, что пациенты без экспрессии PDPN имели 5 % риск ВТЭО, в то время как у лиц с экспрессией PDPN риск возрастал до 25 %. Более того, у пациентов с подоплатин-экспрессирующими опухолями головного мозга наблюдалось более низкое количество тромбоцитов и повышенный уровень D-димера в плазме крови. Эти данные указывают на то, что экспрессия PDPN провоцирует состояние гиперкоагуляции, компонент триады Вирхова, и тем самым может приводить к венозным тромбоэмболическим осложнениям.

Важным остается тот факт, что максимальная частота ВТЭО приходится на опухоли центральной нервной системы [27]. Имеются данные об экспрессии PDPN в глиомах высокой степени злокачественности и ее связи со злокачественным прогрессированием, включая эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование и инвазию [28]. Также была исследована [29] взаимосвязь между экспрессией опухоли PDPN и мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) и их влияние на развитие ВТЭО в опухолях головного мозга: авторы обнаружили, что риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с опухолями дикого типа IDH1 сильно коррелирует с уровнями экспрессии PDPN [29].

В другом недавнем исследовании авторы сравнивали гистопатологические особенности тромбов у пациентов с венозными тромботическими осложнениями при онкологии и без нее. Было показано, что клеточные кластеры раковых клеток в тромбах наблюдались в 27,5 % тромбоза глубоких вен и 29,5 % случаев легочной эмболии. При этом в 44 % тромбов иммуногистохимически определялась экспрессия PDPN [30].

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПОДОПЛАНИНА

Имеются данные о том, что PDPN экспрессируется при плоскоклеточном раке, глиобластомах, остеосаркоме, карциноме мочевого пузыря и мезотелиомах [6–8, 31, 32], и уровень его экспрессии коррелирует со смертностью при опухолях головного мозга и легких [33, 34]. При этом более высокие уровни растворенного PDPN в сыворотке крови коррелировали с агрессивностью опухоли и степенью метастазирования при раке мочевого пузыря [35]. Кроме того, уровень PDPN снижался после лечения, что может указывать на растворимый PDPN как на биохимический маркер рака [36].

Однако происхождение растворимой формы PDPN остается неизвестным. Белок может появляться в кровотоке путем протеолитического расщепления внеклеточного домена или секретироваться клетками в виде полноразмерного белка, связанного с внеклеточными везикулами. Так, показано, с одной стороны, что PDPN, ассоциированный с мембраной, подвержен деградации протеазами, такими как кальпаины, пресенилин-1/ γ -секретаза и металлопротеазы [37]. Стабильность белка регулируется за счет О-гликозилирования и сиаилирования, так как именно дефектный по данным параметрам PDPN являлся наиболее чувствительным к разрушению металлопротеиназами.

С другой стороны, PDPN обнаружен в микровезикулах, секретлируемых опухолевыми клеточными линиями [38], а циркулирующие микровезикулы связаны с венозной тромбозом у онкологических больных [39]. Так, данные, полученные при помощи проточной цитометрии, показали, что в плазме пациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы PDPN высвобождается как компонент внеклеточных везикул [40]. В то же время связь между количеством циркулирующих везикул и риском ВТЭО у онкологических больных не установлена. Кроме того, у пациентов с опухолями глиальной природы ранее было показано превалирование микровезикул тромбоцитарного происхождения и их ассоциация с показателями теста генерации тромбина [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в ряде работ продемонстрирована роль подоплатина в канцерогенезе и реализации рак-ассоциированного тромбоза через активацию тромбоцитов. Результаты этих пилотных исследований указывают на подоплатин как на потенциальный биомаркер для прогнози-

рования риска ВТЭО и возможную мишень для анти-тромботической терапии. Несмотря на имеющиеся данные, остается несколько нерешенных вопросов. Неизвестно, насколько местная активация тромбоцитов в опухолевой ткани может привести к системным тромбозам.

Также остается неизученным то, каким именно способом экспрессируемый опухолью подоплатин высвобождается в кровоток. Возможно, этот путь опосредован экспрессией микровезикул в периферический кровоток. Однако до сих пор подоплатин не был обнаружен в системном кровотоке онкологических пациентов. В связи с этим, представляется перспективным определение растворимой формы подоплатина в сочетании с фенотипированием внеклеточных везикул периферической крови и детекцией в них подоплатина с параллельной оценкой экспрессии этого гликопротеина в ткани опухоли у пациентов с наиболее тромбогенными вариантами злокачественных образований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Low S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2022; 45: 175–198.
2. Horsted F, West J, Grainge M. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012. 9: 1–19.
3. Davila M, et al. Tissue factor-bearing microparticles derived from tumor cells: impact on coagulation activation. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2008; 9: 1517–1524.
4. Geddings J, Mackman M. Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013; 122: 1873–1880.
5. Hisada Y, et al. Human pancreatic tumors grown in mice release tissue factor-positive microvesicles that increase venous clot size. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 11: 208–2217.
6. Astarita J, Acton E, Turley J. Podoplanin: emerging functions in development, the immune system, and cancer. *Frontiers in immunology*. 2012; 3: 283–287.
7. Ugorski M, Dziegiel P, Suchanski J. Podoplanin—a small glycoprotein with many faces. *American journal of cancer research*. 2016; 2: 370.
8. Renart J, et al. New insights into the role of podoplanin in epithelial–mesenchymal transition.

International review of cell and molecular biology. 2015; 317: 185–239.

9. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. the American Society of Hematology Education Program Book. 2019; 1: 175–181.

10. Navarro-Núñez L, et al. The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC-2. Thrombosis and haemostasis. 2013; 109: 991–998.

11. Astarita J, et al. The CLEC-2–podoplanin axis controls the contractility of fibroblastic reticular cells and lymph node microarchitecture. Nature immunology. 2015; 16: 75–84.

12. Martín-Villar E, et al. Podoplanin mediates ECM degradation by squamous carcinoma cells through control of invadopodia stability. Oncogene. 2015; 34: 4531–4544.

13. Kato Y, et al. Molecular analysis of the pathophysiological binding of the platelet aggregation-inducing factor podoplanin to the C-type lectin-like receptor CLEC-2. Cancer science. 2008; 99: 54–61.

14. Nagae M, et al. A platform of C-type lectin-like receptor CLEC-2 for binding O-glycosylated podoplanin and nonglycosylated rhodocytin. Structure. 2014; 22: 1711–1721.

15. Suzuki-Inoue K, Osada M, Ozaki Y. Physiologic and pathophysiologic roles of interaction between C-type lectin-like receptor 2 and podoplanin: partners from in utero to adulthood. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017; 15: 219–229.

16. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. Cell. 2010; 140: 460–476.

17. Peterziel H, et al. Expression of podoplanin in human astrocytic brain tumors is controlled by the PI3K-AKT-AP-1 signaling pathway and promoter methylation. Neuro-oncology. 2012; 14: 426–439.

18. Durchdewald M, et al. Podoplanin is a novel fos target gene in skin carcinogenesis. Cancer Research. 2008; 68: 6877–6883.

19. Kunita A, et al. Podoplanin is regulated by AP-1 and promotes platelet aggregation and cell migration in osteosarcoma. The American journal of pathology. 2011; 179: 1041–1049.

20. Kato Y, Kaneko M. A cancer-specific monoclonal antibody recognizes the aberrantly glycosylated podoplanin. Sci. Rep. 2014.; 4:5924.

21. Shirai T, et al. C-type lectin-like receptor 2 promotes hematogenous tumor metastasis and prothrombotic state in tumor-bearing mice. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017; 15: 513–525.

22. Lee H, et al. Podoplanin promotes cancer-associated thrombosis and contributes to the unfavorable overall survival in an ectopic xenograft

mouse model of oral cancer. Biomedical journal. 2020; 43: 146–162.

23. Wang X, et al. Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis. Thrombosis Research. 2021; 200: 72–80.

24. Payne H, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017; 129: 2013–2020.

25. Hitchcock J, et al. Inflammation drives thrombosis after Salmonella infection via CLEC-2 on platelets. The Journal of clinical investigation. 2015; 125: 4429–4446.

26. Riedl J, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2017; 129: 1831–1839.

27. Khorana A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nature Reviews Disease Primers. 2022; 8: 1337–1347.

28. Seyed N, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH 1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008; 6: 1121–1127.

29. Gharahkhani R, Pourhadi M, Mirdamadi N, et al. Effect of Anti-Podoplanin on Malignant Glioma Cell Viability, Invasion and Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation. Arch Med Res. 2022; 53: 461–468.

30. Gi T, et al. Histopathological features of cancer-associated venous thromboembolism: presence of intrathrombus cancer cells and prothrombotic factors. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2023; 43: 146–159.

31. Schacht V, et al. Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. The American journal of pathology. 2005; 166: 913–921.

32. Takagi S, et al. Expression of Aggrus/podoplanin in bladder cancer and its role in pulmonary metastasis. International journal of cancer. 2014; 134: 2605–2614.

33. Hisakane K, et al. Unique intravascular tumor microenvironment predicting recurrence of lung squamous cell carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology. 2016; 142: 593–600.

34. Mishima K, et al. Podoplanin expression in primary central nervous system germ cell tumors: a useful histological marker for the diagnosis of germinoma. Acta neuropathologica. 2006; 111: 563–568.

35. Sankiewicz A, et al. Podoplanin serum and urine concentration in transitional bladder cancer. Cancer Biomarkers. 2016; 16: 343–350.

36. Zhao X, et al. Plasma soluble podoplanin is a novel marker for the diagnosis of tumor occurrence and metastasis. *Cancer science*. 2018; 109: 403–411.

37. Pan Y, et al. Podoplanin requires sialylated O-glycans for stable expression on lymphatic endothelial cells and for interaction with platelets. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124: 3656–3665.

38. Carrasco-Ramírez P, et al. Podoplanin is a component of extracellular vesicles that reprograms cell-derived exosomal proteins and modulates lymphatic vessel formation. *Oncotarget*. 2016; 7: 16070.

39. Falanga A, et al. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017; 118: 79–83.

40. Mege D, et al. The origin and concentration of circulating microparticles differ according to cancer type and evolution: A prospective single-center study. *International journal of cancer*. 2016; 138: 939–948.

41. Melnichnikova O, et al. Circulating Small Extracellular Vesicles Profiling and Thrombin Generation as Potential Markers of Thrombotic Risk in Glioma Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9.

Информация об авторах:

Савельева Анна Витальевна, клинический ординатор по специальности «Клиническая лабораторная диагностика», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Savelyeva Anna V, Resident, in Clinical Laboratory Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Pishchulov Konstantin A., Junior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.357-055.2:616-005.1

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН, ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕШЕНИЙ

Старцева О. Н.¹, Вавилова Т. В.^{1,2}, Зыбина Н. Н.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Старцева Ольга Николаевна,
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной
и радиационной медицины имени
А. М. Никифорова» МЧС России,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2, Санкт-
Петербург, Россия, 194044.
E-mail: startceva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023
и принята к печати 19.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Применение гормональных препаратов с целью контрацепции, заместительной менопаузальной терапии широко распространено во всем мире. Однако применение данных препаратов связано с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В настоящее время установлено, что важнейшей причиной ТЭО являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Своевременное их выявление помогает персонализировать применение необходимой гормональной терапии.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкоагуляция, гормональная терапия, тромбодинамика, тромбоэмболические осложнения, факторы риска.

Для цитирования: Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Зыбина Н.Н. Гормональная терапия у женщин, тромбоэмболические осложнения и лабораторная характеристика системы гемостаза для персонализированных решений. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):52-58. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.

HORMONAL THERAPY IN WOMEN, THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM FOR PERSONALIZED SOLUTIONS

Startseva O. N.¹, Vavilova T. V.^{1, 2}, Zybina N. N.^{1, 2}

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

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Startseva Olga N.,
Nikiforov Russian Center of Emergency and
Radiation Medicine,
Academica Lebedeva str., 4/2, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: startseva@mail.ru

Received 30 May 2023; accepted 19 June 2023.

ABSTRACT

The use of hormonal drugs for contraception and menopausal replacement therapy is widespread throughout the world. However, the use of these drugs is associated with an increased risk of thromboembolic complications (TEO). At present, it has been established that the most important cause of feasibility study is the initial, sometimes hidden, violations of the hemostasis system, predisposing to increased blood clotting and thrombosis. Their timely identification helps to personalize the use of the necessary hormonal therapy.

Key words: hemostasis, hormonal therapy, hypercoagulability, thrombodynamics, thromboembolic complications, risk factors.

For citation: Startseva ON, Vavilova TV, Zybina NN. Hormonal therapy in women, thromboembolic complications and laboratory characteristics of the hemostasis system for personalized solutions. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):52-58. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.

Список сокращений: ГБ — головная боль, ГТ — гормональная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, КП — кардиальная патология, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТД — тромбодинамика, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТС — тромботические события, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХВН — хроническая венозная недостаточность, ЭГ — эстрадиола гемигидрат, ЭВ — эстрадиола валерат, ЭЭ — этинилэстрадиол.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивное изучение влияния гормональной терапии (ГТ) на состояние системы плазменного гемостаза и ее роли в генезе ятрогенных осложнений, проблема рисков тромбоэмболических осложнений (ТЭО) остается актуальной. ГТ можно считать самой массовой фармакологической технологией в гинекологической практике [1]. Однако у данных препаратов есть ряд класс-специфических осложнений, обусловленных как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушением в системе гемостаза. В связи с этим врачу очень важно оценить риск ТЭО перед назначением ГТ или ее изменением. В настоящее время установлено, что важнейшей причиной ТЭО являются исходные, порой скрытые нарушения системы гемостаза, предрасполагающие к повышенному свертыванию крови и тромбозам. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты менопаузальной гормональной терапии (МГТ) даже с низким содержанием эстрогенового компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии, гипертонической болезни, ожирения, мигренеподобной головной боли, сахарного диабета, курения, возраста старше 35 лет [2]. К сожалению, эти важнейшие факторы риска не всегда учитываются при назначении методов контрацепции и МГТ. Среди других факторов, способствующих дисгормональной флебопатии и формированию тромба, следует отметить нарушение структуры и функции сосудистой стенки, которая претерпевает ряд изменений, таких как гипертрофия интимы и меди, дегенерации коллагеновых и эластиновых волокон.

ЦЕЛЬ

Оценить факторы риска развития ТЭО и состояние плазменного гемостаза у женщин с тромботи-

ческими событиями, полученными на фоне гормональной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования были выполнены на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никитина МЧС России, забор и анализ биоматериала проводили в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ВЦЭРМ. Образцы цитратной крови использовали для исследования параметров плазменного гемостаза непосредственно после поступления в лабораторию и пробоподготовки биоматериала.

В исследование были включены 50 пациенток, перенесших тромботические события на фоне приема ГТ: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 10 женщин (20 %), синус-тромбоз — 4 (8 %), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 20 (40 %), тромбоз глубоких вен (ТГВ) — 10 (20 %), геморроидальный тромбоз — 2 (4 %) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) — 4 (8 %). Возраст обследованных $41,5 \pm 8,9$ года.

Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия определяли на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (США) с использованием реагентов компании Instrumentation Laboratory (Италия). Интегральную оценку системы гемостаза проводили на отечественном приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» с помощью диагностических наборов компании «Гемакор», Россия [3].

Для построения ROC-кривых, демонстрирующих влияние ГТ на систему функционального состояния гемостаза и реализацию ТЭО, была сформирована основная группа участниц в возрасте от 18 до 60 лет в количестве 535 женщин, обследованных по аналогичной программе.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 версия (лицензия AXA009K287210FAACD-B). В качестве основной описательной статистики использовали непараметрические параметры: медиану (Me) и интерквартильный размах (q25 и q75). Нулевую гипотезу отвергали при статистическом уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Для определения клинической информативности теста использовали индекс Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями

на фоне приема гормональной терапии представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, несмотря на известные факторы риска и относительные противопоказания к назначению ГТ, многие пациентки из основной группы все же принимали гормональные препараты.

При анализе гормональных препаратов, на фоне которых произошло ТЭО, мы выявили тот факт, что в 63 % случаев это были комбинированные препараты с синтетическим этинилэстрадиолом, в 17 % — с эстрадиола гемигидратом, в 4 % — с эстрадиола валератом и в 16 % — с прогестинами в монофаз-

ном режиме, которые рекомендуется использовать женщинам с тромбофилией и с тромбозами.

Сопоставление лабораторных показателей в основной группе женщин ($n = 553$) и группе с реализовавшимся тромбозом ($n = 16$) выявило статистически значимые различия по параметрам скорости роста сгустка (V мкм\мин), концентрации D-димера и факторов FVIII и Виллебранда ($p < 0,001$). Данные представлены на рисунке 1.

Для нахождения порогового значения мы построили ROC-кривые, представленные на рисунке 2 и демонстрирующие соотношение чувствительности и специфичности лабораторных показате-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика группы женщин с тромботическими событиями на фоне приема гормональной терапии ($n = 50$)

Параметр	Группа женщин с ТС, $n = 50$
Возраст	$41,5 \pm 8,9$
ИМТ	44 % норма, 44 % избыточный вес, 12 % ожирение
Курение	15 %
Сахарный диабет	2 %
ХВН	25 %
Головная боль	100 %
Кардиальная патология	38 %
Отягощенная наследственность	34 %
Гипергомоцистеинемия	48 %
Генетическая предрасположенность FVL FII	16 % 10 %

Примечание: FVL — мутация фактора V (Лейденская мутация); FII — мутация фактора II G20210A.

Таблица 2. Данные ROC-анализа определяемых параметров в основной группе женщин ($n = 553$)

Параметр (референтный интервал)	AUC	Cut-off*	Качество модели
V , мкм\мин (20–29)	0,85	37,5	Очень хорошее (AUC 0,8–0,9)
D-димер, нг/мл (0–250)	0,80	91	Хорошее (AUC 0,7–0,8)
FVIII, % (75–150)	0,76	144	Хорошее (AUC 0,7–0,8)
FW, % (60–150)	0,76	134	Хорошее (AUC 0,7–0,8)

лей. Кривые демонстрируют эффективность диагностики при всех возможных диагностических порогах. Данные представлены в таблице 2.

Исследуемые параметры скорости роста сгустка (V), D-димера, фактора FVIII и фактора Виллебранда являются хорошими классификаторами для оценки вероятности наступления тромбоза. Наилучшей прогностической силой обладает параметр скорости роста сгустка (V) (AUC — 0,85). Важным преимуществом параметра скорости роста сгустка (V) перед D-димером является то, что cut-off для параметра (V) находится далеко за пределами диапазона референтного интервала, в то время как cut-off для D-димера лежит внутри такого диапазона, что делает его мало пригодным для практического применения.

При выборе порогового значения (cut-off) параметра скорости роста сгустка (V), соответствующего индексу Юдена, равного 37,5 мкм/мин, получили относительный риск тромбоза равный

(RR) = 20,6. Относительный риск тромбоза для параметров D-димера составил (RR)=17, фактора VIII (RR)=11 и фактора Виллебранда (RR)=7. Высокие аналитические характеристики теста «Тромбодинамика» отмечают и другие исследователи [3, 6].

Клинический пример: пациентка Л., 55 лет. С 52 лет начала прием МГТ в виде комбинированного препарата дидрогестерон + эстрадиола гемигидрат. Через 1 месяц приема наблюдается увеличение скоростных параметров теста ТД и смещение размера сгустка в область гиперкоагуляции, на 23 минуте регистрируется спонтанное тромбообразование. Пациентка начала прием венотоников + антиагреганты. Произошла нормализация скоростных параметров, антиагреганты принимала в течение 6 месяцев, далее препарат отменен. Через год после начала МГТ произошло тромботическое осложнение в виде ТИА. Пациентка была переведена на трансдермальную форму МГТ. Протокол иссле-

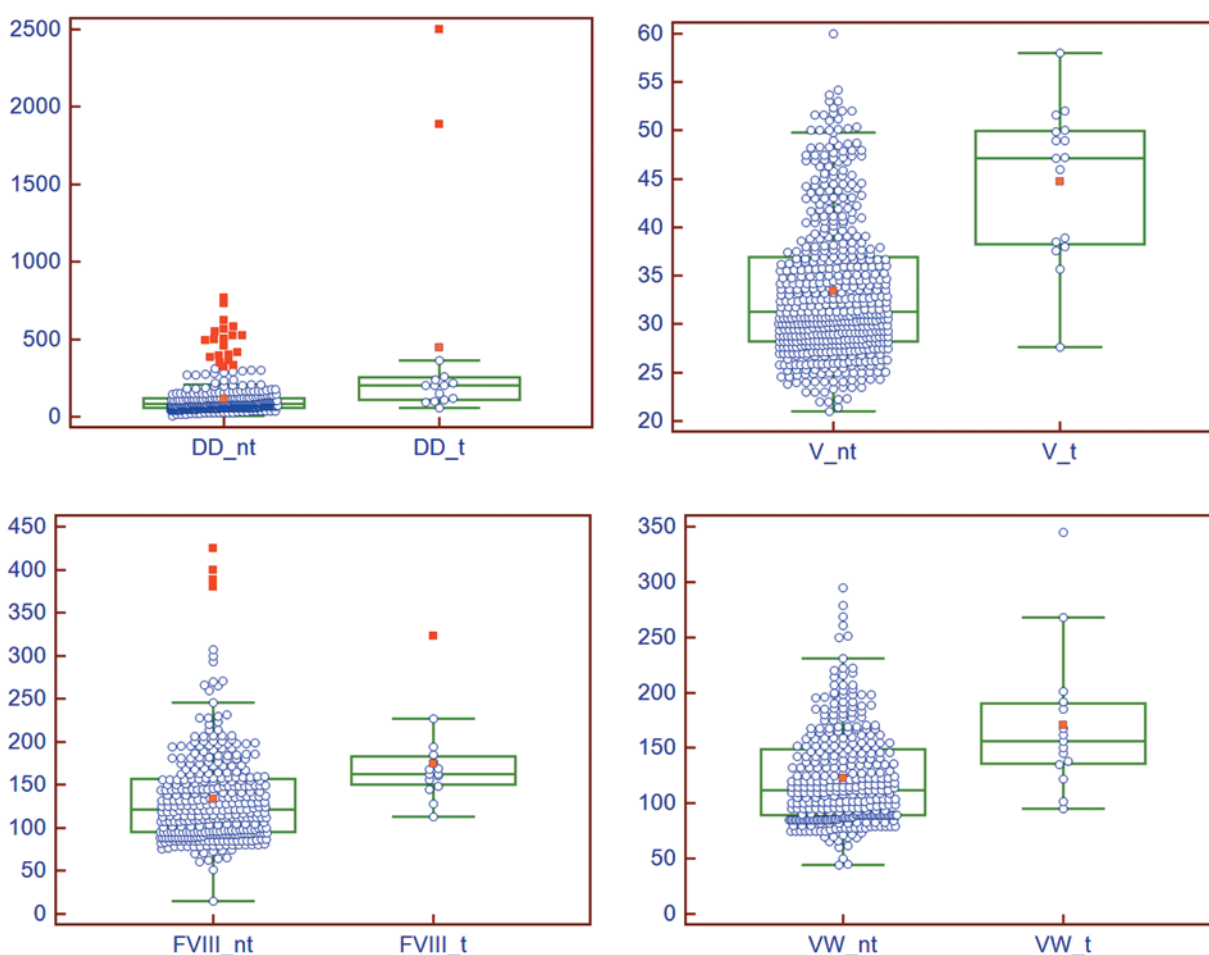


Рис. 1. Параметры системы гемостаза в группе женщин с тромбозами и без тромботических событий

Примечание: V — скорость роста сгустка; D — D-димер; FVIII — фактор VIII; VW — фактор Виллебранда; nt — нет тромбоза; t — тромбоз.

дования в тесте «Тромбодинамика» представлен на рисунке 3.

Значительный риск ТЭО может наблюдаться при наличии у женщин тромбофилического состояния. Проведенные исследования свидетельствуют об усилении тромбогенной готовности при приеме ГТ на фоне наследственного или приобретенного дефекта в системе гемостаза [4]. В нашем случае тромбофилии умеренного риска (мутация фактора V (Лейденская мутация); мутация фактора II

G20210A) встретились у 26 % женщин, имевших ТЭО на фоне ГТ.

Длительность применения препарата в сочетании с другими факторами также связана с риском развития тромбоза. По данным некоторых авторов, в группе женщин моложе 30 лет наиболее высокий риск тромбоза наблюдался в течение первого года применения ГТ, с последующим его снижением [5]. В группе женщин старше 30 лет, а также у пациентов с тромбофилией снижения риска при длитель-

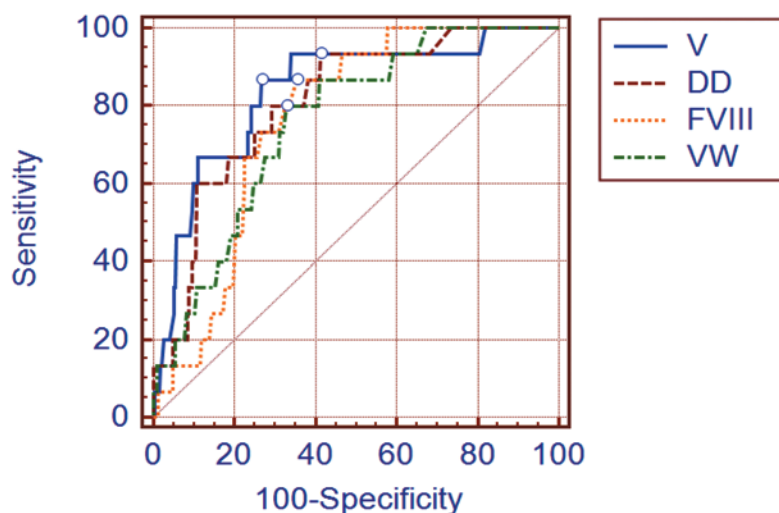


Рис. 2. Сравнение ROC-кривых определяемых параметров

Примечание: Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; V — скорость роста сгустка в тесте «Тромбодинамика»; D — D-димер; FVIII — фактор VIII; VW — фактор Виллебранда.

	Дидрогестерон + эстрадиол	Дидрогестерон+ эстрадиол + венотоник	Дидрогестерон+ эстрадиол + антиагрегант	Дидрогестерон + эстрадиол ТИА	Эстрадиол трансдермально
Дата	13.04.17	20.04.17	25.05.2017	07.06.2018	03.04.2019
V мкм/мин (20.0 - 29.0)	45,4	38,8	35,1	47,4	26.2
CS мкм (800 - 1200)	1537	1457	1303	1577	1110
Тр	23 минута	29 минута	отсутствуют	24 минута	отсутствуют

Рис. 3. Результаты выполнения теста «Тромбодинамика» у пациентки Л., 55 лет

ном применении не наблюдается. Аналогичные данные были получены в нашей группе женщин с ТС на фоне ГТ: большинство тромботических событий произошло в первый год приема препарата — у 30 (62 %) женщин и у 18 (38 %) женщин с длительностью приема больше года. Средний возраст пациенток с ТЭО на фоне ГТ, произошедшими в первый год приема препарата, составил $38,0 \pm 9,0$ лет, в группе с длительностью приема больше года $45,3 \pm 6,8$ года.

В структуре тромбозов, развившихся у женщин, принимающих ГТ, преобладали венозные тромбозы — 76 %, артериальные тромбозы были представлены в 16 % случаев ишемическим инсультом и в 8 % — ТИА, что отражает эпидемиологическую ситуацию в популяции и полностью согласуется с данными литературы [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют недооценку факторов риска ТЭО при назначении ГТ, что приводит к увеличению частоты тромботических событий. При этом лабораторные исследования могут давать дополнительную информацию, подтверждающую гемостазиологическую «опасность» при применении ГП. Таким образом, очень важно правильно оценить не только общий соматический, но и гемостатический статус женщины, прежде чем назначить ей ГТ.

Интегральный метод «Тромбодинамика» позволяет выявлять пациенток с повышенной тромботической готовностью, у которых впоследствии можно ожидать наибольший риск развития ТЭО при повышении параметра скорости роста сгустка выше 37,5 мкм/мин.

Прогнозирование и целенаправленная профилактика ТЭО при приеме ГТ должны стать неотъемлемой частью тактики ведения гинекологических пациенток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Сотникова Л.С. Возможности терапии и профилактики тромбозов на фоне гормональной терапии в гинекологии / Л. С. Сотникова, Е. В. Голубятникова // Гинекология. Эндокринология. 2017. № 9. С. 27–32.
2. Вереина Н.К. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне бере-

менности/ Н. К. Вереина, Т. В. Мовчан, В. С. Чулков // Атеротромбоз. 2020. № 1. С. 18– 32.

3. Баландина А.Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А. Н. Баландина, Е. Н. Кольцова, А. М. Шибко и др. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (4). С. 114–126.

4. Хамани Н.М. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов / Н. М. Хамани, Р. А. Саидова, И. В. Хамани и др. // Акушерство и гинекология. 2019. № 6. С. 108–113.

5. Chen M. Contraception for women with medical problems / Chen M., Culwell K. // Glob. libr. women's med., 2015 (ISSN:1756-2228) 2015. DOI10.3843/GLOWM.10382.

6. Kruijf P De. A New Pharmacodynamic test to Evaluate effects of oral contraceptives on coagulation [abstract] / de Kruijf P, Naji S, Krijnen C, Jespersen J, Kluit C. A [abstract]. // Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/a-new-pharmacodynamic-test-to-evaluate-effects-of-oral-contraceptives-on-coagulation/>

7. Lidegaard O. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a live-year national case-control study / Lidegaard O., Edstrom B., Kreiner S. // Contraception. 2002; 65(3):187–96.

Информация об авторах:

Старцева Ольга Николаевна, к.б.н., биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зыбина Наталья Николаевна, д.б.н., профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России.

Authors information:

Startseva Olga N., PhD (in Biol.), Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry of the Department of Laboratory Diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Vavilova Tatiana V., Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Laboratory and Genetic Education Department, Almazov National Medical Research Centre;

Zybina Natalia N., Dr. Sc. (in Biol.), Head of Department of clinical laboratory diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 578.834.1

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ОТ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Голодяева М. В.^{1, 2}, Лабинцева Е. В.¹

¹ Государственное областное автономное учреждение здравоохранения «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи», Мурманск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Голодяева Мария Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tunicate@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.05.2023
и принята к печати 16.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Клиническая манифестация COVID-19 варьируется у разных пациентов от бессимптомного течения до тяжелой полиорганной недостаточности. Причины такой вариабельности до конца не известны. Целью данного исследования явился анализ тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов в зависимости от исходной вирусной нагрузки SARS-CoV-2. В исследование были включены 156 пациентов 18 лет и старше. При проведении исследований методом РВ-ПЦР вирусная нагрузка оценивалась по результатам C_t (пороговое значение цикла амплификации). Результат считался положительным, когда значения C_t при определении целевых генов были < 40 , и отрицательными, когда C_t были ≥ 40 . В ходе исследования были выделены 3 группы по 52 человека в каждой с различными траекториями течения заболевания: 1 — легкое, 2 — среднетяжелое, 3 — тяжелое/летальный исход. Значения медианы порога цикла C_t при поступлении пациентов группы 3 в стационар были значительно ниже, что указывает на более высокие исходные уровни вирусной РНК у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Эта закономерность сохранялась в течение 28-дневного периода, и именно в этой 3 группе на протяжении всего времени определялись более высокие уровни вирусной РНК по сравнению с другими траекториями течения заболевания. Таким образом, показано влияние исходной вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и ее динамики в период госпитализации на тяжесть течения COVID-19. Данный параметр может выступать прогностическим маркером для оценки клинического состояния пациентов в ходе лечения.

Ключевые слова: вирусная нагрузка, исследование методом ПЦР, COVID-19, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Голодяева М.В., Лабинцева Е.В. Зависимость тяжести течения COVID-19 от вирусной нагрузки у госпитализированных пациентов. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):59-65. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-59-65.

DEPENDENCE OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF COVID-19 ON VIRAL LOAD IN HOSPITALIZED PATIENTS

Golodyaeva M. V.^{1,2}, Labintseva E. V.¹

¹ Murmansk Regional Center for Specialized Types of Medical Care, Murmansk, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Golodyaeva Mariya V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tunicate@yandex.ru

Received 25 May 2023; accepted
16 June 2023.

ABSTRACT

Clinical manifestations of COVID-19 vary in different patients from asymptomatic to severe multiple organ failure. The aim of this study was to analyze the severity of COVID-19 in hospitalized patients depending on the initial viral load of SARS-CoV-2. Study included 156 patients 18 years old and more. In the RT-PCR test, viral load was assessed by amplification cycle threshold Ct. The result was considered positive for Ct values < 40 and negative for Ct ≥ 40. 3 groups of 52 people each with different trajectories of the course of the disease were identified: 1 — mild, 2 — moderate, 3 — severe/fatal. The values of the median Ct cycle threshold upon admission of patients in group 3 to the hospital were significantly lower, indicating higher initial levels of viral RNA in patients with more severe disease. This pattern persisted over a 28-day period, and it was in this 3 group that higher levels of viral RNA were detected throughout the time compared to other disease trajectories. In conclusion, the effect of the initial SARS-CoV-2 viral load and its dynamics during hospitalization on the severity of COVID-19 is shown. This parameter can be a prognostic marker for assessing the clinical condition of patients during treatment.

Key words: COVID-19, PCR test, SARS-CoV-2, viral load.

For citation: Golodyaeva MV, Labintseva EV. Dependence of the severity of the course of COVID-19 on viral load in hospitalized patients. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):59-65. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-59-65.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, ставший причиной пандемии COVID-19 и вызывающий развитие пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, а также поражение других органов и систем организма, привел к серьезной угрозе жизни и здоровью населения всех стран мира [1]. Геном SARS-CoV-2 содержит одноцепочечную РНК длиной около 30 тыс. нуклеотидов, инкапсулированную в мембранную оболочку со средним диаметром 75–150 нм, которая покрыта «шипами» гликопротеина, придающими вирусу вид, похожий на корону [2, 3]. COVID-19 очень трансмиссивная и быстро распространяющаяся инфекция, так как может передаваться воздушно-капельным и контактным путями. Клиническая манифестация COVID-19 варьируется у разных пациентов от бессимптомного течения до тяжелой полиорганной недостаточности. Причины такой вариабельности до конца не известны, предполагается, что на степень тяжести заболевания может влиять возраст больного, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, штамм коронавируса инфекции, наличие или отсутствие вакцинации [4, 5]. В любом случае точный диагноз крайне важен. Клинический диагноз COVID-19 в первую очередь основан

на эпидемиологическом анамнезе и клинических проявлениях, подтвержденных различными методами, в том числе компьютерной томографией (КТ) и лабораторной диагностикой, включающей методы анализа нуклеиновых кислот и серологические исследования (рис. 1) [6, 7].

Однако в настоящее время золотым стандартом лабораторной диагностики является количественное определение SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (РВ-ПЦР) в мазке из носа и зева (рис. 2) [1]. Метод включает сбор образцов (шаги 1–2), выделение вирусной РНК (шаг 3), преобразование РНК в комплементарную ДНК (кДНК) путем обратной транскрипции (шаг 4), амплификацию образца кДНК с помощью количественной РВ-ПЦР и выявление вируса по наличию флуоресцентного сигнала. Как правило, используется около 50 циклов амплификации, позволяющих проводить полуколичественный или даже количественный (по количеству копий) анализ кДНК SARS-CoV-2.

Еще одной важной задачей клинической лабораторной диагностики является определение маркеров прогноза течения коронавирусной инфекции. Была показана значимость таких лабораторных показателей, как число тромбоцитов и лимфоцитов, уровень ферритина, Д-димера, С-реактивного

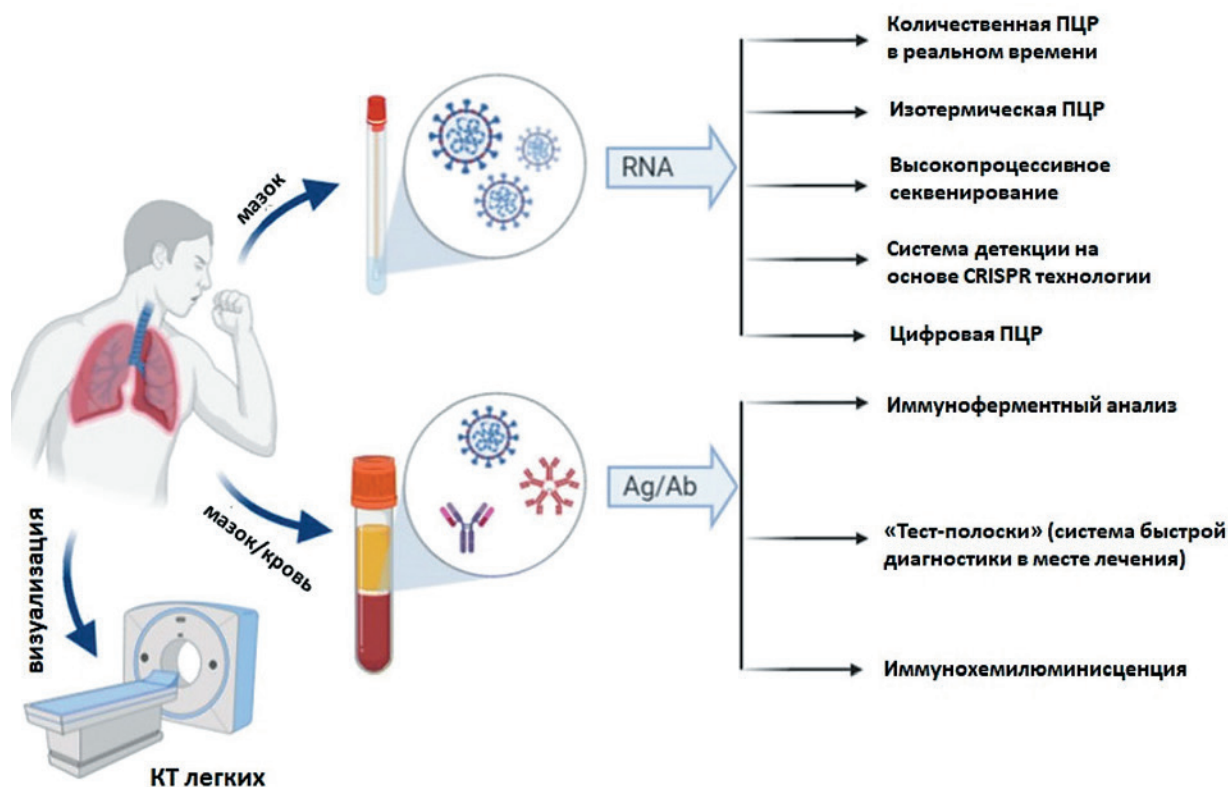


Рис. 1. Методы диагностики COVID-19 (по Rai P. и др., 2021, с модификациями [7])

белка, лактатдегидрогеназы, интерлейкинов, количество внеклеточных микровезикул плазмы крови [7–13]. Однако логично предположить, что на тяжесть течения COVID-19 будет влиять и исходная вирусная нагрузка.

Таким образом, целью данного исследования явился анализ тяжести течения COVID-19 у госпитализированных пациентов в зависимости от исходной вирусной нагрузки SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты 18 лет и старше, поступившие в стационарное отделение ГОАУЗ «МОЦСМП» для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в период с июля 2020 по март 2022 гг. Данные о лабораторных исследованиях и тяжести течения COVID-19 были получены из электронных медицинских карт. Биологический материал из зева и носа собирался

в транспортную среду и в течение часа доставлялся в лабораторию. Забор биологического материала осуществлялся трижды: в первый день госпитализации (1-я точка); между первой и второй неделями госпитализации (2-я точка); с 14 по 28 день нахождения в стационаре (3-я точка).

Для анализа были отобраны 156 пациентов по продолжительности пребывания в стационаре до 28 дней, а также тяжелые больные, которые в связи с их состоянием переводились в реанимационные отделения в другие лечебные учреждения.

Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении исследований методом РВ-ПЦР вирусная нагрузка оценивалась по результатам C_t (пороговое значение цикла амплификации). Для диагностики использовались тест-системы «Реал-Бест» РНК SARS-CoV-2. Методика определения SARS-CoV-2 основана на полностью автоматизированной подготовке образцов (экстракция и очистка

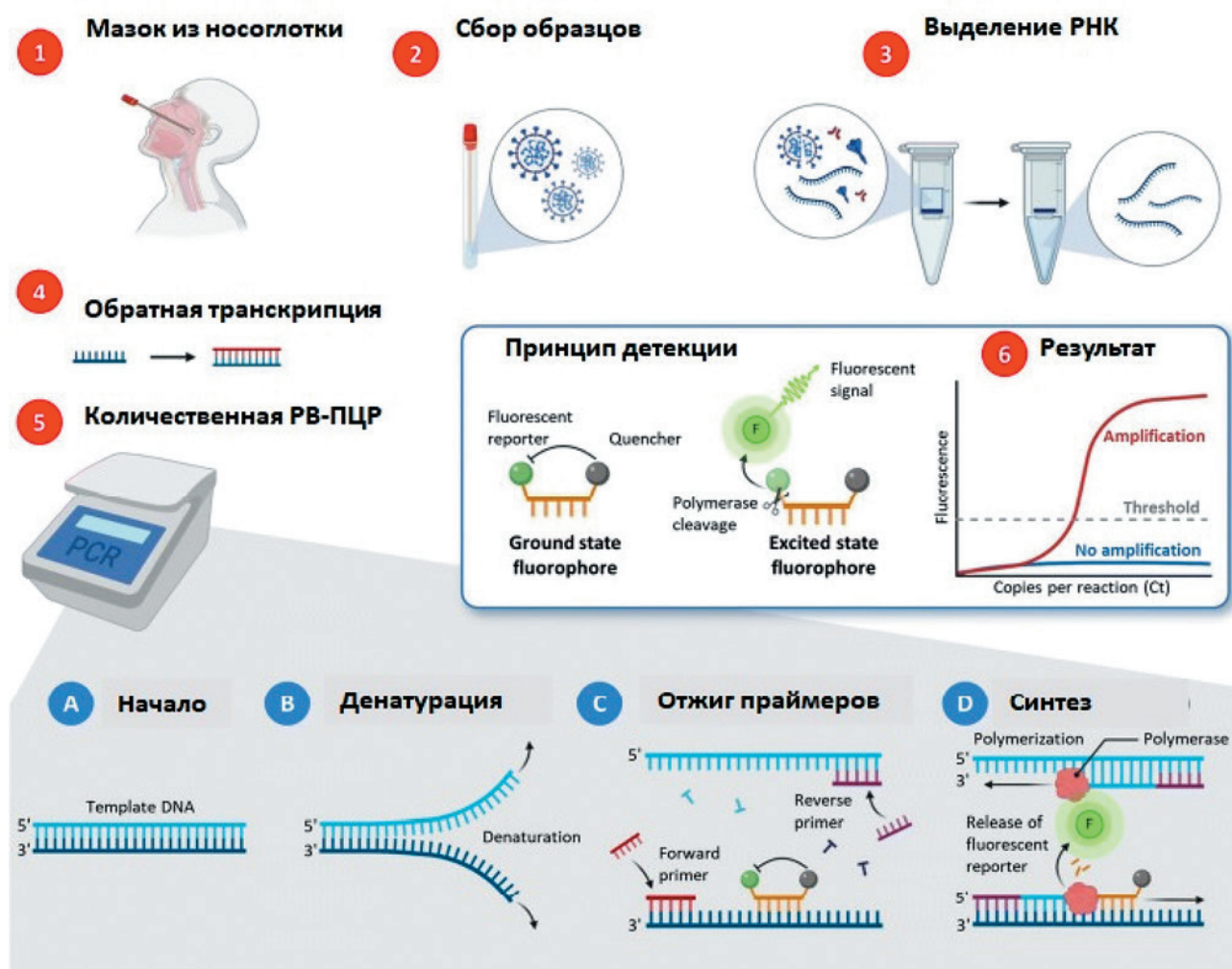


Рис. 2. Типичная процедура диагностики COVID-19 с помощью РВ-ПЦР (по Majumder J., Minko T., 2021, с модификациями [1])

нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией и обнаружением целевых областей в геноме SARS-CoV-2. Результат считался положительным, когда значения Ct при определении целевых генов были < 40 , и отрицательными, когда Ct были ≥ 40 .

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Statistica 10 for Windows (StatSoft, США). Количественные переменные представляли в виде «Me [Q25; Q75]», где Me — медиана, Q — квантили.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе электронной медицинской документации пациентов, находящихся в условиях стационара, были выделены 3 группы по 52 человека в каждой с различными траекториями течения заболевания:

- Траектория 1 — короткая продолжительность пребывания в стационаре, легкое течение (группа 1);

- Траектория 2 — средняя продолжительность пребывания в стационаре, среднетяжелое течение (группа 2);

- Траектория 3 — длительная госпитализация и тяжелое течение, летальные исходы (группа 3).

Для анализа данных были определены медианные пороги циклов Ct РВ-ПЦР в трех группах (рис. 3). Значения медианного порога цикла Ct для траектории 3 при поступлении пациентов в стационар были значительно ниже, что указывает на более высокие исходные уровни вирусной РНК у пациентов с более тяжелым течением заболевания (рис. 3а). Эта закономерность сохранялась в течение 28-дневного периода, и именно в этой группе на протяжении всего времени определялись более высокие уровни вирусной РНК, измеренной в точках 2 и 3, по сравнению с другими траекториями течения заболевания (рис. 3б, 3в).

Для первой и второй траекторий наблюдалось устойчивое снижение уровня вирусной нагрузки РНК в первую неделю после госпитализации с отрицательным результатом к 10–14 дню (2-я точка измерений) (рис. 4).

В группе 3 скорость снижения вирусной нагрузки была замедлена между первой и второй неделями госпитализации и стабилизировалась

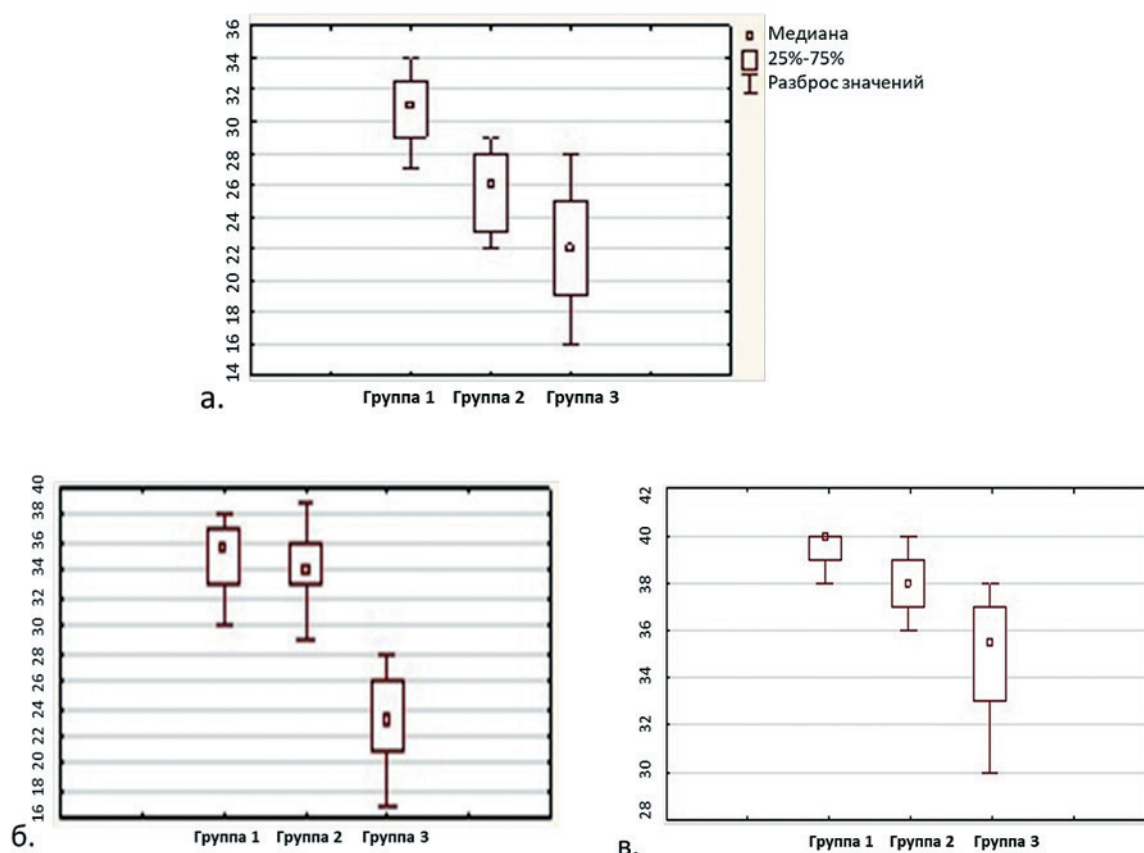


Рис. 3. Медианные пороги циклов Ct РВ-ПЦР в трех исследуемых группах при поступлении в стационар (а), на 10–14 дни (б) и на 14–28 дни (в)

на значении Ct 25 в течение второй недели госпитализации. Это указывает на персистенцию вирусной нагрузки РНК при тяжелом течении COVID-19 (рис. 4в). К 14–28 дням госпитализации у таких пациентов наблюдалось постепенное снижение вирусной нагрузки.

Соответственно, в ходе данного исследования было выявлено, что высокая исходная вирусная нагрузка и ее постоянство в период между первой и второй неделями заболевания были связаны с более тяжелым течением COVID-19 и случаями летального исхода. В настоящем исследовании не ставилось задачи оценить уровни антител IgG, однако при анализе электронных карт пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, была отмечена взаимосвязь не только между низкими значениями Ct при определении SARS-CoV-2 методом РВ-ПЦР и тяжестью течения заболевания, но и связь между тяжестью течения COVID-19 и низкими уровнями IgG у них. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что нарушение функционального противовирусного иммунного ответа, необходимого для элиминации вируса, может играть ключевую роль в тяжелом течении COVID-19

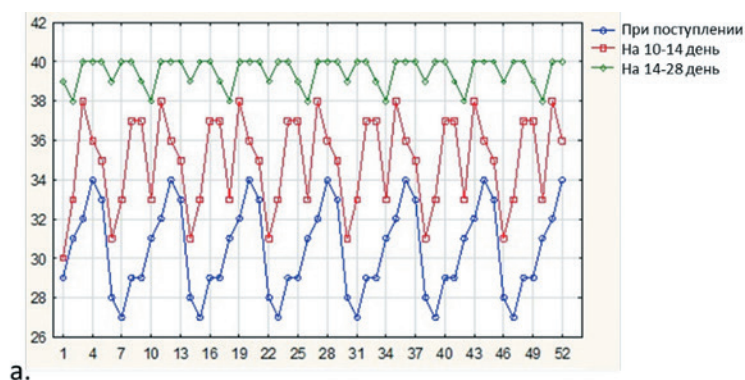
и краткосрочной смерти. Результаты проведенного исследования коррелируют с данными Ozonoff А. и соавторов (2022 г.), которые показали, что исходная вирусная нагрузка и значение Ct коррелируют с тяжестью COVID-19 у госпитализированных пациентов, а низкий уровень IgG может выступать фактором риска летального исхода [5]. О важности наблюдения за динамикой вирусной нагрузки с точки зрения оценки клинического состояния пациентов с COVID-19 говорят и другие авторы [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

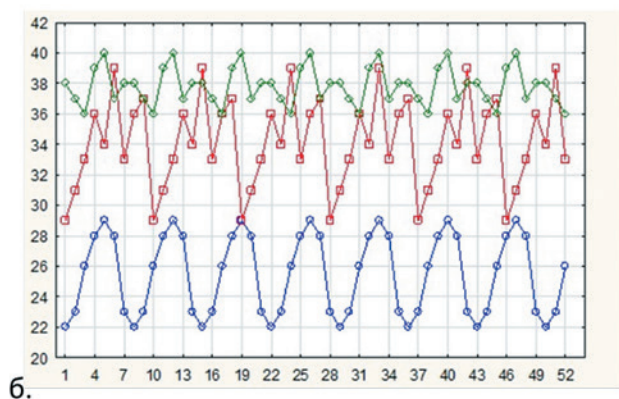
В ходе работы показано влияние исходной вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и ее динамики в период госпитализации на тяжесть течения COVID-19. Таким образом, данный параметр может выступать прогностическим маркером для оценки клинического состояния пациентов в ходе лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

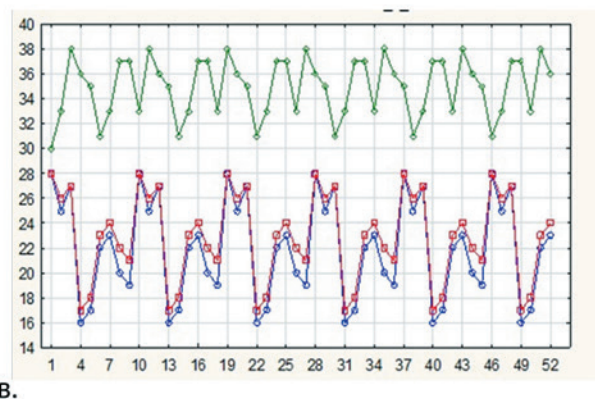
Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.



а.



б.



в.

Рис. 4. Динамика вирусной нагрузки в группах 1 (а), 2 (б) и 3 (в). По оси X указаны пациенты, по оси Y — значения Ct

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
2. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):729–34. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.026.
3. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
4. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):362–373. DOI: 10.7326/M20-6306.
5. Ozonoff A, Schaenman J, Jayavelu ND, et al. Phenotypes of disease severity in a cohort of hospitalized COVID-19 patients: Results from the IMPACC study. *EBioMedicine.* 2022;83: 104208. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104208.
6. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3): e00228–20. DOI: 10.1128/CMR.00228-20.
7. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, et al. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021;105(2):441–455. DOI: 10.1007/s00253-020-11061-5.
8. Jin X, Duan Y, Bao T, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2020;15(Nº10): e0241329. DOI: 10.1371/journal.pone.0241329.
9. KarimiShahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021;43(Nº 2):160–168. DOI: 10.1111/ijlh.13412.
10. Sirotkina OV, Ermakov AI, Gaykovaya LB, et al. Microparticles of blood cells in patients with COVID-19 as a marker of hemostasis activation. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya.* 2020; № 4: 35–40. In Russian [Сироткина О.В., Ермаков А.И., Гайковская Л.Б. и др. Микрочастицы клеток крови у больных COVID-19 как маркер активации системы гемостаза. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020;4: 35–40]. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0943.
11. Sirotkina OV, Ermakov AI, Zhilenkova Yul, et al. Dynamics of microvesicle formation in blood in patients with COVID-19 at different stages of the disease. *Preventive and clinical medicine.* 2021;81(Nº4): 68–74. In Russian [Сироткина О.В., Ермаков А.И., Жиленкова Ю.И. и др. Динамика образования микровезикул клеток крови у больных COVID-19 на разных стадиях заболевания. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2021;4(81):68–74]. DOI: 10.47843/2074-9120_2021_4_68.
12. Sirotkina OV, Ulitina AS, Kulabukhova DG, et al. Correlation of laboratory markers of hemostatic system activation with concentration and size of plasma extracellular microparticles in patients with COVID-19. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2022;29(1):28–36. In Russian [Сироткина О.В., Улитина А.С., Кулабухова Д.Г. и др. Корреляция лабораторных маркеров активации системы гемостаза с концентрацией и размером внеклеточных микрочастиц плазмы крови у пациентов с COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2022;29(1):28–36]. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-1-28-36.
13. Kudryavtsev I, Kalinina O, Bezrukh V, et al. The Significance of Phenotyping and Quantification of Plasma Extracellular Vesicles Levels Using High-Sensitivity Flow Cytometry during COVID-19 Treatment. *Viruses.* 2021; 13:767. DOI: 10.3390/v13050767.
14. Song KH, Kim DM, Lee H, et al. Dynamics of viral load and anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive RT-PCR results after recovery from COVID-19. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):11–14. DOI: 10.3904/kjim.2020.325.
15. Serrano-Cumplido A, Ruiz Garcia A, Segura-Fragoso A, et al. Application of the PCR number of cycle threshold value (Ct) in COVID-19. *Semergen.* 2021;47(5):337–341. In Spanish. DOI: 10.1016/j.semerg.2021.05.003.

Информация об авторах:

Голодяева Мария Владимировна, старший биолог централизованной диагностической лаборатории ГОАУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи», магистрант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по направлению подготовки 06.04.01 Биология;

Лабинцева Елена Владимировна, заведующий централизованной диагностической лабораторией ГОАУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи».

Author information:

Golodyaeva Mariya V., Biologist Murmansk Regional Center for Specialized Types of Medical Care, Almazov National Medical Research Centre;

Labintceva Elena V., Head of the centralized diagnostic laboratory Murmansk Regional Center for Specialized Types of Medical Care.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.9:616.155.34

СОВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГЕМОГРАММЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

Черныш Н. Ю.¹, Кулакевич М. В.², Жиленкова Ю. И.¹

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Николаевская больница», Петергоф, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кулакевич Марина Владимировна,
СПб ГБУЗ «Николаевская больница»,
ул. Константиновская, д. 1, г. Петергоф, Россия,
198510.
E-mail: skaba1@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023
и принята к печати 21.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Алгоритм обследования пациентов стационара включает в себя общий анализ крови и ряд биохимических параметров, которые зачастую не имеют патогномоничного значения и требуют временных и финансовых затрат. Существуют параметры гемограммы, имеющие прогностическую ценность для пациентов с инфекционной патологией.

Цель исследования. Оценить клиническую и диагностическую значимость изменения расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа (реактивность нейтрофилов NEUT-RI, относительное содержание реактивных нейтрофилов RE-NEUT, общее количество незрелых форм гранулоцитов TOTAL IG) у пациентов стационара с инфекционной патологией.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование. Критерии включения в программу обследования: возраст 18–86 лет, срок пребывания в стационаре > 7 дней, отсутствие летальности до конца периода госпитализации. В исследование включен 51 пациент, госпитализированный в период с декабря 2021 года по декабрь 2022 года, больные распределены на две группы. Основная группа: пациенты с возбудителем (аденовирус, парагрипп, бокавирус, риновирус, коронавирус), подтвержденным методом ПЦР REAL TIME, уровнем С-реактивного белка ≥ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\geq 6\%$ ($n = 41$). Контрольная группа: пациенты с подтвержденным отсутствием инфекции, уровнем С-реактивного протеина ≤ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\leq 6\%$ ($n = 12$).

У обеих групп пациентов оценили расширенные параметры воспаления общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Япония) на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре.

В одновременно полученных образцах сыворотки определили уровень С-реактивного белка (СРБ) и ферритина на биохимическом анализаторе ARCHITECT c16000 (Abbot, США) с использованием реагентов Werfen, Biokit (Барселона, Мадрид) и Abbot (США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.21 («Statistical Package for the Social Sciences»).

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составляет 63 года. Сравнительный анализ проведен путем расчета t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. RE-NEUT, TOTAL IG и СРБ (RE-NEUT $9,5 \pm 13,14$; $t = 2,7$ при $p = 0,009$; TOTAL IG $11,13 \pm 13,29$; $t = 2,7$ при $p = 0,009$; СРБ $84,84 \pm 105,97$; $t = 3,13$ при $p = 0,003$) демонстрируют статистически значимую динамику после терапии. Оба параметра являются эффективными диагностическими критериями. Изменения уровня ферритина и NEUT-RI не имели статистически значимых различий.

Расширенные параметры воспаления имели значимые ($p < 0,005$) корреляционные связи с классическими маркерами воспаления в обеих точках измерения (2/7 дни) у пациентов основной группы: RE-NEUT и NEUT-RI 0,65/0,78; RE-NEUT и СРБ 0,72/0,65; TOTAL IG и NEUT-RI 0,59/0,73; TOTAL IG и СРБ 0,7/0,64 соответственно.

Заключение. Расширенные параметры гемограммы дают точные диагностические значения, сопоставимые с маркерами воспаления, и могут быть рекомендованы для применения в оперативной диагностике ввиду низкой стоимости и значительного сокращения времени получения результата.

Ключевые слова: гемограмма, инфекция, палочкоядерный нейтрофил, параметры воспаления, реактивность нейтрофилов, реактивный нейтрофил.

Для цитирования: Черныш Н.Ю., Кулакевич М.В., Жиленкова Ю.И. Современные параметры гемограммы в диагностике инфекционной патологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(4):66-76. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76.

MODERN HEMOGRAM PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIOUS PATHOLOGY

Chernysh N. Yu.¹, Kulakevich M. V.², Zhilenkova Yu. I.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Nikolaev hospital, Peterhof, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kulakevich Marina V.,
Nikolaev hospital,
Konstantinovskaya str., 1, Peterhof, Russia,
198510.
E-mail: skaba1@yandex.ru

Received 30 May 2023; accepted 21 June 2023.

ABSTRACT

Introduction. The algorithm for examining hospital patients includes a complete blood count and a number of biochemical parameters, which often do not have pathognomonic significance and require time and financial costs. There are hemogram parameters that have prognostic value for patients with infectious pathology.

Objective — to evaluate the clinical and diagnostic significance of changes in advanced inflammation parameters of automated hematological analysis (neutrophil reactivity NEUT-RI, relative content of reactive neutrophils RE-NEUT, total number of immature forms of granulocytes TOTAL IG) in hospital patients with infectious pathology.

Materials and methods. A retrospective cohort single-center study was conducted. Criteria for inclusion in the survey program: age 18–86 years, length of stay in the hospital > 7 days, no mortality until the end of the hospitalization period. The study included 51 patients hospitalized between December 2021 and December 2022 and were divided into two groups. Main group: patients with a confirmed pathogen (adenovirus, parainfluenza, bocavirus, rhinovirus, coronavirus) by REAL TIME PCR, C-reactive protein level 5 mg/l, absolute number of band neutrophils $\geq 6\%$ ($n = 41$). Control group: patients with confirmed absence of infection, C-reactive protein level ≤ 5 mg/l, absolute number of stab neutrophils $\leq 6\%$ ($n = 12$).

In both groups of patients, extended parameters of inflammation of the complete blood count were assessed on the hematological analyzer Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Japan) on days 2 and 7 of hospital stay.

At the same time in the blood serum samples, the level of C-reactive protein (CRP) and ferritin were determined on the biochemical analyzer ARCHITECT c16000 (Abbot, USA) using Werfen, Biokit (Barcelona, Madrid) and Abbot (USA) reagents.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the analytical software IBM SPSS Statistics v.21 ("Statistical Package for the Social Sciences").

Results. The mean age of patients included in the study is 63 years.

Comparative analysis was carried out by calculating Student's t-test for dependent samples. RE-NEUT, TOTAL IG and CRP (RE-NEUT 9.5 ± 13.14 ; $t = 2.7$ at $p = 0.009$; TOTAL IG 11.13 ± 13.29 ; $t = 2.7$ at $p = 0.009$; CRP 84.84 ± 105.97 ; $t = 3.13$ at $p = 0.003$) show a statistically significant change after therapy. Both parameters are effective diagnostic criteria. Changes in the level of ferritin and NEUT-RI had no statistically significant differences.

Extended parameters of inflammation had significant ($p < 0.005$) correlations with classical markers of inflammation at both measurement points (2/7 days) in patients of the main group: RE-NEUT and NEUT-RI 0.65/0.78; RE-NEUT and CRP 0.72/0.65; TOTAL IG and NEUT-RI 0.59/0.73; TOTAL IG and CRP 0.7/0.64, respectively.

Conclusions. Advanced hemogram parameters provide accurate diagnostic values comparable to inflammatory markers and may have a priority recommendation for use in operational diagnostics due to low cost and a significant reduction in the time to obtain the result.

Key words: band neutrophil, hemogram, infection, inflammation parameters, neutrophil reactivity, reactive neutrophil.

For citation: Chernysh NYu, Kulakevich MV, Zhilenkova YuI. Modern hemogram parameters in the diagnosis of infectious pathology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):66-76. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-66-76.

Список сокращений: АРМ — автоматизированное рабочее место, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок, ТАТ — turnaround time, время выполнения анализа.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость лабораторного обследования пациентов возникает уже в приемном отделении больницы, когда нужно срочно оценить основные показатели гомеостаза для оказания неотложной терапевтической помощи больному, провести дифференциальную диагностику между инфекционными и неинфекционными заболеваниями или принять решение о назначении антибиотикотерапии, тем самым регулируя прогрессирование инфекции и уменьшая риск летального исхода в случае развития сепсиса. В период пандемии SARS-CoV2 100 % пациентов стационара выполнялся регулярный мониторинг острофазовых белков, участвующих в воспалительных реакциях раз-

личной этиологии, начиная с момента поступления пациента в приемное отделение стационара [1]. К наиболее изученным и широко используемым в клинической практике биомаркерам воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ) и ферритин. СРБ определяли не позднее 24 часов от поступления, далее — не реже 2 раз в неделю при легком и среднетяжелом состоянии пациента; не реже 1 раза в 2 дня при тяжелом течении. Ферритин — по показаниям при легком и среднетяжелом течении инфекции, при тяжелом течении — контролируя при поступлении и в динамике по показаниям [2]. Ферритин не входит в перечень обязательных исследований при лабораторном мониторинге воспалительных реакций, в отличие от С-реактивного белка. Диагностическая и прогностическая ценность их определяется высокой корреляцией плазменных концентраций с тяжестью заболевания и массивностью повреждения [3]. Однако оба эти маркера не обладают достаточной специфичностью в выявлении этиологии инфекционной

патологии. Существует довольно широкая панель лабораторных тестов, оценка значений которых может помочь клиницистам в прогнозировании течения заболевания и установлении конкретной нозологии. К таким тестам относятся плазменные пептидные биомаркеры: прокальцитонин, пре-сепсин, гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, -8, -10 и др. [3]. Затраты на выполнение этих исследований могут быть значительными, доступность реагентов ограничена, а ТАТ увеличен относительно других рутинных исследований [4]. Наряду с этим обеспечение лабораторий современными гематологическими анализаторами 5-DIFF, в основе работы которых лежит метод проточной цитофлюорометрии, дает возможность получить расширенные гематологические параметры воспаления на базе общего анализа крови без дополнительных финансовых, временных и трудовых затрат. Клинический анализ крови должен быть выполнен не позднее 3–12 часов после поступления пациента в приемное отделение, затем ежедневно и/или по показаниям, для получения информации о динамике параметров воспаления. Помимо оценки количественного состава клеточной популяции, современная гемограмма дает возможность анализировать размер, структуру и внутреннюю организацию клеток. Гематологический анализатор преобразует измерения в абсолютные значения и выдает в виде расширенных параметров воспаления, среди которых особый интерес в оценке и диагностике инфекционной патологии представляют реактивность нейтрофилов (NEUT-RI), относительное содержание реактивных нейтрофилов (RE-NEUT), общее количество незрелых форм гранулоцитов (TOTAL IG).

Целью данного исследования является изучение клинической и диагностической значимости изменения расширенных параметров воспаления автоматизированного гематологического анализа у пациентов стационара с инфекционной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены данные лабораторных и клинических профилей пациентов СПб ГБУЗ «Николаевская больница», госпитализированных в период с декабря 2021 года по декабрь 2022 года. Для набора группы обработки были задействованы программы 1С: Ариадна, модуль «Лабораторные информационные системы» и программа АРМ «Врач стационара».

Согласно критериям включения:

- возраст старше 18 лет;
- срок пребывания в стационаре > 7 дней;
- отсутствие летальности до конца периода госпитализации;
- наличие необходимых лабораторных данных у пациента на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре,

в программу обследования было отобрано 53 пациента стационара, которых разделили на две группы. Средний возраст больных, включенных в исследование, 65 ± 19 лет. Контрольную группу из 12 человек составили пациенты с подтвержденным (методом ПЦР REAL-TIME) отсутствием инфекции, уровнем С-реактивного протеина ≤ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\leq 6\%$ на момент поступления в стационар. В основную группу вошли пациенты ($n = 41$) с подтвержденным возбудителем (аденовирус, парагрипп, бокавирус, риновирус, коронавирус) методом ПЦР REAL-TIME, уровнем С-реактивного протеина ≥ 5 мг/л, абсолютным количеством палочкоядерных нейтрофилов $\geq 6\%$.

Для лабораторного обследования в период госпитализации у пациентов обеих групп был осуществлен забор венозной крови с использованием одноразовых систем для венопункции на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре согласно назначениям лечащего врача. Использовали сыворотку и цельную кровь, взятую из локтевой вены в вакуумные пробирки:

- пробирка с активатором свертывания для биохимических и иммунологических определений ($\sim 7,5$ мл);
- КЗ-ЭДТА для определения гематологических параметров ($\sim 2,6$ мл).

Концентрации в крови отдельных гематологических и биохимических параметров были определены в течение 2 часов после сбора. У обеих групп пациентов оценили расширенные параметры воспаления общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN-9000 (Sysmex Co., Япония) на 2-й и 7-й дни пребывания в стационаре. В технологии измерения используется проточная цитофлюориметрия, что позволяет выделять дополнительные популяции клеток на основе их морфологии и функциональных особенностей. Исследуемые параметры включают в себя: реактивную интенсивность нейтрофилов NEUT-RI, относительное содержание реактивных нейтрофилов RE-NEUT (автоматизированный метод подсчета), общее количество незрелых форм гранулоцитов TOTAL IG. Измерение образца цельной крови на гематологическом анализаторе серии XN осуществляется через систему дозирования, после чего он разбавляется и маркируется флуоресцентным маркером, кото-

рый связывается конкретно с нуклеиновыми кислотами. Затем образец транспортируется в проточную ячейку и освещается твердотельным лазерным лучом, который проникает в клетки с длиной волны 663 нм. Появление клетки или молекулы на пути лазерного луча приводит к трем различным сигналам: боковой флюоресцентный свет (SFL), прямой рассеянный свет (FSC) и боковой рассеянный свет (SSC). FSC предоставляет информацию об объеме клетки, SSC — о внутренней структуре клетки (ядра и гранул), в то время как интенсивность SFL указывает на количество нуклеиновых кислот и клеточных органелл, присутствующих в анализируемом клеточном элементе. Показатель NEUT-RI измеряется по оси SFL и показывает меру интенсивности флюоресцентного сигнала нейтрофилов (измеряется в единицах флюоресценции (FI)). Параметр RE-NEUT является сложным интегральным показателем, рассчитываемым на основе формы субпопуляции нейтрофилов и оценивающим относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов автоматизированным методом. TOTAL IG является суммой показателя RE-NEUT и показателя

IG (незрелых гранулоцитов, в число которых входят промиелоциты, миелоциты и метамиелоциты).

В одновременно полученных образцах сыворотки определили уровень С-реактивного протеина (СРБ) и ферритина на биохимическом анализаторе ARCHITECT c16000 (Abbot, США) с использованием реагентов Werfen, Biokit (Барселона, Мадрид) и Abbot (США).

Статистическая обработка данных производилась с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics version 21 ("Statistical Package for the Social Sciences"). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали тест Колмогорова–Смирнова. Возраст пациентов описан средним значением и стандартным отклонением, остальные количественные показатели представляли средним (mean) и максимальным и минимальным значениями (max, min). Для определения наличия и силы линейной зависимости между исследуемыми показателями применялся расчет линейных коэффициентов корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали результаты при $p \leq 0,05$ и ниже.

Таблица 1. Содержание исследуемых параметров гемограммы и сывороточного ферритина в контрольной группе пациентов, включенных в исследование

Параметры	2-й день	7-й день	Уровень значимости p	Значение t-критерия Стьюдента
	Контрольная группа (n = 12)	Контрольная группа (n = 12)		
NEUT-RI	51,5 (46,9; 58,5)	53,9 (48,8; 60,3)	0,17	-1,45
RE-NEUT	1,5 (0; 6,9)	1,4 (0; 5,7)	0,89	0,13
TOTAL IG	1,9 (0,1; 7,2)	2,0 (0,1; 6,3)	0,97	-0,03
Ферритин	176,4 (52; 430)	170,4 (11; 395)	0,64	0,48

Таблица 2. Содержание исследуемых параметров гемограммы и сывороточного ферритина в основной группе пациентов, включенных в исследование

Параметры	2-й день	7-й день	Уровень значимости p	Значение t-критерия Стьюдента
	Основная группа (n = 41)	Основная группа (n = 41)		
NEUT-RI	58,7 (45,4; 71,4)	56,2 (43,8; 60,3)	0,21	1,26
RE-NEUT	18,2 (0; 39,7)	9,5 (0; 48,9)	0,009	2,7
TOTAL IG	19,8 (0,7; 41)	11,1 (0,1; 49,3)	0,009	2,7
Ферритин	678,4 (25; 2887,4)	833,8 (15; 11400)	0,51	-0,65

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате оценки выбранных для сравнения гематологических параметров крови было выяснено, что в группе пациентов с наличием лабораторно подтвержденной инфекции количество палочкоядерных нейтрофилов и незрелых гранулоцитов больше. Параметр NEUT-RI значимых различий в данной выборке пациентов не продемонстрировал. Подтвердилась ожидаемая разница в биохимических параметрах: СРБ значительно выше в основной группе пациентов (разница медианы по этому показателю в 17 раз), чем в контрольной. Ферритин показал различия в исследуемых группах только при уровне значимости $p = 0,5$.

Сравнительный анализ проведен путем расчета t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (табл. 1, 2).

Изменение показателей гемограммы в контексте наличия/отсутствия подтвержденной инфекции

По результатам лабораторного обследования пациентов было установлено, что среднее значение параметра RE-NEUT в первой точке измерения было выше в основной группе в 11,7 раза по сравнению с контрольной (mean 18,2 и 1,5 соответственно). RE-NEUT в контрольной и основной группах значительно отличаются на 2-й день исследования при $p = 0,009$ ($t = 2,7$). Дисперсия средней величины больше в контрольной группе ($S.D. = 20,4$), что говорит о большем разбросе пациентов в этой группе и связано с различной степенью выраженности воспалительного процесса и тяжестью состояния пациентов (рис. 1).

Параметры NEUT-RI не показали значимых изменений ($t = 1,26$ при $p = 0,2$): значение в первой точке измерения было выше в основной группе

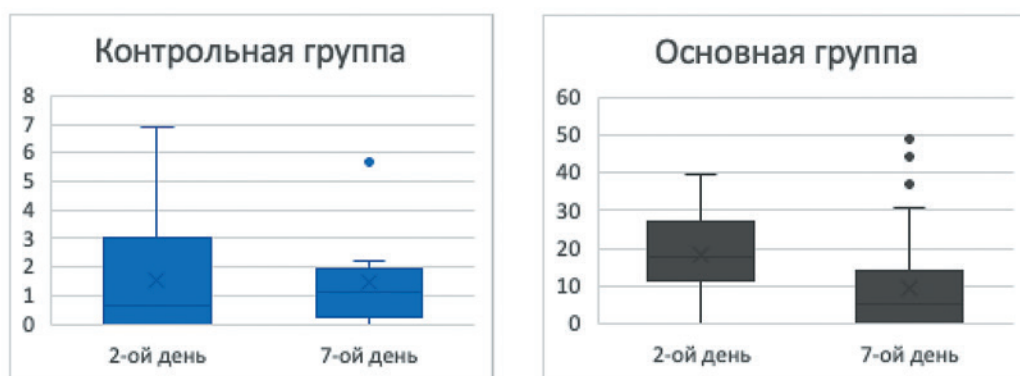


Рис. 1. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления RE-NEUT в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

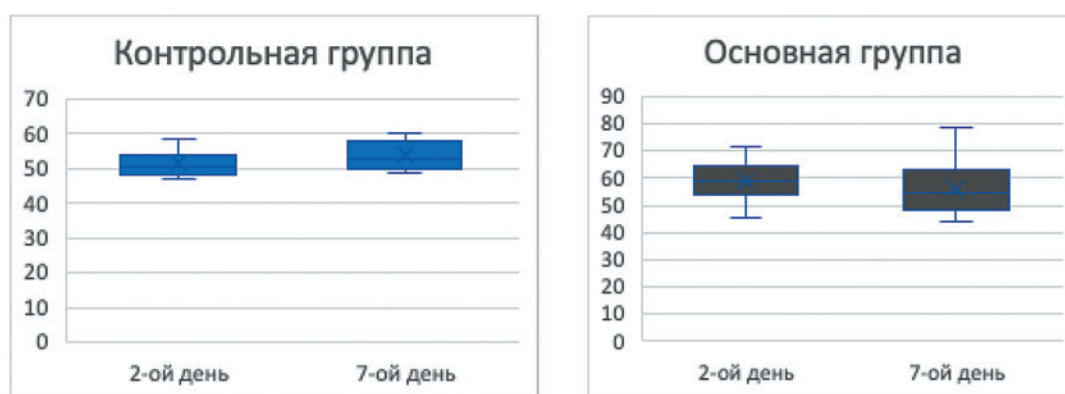


Рис. 2. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления NEUT-RI в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

в 1,1 раза по сравнению с контрольной (mean 58,7 и 51,5 соответственно), а к 7-му дню — в 1,04 раза (mean 56,2 и 53,9 соответственно) (рис. 2).

В то же время достоверные значимые различия в двух точках измерения показал параметр TOTAL IG: в основной группе пациентов разница между двумя точками измерения была 1,8 раза (значения mean 19,8 и 11,1 соответственно), а в контрольной группе измеряемые величины значимо не отличались друг от друга (mean 1,9 и 2,0 соответственно), t-критерий Стьюдента равен 2,7 при $p = 0,009$ (рис. 3).

С-реактивный белок показал статистически значимые отличия в обеих группах в двух точках фиксации результата. Так, во второй день измерения: в основной группе $t = 3,1$ при $p = 0,003$; дисперсия средней величины (mean 178,1) S.D. = 190,8. В кон-

трольной группе $t = 2,3$ при $p = 0,04$; дисперсия средней величины (mean 10,3) S.D. = 8,8 (рис. 4).

Значимых различий между изменениями ферритина в выбранных группах не обнаружено (рис. 5).

Для проверки статистической взаимосвязи гематологических и биохимических маркеров воспаления был проведен корреляционный анализ; для этого использовался расчет линейного коэффициента корреляции Пирсона (r). Расширенные параметры воспаления имели значимые ($p < 0,005$) корреляционные связи с классическими маркерами воспаления в обеих точках измерения (2/7 дни) у пациентов основной группы: RE-NEUT и NEUT-RI 0,65/0,78; RE-NEUT и СРБ 0,72/0,65; TOTAL IG и NEUT-RI 0,59/0,73; TOTAL IG и СРБ 0,7/0,64 соответственно при высоком уровне значимости (рис. 6).

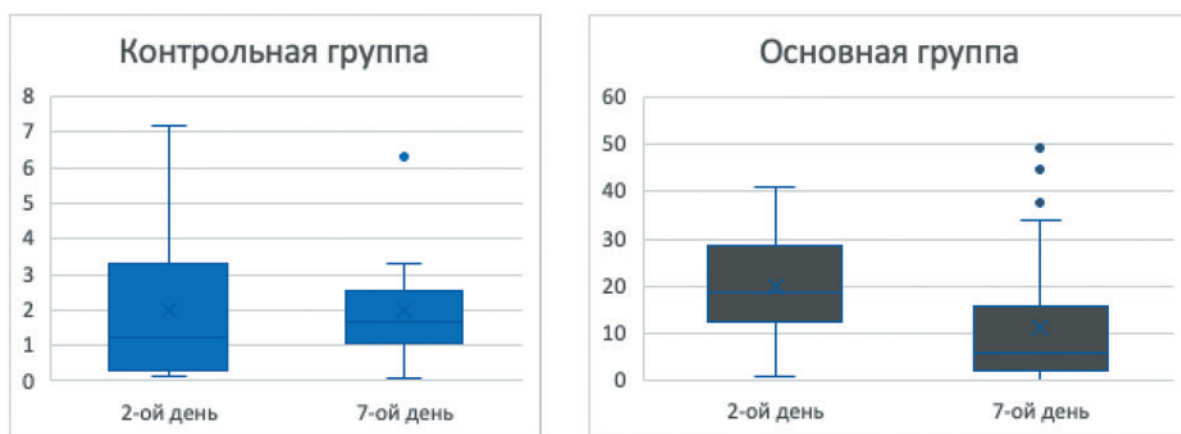


Рис. 3. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по расширенному параметру воспаления TOTAL IG в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

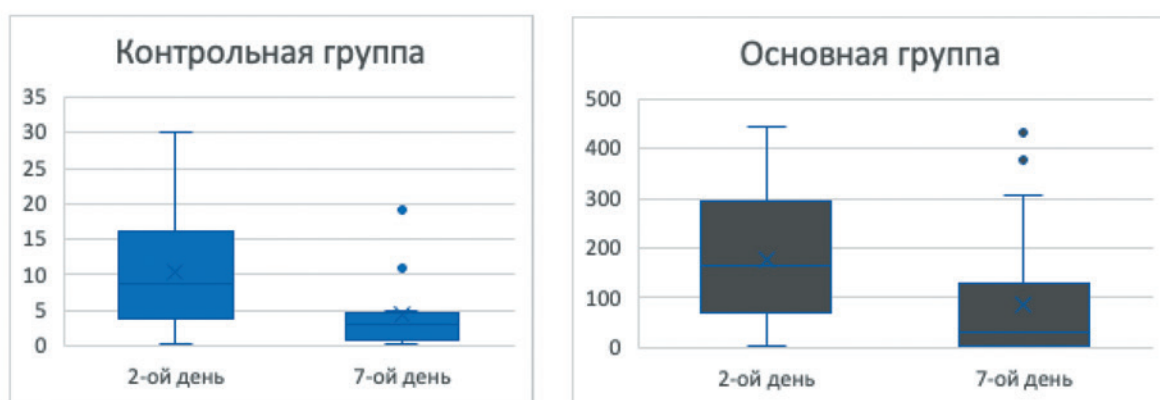


Рис. 4. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по рутинному маркеру воспаления СРБ в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками воспаления и представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе. В последнее время понимание роли нейтрофильных гранулоцитов в воспалении изменилось [5]. Появление в крови противовоспалительных цитокинов и медиаторов даже в очень невысоких концентрациях способно вызывать примирование (от priming — подготовка) и дальнейшую активацию циркулирующих нейтрофилов [6]. Активированные нейтрофилы в свою очередь сами являются эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления.

Благодаря методу проточной цитофлуориметрии в режиме реального времени *in vitro* имеется

возможность оценить активированные нейтрофилы, внутреннюю структуру клетки и цитоплазмы по изменению интенсивности флюоресцентного свечения относительно других клеток крови. NEUT-RI отражает метаболическую активность популяции нейтрофилов путем измерения интенсивности флюоресценции (FI) [7]. RE-NEUT определяет количественную меру циркуляции палочкоядерных нейтрофилов в кровеносном русле [8]. Поскольку активация нейтрофилов является показателем раннего врожденного иммунного ответа, данные параметры могут быть использованы клиницистами при трактовке результатов лабораторного обследования и в момент принятия решения о дальнейшей тактике, верификации этиологии заболевания и вектора терапии конкретного пациента. Параметр TOTAL IG является расчетным

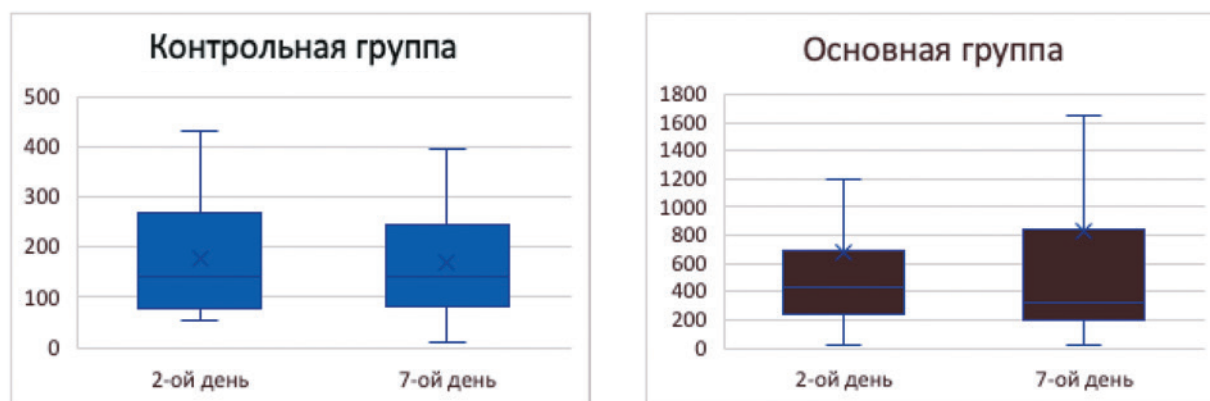


Рис. 5. BOX PLOT для результатов сравнительного анализа по рутинному маркеру воспаления ферритин в основной и контрольной группах в период лабораторного мониторинга в стационаре на 2-й и 7-й дни госпитализации

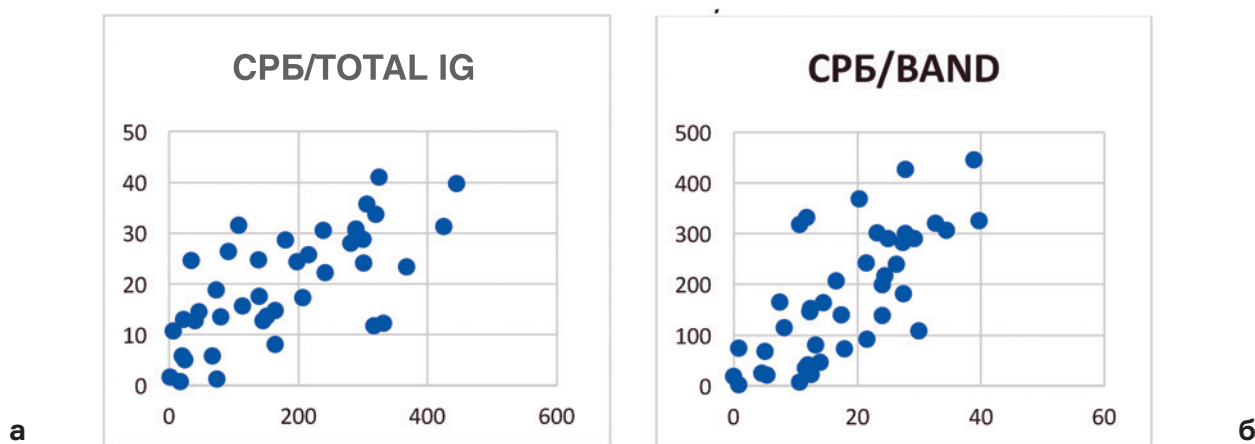


Рис. 6. Scatter plot взаимосвязи расширенных параметров гематологического анализа RE-NEUT (а) и TOTAL IG (б) с классическими маркерами воспалительного ответа

и несет в себе информацию о содержании в кровеносном русле всех незрелых гранулоцитов, включая палочкоядерные нейтрофилы, метамиелоциты и миелоциты [8]. До недавнего времени подсчет подобных клеточных элементов был возможен исключительно в мануальном режиме благодаря световой микроскопии и врачам клинической лабораторной диагностики, что сопряжено с высокими временными, финансовыми и трудовыми затратами, а результат исследования зависит от опыта, квалификации специалиста и имеет большой коэффициент вариации.

После активации нейтрофилов происходит ряд морфологических изменений, включая появление токсической грануляции, вакуолизации и телец Деле, левого сдвига и увеличение количества нуклеиновых кислот [9]. Современные гематологические анализаторы детектируют эти изменения в морфологии клеток и выдают результат в виде абсолютных и относительных чисел. Опираясь на результаты статистической обработки данных, видим, что корреляция TOTAL IG и RE-NEUT имеет силу связи $r = 0,97$ на высоком уровне значимости ($p \leq 0,005$), то есть при высоких значениях RE-NEUT мы будем ожидать высоких значений TOTAL IG, и эта взаимосвязь будет актуальна в 99,5 % случаев. Присутствие популяции палочкоядерных нейтрофилов в составе параметра TOTAL IG объясняет большой процент дисперсии.

Повышенная активация клеток нейтрофильного ряда в ходе развития инфекционной патологии несет за собой более высокие средние значения как гематологических маркеров воспаления, так и биохимических в исследуемой группе по отношению к контрольной. Эти параметры вместе с клиническими данными могут стать полезным вспомогательным инструментом при диагностике развития воспалительной реакции. Имеющиеся знания и литературные данные показывают, что изменения в этих параметрах также наблюдаются при состояниях различной этиологии развития. Так, в ретроспективном когортном исследовании в двух итальянских больницах [4] у тяжелых пациентов с сепсисом NEUT-RI был выше, чем у тех, кто был госпитализирован по другим причинам. Результаты этого исследования показали, что воспалительные маркеры, включая WBC, СРБ и NEUT-RI, независимо связаны с сепсисом у тяжелобольных пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. В проспективном «гнездовом» исследовании методом «случай-контроль» [10] были обследованы пациенты с политравмой. Полученные данные демонстрируют, что ранние изменения значений NEUT-RI ассоциируются с риском развития нозокомиальной

инфекции, а выраженность повышения медиаторов воспаления и функциональная активность нейтрофилов в крови могут определять степень тяжести больных в критических состояниях.

По результатам сравнительного анализа в нашем исследовании больший интерес представляют параметры RE-NEUT и TOTAL IG, которые показали значимые различия в двух группах на высоком уровне значимости, в отличие от NEUT-RI. Однако исследование имеет ряд ограничений, что оставляет открытое поле для дальнейших дискуссий и аналитики. Во-первых, автоматизированный подсчет палочкоядерных нейтрофилов доступен только в определенном программном обеспечении на анализаторах Sysmex XN, что ограничивает общедоступность данного параметра, несмотря на его воспроизводимость и репрезентативность. Также в нашей работе не рассматривалась корреляция значений RE-NEUT, TOTAL IG, NEUT-RI с другими биомаркерами воспаления, актуальными при обследовании пациентов стационаров (например, прокальцитонин и IL-6). Ввиду ретроспективного дизайна исследования мы были ограничены по количеству контрольных точек, в связи с чем полные данные у пациентов были только на 2-й и 7-й дни госпитализации и не был учтен исход заболевания в каждом конкретном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности гематологического анализа выходят за рамки привычных представлений и дают возможность получить быстрые результаты для диагностики инфекционной патологии с высоким уровнем клинической значимости. Расширенные параметры геманализа имеют корреляционные связи с привычными маркерами воспаления, доказавшими свою эффективность в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Qu R, Hu L, Ling Y, et al. C-Reactive Protein Concentration as a Risk Predictor of Mortality in Intensive Care Unit: A Multicenter, Prospective, Observational Study. BMC Anesthesiol. 2020;20:292. DOI:10.1186/s12871-020-01207-3.
2. Temporary guidelines. Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19).

Version 17(12/14/2022) Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17(14.12.2022).

3. Kondratieva TV, Zaitsev AA. Biomarkers of inflammation in respiratory diseases: clinical practice and prospects // Consilium Medicum. 2020. № 3. In Russian [Кондратьева Т.В., Зайцев А.А. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы // Consilium Medicum. 2020. № 3]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-vospaleniya-pri-zabolevaniyah-organov-dyhaniya-klinicheskaya-praktika-i-perspektivy>.

4. Mantovani EMA, Formenti P, Pastori, et al. The Potential Role of Neutrophil-Reactive Intensity (NEUT-RI) in the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics* (Basel). 2023 May 18;13(10):1781. DOI: 10.3390/diagnostics13101781. PMID: 37238265; PMCID: PMC10217715.

5. Gvozdev II, Belenyuk VD. Dependence of the metabolism of neutrophilic granulocytes on the severity of widespread purulent peritonitis // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. No. 5–1. In Russian [Гвоздев И.И., Беленюк В.Д. Зависимость метаболизма нейтрофильных гранулоцитов от степени тяжести распространенного гнойного перитонита // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. № 5–1]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-metabolizma-neytrofilnyh-granulotsitov-ot-stepeni-tyazhesti-rasprostranennogo-gnoynogo-peritonita>.

6. Galkin AA, Demidova VS. Neutrophils and systemic inflammatory response syndrome // *Wounds and wound infections. Journal named after Professor B. M. Kostyuchenko*. 2015. № 2. In Russian [Галкин А.А., Демидова В.С. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченко*. 2015. № 2]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neytrofily-i-sindrom-sistemnogo-vospalitelnogo-otveta>.

7. Domerecka W, Kowalska-Kępczyńska A, Homa-Mlak I, et al. The Usefulness of Extended Inflammation Parameters and Systemic Inflammatory Response Markers in the Diagnostics of Autoimmune Hepatitis. *Cells*. 2022 Aug 17;11(16):2554. DOI: 10.3390/cells11162554. PMID: 36010631; PMCID: PMC9406892.

8. Заявка на изобретение Кулакевич М.В., Москаленко А.А., Овсянник А.В. № 2023116866 (https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2023116866&TypeFile=html).

9. Zhang W, Zhang Z, Pan S, et al. The clinical value of hematological neutrophil and monocyte parameters in the diagnosis and identification of sepsis. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(22):1680. DOI: 10.21037/atm-21-5639. PMID: 34988189; PMCID: PMC8667147.

10. Ustyantseva IM, Kulagina EA, Aliev AR. Correlation of extended inflammation parameters of hematological analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, re-lymp, as-lymp) with the risk of infection in polytrauma // *Polytrauma*. 2019. № 3. In Russian [Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р. и др. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, re-lymp, as-lymp) с риском развития инфекции при политравме // *Политравма*. 2019. № 3]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-rasshirenyh-parametrov-vospaleniya-gematologicheskogo-analiza-neut-ri-neut-gi-re-lymp-as-lymp-s-riskom-razvitiya-infektsii-pri>.

Информация об авторах:

Черныш Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики, заведующий учебной частью кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа;

Кулакевич Марина Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики Межрайонной централизованной клинко-диагностической лаборатории; врач клинической лабораторной диагностики СПб ГБУЗ «Николаевская больница»;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Chernysh Natalya Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Head of the Academic Department of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Chief Freelance Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics of the North-West federal district;

Kulakevich Marina V., Doctor of Interdistrict Centralized Clinical Diagnostic Laboratory; Nikolaev hospital;

Zhilenkova Yuliya I., PhD, Associate Professor of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 004.8:61

ПРИМЕНЕНИЕ BIG DATA В ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Овчинникова М. А.¹, Жиленкова Ю. И.^{1,2}, Черныш Н. Ю.^{1,3}

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Овчинникова Марина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: m.a.ovchinnikova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 31.05.2023.

РЕЗЮМЕ

Термин «большие данные» (Big Data) относится к массивам данных, объем которых превышает возможности традиционных баз данных в хранении, управлении и анализе информации. Возникновению алгоритмов больших данных способствовало внедрение мощных серверов, которые стали обладать достаточными ресурсами для обработки информации и компьютерных вычислений с целью применения больших данных для статистической обработки, анализа, прогнозирования и принятия решений. В лабораторной практике при наличии большого количества цифровой информации практическое использование Big Data в настоящее время не имеет большого распространения. Цель данной работы — провести ретроспективный обзор литературных источников по применению Big Data в сфере лабораторной медицины в период 2018–2023 гг. и проанализировать имеющиеся практические разработки, преимущества и достижения, связанные с аналитикой больших данных в сфере лабораторной медицины; проблемы, возможности и перспективы применения.

Ключевые слова: анализ больших данных, информационные системы, лабораторная медицина.

Для цитирования: Овчинникова М.А., Жиленкова Ю.И., Черныш Н.Ю. Применение Big Data в лабораторной медицине. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):77-87. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-77-87.

APPLICATION OF BIG DATA IN LABORATORY MEDICINE

Ovchinnikova M. A.¹, Zhilenkova Yu. I.^{1, 2}, Chernysh N. Yu.^{1, 3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ovchinnikova Marina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: m.a.ovchinnikova@inbox.ru

Received 10 May 2023; accepted 31 May
2023.

ABSTRACT

The term “big data” (Big Data) refers to data sets, covering the excessive difference in differences between databases in the storage, management and analysis of information. The emergence of big data application algorithms has become the consumption of resources that use resource resources for information processing and computer calculations for the purpose of big data for statistical processing, analysis, forecasting and decision making. In laboratory practice, with a large amount of practical digital information, the use of big data is not currently widespread. The purpose of this work is to conduct a retrospective review of the literature on the use of big data in the field of laboratory medicine in the period 2018–2023. and evaluating the results of practical developments, benefits and achievements associated with big data analytics in the field of laboratory.

Key words: big data analysis, information systems, laboratory medicine.

For citation: Ovchinnikova MA, Zhilenkova YuI, Chernysh NYu. Application of Big Data in laboratory medicine. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):77-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-77-87.

Список сокращений: АБД — аналитика больших данных, БД — базы данных, ИИ — искусственный интеллект, ЛИС — лабораторная информационная система, МИС — медицинская информационная система, МО — машинное обучение, СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, СППКР — система поддержки принятия клинических решений, ЭМК — электронная медицинская карта, ФМ — фибрин-мономер.

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторная медицина является медицинской дисциплиной с наивысшей степенью цифровизации. Все более распространенными становятся автоматизация, электронная передача результатов и электронная отчетность [1]. Медицинские лаборатории формируют цифровые базы данных результатов лабораторных исследований. Таким образом лабораторная медицина вносит большой вклад в концепцию цифровизации медицины. Однако разработки в области науки о больших данных, машинного обучения (МО), искусственного интеллекта (ИИ) все еще не достигли глобального распространения в сфере лабораторной медицины в настоящее время. Для расширения возможностей лабораторной медицины необходимо развивать и обеспечивать три ключевых направления: алгоритмы машинного обучения, необходимую вычислительную мощность для запуска указанных алгоритмов и большие объемы данных [2]. Определяющим вектором являются высококачественные надежные данные, на основании которых алгоритмы смогут сделать надежные выводы.

Понятие Big Data впервые было озвучено в 2008 году в выпуске журнала Nature, в статье главного редактора Клиффорда Линча [3]. В этом номере издания центральной темой был взрывной рост мировых объемов данных и их значимость в науке. Отмечается, что корректность сбора информации, ее доступность, алгоритмы машинной обработки и методы анализа, наряду с практическим применением возможностей науки о данных (data science) и технологий искусственного интеллекта (ИИ), представляются ведущими вызовами современности. Требуется модернизация всех подходов к использованию, аналитике и хранению этих данных в связи с объемами генерируемых и потенциально применимых данных в здравоохранении [4]. В настоящее время количество медицинских данных лавинообразно увеличилось в связи с переходом здравоохранения в цифровой формат — большая часть мировых медицинских учреждений использует различные цифровые сервисы, в первую оче-

редь — медицинские информационные системы (МИС) и хранимые в них электронные медицинские карты (ЭМК). ЭМК содержат в себе большой объем данных о пациенте: демографических, лабораторных, инструментальных, диагнозов и проводимой терапии. Персональные данные пациента накапливаются, следующим этапом осуществляется обезличивание и использование их для улучшения качества оказываемой помощи путем применения современных вычислительных инструментов. Стоит также отметить, что наиболее информативными и точными поставщиками медицинских данных являются результаты лабораторных тестов [5].

Задействование методов аналитики больших данных (Big Data), алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта актуально в современной лабораторной диагностике также и в экономическом аспекте: проводится поиск решений, которые позволили бы эффективнее использовать ресурсы клиничко-диагностических лабораторий с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести ретроспективный обзор отечественных и зарубежных литературных источников по применению Big Data в сфере лабораторной медицины в период 2018–2023 гг. Проанализировать имеющиеся практические разработки, преимущества и достижения, связанные с аналитикой больших данных в сфере лабораторной медицины; проблемы, возможности и перспективы применения big data для задач в рамках расширенной аналитики, включая искусственный интеллект, в рутинной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск актуальной литературы осуществлялся в базах данных PubMed/Medline и научной электронной библиотеке E-library в период с 2018 по 2023 годы посредством формирования запросов по группам ключевых сочетаний в комбинации с логическими операторами: «big data in healthcare», «big data AND laboratory medicine», «AND machine learning», «AND clinical chemistry», «большие данные в здравоохранении» соответственно. По указанным запросам найдено суммарно 563 обзорных статьи. После изучения их аннотаций было отобрано 30 публикаций, соответствующих заданным целям обзора. Далее выполнялся качественный анализ текста каждой статьи и включение в обзор. Также было исключено 9 полнотекстовых статей

в связи с дублированием темы. В обзор была включена 21 полнотекстовая статья.

Общие понятия аналитики больших данных.

Наука о больших данных работает с информацией, трудно анализируемой традиционным программным обеспечением. Аналитика больших данных (АБД) включает в себя интеграцию разнообразных данных, контроль их качества и анализ, моделирование и интерпретацию, валидацию. Традиционно выделяют четыре основных типа аналитики: описательную, диагностическую, прогнозную и предписывающую [7].

1. Описательная аналитика. Включает в себя изучение прошлых данных, чтобы понять, что произошло. Обобщает исторические данные и дает представление о шаблонах, тенденциях и ключевых показателях.

2. Диагностическая аналитика. Выходит за рамки описательной аналитики, стремясь понять, почему что-то произошло. Это включает в себя углубление в данные, чтобы определить основные причины конкретного результата.

3. Предиктивная аналитика. Включает использование исторических данных и статистических методов для прогнозирования будущих событий или результатов. Использует закономерности и взаимосвязи, обнаруженные в данных, для оценки того, что может произойти в будущем.

4. Предписывающая аналитика. Расширяет возможности анализа данных, рекомендуя конкретные действия для оптимизации результатов на основе прогнозных моделей. Использует передовые алгоритмы, методы оптимизации и моделирование для получения практических идей.

Аналитика больших данных в медицине дает возможность анализировать большие массивы данных от пациентов, обнаруживать корреляции между массивами данных, вести разработку прогностических моделей с применением методов искусственного интеллекта. Посредством АБД в сфере медицины происходит объединение компетенции научных областей биоинформатики, медицинской визуализации, сенсорной информатики, медицинской информатики и информатизации системы здравоохранения.

АБД характеризуется рядом свойств, представленных в литературе в виде 3Vs [8]:

- Volume — объем — количество данных, генерируемое ежесекундно;
- Variety — разнообразие — различные типы генерируемых, накапливаемых и используемых данных;
- Velocity — скорость производства данных, увеличивающаяся с течением времени.

Позже были добавлены 3V свойства:

- Veracity — правдивость, неопределенность данных;
- Value — ценность — технологии аналитики больших данных превращают их в полезную информацию;
- Variability — вариабельность — различия данных по одной и той же теме, являющиеся большой сложностью для обработки, связанные форматом, методикой получения (единицы измерения, расчета).

С течением времени добавились еще 2V:

- Visualization — графическая и схематическая визуализация данных;
- Virality — жизнеспособность данных — наличие смысла и возможности анализа.

Относительно недавно было введено дополнительное свойство аналитики больших данных [9]:

- Complexity — сложность анализа данных — она тем выше, чем больше размер массива данных, их разнородность и неопределенность.

Медицинские данные зачастую представляются в разнообразных форматах. Также данные могут быть непрерывными или дискретными, неструктурированными, полуструктурированными или структурированными [10].

Актуальным вектором развития аналитики больших данных в медицинской сфере является производство и анализ омиксных данных — больших массивов данных, производимых на всех уровнях организации биологических процессов [11]. Термин исходит от английского Omics и представляет перечень биологических дисциплин, которым присущ общий подход к приемам изучения биологических процессов на разных уровнях организации (геномика, протеомика, транскриптомика, метаболомика). Омиксные данные представляют собой совокупность всех аналитов определенного уровня. В основе омиксных технологий лежит использование высокотехнологичных методов анализа, что приводит к накоплению больших массивов данных, которые анализируют специалисты data scientists. Это способствовало возникновению новой дисциплины — биоинформатики — на границе биологии, информатики и статистики. Применение алгоритмов машинного обучения с целью решения биологических задач стало следующим шагом и продолжает стремительно развиваться по сей день.

Возможные области применения ИИ в лабораторной медицине. Технологии ИИ могут быть внедрены в рутинную практику производственной деятельности лабораторий с целью оптимизации кодирования услуг и счетов, оценки степени загрузки

женности оборудования и персонала с предсказанием вероятных потребностей и штатного расписания, мониторинга обеспеченности реагентами и расходными материалами, автоматического считывания направлений и выдачи ответов, распознавания записей голосовых заключений.

Успешное развитие персонализированной медицины подразумевает применение технологий ИИ в научно-исследовательском направлении для анализа непрерывно увеличивающегося объема данных, производимых путем секвенирования, масс-спектрометрии и иных методов геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. Продукт Watson for Genomics (WFG), разработка компании IBM, способен менее чем за 3 минуты проанализировать ряд мутаций пациента, выявленных ранее секвенированием экзонов. WFG предоставляет отчет с информацией об одобренных методах лечения, препаратах, доступных клинических испытаниях. В ходе тестирования продукта у 323 из 1 018 (31,7 %) пациентов он выявил дополнительные геномные события, имеющие потенциальное значение, со ссылками на существующие таргетные противоопухолевые препараты, протоколы и актуальные клинические исследования.

Во время пандемии COVID-19 компания WellAI разработала интеллектуальное диагностическое решение WellAI.COVID-19 для исследователей на базе нейронных сетей в виде инструмента поиска публикаций по теме COVID-19 с одновременным анализом. При формировании запроса COVID-19 и интересующего понятия отображается список концепций, ранжированных по вероятности, что дает возможность фокусироваться на исследовании взаимосвязи между запрашиваемыми понятиями [12].

Большие данные, генерируемые лабораторными тестами, методы машинного обучения и ИИ могут предсказывать новые тесты, помогая тем самым поиску новых диагнозов. Это позволяет обнаруживать скрытую информацию и предлагать дополнительные тесты, уменьшая количество ложноотрицательных результатов и помогая в раннем обнаружении ранее неизвестных заболеваний.

В своем исследовании Ма С. и соавторы представляют аспекты использования больших данных с упором на лабораторную медицину [13]. В нем было подчеркнуто отсутствие стандартизации в клинических лабораториях и трудности с использованием данных в режиме реального времени, в основном из-за неструктурированных и ненадежных данных. Тем не менее, подчеркивается потенциал использования лабораторных данных вместе с такими аспектами, как установление ре-

ферентного диапазона, контроль качества, анализ факторов, влияющих на результаты значений анализов, создание диагностических и прогностических моделей, эпидемиологическое исследование, управление лабораторией и интеллектуальный анализ данных.

Клинические лаборатории отображают большинство результатов тестов в виде индивидуальных числовых значений. Однако результаты этих тестов, рассматриваемые изолированно, обычно имеют ограниченное значение для постановки диагноза. Чрезмерное использование лабораторий является обычным явлением. Необоснованное тестирование расходует ресурсы лабораторий и может нанести вред пациентам, способствуя развитию ятрогенной анемии. Ряд исследователей высказывают мысль о том, что путем применения алгоритмов ИИ в лабораторной медицине будет возможно свести к минимуму использование лабораторий при получении необходимой информации.

Так, Rachael C. применил методы машинного обучения для анализа базы данных госпитализированных пациентов Медицинского центра Стенфордского университета в период 2008–2014 гг. Модель включала основные клинические данные ЭМК, в том числе результаты 13 лабораторных тестов. Было установлено, что большая часть результатов повторных лабораторных тестов (проведенных в течение 14 дней после предыдущего назначения) значимо не отличались ($\pm 10\%$ или $\pm 0,1$ SD) от полученных ранее результатов, что дало возможность выделить ряд тестов, частоту выполнения которых можно сократить [14]. Приведенный подход актуален в тех ситуациях, когда проведение некоторых лабораторных тестов может быть ограничено финансовой составляющей, обеспеченностью реагентной и технической базой.

В своем исследовании ферритина Luo и коллеги обнаружили, что лабораторные тесты часто содержат избыточную информацию [15].

Так же Gunčar G. и соавторы выявили, что модели машинного обучения могут предсказывать гематологические заболевания, используя только клинический анализ крови. Был сформулирован вывод, что лабораторные тесты содержат больше информации, чем обычно считают медицинские работники [15].

На базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России В. С. Власов и коллеги посредством применения методов машинного обучения на данных скрининговых клоттинговых тестов (тромбиновое время), концентрации D-димера и срока гестации разработали прогностическую модель превышения верхней границы референтно-

го интервала для концентрации фибрин-мономера (ФМ) у беременных. При этом, несмотря на весьма ограниченную клиническую ценность применения тестов изолированного измерения ТВ и концентрации D-димера в период беременности, в составе модели выявили новые данные, а также обозначили целесообразность включения их в перечень лабораторных тестов, проводимых при беременности. При имеющейся малой доступности рутинного измерения концентрации ФМ иммунологическим методом, а также их патофизиологической значимости, разработанная модель может быть значима в контексте клинического заключения об активации системы свертывания крови в текущий момент времени и возникновения настороженности в отношении развития осложнений. Использование модели и представленного алгоритма может быть существенно упрощено при их интеграции в ЛИС. Следует отметить, что результаты разработки данной модели открывают перспективы создания подобных моделей и в иных областях лабораторной диагностики, что может способствовать реализации автоматизированного и персонализированного подхода к назначению исследований [6].

Пандемия SARS-CoV-2 и глобальная сложность ее разрешения создали стимул медицинскому сообществу для поиска инновационных подходов к разработке идентификационных тестов. Yang и соавторы оценили 3 356 подходящих пациентов [16]. Была разработана модель машинного обучения, включающая демографические характеристики пациентов (возраст, пол, раса) с 27 рутинными лабораторными тестами для прогнозирования инфекции SARS-CoV-2. Эта модель, использующая результаты рутинных лабораторных анализов, предлагает возможности для раннего и быстрого выявления пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с высоким риском, до того, как будут доступны результаты их ОТ-ПЦР. Это может сыграть важную роль в выявлении пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в районах, где тестирование ОТ-ПЦР недоступно из-за финансовых ограничений.

В медицинских лабораториях программное обеспечение на основе МО может выполнять анализ изображений. Так, анализаторы IRIS проводят автоматическую микроскопию мочи, идентифицируют объекты посредством анализа микрофотографий алгоритмом ИО, обученным на библиотеке изображений элементов мочи. Также уже в рутинной практике нашли применение программы, улучшающие информативность ручной микроскопии с помощью цифрового анализа морфологии клеток крови. Например, системы компаний Cella Vision, West Medica предварительно осуществляют клас-

сификацию клеточных элементов по подтипам в зависимости от характерных морфологических характеристик. Основной проблемой на пути повсеместного внедрения упомянутых цифровых систем является финансовый фактор. Данного недостатка лишено автоматическое устройство для микроскопии мазков крови российского разработчика Celly.AI [17]. Подсчет лейкоцитарной формулы с применением Celly.AI характеризуется высоким качеством, сопоставимым с результатами исследования лабораторными специалистами. Установлена высокая корреляция подсчета лейкоцитарной формулы с использованием автоматизированного подхода Celly с ручным методом для всех клеток, за исключением базофилов. Низкая стоимость системы Celly позволит внедрять автоматизацию в лаборатории с ограниченным бюджетом.

Лабораторная медицина как площадка для разработки моделей ИИ в POCT (Point of Care testing). При наличии огромного количества хорошо структурированных данных о пациентах в сочетании с возросшей вычислительной мощностью, лабораторная медицина является идеальной площадкой для разработки моделей ИИ. Однако в настоящее время только меньшинство систем, одобренных FDA, включают лабораторную диагностику [18]. Наиболее наглядно технологии ИИ реализуются в сфере POCT (Point of Care testing), что обусловлено разработкой биосенсоров, портативных устройств мониторинга, мобильными приложениями для пациентов. К примеру, система мониторинга глюкозы Guardian Connect (Medtronic) рассчитана на пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом. Устройство непрерывно измеряет уровень глюкозы в межклеточной жидкости под кожей с помощью небольшого сенсора. Пациентам доступны на своем смартфоне уровень глюкозы и динамика, предупреждения о текущей гипер/гипогликемии, включая прогнозы за 10–60 минут до события, возможность телемедицинской консультации с врачом для коррекции терапии. Или система ACR LAB Urine Analysis Test System Evaluation of Performance (Healthy.io 07.2019) — программа предназначена для качественного и полуколичественного определения в моче белка, глюкозы, нитритов и эритроцитов, а также альбумина, креатинина и отношения альбумина к креатинину с помощью колориметрического анализа мочевых полосок камерой смартфона посредством приложения, использующего алгоритм распознавания изображений. Или AI-система CLEW (CLEW 01.2021) — система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) в интенсивной терапии на основе искусственного интеллекта. Система со-

бирает данные из электронной медицинской карты (ЭМК) и подключенных устройств интенсивной терапии, а также использует модели машинного обучения для расчета риска декомпенсации жизненно важных функций организма.

Большие данные как основа для создания моделей СППВР. Основной задачей любой медицинской лаборатории является измерение определенных маркеров в образце пациента, результаты которого в совокупности с диагностическими и клиническими данными возможно преобразовать в информацию, являющуюся основанием для принятия клинического решения. Стремительное развитие лабораторной медицины и возрастающий лавинообразно объем данных, нуждающийся в обработке, вынудили специалистов лаборатории фокусировать внимание только на пациентах с результатами, сильно отклоняющимися от границ установленного референтного интервала. В связи с этим, клиницисты сталкиваются со сложностью выбора и интерпретации тестов, что, в свою очередь, приводит к чрезмерному или недостаточному использованию лабораторных ресурсов [19].

Одним из способов решения представленной проблемы является разработка и применение лабораторных диагностических алгоритмов, представляющих собой системы экспертных правил, внедренные в ЛИС. Данная концепция известна с 1984 года и часто называется компьютеризированной системой поддержки принятия клинических решений (СППКР).

Стоит отметить, что смена вектора развития от хранения данных и применения минимальных аналитических функций к разработке предсказательных моделей и СППКР осуществляется крайне медленно.

Система IBM Watson представляет собой первый крупный мировой проект СППВР с использованием технологии ИИ. Однако проект был воспринят в научном мире как неудачный, несмотря на огромные инвестиции и широкую известность. В связи с чем в 2021 году компания IBM объявила о продаже проекта. Стремясь создать идеальную цифровую модель доктора, компания разработала специализированный продукт, в частности Watson for Oncology (WFO), который путем анализа информации от онкологического пациента в совокупности с генетическими исследованиями представлял варианты терапии и противопоказания. Данные метаанализа ряда исследований [20], включивших 2 463 пациентов, говорят о том, что между междисциплинарными командами врачей и WFO коэффициент соответствия решений составил 81,52 % и зависел от стадии рака, региона.

В России первой системой, прошедшей весной 2020 года независимые клинические и технические проверки (регистрационное удостоверение 2020/9958 Росздравнадзор) как программное медицинское изделие, стала платформа аналитики прогноза и управления рисками в сфере медицины на основе ИИ — Webiomed. Также в 2020 году регистрационных удостоверений были удостоены еще 2 продукта в сфере анализа медицинских изображений: платформа анализа и обработки медицинских изображений с применением технологий ИИ Botkin.Ai, платформа лучевой диагностики на базе технологий ИИ Care Mentor Ai [12].

СППВР Webiomed.DHRA представляет собой часть платформы Webiomed [5]. Цель развития Webiomed.DHRA состоит в улучшении возможностей по предсказанию подозрений на заболевания. Для создания модели была использована информация базы данных (БД) платформы прогнозной аналитики Webiomed, содержащая обезличенные данные ЭМК 2,9 млн пациентов, которые проходили обследование в медицинских учреждениях некоторых регионов Российской Федерации. Результат проведенного исследования был представлен моделью выявления подозрений на заболевания на основе данных результатов лабораторных исследований, представленных в ЭМК. Критериями отбора информации о пациентах были возраст старше 18 лет и наличие исследования клинического или биохимического анализа крови. В тестовой выборке демографические и лабораторные данные пациентов применялись как входные параметры для алгоритмов МО. Тестируемая выборка данных была случайно разбита на две — обучающую и тестовую выборки. При создании модели выявления подозрений на заболевания использовались инструменты машинного обучения — алгоритмы классификации: логистическая регрессия, «наивный» байесовский классификатор, дерево принятия решений, метод случайного леса, градиентный бустинг, адаптивный бустинг. В качестве показателя качества работы модели определена точность. Данный параметр рассчитывался как отношение количества записей, по которым классификатор принял правильное решение, к размеру всей выборки. Однако в результате проведенных экспериментов был обнаружен существенный недостаток — невысокая точность, не позволяющая на данный момент применять модель на практике [5].

Таким образом, по-прежнему актуальной задачей остается поиск чувствительных биомаркеров и обнаружение корреляционных связей между ними, наличие которых позволит проводить до-

стоверную и точную оценку вероятности наличия заболевания у пациента.

Новая концепция клинико-лабораторной омики (Клинлабдомика) — объединение клинической лабораторной медицины и ИИ. В эру больших данных технологии ИИ могут использовать большие наборы клинических данных для принятия клинических решений, выявления предикторов скрытых заболеваний, а также для создания новых проверяемых гипотез.

В настоящее время уже существует новая концепция радиомики для данных визуализации в сочетании с ИИ, но отсутствует новое определение клинических лабораторных данных в сочетании с ИИ, в связи с чем многие исследования в этой области не могут быть точно классифицированы. Поэтому Wen и коллектив авторов предлагают новую концепцию клинико-лабораторной омики (Клинлабдомики), объединяющую клиническую лабораторную медицину и ИИ [21]. Клинлабдомика может использовать высокопроизводительные методы машинного обучения для извлечения больших объемов данных из данных клинических лабораторных исследований. Затем, используя статистическую обработку, машин-

ное обучение, можно извлечь ранее неизвестную информацию.

Примечание: Первый этап — сбор образцов крови или биологических жидкостей и их тестирование. Далее из полученных клинических лабораторных данных с помощью методов глубокого машинного обучения извлекаются признаки, к примеру, основанные на данных клинических испытаний здоровых индивидуумов или пациентов с различными заболеваниями. Эти признаки используются для анализа, например, оценки на предмет их диагностической прогностической силы или связи со стадией заболевания. В совокупности это прокладывает путь к прецизионной и персонализированной медицине.

Из данных рутинных анализов биологических жидкостей Клинлабдомика извлекает, анализирует, проверяет и идентифицирует определенные воспроизводимые и важные показатели клинических лабораторных тестов для пациентов с клинически значимыми заболеваниями. Затем анализируется взаимосвязь между выбранными маркерами и результатами диагностики и лечения. Цель состоит в том, чтобы обеспечить точную диагностику заболевания, стратификацию риска и прогноз с помо-



Рис. 1. Визуализация рабочего процесса Клинлабдомики. Адаптировано из Wen X., Leng P., Wang J., et al. Clinlabomics: leveraging clinical laboratory data by data mining strategies [21]

щью глубокого машинного обучения на большом количестве данных и разработки прогностических моделей для связанных заболеваний.

Прогресс в клинической лабораторной медицине был обусловлен развитием лабораторных технологий, что создало условия для создания Клинлабдомики. За последнее десятилетие клиническая лабораторная медицина развивалась в четырех различных областях [21]. Помимо этого, изменилось качество лабораторных результатов. Для клинических лабораторий качество данных так же важно, как и их количество. Ранее не существовало глобального руководства по обеспечению качества. Пока не была принята международная гарантия качества стандарта ISO15189, регламентирующего процесс управления качеством во всех областях лабораторной медицины, Стандартизация методов клинико-лабораторных исследований и единые стандарты контроля качества сделали результаты клинико-лабораторных исследований разных клинических лабораторий более сопоставимыми.

Клинлабномика и клиническое прогнозирование вызывают широкий интерес. К примеру, предсказание биологического старения не теряет своей актуальности. Это подтверждает проведенное исследование о влиянии курения на хронологический возраст, так как в настоящее время не существует информативных тестов для оценки его вклада в ускорение биологического старения [22]. Была разработана математическая модель, включающая 149 000 полностью анонимных индивидуальных записей, с целью предсказать статус курения пациентов, она включала только их пол и данные клинического и биохимического анализов крови. Модель продемонстрировала, что курение ускоряет старение человека и что статус курения можно также предсказать по результатам биохимического и клинического анализов крови. И, хотя эта модель оказалась менее точной, чем предикторы, основанные на метилировании ДНК, она дешевле и практичнее и включает только стандартные анализы крови.

Клинлабномика может предсказывать многие заболевания, в том числе риск возникновения сахарного диабета. Как всем известно, диабет представляет собой глобальную эпидемию, хроническую и неизлечимую, а длительное воздействие гипергликемии может вызвать хроническое повреждение тканей. Раннее прогнозирование способно резко снизить риск возникновения диабета. Результат исследования Yang показал, что применение Клинлабдомики может помочь группам высокого риска своевременно и разумно принимать лекарства или менять образ жизни, чтобы они могли эффективно снизить риск развития диабета и даже предотвратить его [23].

Клинлабномика оказалась чрезвычайно важна в диагностике заболеваний, в частности для выявления COVID-19. Domínguez-Olmedo разработал модель для прогнозирования смертности пациентов с COVID-19, которая может оценивать смертность по лабораторным значениям с высокой степенью точности [24].

Клинлабномика также в некоторой степени корректно осуществляет лабораторное управление, клинический лабораторный контроль качества и автоматическую интерпретацию результатов лабораторных анализов. Референтные интервалы имеют решающее значение для интерпретации лабораторных результатов, и Клинлабномика также может помочь установить их.

Таким образом, Клинлабномика представляет собой новую концепцию, направленную на сбор ценной информации, полученной в результате рутинных лабораторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная диагностика производит огромное множество цифровых данных, тем самым вносит весомый вклад в формирование цифрового портфолио пациента. Для лаборатории важно быть как генератором данных, так и иметь стремление осваивать все возможности инструментов компьютерной обработки информации. Технологии искусственного интеллекта открывают широкие перспективы в таком анализе, в том числе могут осуществить цифровую трансформацию лечебно-диагностического процесса с целью повышения результативности и эффективности.

Выполнив ретроспективный обзор отечественных и зарубежных литературных источников по применению технологий больших данных в сфере лабораторной медицины, можно говорить о явных преимуществах программ на основе МО при выполнении анализа разнообразных медицинских данных ввиду более высокой скорости и точности по сравнению с традиционными способами. Это открывает перспективу ускорению научных исследований, поиску новых биомаркеров, установлению новых взаимосвязей и патологических механизмов. Результаты исследований наглядно демонстрируют большой потенциал ИИ, который следует в перспективе реализовать в персонализированной медицине для улучшения и ускорения качества диагностики, принятия оптимальных клинических решений и рационального использования ограниченных ресурсов здравоохранения. Рассмотренные в обзоре исследования зачастую имеют ретроспективный характер и формат ком-

пьютерного моделирования эксперимента. В связи с этим предстоит большая работа по проведению масштабных проспективных исследований и клинической валидации моделей.

Изложенные выше обстоятельства накладывают ответственность на лаборатории в части повышения компетенции, развития аналитических навыков для сотрудничества с IT-специалистами. Качество любой программы на основе МО определяется качеством данных. Роль лаборатории заключается в стандартизации и экспертной оценке производимых данных, участии в разработке протоколов и процессе разметки данных для МО, инициативной постановке задач.

Аналитика больших данных в сфере лабораторной медицины может открыть новый путь для персонализированной медицины в будущем. Потенциал Клинической лабораторной медицины, который применяет машинное обучение к лабораторным данным для диагностических и прогностических целей, заслуживает большего внимания со стороны клиницистов. В будущем создание соответствующих баз данных с помощью стандартизированных и стандартных характеристик данных клинических исследований в различных медицинских учреждениях будет предоставлять высококачественную помощь в точной диагностике и лечении, тем самым будет сделан конкретный шаг к реализации прецизионной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cadamuro, J. Rise of the Machines: The Inevitable Evolution of Medicine and Medical Laboratories Intertwining with Artificial Intelligence — A Narrative Review. *Diagnostics* 2021, 11, 1399. doi.org/10.3390/diagnostics11081399
2. Damien Gruson, Thibault Helleputte, Patrick Rousseau, et al. Data science, artificial intelligence, and machine learning: Opportunities for laboratory medicine and the value of positive regulation, *Clinical Biochemistry*, Volume 69, 2019, Pages 1–7, ISSN 0009-9120. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.013
3. Lynch C. Big data: how do your data grow? // *Nature*. 2008. Vol. 455. № 7209. P. 28–29.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О., Курапеев Д.И. Информация как важнейший инструмент развития персонализированной медицины. Как научиться ей управлять на благо пациента. *Наука о «больших данных»*. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(6):6–15. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-6-6-15.
5. Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Ившин А.А. и др. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):581–592.
6. Власов В.С., Спельников Д.М., Вавилова Т.В. и др. Прогнозирование повышения концентрации фибрин-мономера при беременности с использованием машинного обучения. *Лабораторная служба*. 2022;11(4):31–38. doi.org/10.17116/labs20221104131
7. Карнаухов Н.С., Ильяхин Р.Г. Возможности технологий «Big Data» в медицине. *Врач и информационные технологии*. 2019, № 1. С. 59–63.
8. Hassan M, Awan F.M, Naz A, et al. Innovations in Genomics and Big Data Analytics for Personalized Medicine and Health Care: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4645. doi.org/10.3390/ijms23094645
9. Маркина Н.В., Касюк С.Т., Шамаева Т.Н. Анализ данных в медицинских информационных системах с использованием технологии Data Mining. *Информатика, вычислительная техника и управление. Серия «Естественные и технические науки»*. 2019. № 6. С. 111–116.
10. Магерамов З.Т., Рагимова Н.А., Абдуллаев В.Г. и др. Технология big data: потенциал, проблемы и применение в медицине и здравоохранении. *RI*. 2020. С. 54–68.
11. Hassan M, Awan FM, Naz A, et al. Innovations in Genomics and Big Data Analytics for Personalized Medicine and Health Care: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4645. doi.org/10.3390/ijms23094645
12. Гусев А.В., Евгина С.А., Годков М.А. Искусственный интеллект в здравоохранении России. Роль лаборатории. *Лабораторная служба*. 2022;11(2):5–8. doi.org/10.17116/labs2022110215
13. Ma C, Wang X, Wu J, et al. Real-world big-data studies in laboratory medicine: current status, application, and future considerations. *Clin Biochem*. 2020 Oct; 84:21–30. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.06.014.
14. Aikens RC, Balasubramanian S, Chen JH. A Machine Learning Approach to Predicting the Stability of Inpatient Lab Test Results. *AMIA Jt Summits Transl Sci proceedings AMIA Jt Summits Transl Sci*. 2019:515–523.
15. Cardozo G, Tirloni SF, Pereira Moro AR, et al. Use of Artificial Intelligence in the Search for New Information Through Routine Laboratory Tests: Systematic Review. *JMIR Bioinform Biotech*. 2022 Dec 23;3(1):e40473. DOI: 10.2196/40473.
16. Yang HS, Hou Y, Vasovic LV, et al. Routine Laboratory Blood Tests Predict SARS-CoV-2 Infection

Using Machine Learning. *Clinical Chemistry*. 2020 Nov;66(11):1396–1404. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa200.

17. Глазкова А.И., Лукьянова Е.А., Артемьева О.А. и др. Подсчет лейкоцитарной формулы при помощи машинного обучения с использованием смартфона. *Лабораторная служба*. 2022;11(2):53–55. doi.org/10.17116/labs20221102153

18. Ronzio L, Cabitza F, Barbaro, et al. Has the Flood Entered the Basement? A Systematic Literature Review about Machine Learning in Laboratory Medicine. *Diagnostics* 2021, 11, 372. doi.org/10.3390/diagnostics11020372

19. Gandhi TK, Kachalia A, Thomas EJ, et al. Missed and delayed diagnoses in the ambulatory setting: A study of closed malpractice claims. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145:488–496. DOI: 10.7326/0003-4819-145-7-200610030-00006.

20. Jie Z, Zhiying Z, Li L. A meta-analysis of Watson for Oncology in clinical application. *Sci Rep*. 2021;11(1). doi.org/10.1038/s41598-021-84973-5

21. Wen X, Leng P, Wang J, et al. Clinlabomics: leveraging clinical laboratory data by data mining strategies. *BMC Bioinformatics*. 2022 Sep 24;23(1):387. DOI: 10.1186/s12859-022-04926-1.

22. Mamoshina P, Kochetov K, Cortese F, et al. Blood biochemistry analysis to detect smoking status and quantify accelerated aging in smokers. *Sci Rep*. 2019; 9:142. DOI: 10.1038/s41598-018-35704-w.

23. Yang H, Luo Y, Ren X, et al. Risk prediction of diabetes: big data mining with fusion of multifarious physical examination indicators. *Inf Fusion*. 2021; 75:140–149. DOI: 10.1016/j.inffus.2021.02.015.

24. Domínguez-Olmedo JL, Gragera-Martínez Á, et al. Machine learning applied to clinical laboratory data in Spain for COVID-19 outcome prediction: model development and validation. *J Med Internet Res*. 2021; 23: e26211. DOI: 10.2196/26211.

Информация об авторах:

Овчинникова Марина Александровна, ординатор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Черныш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ РосНИИ ГиТ ФМБА России.

Authors information:

Ovchinnikova Marina A., resident of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Zhilenkova Yuliya I., PhD., Associate Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Chernysh Natalia Yu., PhD., Associate Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-006:616-005.755:616.131

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ТРОМБОЛИЗИСА У ПАЦИЕНТА С РАК-АССОЦИИРОВАННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Пархоменко С. И., Глебовская Т. Д., Маликов К. Н., Зубарев Д. Д.,
Алексеева Д. В., Симакова М. А.

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

Контактная информация:

Пархоменко София Иосифовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: sophia199716@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.04.2023
и принята к печати 21.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из вариантов рак-ассоциированных тромбозов, снижающих выживаемость и качество жизни онкологических больных. В ряде случаев венозные тромбоэмболии являются первым клиническим проявлением злокачественного новообразования, что требует от клиницистов повышенной онкологической настороженности в отношении пациентов с так называемой идиопатической ТЭЛА, когда в ходе дообследования не выявляется четких предрасполагающих факторов риска венозных тромбоэмболических событий.

В статье демонстрируется клинический случай персонализированного подхода к выбору интервенционной стратегии у пациента с ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности и значимой сопутствующей патологией. Стратегия активного онкопоиска у пациента с идиопатическим тромбозом, относящегося к группе риска развития онкологического заболевания, позволила подтвердить развитие легочной эмболии на фоне текущего рака предстательной железы.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, внутричерепное кровоизлияние, высокий риск, геморрагический риск, онкоассоциированные венозные тромбоэмболии, правожелудочковая недостаточность, рак предстательной железы, селективный транскатетерный тромболизис, тромбоэмболия легочной артерии.

Для цитирования: Пархоменко С.И., Глебовская Т.Д., Маликов К.Н., Зубарев Д.Д., Алексеева Д.В., Симакова М.А. Клинический случай применения селективного транскатетерного тромболитика у пациента с рак-ассоциированной тромбоэмболией легочной артерии. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(4):88-95. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-88-95.

CLINICAL CASE OF CATHETER-DIRECTED THROMBOLYSIS IN CANCER ASSOCIATED PULMONARY EMBOLISM

Parkhomenko S. I., Glebovskaya T. D., Malikov K. N., Zubarev D. D., Alekseeva D. V., Simakova M. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Parkhomenko Sofia I.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: sophia199716@gmail.com

Received 01 April 2023; accepted 21 April 2023.

ABSTRACT

Pulmonary embolism (PE) associated with malignant neoplasms is a frequent complication of the oncological process and leads to a decrease in survival and quality of life of these patients. In some cases, pulmonary embolism can become the debut of a current active oncological disease, which requires increased cancer alertness in patients with PE without clear predisposing factors, especially in cancer risk groups.

The article demonstrates a clinical case of an individualized approach to choosing an interventional strategy in a comorbid patient with high-risk PE. The tactics of active oncological screening made it possible to confirm a pulmonary embolism against the background of current prostate cancer.

Key words: anticoagulant therapy, cancer-associated venous thromboembolism, catheter-directed thrombolysis, hemorrhagic risk, high risk, intracranial hemorrhage, pulmonary embolism, prostate cancer, right ventricular failure.

For citation: Parkhomenko SI, Glebovskaya TD, Malikov KN, Zubarev DD, Alekseeva DV, Simakova MA. Clinical case of catheter-directed thrombolysis in cancer associated pulmonary embolism. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):88-95. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-88-95.

Список сокращений: ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ЗНО — злокачественные новообразования, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СТТ — селективный транскатетерный тромболизис, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения, включающие в себя тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, являются частым видом осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. Так, риск развития ВТЭО в группе онкологических пациентов в 4–7 раз превышает аналогичный риск у пациентов без злокачественных новообразований [1]. При этом на сегодня частота рак-ассоциированных венозных тромбозов имеет тенденцию к увеличению в связи с ростом продолжительности жизни онкологических пациентов, появлением новых, более тромбогенных химиотерапевтических препаратов, широким использованием центральных венозных катетеров, а также более частым применением визуализирующих методов диагностики в этой категории больных [2]. Онкологические больные составляют 15–20 % от общей группы пациентов с ВТЭО. Частота встречаемости тромбоэмболических событий варьирует от 1 до 25 % среди пациентов со злокачественным новообразованием и зависит от варианта и локализации опухоли, степени ее дифференцировки, вида проводимого лечения и наличия других факторов риска [3].

Вместе с тем известно, что тромбоэмболия легочной артерии может являться первым признаком наличия у пациента злокачественного новообразования. По данным Schulman S. и соавторов (2000 г.) частота первичной диагностики рака у пациентов с манифестировавшими ВТЭО составляет 13 % [4]. В рамках демонстрации подобной верификации онкологического процесса у пациента с первично возникшей ТЭЛА представляем следующий клинический случай.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мужчина Ж. 76 лет был экстренно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с представлением об ОКСбпST в связи с остро возникшим болевым эпизодом за грудиной, одышкой и пресинкопальным состоянием. Из анамнеза известно, что пациент в течение

многих лет страдает сахарным диабетом, дважды (2009 г. и 2016 г.) перенес инфаркт миокарда с последующей реваскуляризацией в объеме аортокоронарного шунтирования к передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА). В дальнейшем клиника стенокардии не отмечалась.

При поступлении по данным ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка (Simpson) снижена до 43 % за счет множественных зон акинезии в бассейне кровоснабжения ПМЖА и ПКА, индекс объема левого предсердия 35,6 мл/м², клапанный аппарат без особенностей, расширение легочной артерии до 24 мм; незначительное повышение расчетного систолического давления в легочной артерии до 37 мм рт. ст., размеры правого предсердия и правого желудочка в норме, систолическая функция правого желудочка сохранена (TAPSE 24 мм). При электрокардиографическом исследовании ритм синусовый с ЧСС 100 уд/мин, рубцовые изменения передне-перегородочной области левого желудочка. В лабораторных тестах отмечалось повышение уровня тропонина I до 0,102 нг/мл (0–0,0875).

Пациент был стратифицирован в группу умеренного риска неблагоприятного исхода (121 балл по шкале GRACE), в связи с чем определены показания к проведению коронароангиографии в течение 72 часов. По данным коронароангиографии был выявлен протяженный стеноз до субокклюзии в средней трети ОА в сочетании с полной окклюзией ранее установленного к ней шунта. В связи с ригидностью стенозов и выраженным кальцинозом коронарных артерий выполнена паллиативная баллонная ангиопластика ОА с удовлетворительным ангиографическим результатом. В послеоперационном периоде болевой синдром не рецидивировал, уровень тропонина без нарастания, переведен в кардиологическое отделение на следующие сутки после наблюдения в условиях кардиореанимации.

При расширении режима до палатного возникло синкопальное состояние на фоне системной гипотонии (АД 60/40 мм рт. ст.), одышка в покое, десатурация периферической крови до 91 %. На ЭКГ была зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой 100 в минуту, а также отрицательная динамика со стороны процессов реполяризации в области высоких боковых отделов левого желудочка. Пациент был переведен в кардиореанимацию, состояние стабилизировано на фоне применения добутамина 5 мкг/кг/мин и инсуффляции кислорода со скоростью 5 л/мин. По данным ЭхоКГ зарегистрированы признаки перегрузки правых камер сердца: дилатация правого желудочка до 52 мм в 4-камерном сечении со снижением его сократимости (TAPSE

8 мм) и D-образной деформацией левого желудочка, легочная артерия расширена до 33 мм, расчетное систолическое давление в легочной артерии увеличено до 55 мм рт. ст. (рис. 1). Лабораторно уровень Д-димера повышен до 4 мкг/мл FEU (норма 0–0,5), тропонин 0,07 нг/мл (0–0,0875).

Диагноз тромбоэмболии легочной артерии верифицирован с помощью МСКТ-ангиографии с визуализацией массивного тромбоза системы легочной артерии с вовлечением ее главных ветвей (рис. 1). Данных за тромбоз глубоких вен нижних конечностей и вен малого таза получено не было.

Учитывая гемодинамическую нестабильность, требующую инотропной поддержки, пациент был стратифицирован в группу ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности. Принимая во внимание очень высокие геморрагические риски пациента на фоне двойной дезагрегантной терапии и раннего периода после артериальной пункции, было принято решение о проведении селективного транскатетерного тромболизиса редуцированными дозами алтеплазы.

В рамках интервенционного лечения, согласно локальным протоколам, произведена катетеризация легочной артерии, далее с помощью катетера PigTail выполнена последовательная механическая фрагментация тромботических масс путем вращательных движений катетера в просвете каждой из ветвей легочной артерии, после чего выполнена инфузия 25 мг алтеплазы непосредственно в зону тромботических масс. В последующем пациент переведен под наблюдение в отделение анестезиологии и реанимации с позиционированным и фиксированным в стволе легочной артерии катетером для пролонгированной инфузии алтеплазы в дозе 1 мг/час в течение 24 часов.

Через 3 часа на фоне продленного введения тромболитика у больного отмечено появление диплопии. В неврологическом статусе обращал на себя внимание спонтанный крупноразмашистый горизонтальный нистагм без признаков неврологического дефицита.

В экстренном порядке выполнено МСКТ головного мозга с контрастированием брахиоцефальных сосудов, по данным которого обнаружен гиперденсный очаг в области левого мостомозжечкового угла размерами 15 на 14 мм. По результатам проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ): признаки объемного включения, по сигнальным характеристикам соответствующие гематоме в острой стадии без увеличения в динамике по сравнению с проведенным ранее МСКТ.

С учетом геморрагического осложнения тромболитическая терапия была остановлена, инвазив-

но измеренное систолическое давление в легочной артерии составило 30 мм рт. ст. на момент окончания процедуры. Общая длительность введения алтеплазы составила 3,5 часа, суммарная введенная доза 28 мг. По результатам консилиумного обсуждения пациент был переведен на монотерапию редуцированными дозами эноксапарина натрия (0,4 мг подкожно 2 раза в день).

По данным ЭхоКГ, выполненной через 24 часа от начала манипуляции, отмечена положительная динамика (рис. 1): снижение расчетного систолического давления в легочной артерии до 35 мм рт. ст. (Δ систолического давления в легочной артерии (СДЛА) = -20 мм рт. ст.), улучшение систолической функции правого желудочка в виде прироста показателя TAPSE с 8 до 15 мм.

По данным МСКТ головного мозга на вторые сутки зафиксирована отрицательная динамика без нарастания неврологической симптоматики: увеличение объема образования (максимально до 22 x 19 x 12 мм), а также появление нового геморрагического локуса в левой лобной доле диаметром до 4,2 мм, что потребовало полной отмены антикоагулянтной терапии на двое суток. В течение последующих двух недель пациент наблюдался в условиях кардиологического отделения. По данным компьютерной томографии головного мозга в динамике наблюдалось уменьшение размеров и плотности гиперденсного образования в области левого мостомозжечкового угла до 16 x 8,5 x 12 мм, полный регресс локуса в левой лобной доле в сочетании с регрессом нистагма. Суммарная длительность терапии низкомолекулярным гепарином в профилактической дозе составила 19 суток, за 3 дня до выписки, с учетом стойкой положительной динамики МСКТ головного мозга, осуществлен переход на дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут. При этом в связи с высоким геморрагическим риском у пациента без имплантированного коронарного стента дезагрегантная терапия на амбулаторном этапе не рекомендовалась. Общая продолжительность стационарного лечения составила 24 дня.

Через 3 месяца выполнен контрольный амбулаторный осмотр пациента. Клинически явления сердечной недостаточности были оценены на уровне II функционального класса преимущественно за счет диастолической дисфункции левого желудочка, без отека легочного синдрома, без клиники стенокардии напряжения. По данным МСКТ-ангиографии отмечен тотальный регресс тромботических масс, КТ признаки легочной гипертензии не обнаружены (рис. 1). По ЭхоКГ отмечалось полное обратное ремоделирование правого желудочка (базальный размер ПЖ в четырехкамерном сечении составлял

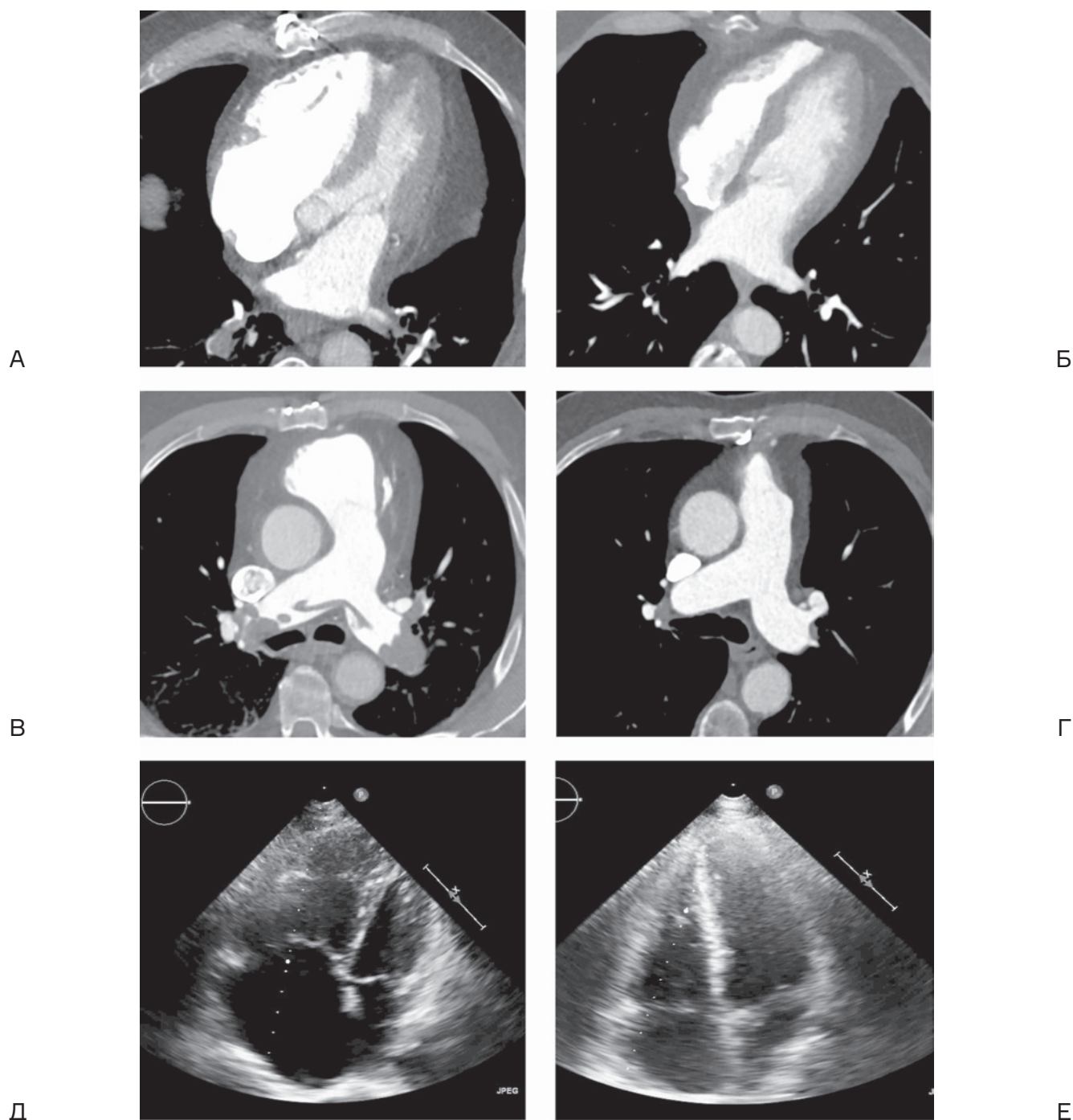


Рис. 1. КТ- и ЭхоКГ данные до и после проведения процедуры селективного транскатетерного тромболизиса

Левые фигуры (А, В, Д) — МСКТ ангиография и трансторакальная эхокардиография при поступлении. Правые фигуры (Б, Г, Е) — МСКТ ангиография и трансторакальная эхокардиография после проведения СТТ. А — КТ-признаки перегрузки правых камер в условиях острой ТЭЛА (ПЖ/ЛЖ >1); Б — КТ-признаки уменьшения размеров правых камер сердца в динамике на фоне введения алтеплазы; В — билатеральный тромбоз главных ветвей легочной артерии по данным МСКТ ОГК с контрастным усилением; Г — КТ-признаки рассасывания тромботических масс в просвете главных ветвей легочной артерии в динамике на фоне СТТ; Д — эхокардиографические признаки перегрузки правых камер сердца на фоне ТЭЛА: базальный размер правого желудочка 52 мм; Е — эхокардиографические признаки уменьшения размера правых камер сердца в динамике — базальный размер правого желудочка 32 мм, площадь правого предсердия 16 см² (через 24 часа после СТТ).

30 мм) с нормализацией его функции (TAPSE 24 мм) и расчетного систолического давления в легочной артерии до 25 мм рт. ст. Уровень натрийуретического пептида в крови в пределах нормы — 78 пг/мл. С учетом неспровоцированного эпизода ТЭЛА высокого риска антикоагулянтная терапия была продлена.

Пациент был дообследован в рамках онкопоиска. Лабораторно отмечено повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 8,7 нг/мл. Пациент осмотрен урологом, при пальцевом трансректальном исследовании слизистая оболочка прямой кишки интактна, предстательная железа увеличена в размере до 5 x 4 см, безболезненна, с очагами уплотнения до 1 см в обеих долях. По данным трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) обнаружено увеличение объема предстательной железы до 58 см³ с наличием периферических гипоехогенных очагов. С учетом физикальных и лабораторно-инструментальных данных выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым наведением. По результатам гистологического исследования подтверждена аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4), перинеуральная и микрососудистая инвазия, без распространения в капсулу железы.

В рамках стадирования процесса выполнялось дообследование (в объеме МСКТ органов грудной клетки, МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением, остеосцинтиграфии), верифицирована T2cN0M0 стадия заболевания. Пациент был обсужден консилиумно, принято решение о проведении курса дистанционной лучевой терапии на область предстательной железы с разовой очаговой дозой 2,0 Гр один раз в день, пять дней в неделю, до суммарной очаговой дозы 70 Гр, а также об инициации гормональной терапии (Гозорелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней).

По данным обследования через месяц проводимая терапия без осложнений, уровень ПСА 1,1 нг/мл, по данным ТРУЗИ положительная динамика в виде уменьшения объема предстательной железы до 22 см³.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ВТЭО, развивающиеся у онкологических больных, ассоциированы со значительным снижением выживаемости и являются основной причиной смерти пациентов, получающих системное химиотерапевтическое лечение [5]. Так, по данным регистра RIETE, летальность от ТЭЛА составила 3 % в группе пациентов с ЗНО и 1 % сре-

ди пациентов без верифицированного онкологического заболевания ($p < 0,001$). Рак являлся самым сильным независимым фактором риска как для смертности от всех причин, так и для смертности, ассоциированной с ТЭЛА [6].

Учитывая данные мировой литературы, есть основания полагать, что венозные тромбоэмболии манифестируют на поздних стадиях онкологического процесса, таким образом, являясь предикторами неблагоприятного исхода по основному заболеванию. Так, по данным датских исследователей, среди пациентов, у которых диагноз ЗНО был верифицирован во время эпизода венозной тромбоэмболии, 44 % имели отдаленные метастазы по сравнению с 35,1 % онкологических пациентов без ВТЭО [7]. Вместе с тем, авторы указывают на возможность корреляции между путями коагуляции и путями опухолевого роста, что также может объяснять повышенную смертность от основного заболевания среди пациентов с онкоассоциированными тромбозами по сравнению с общей популяцией онкологических больных [8]. По данным Schulman S. и коллег (2000 г.) заболеваемость раком увеличивается в течение первого года после установления диагноза ВТЭО, а также может в меньшей мере увеличиваться в течение последующих 10 лет [4]. При этом продленные схемы антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К ассоциировались со снижением риска заболеваемости ЗНО за время последующего наблюдения, что требует дальнейшего изучения.

Лечение пациентов с онкоассоциированной ТЭЛА представляет собой сложную задачу, поскольку онкологические больные склонны к развитию повторных тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [9], что требует индивидуализированного подхода к оценке рисков и выбору оптимальной лечебной стратегии.

Согласно современным клиническим рекомендациям ведения пациентов с ТЭЛА [10], системная тромболитическая терапия является методом выбора для лечения гемодинамически нестабильных пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии. Вместе с тем, известно, что тромболитизис реже выполняется у пациентов с ТЭЛА на фоне ЗНО, по сравнению с общей популяцией пациентов [11]. Это лишь с одной стороны объясняется более частым бессимптомным течением онкоассоциированной ТЭЛА, в тех случаях, когда она является случайной находкой при выполнении контрастной МСКТ в рамках онкологического дообследования. С другой стороны, причиной являются высокие риски геморрагических событий среди онкологи-

ческих больных, которые значительно превышают аналогичные в общей популяции пациентов с ВТЭО [6].

В настоящее время активно обсуждается интервенционное лечение пациентов с ТЭЛА, при котором наиболее часто используется фармако-механический подход, подразумевающий механическую фрагментацию тромба в сочетании с введением низких доз тромболитического препарата *in situ*, посредством позиционированного в стволе легочной артерии или ее ветвях катетера (селективный транскатетерный тромболизис (СТТ)). Применение СТТ наиболее изучено в группе пациентов промежуточно-высокого риска летальности ТЭЛА [12–14]. Несмотря на это, высокая эффективность и относительная безопасность метода побуждают к его использованию среди пациентов с ТЭЛА высокого риска летальности, которые имеют значительные геморрагические риски, например, в силу наличия сопутствующей (в том числе онкологической) патологии и/или необходимости длительной дезагрегантной терапии. Эффективность подобного подхода была продемонстрирована в данном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление факторов риска венозных тромбозов, а также онкологическая настороженность являются важными аспектами, определяющими спектр дообследования и принципы динамического наблюдения пациента с текущим эпизодом тромбоэмболии легочной артерии. Персонализированный подход в определении показаний к интервенционному лечению, сроков и объемов антикоагулянтной терапии лежит в основе оптимальной лечебной стратегии у пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности и значимой сопутствующей патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Государственное задание «Разработка системы поддержки принятия решений прогноза развития отдаленных исходов венозных тромбоэмболических осложнений» (№ 121031100305-9). / State task “Development of a decision support system for predicting the development of long-term outcomes of venous thromboembolic complications” (No. 121031100305-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014 Dec 4;8:129–37. DOI: 10.4137/CMO.S18991. PMID: 25520567; PMCID: PMC4259501.
2. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021 Apr 20;3(2):173–190. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.001. PMID: 34396323; PMCID: PMC8352228.
3. Brose KM, Lee AY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol.* 2008 Jan;15(Suppl 1):S58–67. DOI: 10.3747/co.2008.177. PMID: 18231650; PMCID: PMC2216419.
4. Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med.* 2000 Jun 29;342(26):1953–8. DOI: 10.1056/NEJM200006293422604. PMID: 10874063.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x. PMID: 17319909.
6. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013 Jan;131(1):24–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.10.007. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23141849.
7. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1846–50. DOI: 10.1056/NEJM200012213432504. PMID: 11117976.
8. Zacharski LR, Wojtukiewicz MZ, Costantini V, et al. Pathways of coagulation/fibrinolysis activation in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 1992 Jan;18(1):104–16. DOI: 10.1055/s-2007-1002415. PMID: 1574711.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108. Epub 2002 Jul 12. PMID: 12393647.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology

(ESC), European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

11. Kim MS, Chang H, Lee SY, et al. Differential clinical manifestations and clinical outcome of cancer-related pulmonary embolism. Korean J Intern Med. 2020 Mar;35(2):360–368. DOI: 10.3904/kjim.2018.267. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31394894; PMCID: PMC7061009.

12. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. Circulation. 2014 Jan 28;129(4):479–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24226805.

13. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. Chest. 2015 Sep;148(3):667–673. DOI: 10.1378/chest.15-0119. PMID: 25856269.

14. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Aug 24;8(10):1382–1392. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.020. PMID: 26315743.

Информация об авторах:

Пархоменко София Иосифовна, клинический ординатор по специальности «кардиология» кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Глебовская Татьяна Дмитриевна, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маликов Кирилл Николаевич, младший научный сотрудник НИЛ интервенционной хирургии, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Зубарев Дмитрий Дмитриевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, научный сотрудник НИЛ интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Дарья Владимировна, заведующий отделением лучевой диагностики № 1, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник-руководитель НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Parkhomenko Sofia I., Clinical resident-cardiologist of the Department of Faculty Therapy with the clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Glebovskaya Tatyana D., Candidate of Medicine, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit no.6 of the Almazov National Medical Research Centre;

Malikov Kirill N., Junior researcher of Department for Vascular and Interventional Surgery, functional diagnostician of the Almazov National Medical Research Centre;

Zubarev Dmitry D., Candidate of Medicine, Head of the Department for X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, researcher of Department for Vascular and Interventional Surgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Daria V., Head of Diagnostic Radiology Department No. 1, radiologist of the Almazov National Medical Research Centre;

Simakova Maria A., Candidate of Medicine, Head, Senior Researcher at the National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 617-089:616-002.4:617.58

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕОККЛЮЗИИ АОРТО-БЕДРЕННЫХ СЕГМЕНТОВ С РАЗВИТИЕМ СУХОЙ ГАНГРЕНЫ ОБЕИХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Пуздряк П. Д.¹, Шломин В. В.^{1,3}, Рзаев Э. Ф.³, Жданович К. В.^{1,3}, Шатиль М. А.², Воскресенский М. А.¹, Бондаренко П. Б.¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Пуздряк Петр Дмитриевич,
СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная
больница № 2»,
Учебный пер., д. 5, Санкт-Петербург,
Россия, 194354.
E-mail: hirurg495@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 09.06.2023
и принята к печати 30.06.2023.

РЕЗЮМЕ

В работе демонстрируется клинический случай повторного хирургического вмешательства на брюшной аорте через 8 лет после аорто-бедренных шунтирований через правую и левосторонние забрюшинные доступы. Тяжелые ишемические повреждения тканей обеих нижних конечностей требовали выполнения повторной сосудистой реконструкции. Избрана тактика повторного забрюшинного вмешательства на аорте, при этом доступ мог быть расширен до торакофренолюмботомии. Из-за выраженного рубцового процесса в забрюшинном пространстве и интраоперационного повреждения мочеточника бранши протеза проводились нетипичным образом.

Ключевые слова: аутодермапластика, гангрена, обширные некрозы, окклюзия аорты, повторный забрюшинный доступ, травма мочеточника.

Для цитирования: Пуздряк П.Д., Шломин В.В., Рзаев Э.Ф., Жданович К.В., Шатиль М.А., Воскресенский М.А., Бондаренко П.Б. Случай успешного хирургического лечения реокклюзии аорто-бедренных сегментов с развитием сухой гангрены обеих нижних конечностей. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):96-105. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-96-105.

CASE OF SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF THE AORTO-BIFEMORAL RE-OCCLUSION WITH BOTH LOWER LIMBS DRY GANGRENE FORMATION

Puzdriak P. D.¹, Shlomin V. V.^{1, 3}, Rzaev E. F.³, Zhdanovich K. V.^{1, 3}, Shatil M. A.², Voskresensky M. A.¹, Bondarenko P. B.¹

¹ City Multiservice Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

² City Hospital of Saint George, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Puzdriak Petr D.,
City Multiservice Hospital No. 2,
Educational Lane, 5, Saint Petersburg,
Russia, 194354.
E-mail: hirurg495@yandex.ru

Received 09 June 2023; accepted 30 June 2023.

ABSTRACT

The paper demonstrates a clinical case of open surgical re-interventional on the abdominal aorta 8 years later after primary aortofemoral bypass through the right and left retroperitoneal accesses. Severe ischemic damage to the tissues of both lower extremities required repeated vascular reconstruction. The tactics of repeated retroperitoneal intervention on the aorta was chosen, while the access could be expanded to thoracophrenolumbotomy. Due to the pronounced cicatricial process in the retroperitoneal space and intraoperative damage to the ureter, the branches of the prosthesis were performed in an atypical manner.

Key words: aortic occlusion, autodermoplasty, gangrene, retroperitoneal access, trophic skin ulcers, ureteral trauma.

For citation: Puzdriak PD, Shlomin VV, Rzaev EF, Zhdanovich KV, Shatil MA, Voskresensky MA, Bondarenko PB. Case of successful surgical treatment of the aorto-bifemoral re-occlusion with both lower limbs dry gangrene formation. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(4):96-105. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-96-105.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Лериша, также известный как окклюзия терминального отдела брюшной аорты вследствие облитерирующего атеросклероза, приводит к развитию тяжелых ишемических повреждений тканей нижних конечностей [1]. Летальность при данном заболевании варьируется от 25 % до 75 % случаев [2]. Лечение подобного поражения может быть выполнено как открытым способом, так и, в ряде случаев, эндоваскулярным хирургическим методом [3, 4]. При поражении коллатеральных ветвей брюшной аорты синдром Лериша может перейти в свою крайнюю стадию — подпочечную или «высокую окклюзию» аорты, которая, согласно Трансатлантическому межобщественному соглашению по лечению заболеваний периферических артерий (TASC-II), определяется как поражение типа D, при котором показано только открытое хирургическое лечение [5]. С накоплением единичного практического опыта и описания серий успешных клинических случаев лечения окклюзий аорты эндоваскулярным способом национальные клинические рекомендации предлагают проводить тщательный отбор пациентов на открытую реконструкцию, прибегая к интервенционному вмешательству в подобных случаях только у лиц с тяжелой коморбидной патологией [6]. При невозможности выполнения как открытых, так и эндоваскулярных методик, могут быть рассмотрены экстраанатомические способы шунтирующих реконструкций, например, обходное подключично-бибедренное шунтирование [6–8]. Одним из ключевых критериев выбора в пользу той или иной операции служит перенесенное ранее реконструктивное вмешательство на аор-

те и периферических артериях и необходимость в реинтервенции на том же артериальном сегменте.

В нашем клиническом случае представлен успешный исход лечения пациентки с реокклюзией аорто-бедренных шунтов и развитием «высокой окклюзии» брюшной аорты с исходом в сухую гангрену обеих стоп и обширными некротическими повреждениями кожного покрова голеней, которая развилась через 8 лет после двух реконструктивных операций с забрюшинными доступами к терминальной части аорты.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д., 63 лет, впервые поступила в отделение сосудистой хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» 20 мая 2022 года с жалобами на выраженные боли в голени и стопах обеих нижних конечностей в покое, обширные и болезненные трофические язвы на левой нижней конечности до средней трети голени, правой нижней конечности на голени и нижней трети бедра, отсутствие чувствительности и активных движений в стопах, почернение пальцев обеих стоп, а также выраженные отеки обеих голеней (рис. 1, А, Б).

Из анамнеза известно, что в апреле и октябре 2014 года пациентка перенесла линейное аорто-бедренное шунтирование справа и слева соответственно. Ухудшение состояния отметила в феврале 2022 года, когда стали беспокоить боли в нижних конечностях при минимальной дистанции ходьбы, в марте боли усилились и стали появляться в состоянии покоя. Больная обращалась за специали-

А



Б



Рис. 1. А — гангренозные изменения пальцев стоп; Б — трофические язвы на момент первичного обращения с признаками декомпенсации кровообращения кожи голеней и бедра

зированной медицинской помощью в разные стационары города, однако госпитализироваться в них не удавалось, и лишь в мае 2022 года сразу после консультативного приема пациентка госпитализирована в наш стационар.

После дообследования, включающего мульти-спиральную компьютерную томографию (МСКТ) аорты и артерий нижних конечностей (рис. 2, А, Б, В), установлен окончательный диагноз: генерализованный атеросклероз. Реокклюзия аорто-бедренных шунтов с обеих сторон. Подпочечная окклюзия аорты с хронической артериальной недостаточностью IV ст. по классификации академика А. В. Покровского. Сухая гангрена пальцев обеих стоп. Обширные трофические некрозы голени с обеих сторон, больше справа. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Во время госпитализации ухудшается клиническая картина, на фоне чего усилились боли в покое, вырос лейкоцитоз с $10,2$ до $17,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 109 мм/ч, тромбоцитоз $566 \times 10^9/\text{л}$, снизился гемоглобин с 135 до 114 г/л. Выполнение только ампутации обеих бедер нашей пациентки не представлялось возможным, так как заживление ран культи на фоне подпочечной окклюзии аорты стало бы неосуществимым. В связи с этим принято решение о проведении оперативного вмешательства по жизненным показаниям в объеме ликвидации подпочечной окклюзии аорты с повторным аорто-бедренным бифуркационным шунтированием.

Протокол операции (30 мая 2022 года):

Повторным забрюшинным доступом по Робу слева послойно с техническими трудностями выделен инфраренальный отдел аорты. Во время выделения из рубцов и спаек частично повредился

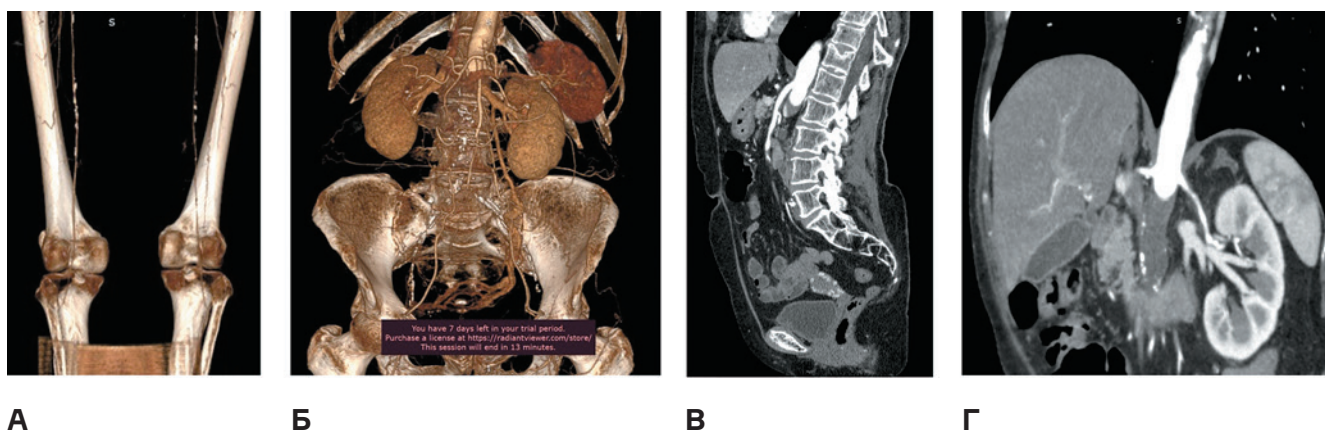


Рис. 2. МСКТ-ангиография от 20.05.2022: А — нитевидное заполнение контрастным веществом поверхностных бедренных и подколенных артерий; Б — окклюзия брюшной аорты сразу ниже устьев почечных артерий; В — тромб расположен на 2 см ниже устья верхней брыжеечной артерии; Г — дистальнее устьев почечных артерий

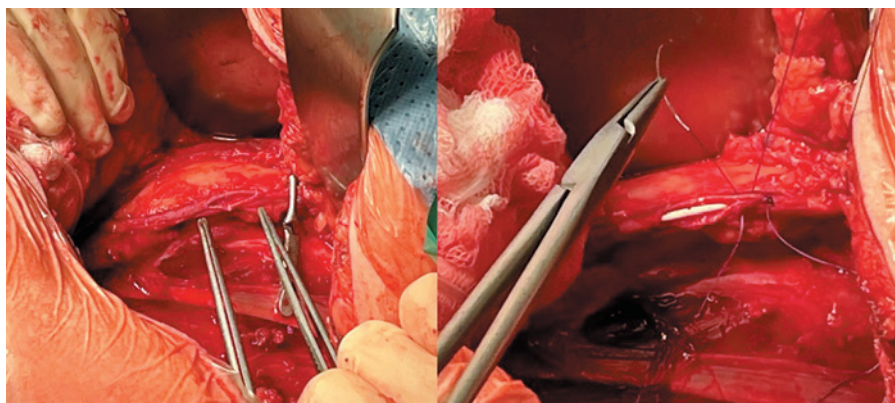


Рис. 3. А — интраоперационное повреждение левого мочеточника; Б — интраоперационное стентирование мочеточника, непрерывный шов

левый мочеточник (рис. 3А). В операционную приглашены урологи, выполнено открытое стентирование левого мочеточника, после чего его целостность восстановлена непрерывным краевым швом нитью Vycril 2.0 (рис. 3Б). Далее выполнена открытая эндартерэктомия интравенальной части аорты (рис. 4), получен хороший центральный приток крови, наложен аортальный зажим сразу дистальнее почечных артерий.

На 1 см дистальнее почечных артерий нитью Prolen 3.0 сформирован проксимальный анастомоз по типу «конец в бок» между аортой и дакроновым бифуркационным протезом диаметром 18 мм. Для того чтобы не выделять «запаянную» рубцами зону бифуркации аорты и не наносить лишнюю травму, которая могла сопровождаться осложнениями как со стороны второго мочеточника, так и подвздошных вен, широкая часть протеза не укорачивалась

и была на всю длину уложена в левом фланге забрюшинного пространства, а его бифуркация легла в левой подвздошной области. При этом бранши протеза выведены в раны бедра слева обычным способом, а справа — обходным путем: по задней поверхности передней брюшной стенки над лобным сочленением между листками париетальной брюшины и поперечной фасцией. Бранши протезов анастомозированы на бедрах: слева с общей бедренной артерией, справа с поверхностной бедренной артерией после предварительной 10-сантиметровой У-образной феморопрофундопластики. Произведено последовательное ушивание ран с дополнительной изоляцией зоны пластики левого мочеточника с помощью жирового лоскута из паранефральной клетчатки нижнего полюса левой почки. Кровопотеря во время операции составила 250 мл.



Рис. 4. Стрелками указано «размывание» проксимальной части удаленного тромба с формированием борозд в проекции устьев почечных артерий

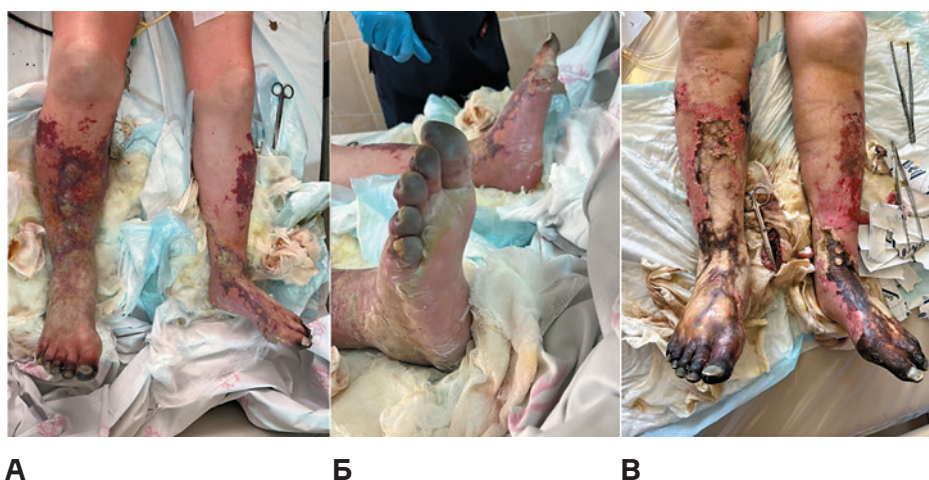


Рис. 5. Вид после восстановления кровообращения в нижних конечностях: А, Б — 1-е сутки после восстановления кровотока; В — 8-е сутки после восстановления кровотока, формирование сухих некрозов

На следующий день после восстановления кровотока у пациентки отмечался быстрый капиллярный ответ, потепление кожного покрова бедер, голени, стоп, однако объем трофических изменений существенно не изменился (рис. 5).

В послеоперационном периоде пациентка лечилась в отделении интенсивной терапии и реанимации, где проводилась динамическая лабораторная диагностика. Динамика основных показателей крови отражена в таблице 1.

Особенностью нашего клинического случая стало отсутствие тяжелых проявлений синдрома ре-

перфузии: клинико-лабораторные показатели крови не демонстрировали выраженной реперфузионной интоксикации (лейкоцитоз $26,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 101 г/л , тромбоциты $387 \times 10^9/\text{л}$). В связи с этим было принято решение в пользу максимально возможного сохранения длины конечностей. Через неделю после операции выполнена контрольная МСКТ-аортография, на которой визуализирован проходимость бифуркационный протез и хорошее заполнение артерий нижних конечностей (рис. 6, А, Б).

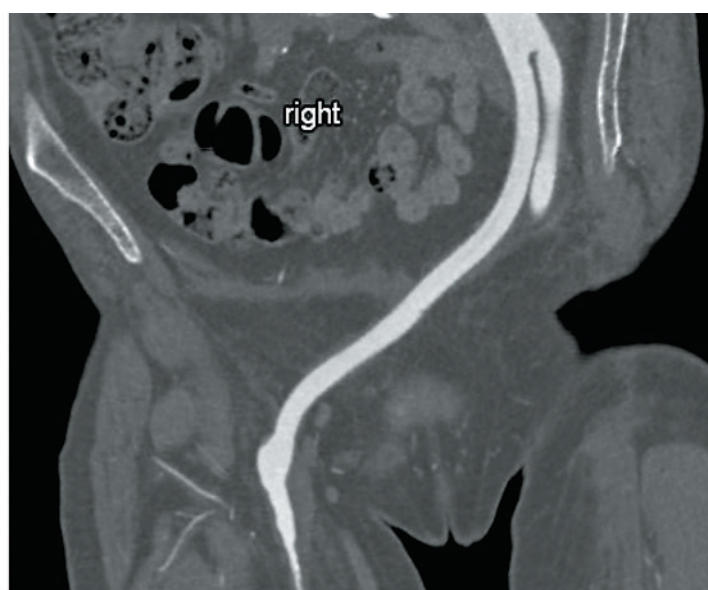
Стент левого мочеточника успешно удален на 21-е сутки после операции. Постепенно сфор-

Таблица 1. Основные биохимические показатели крови

Показатель	Ед. изм.	Норма	20.05.22	01.06.22	03.06.22	06.06.22
АЛТ	ед./л	(0–55)	12	120	82	51
АСТ	ед./л	(5–34)	14	103	88	42
Альбумин	г/л	(35–52)		20	18	19
Белок общ.	г/л	(64–83)	72	47	44	46
Билирубин общ.	мкмоль/л	(3,4–20,5)	7,6	176,9	26,1	14,9
Глюкоза	ммоль/л	(3,9–5,5)	6,8	7,0	5,4	5,8
Креатинин	мкмоль/л	(50–98)	57	72	50	43
Мочевина	ммоль/л	(2,5–7,2)	2,5	6,2	7,3	2,5



А



Б

Рис. 6. А — 3D визуализация восстановленных артерий; Б — корональная проекция и вид на правую браншу протеза

мировались линии демаркации на стопе с обеих сторон, и на 37-е сутки выполнена двухсторонняя трансметатарзальная ампутация стоп. В течение последующих месяцев лечения выполнялись неоднократные некрэктомии, ежедневные перевязки с мазью, постепенно образовывались обширные хорошо гранулирующие раны (рис. 7).

На 143-е сутки гранулирующие раны правой стопы и голени закрыты методом свободной аутодермапластики двумя перфорированными в шахматном порядке трансплантатами 0,4 мм толщиной, 8 см шириной и 20 см длиной, забранными с помощью электрического дерматомы с переднелатеральной поверхности правого бедра (рис. 8, А, Б).

Лоскуты разложены и фиксированы по краю нитью пролен 4.0 на раны правой нижней конечности:

сти: тыл и задняя поверхность стопы, медиальная поверхность правой голени (рис. 9).

В послеоперационном периоде на область донорской раны накладывались повязки с бранолидом. Первая перевязка зон аутодермапластики выполнена на 7-е сутки после операции (рис. 10, А, Б), наложены повязки с бранолидом. При осмотре пересаженных кожных лоскутов на 12-е сутки отмечается их полная фиксация и 100 % приживление, быстрый капиллярный ответ, цвет лоскутов розовый, признаков отторжения или некроза нет (рис. 10, В, Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных источников, число больных с инфраренальной окклю-

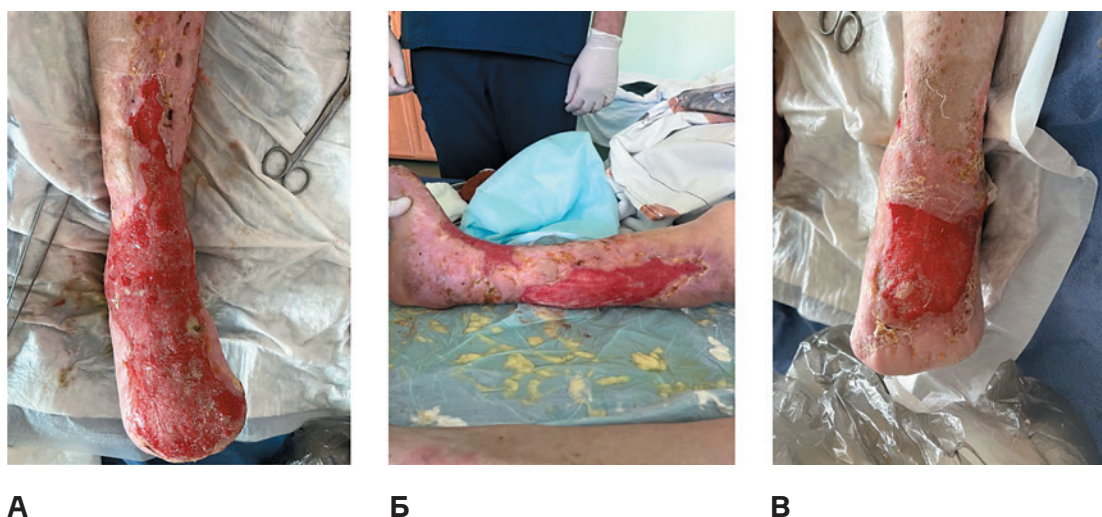


Рис. 7. Вид на послеоперационные раны через 3 месяца после операции: А — тыл правой стопы; Б — правая голень медиально; В — тыл левой стопы

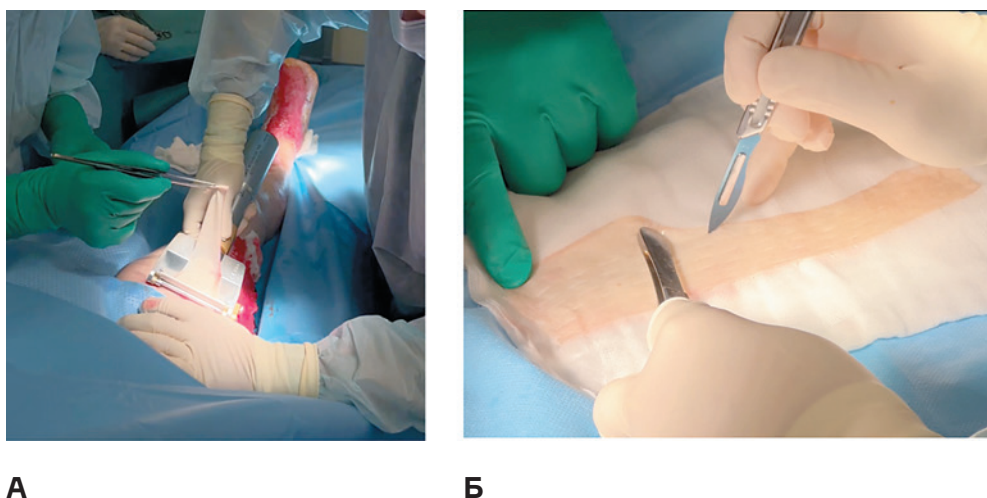


Рис. 8. А — дерматомия переднелатеральной поверхности правого бедра; Б — ручная перфорация кожного лоскута

зией постепенно увеличивается [9]. Расширение способов оперативных вмешательств, в особенности при повторных вмешательствах на брюшной аорте, имеет ключевое значение для клинических специалистов. Иностранные источники демонстрируют широкую вариацию способов лечения данного заболевания, как классических открытых и эндоваскулярных, так и гибридных подходов [10, 11]. При этом клинические рекомендации диктуют нам алгоритм выбора тех или иных методов, однако в случаях с повторными аорто-бедренными реконструкциями, особенно у лиц с тяжелой коморбидностью, решающим аспектом в выборе может стать непосредственно опыт оперирующего сосудистого

хирурга, а также мультидисциплинарный консилиум [9]. Еще одной особенностью выполнения повторных забрюшинных реконструкций на аорте считается повышенный риск интраоперационного повреждения мочеточников [12–14], которое произошло и в нашем случае. Для максимальной изоляции и профилактики мочевого инфицирования протеза зона поврежденного мочеточника дополнительно изолирована с помощью жирового лоскута из паранефральной клетчатки нижнего полюса левой почки. Более того, такое интраоперационное осложнение потребовало определенной укладки протеза: проксимальный анастомоз был наложен по типу «конец в бок» максимально близко к почеч-



А

Б

Рис. 9. А — фиксация кожного лоскута на тыл правой стопы; Б — фиксация лоскута на рану медиальной поверхности правой голени



А

Б

В

Г

Рис. 10. А, Б — 7-е сутки после аутодермапластики; В, Г — 12-е сутки после аутодермапластики

ным артериям. Также широкая часть протеза была уложена по левому забрюшинному флангу с оставлением зоны бифуркации в левой подвздошной области, что уменьшило риск контакта протеза с областью мочеочечника.

Повторные вмешательства на аорто-бедренном сегменте связаны с прогрессирующим атеросклеротическим поражением, спаечным процессом в перипротезном пространстве и предполагают выполнение доступа через рубцовые ткани [15]. Подобные операции имеют повышенный риск кровотечения и, в ряде случаев, требуют расширения хирургического доступа с пережатием аорты выше висцеральных сосудов. Использование лапаротомного доступа лимитировалось рубцово-спаечным процессом, который мог привести к необходимому расширению операционного доступа. В нашем наблюдении использовался повторный забрюшинный левосторонний доступ по Робу, который мог быть продлен до торакофренолюмботомии. В литературе описываются разные способы выведения бранш протеза к сосудам бедра: через мышечную лакуну, запирающее отверстие [16], однако у нашей пациентки диагностировался тромбоз, а не инфекция сосудистого протеза, что не требовало подобных путей проведения. Правая бранша протеза укладывалась иным способом за счет выраженного рубцового процесса, над зоной имплантированных ранее синтетических протезов. В литературе встречаются и гибридные способы повторной реваскуляризации ишемизированной конечности при тромбозе аорто-бедренного шунта [17]. В описанных случаях высота реокклюзии диагностировалась на уровне терминального отдела аорты, в отличие от подпочечной окклюзии аорты, развившейся у нашей пациентки.

ВЫВОДЫ:

1. Обширные трофические некрозы и сухая гангрена пальцев стоп не являются абсолютным показанием к ампутации нижней конечности, особенно при окклюзиях брюшной аорты: необходимо учитывать клиническую картину заболевания, лабораторные исследования крови и степень тяжести полиорганной недостаточности.
2. При достаточном техническом оснащении стационара и наличии хирургического опыта необходимо использовать все возможности для выполнения повторной сосудистой операции.
3. Интраоперационное повреждение мочеочечника не всегда приводит к инфицированию протеза и может быть успешно устранено и изолировано.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Настоящий клинический случай не является классическим способом оперативного лечения подпочечной окклюзии аорты, а выбранная хирургическая методика связана с выраженной рубцовой деформацией забрюшинного пространства после выполненных ранее аорто-бедренных шунтирований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Leriche R, Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann. Surg.* 1948; 127 (2): 193.
2. Мичурова М.С., Ковалевич Л.Д., Волеводз Н.Н. и др. Острая окклюзия аорты у пациента с вирусной пневмонией SARS-CoV-2 (COVID-19). Медицинская визуализация. 2021; 25 (4): 16–22. DOI 10.24835/1607-0763-1059.
3. Bayir A, Arziman I, Kaldirim Ü, et al. Acute abdominal pain and paraplegia in a patient with chronic renal disease: Leriche's syndrome, *J. Emergency Med. Case Rep.* 4 (4) (2013) 154–157.
4. Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Ващенко А.И. и др. Клинический случай мультидисциплинарного подхода к лечению аневризмы корня и восходящего отдела аорты и аневризмы инфраренального отдела аорты. *Московский хирургический журнал.* 2021; 75 (1): 111–117.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45: S5eS67.
6. Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М. 2019; 89.
7. Ali AA, Hussein AM, Kanpalt A, et al. A successful surgical management and outcome for a young man with infrarenal aortoiliac occlusion: A rare case report of Leriche syndrome. *Int J Surg Case Rep.* 2022 Sep;98:107550. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107550. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36055171;
8. Шломин В.В., Пуздряк П.Д., Чеплыгин В.С. и др. Обходное шунтирование при инфицировании сосудистого протеза. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020; 26(1): 148–156.
9. Чернявский М.А., Белова Ю.К., Комаха Б.Б. и др. Эндovasкулярная реканализация хронической окклюзии инфраренального отдела аорты у пациента

с двухсосудистым коронарным поражением. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(8): 89–94. DOI 10.15829/1560-4071-2021-4353.

10. Govedarski V, Dimitrova E, Hadzhiev E, et al. Retroperitoneal aortobifemoral bypass by a combination of horseshoe kidney and aortoiliac occlusive disease with stent thrombosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 28(1): 79–82. DOI: 10.5761/atcs.cr.19-00243.

11. Zhao X, Liu D, Yu C, et al. Treatment of aortic and iliac artery occlusion by catheter thrombolysis combined with catheter thrombectomy and aortic bifurcation endovascular stent reconstruction. *Case Rep Vasc Med.* 2021 Nov 17;2021:6084226. DOI: 10.1155/2021/6084226. PMID: 34840852; PMCID: PMC8612803.

12. Комяков Б.К., Очеленко В.А. Обструкция мочеочечников в ангиохирургии. СПб: Наука, 2011. 175 с.

13. Комяков Б.К., Очеленко В.А., Гулиев Б.Г. Урологические осложнения реконструктивных операций на аорте и подвздошных артериях // Урология. 2010. № 1. С. 76–79.

14. Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризмы брюшной аорты. М., 2002. 300 с.

15. Воропаев В.В. Выбор метода повторной реконструктивно-восстановительной операции у больных на аорто-бедренном сегменте // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. Т. 36, № 2. С. 94–100.

16. Штутин А.А., Кучеров С.А., Яснопольская Н.В. Анализ повторных операций на аорто-бедренном сегменте // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2010. Т. 11, № 3. С. 339–341.

17. Харазов А.Ф., Лучкин В.М., Басирова Н.М. и др. Лечение критической ишемии на фоне многократных тромбозов бранши аорто-бедренного шунта и отсутствия дистального русла: 2 случая успешной гибридной реваскуляризации // Атеротромбоз. 2020. № 2. С. 130–142.

Информация об авторах:

Пуздрык Петр Дмитриевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург высшей квалификационной категории отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шломин Владимир Владимирович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург высшей квалификационной категории, заведующий отделением сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Рзаев Эмиль Фархадович, ординатор 2 года обучения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жданович Кристина Витальевна, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шатиль Михаил Александрович, заведующий вторым хирургическим отделением, врач-хирург высшей квалификационной категории СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия»;

Воскресенский Михаил Александрович, к.м.н., врач-уролог высшей квалификационной категории, заместитель заведующего отделением урологии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Бондаренко Павел Борисович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Author information:

Puzdriak Petr D., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Vascular Surgery of City Multiservice Hospital No. 2;

Shlomin Vladimir V., PhD, chief cardiovascular surgeon of the Department of Vascular Surgery of City Multiservice Hospital No. 2;

Rzaev Emil F., resident of the 2nd year of study of the Almazov National Medical Research Centre;

Zhdanovich Kristina V., cardiovascular surgeon at the Department of Vascular Surgery of City Multiservice Hospital No. 2;

Shatil Michail A., Head of the second surgical department of City Hospital of Saint George”;

Voskresensky Michail A., PhD, Deputy head of the Department of Urology of City Multiservice Hospital No. 2;

Bondarenko Pavel B., PhD, cardiovascular surgeon at the Department of Vascular Surgery of City Multiservice Hospital No. 2.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 563.12:616-08

ИНВАЗИЯ ENDOLIMAX NANA — ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ИЗЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тишко А. Н.^{1,2}, Ринарова П. В.¹, Рябинкина Л. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Тишко Анна Николаевна,
ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова»
МЧС России,
ул. Академика Лебедева, д. 4/2,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: labtishan@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.06.2023
и принята к печати 30.06.2023..

РЕЗЮМЕ

Карликовая амeba — *Endolimax nana*, относится к наименее описанным непатогенным кишечным простейшим, которые распространены по всему миру. Передача происходит фекально-оральным путем. Основными клиническими проявлениями заражения человека этим простейшим являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Нами описан клинический случай заражения ребенка 8 лет. При проведении копрологического исследования были обнаружены цисты *E. Nana*, и назначен курс лечения метронидазолом. При контрольном исследовании образцов кала был получен отрицательный результат, клинические проявления исчезли.

Ключевые слова: карликовая амeba, метронидазол, *Endolimax nana*.

Для цитирования: Тишко А.Н., Ринарова П.В., Рябинкина Л.Н. Инвазия *Endolimax nana* — от диагностики до излечения. Клинический случай. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(4):106-111. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-106-111.

ENDOLIMAX NANA INVASION — FROM DIAGNOSIS TO CURE. A CLINICAL CASE

Tishko A. N.^{1, 2}, Rinarova P. V.¹, Ryabinkina L. N.¹

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

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tishko Anna N.,
EMERCOM of Russia,
Akademician Lebedeva str., 4/2,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: labtishan@gmail.com

Received 15 June 2023; accepted 30 June 2023.

ABSTRACT

Endolimax nana, is one of the least described non-pathogenic intestinal protozoa that is distributed throughout the world. Transmission occurs by the fecal-oral route. The main clinical manifestations of human infection with this protozoan are symptoms of the gastrointestinal tract. We have described a clinical case of infection in an 8-year-old child. When conducting a coprological study, cysts of E. Nana were found and a course of treatment with metronidazole was prescribed. In the control study of stool samples, a negative result was obtained, clinical manifestations disappeared.

Key words: amoeba, Endolimax nana, metronidazole.

For citation: Tishko AN, Rinarova PV, Ryabinkina LN. Endolimax nana invasion — from diagnosis to cure. A clinical case. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(4):106-111. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-106-111.

ВВЕДЕНИЕ

Карликовая амеба — *Endolimax nana*, относится к наименее описанным непатогенным кишечным простейшим, которые распространены по всему миру и выявляются не только у широкого круга млекопитающих, но также у птиц, рептилий и амфибий [1]. Род *Endolimax* был описан Kuenen и Swellengrebel в 1917 году, а вид *E. nana* Wenyon и O'Connor в 1917 году, и Brug в 1918 году [2–4]. Большая часть данных о *E. nana* была получена в результате общих исследований кишечных паразитов в отсутствие какого-либо особого внимания к *Endolimax*.

Основными клиническими проявлениями заражения человека *E. nana* являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые варьируются от легкой боли в животе и метеоризма до острой, а иногда и хронической диареи. Диагностика заражения затруднительна в связи с малой изученностью и низкой настороженностью врачей в отношении данного вида амебиаза, а также редкой встречаемостью клинических проявлений инвазии при достаточно широкой распространенности самого паразита в окружающей среде. Диагностика проводится с помощью анализа кала на яйца глистов и простейших. Материал исследуют на наличие цист и трофозоитов с помощью световой микроскопии при увеличении 400 после приготовления влажного нативного препарата и препарата, окрашенного раствором Люголя.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 8 лет обратилась с жалобами на диффузные боли в животе в течение последней неде-

ли. Боли не уменьшались и не усиливались, имели ноющий характер, периодически возникал жидкий стул. Температура не поднималась, тошноты или рвоты не отмечалось, вес ребенок не терял, лечение антибиотиками не получал, нарушения диеты не отмечалось. Контакт с инфекционными больными за последние 6 месяцев не было, за пределы города ребенок не выезжал. Анамнез жизни был без особенностей, переливание крови не проводилось.

При пальпации живота отмечалась умеренная болезненность в эпигастриальной и околопупочной областях без иррадиации или ригидности.

Лабораторные исследования, включавшие клинический анализ крови и общий анализ мочи, были без патологических отклонений. Результаты анализов кала на скрытую кровь и на антиген *Giardia lamblia* были отрицательными.

Копрологическое исследование выявило наличие *Endolimax nana* в количестве 1–3–5 цист в поле зрения (x400) (рис. 1).

Учитывая клинические проявления и лабораторную находку, пациентке был назначен метронидазол в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней. После проведенного лечения общее состояние ребенка улучшилось, практически полностью исчезли боли в животе. Контрольное копрологическое исследование дало отрицательный результат на *E. nana*.

ОБСУЖДЕНИЕ

E. nana представляет собой амебоидный организм, обнаруживаемый в кишечнике человека и животных. Цисты обычно овальные или кру-

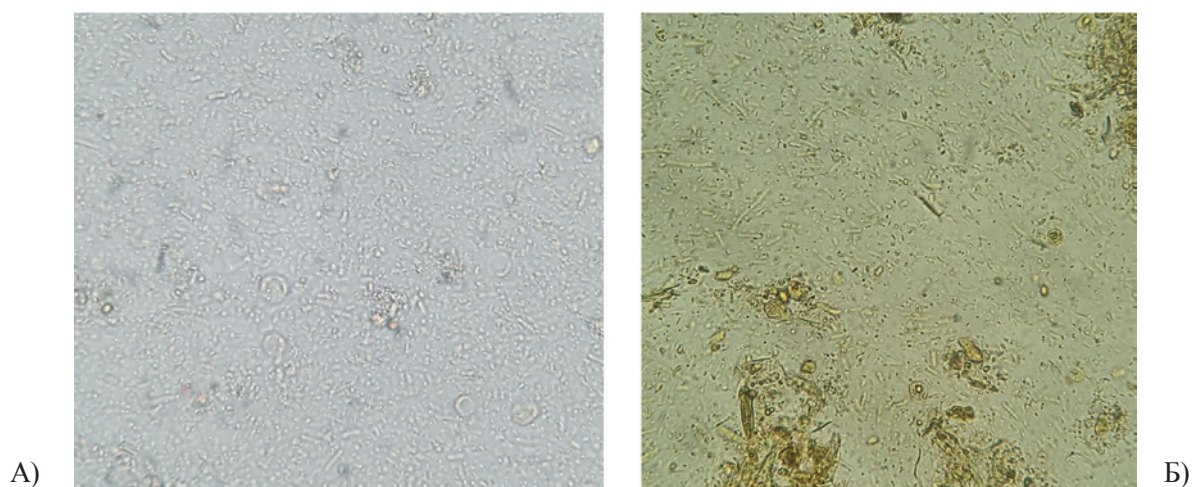


Рис. 1. Цисты *E. nana* в нативном препарате (А) и в препарате, окрашенном раствором Люголя (Б)

глые, диаметром 5–10 мкм [1]. *Endolimax* считается непатогенным комменсальным простейшим, паразитирующим в толстой кишке человека [5, 6]. Общая распространенность *E. nana* среди здоровых людей оценивается в среднем в 13,9 %.

E. nana обитает в толстой кишке, а также обнаруживается в аппендиксе [5, 7, 8]. Трофозоиты (8–10 мкм) передвигаются при помощи псевдоподий и могут достигать размера до 30 мкм во время передвижения. Они питаются исключительно бактериями и делятся бинарным делением. Ядро имеет везикулярное строение и сферическую форму размером 2,0–2,5 мкм, с полиморфной кариосомой [5, 6, 8, 9]. Перед превращением в цисту трофозоит делится и образует стадии меньшего размера. Созревшие цисты *Endolimax* имеют овальную форму

и очень маленький размер по сравнению с цистами других кишечных амёб (6–9 мкм × 5–7 мкм). Стенка цисты выглядит тонкой (80 нм), бесцветной и гладкой снаружи. В цитоплазме отсутствуют митохондрии, аппарат Гольджи, шероховатый эндоплазматический ретикулум, центриоли и микротрубочки. Довольно редко четыре ядра делятся дополнительно, образуя цисты, содержащие 5–8 ядер [6, 8] (рис. 2, 3).

Цисты выделяются с калом и в оптимальных условиях могут сохраняться во внешней среде до 2 недель при комнатной температуре и до 2 месяцев при более низких температурах, время выживания в воде имеет более короткий срок [5, 8]. Заражение *Endolimax nana* происходит фекально-оральным путем через загрязненную пищу и воду, они даже могут переноситься



Рис. 2. *Endolimax nana*: 1–2 — вегетативные формы; 3–4 — цисты (Атлас медицинской паразитологии под ред. проф. Ю. И. Бажоры. Одесса. Одесский медуниверситет, 2001 г.)

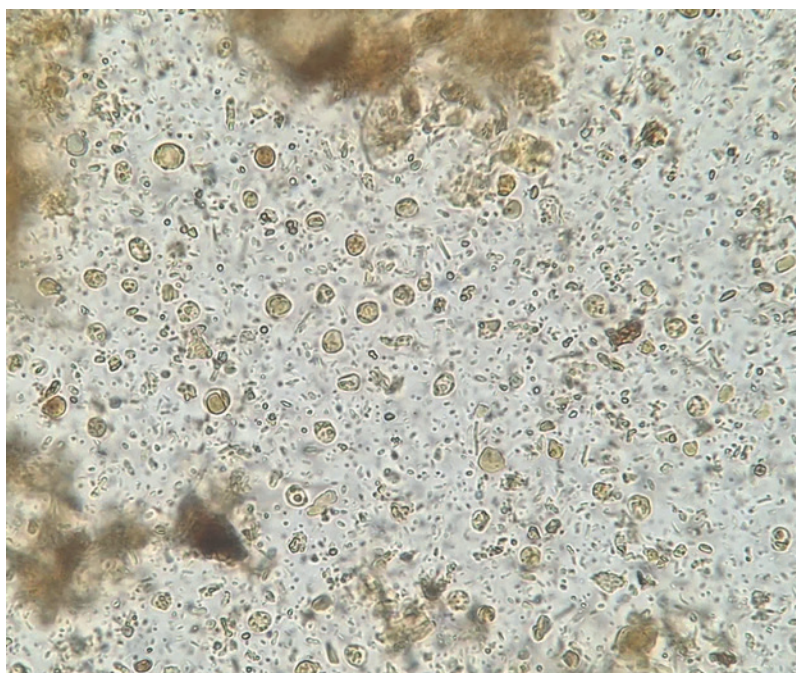


Рис. 3. Овальные цисты в большом количестве длиной 5–14 мкм (в среднем 8–10 мкм). Препарат, окрашенный раствором Люголя

на поверхности банкнот, которые предположительно могут быть фомитами [10]. Бессимптомное носительство может длиться много лет [8].

Диагностика инвазии *Endolimax* традиционно основывается на микроскопии цист, которая может быть прямой или в сочетании с процедурой концентрации и различными окрашиваниями перед анализом. Для оценки результатов исследования рекомендуется использовать микроскоп с увеличением не менее 400 раз, чтобы не пропустить простейших, а также чтобы иметь возможность отличить их от других видов амёб [11]. Трофозоиты обнаруживаются редко, если не проводится исследование свежих образцов стула.

Endolimax хорошо реагирует на лечение метронидазолом. Описания клинических случаев свидетельствуют об эффективности метронидазола при эрадикации возбудителя и купировании клинических проявлений [12, 13].

Для подтверждения эффективности терапии необходимо получение трехкратного отрицательного результата анализа кала на простейшие. Пациенты с отсутствием симптомов, но стойкими положительными результатами исследований известны как бессимптомные носители; в настоящее время это явление не имеет клинического значения [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Endolimax nana является кишечным паразитом, который может вызывать симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Несмотря на то что патогенность данного простейшего является спорной, описанный случай демонстрирует такую возможность и заставляет врачей повысить настороженность при дифференциальной диагностике болей в животе. Препаратом для эрадикации *Endolimax nana* является метронидазол, который должен быть использован при выявлении паразита в фекалиях и наличии клинической картины инфекции желудочно-кишечного тракта. Положительная динамика исчезновения болей в животе, нарушений стула подтверждает правильно поставленный диагноз и метод лечения. В случае клинической неэффективности терапии, учитывая то, что *Endolimax nana* могут быть непатогенными, следует искать другие причины заболевания, несмотря на исчезновение паразитов после лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Constenla M, Padrós F, Palenzuela O. *Endolimax piscium* sp. nov. (Amoebozoa), causative agent of systemic granulomatous disease of cultured sole, *Solea senegalensis* Kaup. J Fish Dis. 2014;37:229–40.
2. Kuenen W, Swellengrebel N. Korte beschrijving van enkele minder bekende protozoen uit den menschelijken darm. Geneesk. Tijdschr v Nederl. 1917;496.
3. Wenyon C, O'Connor F. London: J. Bale, Sons and Danielsson, Ltd; 1917. Human Intestinal Protozoa in the Near East.
4. Brug S. Batavia Geneesk: Tydschr Ned Ind; 1918. Enkele opmerkingen over de nomenclatuur van enige nieuwere parasieten uit den menschelijken darm; pp. 283–5.
5. Dobell C. Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. V. The *endolimax* of macaques. Parasitology. 1933;25:436–67.
6. Dobell C. London: J. Bale and Danielsson; 1919. The Amoebae Living in Man: A Zoological Monograph.
7. Cerva L, Schrottenbaum M, Kliment V. Intestinal parasites: A study of human appendices. Folia Parasitol (Praha). 1991;38:5–9.
8. Dobell C. Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. XI. The cytology and life-history of *endolimax nana*. Parasitology. 1943;35:134–58.
9. Yarinsky A, Burrows R. Atypical nuclei of *Endolimax nana* in purged stool specimens. Am J Clin Pathol. 1966;46:490–3.
10. Moreno P, Perfetti D, Antequera I, Navas P, Acosta M. Contamination of banknotes with enteric parasites in Coro, Falcon state, Venezuela. Bol Malariol Salud Ambient. 2014;54:38–46.
11. Poulsen C, Stensvold C. Systematic review on *Endolimax nana*: A less well studied intestinal ameba. Trop Parasitol. 2016 Jan-Jun; 6(1): 8–29.
12. Zierdt CH. Blastocystis hominis — past and future. Clin Microbiol Rev. 1991;4:61–79.
13. Stauffer JQ, Levine WL. Chronic diarrhea related to *Endolimax nana*: response to treatment with metronidazole. Am J Dig Dis. 1974;19:59–63.
14. Shah M, Tan C, Rajan D. Blastocystis hominis and *Endolimax nana* Co-Infection Resulting in Chronic Diarrhea in an Immunocompetent Male. Case Rep Gastroenterol. 2012 May-Aug; 6(2): 358–364.

Информация об авторах:

Тишко Анна Николаевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории гематологических и общеклинических методов исследования Отдела лабораторной диагностики ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никитова» МЧС России; ассистент ка-

федры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ринарова Полина Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории гематологических и общеклинических методов исследования Отдела лабораторной диагностики ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России;

Рябинкина Лариса Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории гематологических и общеклинических методов исследования Отдела лабораторной диагностики ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России.

Author information:

Tishko Anna N., PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Hematological and General Clinical Research Methods, Department of Laboratory Diagnostics EMERCOM of Russia; Assistant of the Department of Laboratory Medicine with a clinic of the Almazov National Medical Research Centre;

Rinarova Polina V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Hematological and General Clinical Research Methods, Department of Laboratory Diagnostics EMERCOM of Russia;

Ryabinkina Larisa N., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Hematological and General Clinical Research Methods, Department of Laboratory Diagnostics EMERCOM of Russia.

