

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера»

Акционерное общество
"ЭКОлаб"

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Д КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Том 70
1 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

Е Ж Е М Е С Я Ч Н Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Ж У Р Н А Л

ЯНВАРЬ

Журнал основан в январе 1955 г.

Учредители:

ООО Издательская группа
«Медиа Сфера» (печатное издание)
127238, г. Москва, Дмитровское ш., 46
кор. 2;

Акционерное общество "ЭКОлаб"
(электронное издание)
142530, Московская область,
г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1

Издатель:
Акционерное общество "ЭКОлаб"

Телефон редакции:
8-916-201-80-47

Зав. редакцией:
Л.А.Шанкина
E-mail: clin.lab@yandex.ru

Технический редактор:
Ч.А.Сафаров
E-mail: klinlab@internet.ru

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели

Сдано в набор 15.12.2024.
Подписано в печать 25.12.2024

Формат 60 × 88%
Печать офсетная
Печ. л. 8,00
Уч.-изд. л. 8,95

WWW страница: <https://clinlabdia.ru/>

ПИ № ФС77-37760 от 07.10.2009 г.
ЭЛ № ФС77-80929 от 21.04.2021 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого из-
дания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя

Журнал представлен в базе данных Российско-
го индекса научного цитирования (РИНЦ) и в
следующих международных информационно-
справочных изданиях: Abstracts of Micrology,
Adis International Ltd Reactions Weekly, Chemical
Abstracts (Print), Chemical Titles, EBCOhost Biologi-
cal Abstracts (Online), Elsevier BV EMBASE, Elsevier
BV Scopus, Excerpta Medica, Abstract Journals,
Index Medicus, Index to Dental Literature, OCLC
Article First, Reactions Weekly (Print), Thomson Reu-
ters Biological Abstracts (Online), Thomson Reuters
BIOSIS Previews, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal,
Ulrich's International Periodicals Directory

Индекс Ф81645 — для подписчиков
Подписка через Интернет:
[https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/e81645/Под-
писка на электронную версию:](https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/e81645/Подписка на электронную версию)
[https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7849;](https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=7849)
<https://www.pressa-rf.ru/rucont/edition/331548/>

ISSN: 0869-2084 (Print)
ISSN: 2412-1320 (Online)

Клин. лаб. диагностика. 2025. Том 70. № 1.
1-74

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

А.Ю. МИРОНОВ, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, (Ростов-на-Дону, Россия);

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР:

Чеботарь И.В., д.м.н. (Москва, Россия);

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ:

Андреева И.И., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия);

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Гильманов А.Ж., д.м.н., профессор (Уфа, Россия);
Добровольский А.Б., д.б.н., профессор (Москва, Россия);
Земсков В.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Иванов А.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия);
Ипполитов Е.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия);
Кочетов А.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия);
Марданлы С.Г., д.м.н., профессор (Электрогорск, Россия);
Тотолян А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Арипов А.Н., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан);
Вавилова Т.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);
Горбунов В.А., к.м.н., доцент (Минск, Беларусь);
Долгих Т.И., д.м.н., профессор (Омск, Россия);
Ельчанинова С.А., д.м.н., профессор (Барнаул, Россия);
Керимов С.Г., д.м.н., профессор (Баку, Азербайджан);
Кушлинский Н.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия);
Маматкулов И.Х., д.м.н., профессор (Ташкент, Узбекистан);
Осман Халил Ареф, к.б.н. (Хомс, Сирия)
Сергеев А.Ю., д.м.н., профессор (Томск, Россия);
Талыбов Т.Г., академик НАН, д.б.н., профессор (Нахчыван, Азербайджан);
Тартаковский И.С., д.б.н., профессор (Москва, Россия);
Эмануэль В.Л., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия);
Яровая Г.А., д.б.н., профессор (Москва, Россия)

LLC Publishing Group
"Media Sphera"

Joint Stock Company
"EKOLab"

D KLINICHESKAYA LABORATORNAYA iagnostika

Volume 70
1 • 2025

Russian Clinical Laboratory Diagnostics

SCIENTIFIC PRACTICAL MONTHLY JOURNAL

JANUARY

The Journal is founded in 1955

Founders:

LLC "Publishing Group "Media Sphera"
(print edition)

127238, Moscow, Dmitrovskoe sh., 46 k.
b. 2;

Joint Stock Company "EKOLab"
(electronic edition)

142530, Moscow region, Elektrogorsk,
St. Budyonnogo, 1

Publisher:

Joint Stock Company "EKOLab"

Editorial office phone:
8-916-201-80-47,

Managing editor:

L.A. Shankina
E-mail: clin.lab@yandex.ru

Technical editor:

Ch.A. Safarov
E-mail: klinlab@internet.ru

**The responsibility for credibility of information
contained in advertising materials is accounted
for advertisers**

WWW страница: <https://clinlabdia.ru/>

E-mail: klinlab@internet.ru

PI No. FS77-37760 dated 10/07/2009

EL No. FS77-80929 dated 04/21/2021

All rights reserved. Any part of this edition can not
be entered computer memory nor be reproduced
with any other mode without preliminary permission
of editor in written form.

The Journal is presented in data base of the Rus-
sian index of scientific quotation (RiNZ) and in fol-
lowing I&R editions: Abstracts of Micology, Adis
International Ltd Reactions Weekly, Chemical
Abstracts (print), Chemical Titles, EBCOhost Bio-
logical Abstracts (Online), Elsevier BV EMBASE,
Elsevier BV Scopus, Excerpta Medica, Abstract
Journals, Index Medicus, Index to Dental Litera-
ture, OCLC Article First, Reactions Weekly (Print),
Thomson Reuters Biological Abstracts (Online),
Thomson Reuters BIOSIS Previews, VINITI RAN
Referativnyi Zhurnal, Ulrich's International Periodi-
cals Directory

ISSN: 0869-2084 (Print)
ISSN: 2412-1320 (Online)

EDITOR-IN-CHIEF:

A.Yu. MIRONOV, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Moscow, Russia*)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF:

Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Rostov-on-Don, Russia*);

SCIENTIFIC EDITOR:

Igor V. Chebotar, Dr. Sci. (Med.) (*Moscow, Russia*);

EXECUTIVE SECRETARY:

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (*Rostov-on-Don, Russia*);

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

Aleksandr Zh. Gilmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Ufa, Russia*);

Anatoliy B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Moscow, Russia*);

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Moscow, Russia*);

Evgeny V. Ippolitov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Moscow, Russia*);

Aleksey A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Moscow, Russia*);

Anatoliy G. Kochetov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Moscow, Russia*);

Seifaddin G. Mardanly, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Elektrogorsk, Russia*);

Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (*St. Petersburg, Russia*)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS:

Abdumalik N. Aripov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Tashkent, Uzbekistan*);

Tatiana V. Vavilova, Dr. Sci. (Med.), Professor (*St. Petersburg, Russia*);

Vladimir A. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (*Minsk, Belarus*);

Tatiana I. Dolgikh, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Omsk, Russia*);

Svetlana A. Elchaninova, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Barnaul, Russia*);

Sanan G. Kerimov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Baku, Azerbaijan*);

Nikolay E. Kushlinskii, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor
(*Moscow, Russia*);

Ibrokhim Kh. Mamatkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Tashkent, Uzbekistan*);

Osman Khalil Aref, Cand. Sci. (Biol.), (*Homs, Syria*)

Aleksey Yu. Sergeev, Dr. Sci. (Med.), Professor (*Tomsk, Russia*);

Tariel G. Talybov, the NAN Academician, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Nakh-
chivan, Azerbaijan*);

Igor S. Tartakovskiy, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Moscow, Russia*);

Vladimir L. Emanuel, Dr. Sci. (Med.), Professor (*St. Petersburg, Russia*);

Galina A. Yarovaya, Dr. Sci. (Biol.), Professor (*Moscow, Russia*)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	5
ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ	
<i>Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г., Марданлы С.Г.</i> Журналу «Клиническая лабораторная диагностика» - 70 лет	7
ИММУНОЛОГИЯ	
<i>Яппаров Р.Г., Насырова Э.С., Князев В.Ю., Садыкова Р.Т., Гильманов А.Ж.</i> Опыт организации скрининговых и верификационных исследований при ранней диагностике ВИЧ с использованием метода ИХЛА	14
<i>Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Гащенко Т.Ю., Помазанов В.В., Попова Т.В., Жданович А.В.</i> Определение концентрации D-димера в плазме крови человека иммуноферментной технологией	25
<i>Панафидина Т.А., Аристова М.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С., Халтурина Е.О.</i> Молекулярные механизмы и методы диагностики гиперпродукции интерферона I типа при системной красной волчанке (обзор литературы)	34
МИКРОБИОЛОГИЯ	
<i>Миронов А.Ю., Миронова А.В.</i> Резистентность госпитальных штаммов <i>Escherichia coli</i> , выделенных из крови пациентов, с ранжированием антимикробных препаратов по классификации AWaRe	44
<i>Отдушкина Л.Ю., Миронов А.Ю., Марковская А. А., Самodelкина Е.В., Захарова Ю. В., Афанасьев С.С., Леванова Л.А.</i> Особенности кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией	52
ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ	
<i>Харсеева Г.Г., Мангутов Э.О., Миронов А.Ю.</i> Коринебактериозы: этиология, микробиологическая диагностика (лекция)	59
БИБЛИОТЕКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ	
<i>Кочетов А.Г.</i> Концептуальные основы лабораторного контроля фармакотерапии	68

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ И ЧИТАТЕЛЕЙ!

Журнал «Клиническая лабораторная диагностика» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук

CONTENTS

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN	5
LABORATORY SERVICE ORGANIZATION	
<i>Mironov A. Yu., Kharseeva G. G., Mardanly S. G.</i> The journal «Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika» (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) is 70 years old.	7
IMMUNOLOGY	
<i>Yapparov R. G., Nasyrova E. S., Knyazev V. Yu., Sadykova R. T., Gilmanov A. Zh.</i> Experience of screening and verification studies in early diagnosis of HIV infection using CLI	14
<i>Mardanly S. G., Rotanov S. V., Gashenko T. Yu., Pomazanov V. V., Popova T. V., Zhdanovich A. V.</i> Determination of D-dimer concentration in human blood plasma by enzyme immunoassay technology	25
<i>Panafidina T. A., Aristova M. V., Popkova T. V., Avdeeva A. S., Khalturina E. O.</i> Molecular mechanisms and diagnostic methods of interferon type I overproduction in systemic lupus erythematosus (review of literature)	34
MICROBIOLOGY	
<i>Mironov A. Yu., Mironova A. V.</i> Resistance of hospital strains of <i>Escherichia coli</i> isolated from the blood of patients, with the ranking of antimicrobials according to the AWaRe classification	44
<i>Otdushkina L. Yu., Mironov A. Yu., Markovskaya A. A., Samodelkina E. V., Zakharova Yu. V., Afanasyev S. S., Levanova L. A.</i> Features of the intestinal microbiota in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with HIV infection	52
REMOTE ACADEMY OF POST-GRADUATE EDUCATION	
<i>Kharseeva G. G., Mangutov E. O., Mironov A. Yu.</i> Corynebacteriosis: etiology, microbiological diagnostics (lecture)	59
CLINICAL LABORATORY LIBRARY	
<i>Kochetov A. G.</i> Conceptual foundations of laboratory monitoring in pharmacotherapy	68

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ДОРОГИЕ НАШИ ЧИТАТЕЛИ, АВТОРЫ И ВСЕ ДРУЗЬЯ ЖУРНАЛА «КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА»!

От всего сердца поздравляю Вас с Новым 2025 годом! Желаю Вам в Новом году крепкого здоровья, благополучия, творческих свершений. Наступивший 2025 год – особый, юбилейный для нашего журнала, поскольку ежемесячному профессиональному научно-практическому изданию - журналу «Клиническая лабораторная диагностика» - исполняется 70 лет.

В далёком теперь 1955 году, по инициативе Председателя Всесоюзного научного общества врачей-лаборантов, профессора Кост Е.А., вышел в свет первый номер нашего журнала, носившего в то время название «Лабораторное дело». На протяжении многих лет журнал «Лабораторное дело» являлся основным источником научной и практической информации для сотрудников клинко-диагностических лабораторий нашей Родины и играл роль стимула совершенствования лабораторного обеспечения медицинской помощи населению страны.

С чувством глубокого уважения и благодарности сегодня мы вспоминаем Главных редакторов нашего журнала: заслуженного врача РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Кост Екатерину Андреевну; лауреата Государственной премии СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Меньшикова Вадима Владимировича; доктора медицинских наук, профессора Титова Владимира Николаевича, отдавших служению журналу все свои знания, силы, опыт, энергию, годы жизни. В составе редакционной коллегии и редакционного совета нашего журнала трудились многие видные отечественные учёные и специалисты-практики, внёсшие неоценимый вклад в развитие отечественной лабораторной медицины. Мы бережно чтим и сохраняем богатые традиции, заложенные нашими предшественниками, осваиваем инновации, стремимся определять лабораторную медицину будущего.

С 1992 года по настоящее время журнал «Лабораторное дело» носит название «Клиническая лабораторная диагностика».

Журнал публикует научные и практические материалы, подготовленные сотрудниками научных, образовательных и лечебных учреждений России и зарубежных стран: оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции видных специалистов разных дисциплин лабораторной медицины, описания сложных клинко-диагностических случаев заболеваний, информацию о научно-практических мероприятиях, дискуссии между сторонниками различных подходов к решению актуальных проблем лабораторной медицины, ответы ведущих учёных и организаторов здравоохранения на насущные вопросы практиков лабораторного дела.

Редакционная коллегия журнала всегда видела и видит своей главной задачей полноценное и своевременное информирование читателей и через них всего лабораторного сообщества России: о наиболее перспективных научных направлениях развития всех дисциплин лабораторной медицины; об апробированных доказательной медициной эффективных средствах лабораторной аналитики и способах клинической лабораторной диагностики; об опыте решения актуальных проблем практики клинко-диагностических лабораторий (подготовка, повышение квалификации и правовое положение специалистов; взаимодействие с клиникой; стандартизация лабораторных процессов; организация труда сотрудников КДЛ; материально-техническое обслуживание; экономика лабораторного обеспечения медицинской помощи); о новых организационно-распорядительных и методических документах регулирующих органов, рекомендациях профессиональных обществ специалистов; событиях профессиональной общественной жизни.

Хочу поблагодарить нашего издателя АО «ЭКОлаб», а также весь технический персонал редакции журнала за их повседневный нелёгкий труд и высокий профессионализм, обеспечивающий регулярный бесперебойный выход в свет номеров журнала. Благодарю членов редакционной кол-

легии и редакционного совета журнала за их бескорыстный труд и преданное служение журналу.

Редакционная коллегия, стремясь обеспечить наиболее полное выполнение миссии журнала, рассчитывает на постоянную тесную связь и сотрудничество со всеми коллегами и на их товарищескую помощь и поддержку. В 2024 году наш журнал стал индексироваться международной реферативной базой данных и системы цитирования Scopus, как журнал Q₃ — третьего квартиля.

Редакционная коллегия будет благодарна и признательна нашим читателям за критические замечания, отзывы и пожелания, высказанные в адрес журнала. Каждый из нас с удовольствием вносит свою лепту в дальнейшее развитие отечественной лабораторной медицины. Вместе с Вами мы сделаем наш журнал ещё более интересным и актуальным для отечественной медицинской науки и практического здравоохранения.

**Главный редактор,
лауреат премии им. А. Чижевского РАМТН,
академик РАМТН,
доктор медицинских наук, профессор,
А. Ю. Миронов**

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ



EDN: GNLVHE

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Миронов А. Ю.^{1,4}, Харсеева Г. Г.², Марданлы С. Г.^{3,5}

ЖУРНАЛУ «КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА» - 70 ЛЕТ

¹ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

³ГОУВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГГТУ»), 142611, г. Орехово-Зуево, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия;

⁵АО «ЭКОлаб», 142530, г. Электрогорск, Россия

Описана 70-летняя история создания и деятельности ежемесячного профессионального научно-практического издания журнала «Клиническая лабораторная диагностика», миссия и задачи журнала.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика; журнал; 70 лет

Для цитирования: Миронов А.Ю., Харсеева Г.Г., Марданлы С.Г. Журналу «Клиническая лабораторная диагностика» - 70 лет. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 7-13.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-7-13>

EDN: GNLVHE

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, руководитель отдела микробиологии ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора; e-mail: andy.60@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.10.2024

Принята к печати 12.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Mironov A. Yu.^{1,4}, Kharseeva G.G.², Mardanly S. G.^{3,5}

THE JOURNAL «KLINICHESKAYA LABORATORNAYA DIAGNOSTIKA» (RUSSIAN CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS) - IS 70 YEARS old

¹G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia;

²Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia;

³State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia;

⁴Federal research and clinical center of specialized medical care and medical technologies FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia;

⁵JSC «EKOLab», 142530, Elektrogorsk, Russia

The 70-year history of the creation and activity of the monthly professional scientific and practical publication of the journal «Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika» (Russian Clinical Laboratory Diagnostics), the mission and objectives of the journal are described.

Key words: clinical laboratory diagnostics; journal; 70 years

For citation: Mironov A.Yu., Kharseeva G.G., Mardanly S.G. The journal «Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika» (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) is 70 years old. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 7-13 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-7-13>

EDN: GNLVHE

For correspondence: Mironov A. Yu., Head of the microbiology department, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор; e-mail: andy.60@mail.ru

Information about authors:

Mironov A. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Kharseeva G. G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;

Mardanly S. G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 31.10.2024

Accepted 12.11.2024

Published 00.01.2025

В 2025 году журналу «Клиническая лабораторная диагностика» исполняется 70 лет. Журнал «Клиническая лабораторная диагностика» издается как ежемесячное профессиональное научно-практическое издание с 1955 года. Бурное развитие лабораторной медицины в послевоенный период в СССР настоятельно требовало создания печатного органа, объединяющего специалистов в области лабораторной медицины, каким и стал новый научно-практический журнал «Лабораторное дело».

На протяжении многих лет наш журнал «Лабораторное дело» являлся основным источником научной и практической информации для сотрудников клиничко-диагностических лабораторий и играл роль стимула в совершенствовании лабораторного обеспечения медицинской помощи населению нашей страны.

Распад СССР в 1991 году глубоко затронул все сферы жизни нашего общества, не обошёл он стороной и старейшее отечественное издательство медицинской литературы «Медицина» и издаваемый этим издательством журнал «Лабораторное дело». В 1992 году произошёл ребрендинг журнала «Лабораторное дело», и с этого момента журнал носит название «Клиническая лабораторная диагностика».

Редакционная коллегия журнала с момента организации журнала и по сей день своей главной задачей видит полноценное и своевременное информирование

читателей и через них всего лабораторного сообщества России:

- о наиболее перспективных научных направлениях развития всех дисциплин лабораторной медицины;
- об апробированных доказательной медициной эффективных средствах лабораторной аналитики и способах клинической лабораторной диагностики;
- об опыте решения актуальных проблем практики клиничко-диагностических лабораторий (подготовка, повышение квалификации и правовое положение специалистов; взаимодействие с клиникой; стандартизация лабораторных процессов; организация труда сотрудников КДЛ; материально-техническое обслуживание; экономика лабораторного обеспечения медицинской помощи);
- о новых организационно-распорядительных и методических документах регулирующих органов, рекомендациях профессиональных обществ специалистов;
- о событиях профессиональной общественной жизни.

Организатором, совместно со Смирновой Л.Г., и ответственным редактором журнала «Лабораторное дело» была видный отечественный учёный-гематолог, организатор лабораторного дела и лабораторной службы в СССР, заслуженный врач РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Кост Екатерина Андреевна (фото 1) [4, 8].



Фото 1. Главный редактор и организатор журнала «Лабораторное дело» профессор Кост Е. А.

С 1914 года, работая ординатором в клинике под руководством профессора М.П. Кончаловского, Екатерина Андреевна увлеклась клинической гематологией, ставшей для неё любимым направлением на всю жизнь. В 1917 году она была призвана на военную службу, где заведовала лабораторией шестого венерического госпиталя. В 1920-1921 годах Екатерина Андреевна работала в клинике и заведовала лабораторией при больнице им. Семашко. В 1920-1921 годах Екатерина Андреевна работала ассистентом госпитальной терапевтической клиники Второго МГУ под руководством профессора М.П. Кончаловского, где в 1922 году организовала клиническую лабораторию в туберкулёзном отделении Медведниковской больницы. С 1925 года деятельность Е. А. Кост неразрывно связана с Городской клинической больницей им. С. П. Боткина, где помимо лечебной работы, она заведовала клиническими лабораториями, объединив их в 1955 году в единую структуру.

В 1932 году Екатерина Андреевна получила учёное звание доцента Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ). По её инициативе был организован доцентский курс усовершенствования врачей-лаборантов при Мосгорздравотделе, преобразованный позднее, в 1936 году, в кафедру клинической лабораторной диагностики ЦИУВ. Будучи руководителем одной из первых кафедр клинической лабораторной диагностики СССР, Екатерина Андреевна уделяла большое внимание подготовке квалифицированных врачебных кадров. На кафедре клинической лабора-

торной диагностики ЦИУВ под её руководством впервые в СССР были разработаны программы и методы подготовки и усовершенствования врачей-лаборантов. Ещё с довоенного времени Екатерина Андреевна являлась председателем лабораторной комиссии Комитета по внедрению новой медицинской техники Народного Комиссариата (министерства) здравоохранения СССР с 1938 года.

В годы Великой Отечественной войны Екатерина Андреевна неоднократно выезжала на фронт в действующую армию в команде академика АМН СССР, профессора Н. Н. Бурденко, курировала лаборатории эвакогоспиталей. Она написала и опубликовала краткое пособие по лабораторной технике, широко использовавшееся в этот период врачами-лаборантами фронтовых и тыловых госпиталей [5]. С 1942 года Екатерина Андреевна - заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ЦИУВ.

После окончания Великой Отечественной войны в 1947 году по инициативе Екатерины Андреевны организовано Всесоюзное научное общество врачей-лаборантов и около 100 его филиалов по всей стране. В течение 20 лет профессор Кост Е.А. бессменно возглавляла Всесоюзное научное общество врачей-лаборантов (фото 2). Общество провело шесть Всесоюзных научно-практических конференций, положивших начало мероприятиям по дальнейшему развитию лабораторного дела в Советском Союзе и программам Министерства здравоохранения СССР, направленным на развитие лабораторной службы в стране.



Фото 2. Председатель Всесоюзного научного общества врачей-лаборантов, кавалер двух орденов Ленина, двух орденов «Знак Почёта», медалей «За оборону Москвы», «За победу над Германией», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», заслуженный врач РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Кост Е. А.

За 70-летнюю историю Главными редакторами журнала «Клиническая лабораторная диагностика» являлись: 1) заслуженный врач РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Кост Екатерина Андреевна (1955-1969 гг.); 2) лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Меньшиков Вадим Влади-

мирович (1969-2014 гг.); 3) доктор медицинских наук, профессор Титов Владимир Николаевич (2014-2019 гг.); 4) доктор медицинских наук, профессор Миронов Андрей Юрьевич (с 2019 года по настоящее время).

Профессор Меньшиков В.В. – один из ведущих отечественных специалистов в области клинической биохимии и клинической лабораторной диагностики конца

XX – начала XXI века; эксперт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); председатель Правления Научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики; член-корреспондент научных обществ Франции и Финляндии; почётный член научных обществ специалистов лабораторного дела ряда стран Европы; автор приоритетных научных исследований, руководств для врачей, учебников и учебных пособий, посвящённых проблемам лабораторной медицины; государственный и общественный деятель (фото 3) [1, 2, 6]. Выпускник Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (1 ММИ) Вадим Владимирович за годы своей работы занимал много высоких и ответственных должностей: в 1974-1980 годах был проректором по научной работе 1 ММИ им. И. М. Сеченова; в 1980-1986 годах - ректор Государственного Центрального ордена Ленина института физической

культуры (ЦОЛИФК) и заведующий кафедрой биохимии ЦОЛИФК. В 1986-1987 годах Вадим Владимирович - директор созданного при его непосредственном участии Центрального научно-исследовательского института медико-биологических проблем спорта. В 1986-1987 годах профессор Меньшиков В.В. – заместитель председателя Исполкома Моссовета, где курировал вопросы образования, здравоохранения, социального обеспечения и физической культуры. В 1989-1992 годах Вадим Владимирович избран народным депутатом Верховного Совета СССР, являлся членом Комитета по делам ветеранов и инвалидов Верховного Совета СССР. В 1988-1999 годах Меньшиков В.В. – первый заместитель председателя Советского (с 1992 года – Международного) фонда милосердия и здоровья, председатель Координационного совета – Генеральный директор исполнительной дирекции фонда.



Фото 3. Лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Меньшиков В.В.

С 1993 года и до последних дней своей жизни профессор Меньшиков В.В. заведовал лабораторией проблем клинко-лабораторной диагностики научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (ММА). Под руководством и при участии В.В. Меньшикова коллектив научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова выполнял функции Научно-методического центра по клинической лабораторной диагностике Министерства здравоохранения России, проводил испытания новых приборов и наборов реактивов для клинической

лабораторной диагностики, выпускал методическую литературу, разрабатывал и совершенствовал комплекс методических и нормативных документов, определяющих содержание и организацию деятельности клинической лабораторной службы учреждений здравоохранения Российской Федерации. Достаточно вспомнить знаменитый приказ № 535¹, а точнее приложение 1 к

¹Приказ Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». М.; 1985.

этому приказу, разработанное сотрудниками (Михайлова В.С. и др.) Научно-методического центра по клинической лабораторной диагностике Минздрава СССР и ставшее настольной книгой для врачей-бактериологов на несколько десятилетий.

Профессором Меньшиковым В.В. подготовлена и издана серия монографий и сборников материалов по актуальным аспектам лабораторной медицины, составивших «Библиотеку клинической лаборатории». Меньшиков В.В. являлся редактором руководства «Клиническая лабораторная аналитика» в пяти томах (2003 год) и справочного пособия «Методики клинических лабораторных исследований» в трёх томах (2009 год), ставших на долгие годы настольными книгами для врачей клиничко-диагностических лабораторий страны [3, 7].

Профессор Титов В.Н. с 1977 года руководил лабораторией клинической биохимии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения Российской Федерации, вёл активную научную и преподавательскую работу, воспитал плеяду научных кадров, сформировал теорию атеросклероза, альтернативную холестериновой, и создал биологическую классификацию форм артериальной гипертонии (фото 4). Владимир Николаевич

был человеком энциклопедических знаний, область научных интересов которого охватывала выяснение патогенеза наиболее распространённых заболеваний человека, метаболических пандемий: атеросклероза, артериальной гипертонии, сахарного диабета, ожирения, синдрома резистентности к инсулину, метаболического синдрома, совершенствование патогенетически обоснованных методов диагностики в клинической биохимии.

Профессор Титов В.Н. сформулировал новую теорию транспорта в крови жирных кислот, основанную не на липидологии, а на основе химии белка, что позволило разработать теорию патогенеза атеросклероза, основу которого составляет внутриклеточный дефицит полиеновых жирных кислот. Результаты его научных исследований изложены в более чем 460 научных статьях и 11 монографиях, 9 изобретениях, защищённых патентами Российской Федерации.

Профессор Титов В.Н. являлся действительным членом Международного союза теоретической и прикладной химии по отделению клинической химии, Международного союза клинической химии, экспертом ВОЗ по клинической химии, профессором Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова по факультету фундаментальной медицины.

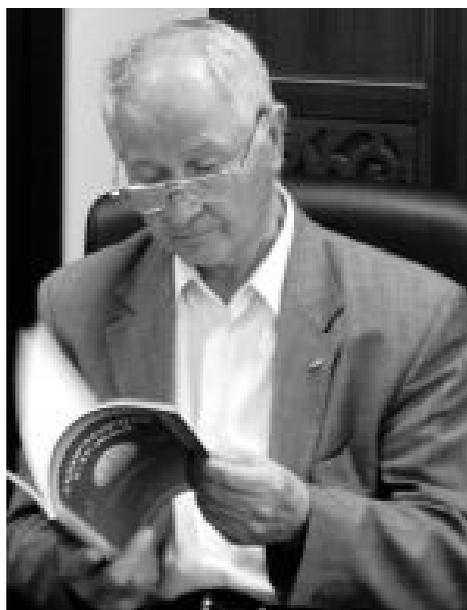


Фото 4. Доктор медицинских наук, профессор Титов В.Н.

Выпускник 1 ММИ им. И. М. Сеченова, профессор Миронов А. Ю. - специалист в области медицинской микробиологии, ученик заслуженного деятеля науки России, лауреата Государственных премий СССР и Российской Федерации, премии Правительства России, генерал-майора медицинской службы, академика РАМН Воробьёва А.А. В 2008 году Андрей Юрьевич приглашён профессором Меньшиковым В.В. в редколлегию журнала «Клиническая лабораторная диагностика» и становится её членом. С 2014 года он - заместитель Главного редактора журнала, а с 2019 года - Главный редактор журнала «Клиническая лабораторная диагно-

стика».

С 1980 года бессменной заведующей редакцией журнала является Шанкина Лариса Александровна.

Журнал публикует научные и практические материалы, подготовленные сотрудниками научных, образовательных и лечебных учреждений России и зарубежных стран: оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции видных специалистов разных дисциплин лабораторной медицины, описания сложных клиничко-диагностических случаев заболеваний, информации о научно-практических мероприятиях, дискуссии между сторонниками разных подходов к решению актуальных

проблем, ответы учёных и организаторов здравоохранения на насущные вопросы практиков лабораторной медицины.

Журнал является научно-практическим изданием и сочетает публикацию материалов о новейших и наиболее перспективных способах лабораторной аналитики и диагностики, разработанных и апробированных отечественными специалистами лабораторной медицины, с актуальными данными из практики клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций страны.

Тематика публикуемых в журнале статей охватывает весь спектр дисциплин лабораторной медицины, которым соответствуют рубрики: «Биохимия», «Гематология», «Иммунология», «Коагулология», «Цитология», «Микробиология», «Паразитология», «Молекулярная биология», «Исследования по месту лечения». Материалы, публикуемые в этих рубриках, основаны на применении основных принципов и технологий соответствующих дисциплин для решения научных и прикладных проблем клинической лабораторной диагностики. Название журнала и основное содержание его публикаций соответствует научной специальности - 31.08.05 «клиническая лабораторная диагностика».

Наряду с заботой об обеспечении высокого научно-го уровня основных публикаций, журнал, являясь средством массовой информации, стремится в наибольшей степени соответствовать интересам как сотрудников научных учреждений лабораторной медицины, так и практических врачей клинической лабораторной диагностики, работающих в клиничко-диагностических лабораториях в разных регионах нашей страны. С этой целью журнал публикует материалы, представляющие практический интерес для сотрудников клиничко-диагностических лабораторий: «Заочная академия последипломного образования», «Организация лабораторной службы», «Лабораторное оборудование», «Библиотека клинической лаборатории», «Лабораторная медицина за рубежом», «Официальные документы».

Редакция журнала постоянно совершенствует и далее будет совершенствовать содержание и оформление номеров журнала, постоянно добиваясь высокого научного уровня публикаций, наиболее полного освещения путей и способов научно-технического прогресса лабораторной медицины и удовлетворения интереса читательской аудитории к актуальной профессиональной информации.

Журнал постоянно расширяет формы публикации, позволяющие англоязычному читателю знакомиться со статьями российских авторов: совершенствует содержание перевода резюме, осуществляет транслитерацию списков литературы в статьях.

Журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук.

На протяжении ряда лет журнал представлен в международных информационно-справочных изданиях: Index Medicus, Analytical Abstracts, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index to Dental Literature, INIS Atomindex (International Nuclear Information Index), Nutrition Abstracts, Ulrich's International Periodicals Di-

rectory, Scopus.

В 2024 году журнал стал индексироваться международной реферативной базой данных и системой цитирования Scopus, как журнал Q₃ — третьего квартиля.

По данным Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) за 2024 год, журнал на основе своих библиометрических показателей занимает 17 место среди 323 Российских периодических изданий по профилю «Медицина и здравоохранение» и 240 место среди 2898 российских изданий по всем отраслям науки.

Журнал «Клиническая лабораторная диагностика» – это отражение мыслей и дел, забот и чаяний специалистов лабораторной медицины нашей страны. Редакционная коллегия поздравляет наших читателей, всех друзей журнала «Клиническая лабораторная диагностика» с его 70-летним юбилеем. Редакционная коллегия, стремясь обеспечить наиболее полное выполнение миссии журнала, рассчитывает на постоянную тесную связь со всеми коллегами и единомышленниками, а также на их товарищескую помощь и поддержку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вадим Владимирович Меньшиков (к 50-летию со дня рождения). *Лабораторное дело*. 1981; 5: 316-7.
2. Деятели медицинской науки и здравоохранения – сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Библиографический словарь. 1758-2008 гг. М.А. Пальцев, А.М. Сточик, С.Н. Загравкин, ред. М.: Издательство «Шико»; 2008. ISBN 5-900758-40-0.
3. Клиническая лабораторная аналитика: Клиническая лабораторная аналитика в 5 томах. Н.И. Бакулин, А.П. Батуру, Л.П. Блинкова и др. М.: ООО «Агат-Мед»; 2003. ISBN 5-94419-008-6.
4. Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Профессор Екатерина Андреевна Кост - видный отечественный гематолог организатор лабораторного дела (к 125-летию со дня рождения). *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58(2): 47-8.
5. Кост Е.А. Организация лабораторного дела в эвакуационных госпиталях: Фиксированное выступление Кост Е.А. (Материалы к 1-му Пленуму Госпитального совета, 5-8-го мая 1942 г., Москва. Гл. упр. эвакуационных госпиталей НКЗдрава СССР). М.: Медгиз; 1942.
6. Меньшиков Вадим Владимирович (к 70-летию со дня рождения). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 2: 53-4.
7. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие в 3-х томах. А. С. Анкирская, В. А. Бехало, А. Г. Бойцов, В. М. Бондаренко, А. В. Дехнич, Е. Н. Жиренкина и др. М.: ООО «Лабор»; 2009. ISBN 978-5-903284-04-7.
8. Морозова В.Т., Луговская С.А. К 130-летию со дня рождения профессора Е.А. Кост. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 10: 661-4.

REFERENCES

1. Vadim Vladimirovich Menshikov (to the 50-th anniversary of his birth). *Laboratornoe Delo*. 1981; 5: 316-7. (in Russian)
2. Workers of medical science and health care are employees and students of the I. M. Sechenov Moscow Medical Academy. Bibliographic Dictionary. 1758-2008. M.A. Paltev, A.M. Stochik, S.N. Zatravkin, eds. Moscow: Shiko; 2008. ISBN 5-900758-40-0. (in Russian)
3. Clinical Laboratory Analytics: Clinical Laboratory Analytics in 5 Volumes. N. I. Bakulin, A.P. Batur, L.P. Blinkova et al. Moscow: ООО «Agat-Med»; 2003. ISBN 5-94419-008-6. (in Russian)
4. Knopov M.Sh., Taranukha V.K. Professor Ekaterina Andreevna Kost - a prominent Russian hematologist and organizer of laboratory work (to the 125-th anniversary of her birth). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2013; 58(2): 47-8. (in Russian)
5. Kost E.A. Organization of laboratory affairs in evacuation hospitals:

- fixed performance Kost E.A. (Materials for the 1st Plenum of the Hospital Council, May 5-8, 1942, Moscow. Chief Directorate of Evacuation Hospitals of the People's Commissariat of Health of the USSR). Moscow: Medgiz; 1942. (in Russian)
6. Men'shikov Vadim Vladimirovich (to the 70-th anniversary of his birth). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2001; 2: 53-4. (in Russian)
 7. Methods of clinical laboratory research: a reference manual in 3 volumes. A. S. Ankirskaya, V.A. Bekhalo, A.G. Boytsov, V.M. Bondarenko, A.V. Dekhnich, G.A. Dmitriev, E.N. Zhirenkina et al. Moscow: ООО «Labora»; 2009. ISBN 978-5-903284-04-7. (in Russian)
 8. Morozova V.T., Lugovskaya S.A. On the 130-th anniversary of the birth of Professor E.A. Kost. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 10: 661-4. (in Russian)



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Яппаров Р.Г.^{1,2}, Насырова Э.С.², Князев В.Ю.², Садыкова Р.Т.², Гильманов А.Ж.¹

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ И ВЕРИФИКАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИХЛА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Россия

²ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, 450005, Уфа, Россия

Цель - оценить количество первично неопределённых и отрицательных результатов в скрининговых образцах при верификации методом иммунного блята (ИБ) в стандартном алгоритме подтверждения при медицинском освидетельствовании на ВИЧ-инфекцию, рассмотреть индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции при использовании скрининговых иммунохимических тестов для сокращения сроков диагностики и оптимизации ресурсов при верификации ВИЧ.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов скрининга на маркёры ВИЧ-инфекции 56 667 рутинных образцов, полученных с 14.01.2021 по 30.06.2021 г.; выделены три интервала положительного предсказательного значения (PPV) коэффициента позитивности (КП) в иммунохемилюминесцентном анализе (ИХЛА) на 1217 первично-положительных (по результатам скрининга) образцах; проведена верификация 372 образцов пациентов по положительным результатам как минимум в трёх различных скрининговых ВИЧ-тест-системах (в разных комбинациях). Сделана оценка результата подтверждения методами молекулярной диагностики вероятности наличия ВИЧ-инфекции в 71 образце по КП ИХЛА и положительным результатам в трёх различных скрининговых тест-системах, но при отрицательных или неопределённых результатах ИБ.

Результаты. При скрининге всех рутинных образцов с использованием стандартного алгоритма верификации истинно положительный (ИП) результат определён в 1,3% случаев; из них 71,1% составили образцы пациентов с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции; 28,9% - впервые выявленных лиц. 23 пациентам (10,7% от всех впервые выявленных) не выдано итогового лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции на первом образце при выполнении подтверждения ИБ; у 7 пациентов впоследствии подтвердилась ВИЧ-инфекция, 16 остались без окончательного лабораторного заключения (с подозрением на раннюю инфекцию). При верификации образцов пациентов с положительными результатами в трёх различных скрининговых тестах ВИЧ-инфекция подтверждена по стандартному алгоритму с ИБ на первом образце у 96,8% пациентов; у 0,8% пациентов тест ИБ стал положительным только на повторных образцах; 2,4% пациентов из-за неопределённого или отрицательного результата ИБ на первом образце в итоге не верифицированы. На 1217 образцах установлено три интервала PPV: низкий - при КП в ИХЛА до 3,5; промежуточный - при КП от 3,6 до 100; высокий - при КП выше 100. Высокий КП зафиксирован у 59% пациентов с PPV=99,9%, у 99,9% из них подтверждена ВИЧ-инфекция. Медиана КП в скрининговом ИХЛА ИП-образцов составила 839, ложноположительных - 1,83. Среди образцов с признаками ранней ВИЧ-инфекции (КП в ИХЛА выше 3,5 и/или три положительных результата различных ИХ-тестов при первом отрицательном либо неопределённом ИБ), 61% образцов имели КП в ИХЛА выше 100, 39% - от 8 до 100. ВИЧ-инфекция подтвердилась у 98,5% пациентов при использовании методов молекулярной диагностики (РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ), в 1,5% случаев - при повторном ИБ.

Заключение. При использовании стандартного алгоритма подтверждения ВИЧ-инфекции методом ИБ имеется риск пропустить раннюю инфекцию: части пациентов (по нашим данным, 10,7% от впервые выявленных ВИЧ-инфицированных) может быть не выдано лабораторное заключение на первом образце из-за неопределённых результатов верификации. Это заставляет проводить поиск дополнительных возможностей оптимизации и стратификации методик верификации за счёт использования комбинации трёх серологических скрининговых ИХА тестов, индикаторов ВИЧ-инфекции по КП ИХЛА, а также тестов молекулярной диагностики.

Ключевые слова: ВИЧ-тестирование; ранняя ВИЧ-инфекция; диагностика ВИЧ; ВИЧ ИХЛА; коэффициент позитивности ИХЛА; ВИЧ-иммуноблот; алгоритм диагностики ВИЧ

Для цитирования: Яппаров Р.Г., Насырова Э.С., Князев В.Ю., Садыкова Р.Т., Гильманов А.Ж. Опыт организации скрининговых и верификационных исследований при ранней диагностике ВИЧ с использованием метода ИХЛА. Клиническая лабораторная диагностика 2025; 70(1): 14-24.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-14-24>

EDN: BRYDFQ

Для корреспонденции: Насырова Эльвира Сагитовна, зав. референс-лабораторией ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; e-mail: kdlaids@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 18.11.2024

Принята к печати 20.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Yapparov R.G.^{1,2}, Nasyrova E.S.², Knyazev V.Yu.², Sadykova R.T.², Gilmanov A.Zh.¹

EXPERIENCE OF SCREENING AND VERIFICATION STUDIES IN EARLY DIAGNOSIS OF HIV

INFECTION USING CLIA

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republic Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

Purpose. To assess the number of initially indeterminate and negative results in screening samples during verification by the immunoblot (IB) in the standard confirmation algorithm during medical examination for HIV infection, to consider indicators of a high probability of HIV infection when using screening immunochemical tests to reduce diagnostic times and optimize resources for HIV verification.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of screening for HIV markers of 56,667 routine samples obtained in January-June 2021 was conducted; study of three intervals of the positive predictive value (PPV) of the positivity ratio (PR) in the chemiluminescent immunoassay (CLIA) on 1217 primarily positive samples according to the screening results; verification of 372 patient samples according to positive results in at least three different HIV screening test systems (in different combinations). Evaluation of the probability of HIV infection by confirmation results by molecular diagnostics tests) in 71 samples according to the CLIA PR and positive results in 3 different screening test systems but negative or indeterminate IB results. **Outcomes.** When screening all routine samples using the standard verification algorithm, there were 1.3% true positive (TP) results; of these, 71.1% were samples from patients with a previously established diagnosis of HIV infection; 28.9% were newly diagnosed. Twenty-three patients (10.7% of all newly diagnosed) did not receive a final laboratory conclusion on HIV infection on the first sample when performing IB confirmation; HIV infection was subsequently confirmed in 7 patients, and 16 remained without a final laboratory conclusion (with suspected early infection). When verifying patient samples with positive results in three different screening tests, HIV infection was confirmed by the standard algorithm with IB on the first sample in 96.8% of patients; in 0.8% of patients the IB test became positive on repeat samples; 2.4% of patients were ultimately not verified due to an indeterminate or negative IB result on the first sample. Three PPV intervals were established for 1217 samples: low - with PR in CLIA up to 3.5; intermediate - with PR from 3.6 to 100; high - with PR above 100. High PR was recorded in 59% of patients with PPV=99.9%, in 99.9% of them HIV infection was confirmed. The median PR of CLIA in the screening test for true positive samples was 839, for false positive - 1.83. Among the samples suspicious for early HIV infection (PR in CLIA above 3.5 or/and three positive results of various immunochemical tests with the first negative or indeterminate IB), 61% of the samples in CLIA had PR above 100, 39% - from 8 to 100. HIV infection was confirmed in 98.5% of patients using molecular diagnostic methods (HIV RNA or HIV DNA), in 1.5% of cases - with repeated IB.

Conclusion. When using the standard algorithm for confirming HIV infection using IB, there is a risk of missing an early infection: some patients (according to our data, 10.7% of newly diagnosed HIV-infected patients) may not be issued a laboratory conclusion on the first sample due to uncertain verification results. This necessitates searching for additional opportunities to optimize and stratify verification methods by using a combination of three serological screening immunochemical tests, HIV infection indicators according to the CLIA PR and molecular diagnostic tests.

Key words: HIV testing; early HIV infection; HIV diagnosis; HIV CLIA; HIV immunoblot; CLIA PR; HIV diagnostic algorithm

For citation: Yapparov R.G., Nasyrova E.S., Knyazev V.Yu., Sadykova R.T., Gilmanov A.Zh. Experience of screening and verification studies in early diagnosis of HIV infection using CLIA. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 14-24 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-14-24>

EDN: BRYDFQ

For correspondence: Nasyrova E. S., Head of the Reference Laboratory, Republic Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; e-mail: kdlaid@mail.ru

Information about authors:

Yapparov R.G., <https://orcid.org/0009-0006-8579-3274>;

Nasyrova E.S., <https://orcid.org/0009-0002-7343-9041>;

Knyazev V.Yu., <https://orcid.org/0009-0009-9809-3156>;

Sadykova R.T., <https://orcid.org/0009-0002-5688-7977>;

Gilmanov A.Zh., <https://orcid.org/0000-0003-0996-6189>.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Financial support. The study had no sponsor support.

Received 18.11.2024

Accepted 20.11.2024

Published 00.01.2025

Введение. Ситуация с распространением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает быть актуальной для всех стран. По оценочным данным ВОЗ, в 2022 году в мире насчитывалось около 39 млн ВИЧ-положительных, из них вновь выявленных 1,3 млн человек. Около 630 тыс. человек погибли от заболеваний, связанных с ВИЧ¹.

В последние годы достигнуты значительные успехи в лекарственной терапии, которая при раннем начале и

правильном подборе лечения ведёт к неопределяемому уровню вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированного². С одной стороны, такие пациенты перестают быть источником дальнейшего распространения инфекции, с другой – контролируемая пожизненная терапия предотвращает развитие тяжёлых патологических осложнений [2, 5]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ВИЧ при проведении антиретровирусной терапии (АРВТ) близка к общепопуляционной [5, 6].

¹Сайт Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization). HIV and AIDS. Key facts <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (дата обращения: 11.09.2023).

²Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых». Национальная вирусологическая ассоциация. Московское онкологическое общество. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1 (дата обращения: 11.09.2023).

По мере охвата населения бесплатными диагностическими и эффективными лечебными мероприятиями удалось перевести ВИЧ в разряд контролируемых инфекций [4]. Международное сообщество поставило новую задачу - остановить эпидемию ВИЧ к 2030 году³.

Для России ВИЧ-инфекция остается тяжёлым социально-экономическим бременем. По данным Минздрава РФ (расчёт Росстата), в 2022 году под наблюдением состояло 858,7 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией и было выявлено 56 тыс. новых пациентов (этот показатель достоверно снижается с 2019 года) [1]. В последние годы ситуация становится более контролируемой. Бесплатное лекарственное обеспечение и раннее назначение АРВТ всем пациентам с ВИЧ, находящимся на диспансерном наблюдении, позволит существенно снизить заболеваемость ВИЧ.

В Российской Федерации принята и успешно реализуется Государственная Стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции на период до 2030 года (распоряжение Правительства РФ от 21.12.2020 г. № 3468-р)⁴. Одной из важных задач Стратегии является охват населения эффективным скринингом в целях максимального выявления лиц с ВИЧ-инфекцией и дальнейшего привлечения их к услугам здравоохранения. По данным статистической формы № 4, в 2022 году на ВИЧ обследовано 45 037 376 образцов крови россиян (30,6% от населения), что на 10,9% больше образцов, чем в 2021 году [1]. Особое внимание уделяется медицинскому освидетельствованию на ВИЧ-инфекцию отдельных категорий населения, направленному на раннее выявление лиц, которые ещё не осведомлены о своем положительном ВИЧ-статусе, привлечению их к диспансерному наблюдению и проведению АРВТ. Стратегия подчеркивает важность раннего выявления заболевания и активного внедрения современных подходов к тестированию на ВИЧ-инфекцию, в том числе с использованием тест-систем последнего поколения, имеющих доказанную чувствительность и специфичность, позволяющих выявить заболевание в кратчайшие сроки от инфицирования.

В Российской Федерации действует алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции по СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», утверждённым Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 [2]. Он включает два этапа: скрининг и подтверждение положительных результатов. Скрининг проводится с помощью иммунохимического анализа (ИХ) в тест-системах 4-го поколения, одновременно выявляющих антитела и антиген ВИЧ-1 и антитела к ВИЧ-2 [3]. Лучшие скрининговые тесты являются высокоспецифичными (выше 99,5%) и высокочувствительными, позволяющими выявлять возбудителя инфекции на 15-20-й день после инфицирования [3, 8-10]. Поскольку даже самые специфичные скрининговые тесты могут давать 0,2-0,5% ложноположительных

результатов [11], все положительные образцы проходят этап подтверждения в референс-лабораториях. В соответствии с используемым алгоритмом, первично положительный образец в скрининге вначале перепроверяют в тест-системе другого производителя, отличающейся по составу антигенов, антител или формату. Такой подход снижает вероятность ложноположительного результата, если образец проверяется в различных тестах [12, 13]. При получении дискордантных результатов сыворотка исследуется в третьей тест-системе. Положительный образец, как минимум, в двух ИХА тест-системах, проверяется в подтверждающем тесте; в последние годы с этой целью широко используется иммуноблот (ИБ) [14, 15]. При этом ИБ имеет важное ограничение: его результат расценивается как положительный лишь в случаях уже развёрнутого серологического ответа через 36-65 дней после инфицирования [13, 14], то есть позднее, чем ответ на ВИЧ-инфекцию скрининговых ИХА-тестов 4-го поколения (рис. 1).

Для положительного результата в ИБ важно появление антител к целому ряду белков вируса [14]. Среди недостатков ИБ выделяют: значительную стоимость, длительность выполнения, сложность интерпретации, затрачиваемые ресурсы и значительное количество неопределённых результатов, особенно в ранние сроки после инфицирования [16]. В Российской Федерации с 2021 года в качестве подтверждающего теста для ранней диагностики могут использоваться и молекулярно-биологические тесты (МБТ), определяющие РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ, которые являются более чувствительными на ранних этапах инфекции [17], но их выполнение из скринингового образца может быть ограничено особенностями технологии и преаналитическими требованиями: недостаточным объёмом оставшегося образца, его видом (сыворотка вместо плазмы), многократными открываниями пробирки и риском контаминации.

В качестве одного из подходов для подтверждения ранней ВИЧ-инфекции рассматривалась возможность применения теста для изолированного выявления только р25/24 ВИЧ-1 антигена. Этот тест рекомендован СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» для образцов, положительных в двух ИХА-тестах, и при неопределённых либо отрицательных результатах ИБ. На практике тест-наборы для выявления р25/24 ВИЧ-1 антигена не нашли широкого применения, поскольку требуется повторное тестирование первично положительных образцов в дубликатах и далее подтверждающий нейтрализационный тест (согласно методике выполнения большинства тестов), что удлиняет процедуру диагностики как минимум на 2-3 дня. Из-за невысокой частоты подобных ситуаций, для оптимизации расходов реагентов и ресурсов образцы приходится накапливать. Вероятность изолированной детекции р24/25 антигена в период развития сероконверсии у ВИЧ-инфицированных значительно снижается вследствие активной выработки антител: они блокируют места связывания обнаруживаемых аналитов с компонентами тест-системы, что приводит к снижению чувствительности теста, подтверждающего раннюю ВИЧ-инфекцию. Более рациональным может быть использование так называемых вспомогательных дифференцирующих тестов, позволяющих

³Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 8 июня 2016 года. Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу: ускоренными темпами к активизации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf (дата обращения: 11.09.2023).

⁴Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21.12.2020 г. № 3468-р. <http://government.ru/docs/all/131802/> (дата обращения: 11.09.2023).

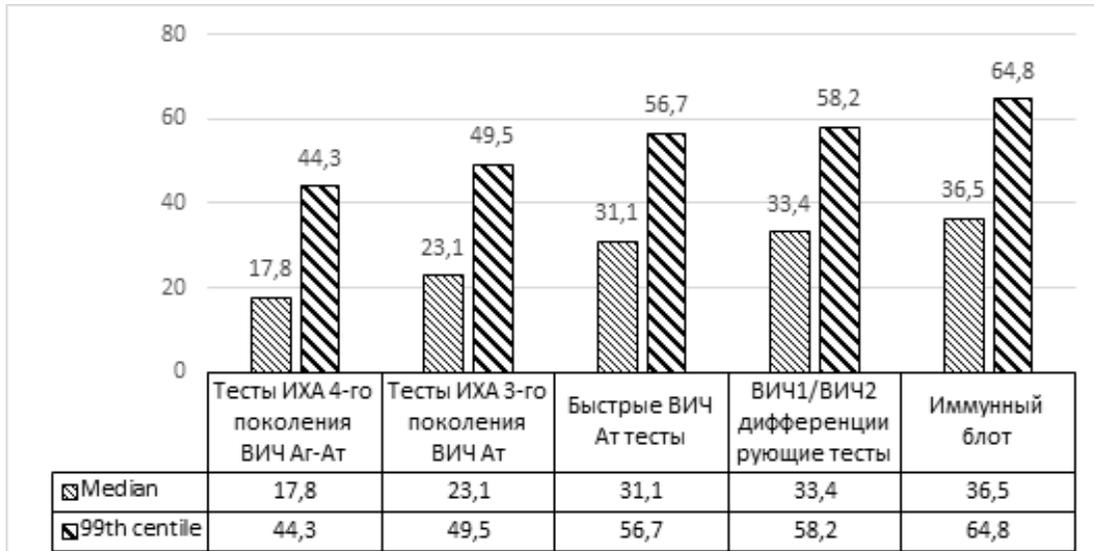


Рис. 1. Сокращение серонегативного окна (дни) при использовании различных тест-систем (медиана и 99-й процентиль) [15].

одновременно оценивать наличие антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антигена р24/25.

Цель работы - анализ результатов скрининговых и подтверждающих исследований на ВИЧ в референс-лаборатории и оценка возможности использования значений коэффициента позитивности ИХЛА-исследований для сокращения сроков лабораторной диагностики при обеспечении их информативности.

Основываясь на нашем многолетнем опыте скрининга и подтверждения ВИЧ-инфекции, были определены следующие задачи:

- оценить количество первично неопределённых и отрицательных результатов в ИБ у ВИЧ-инфицированных в ходе верификации образцов, положительных в скрининговых тестах;

- оценить приемлемость индикаторов высокой вероятности ВИЧ-инфекции по серологическим тестам, предлагаемым ВОЗ (3 положительных результата в трёх различных скрининговых ИХ-тестах), а также возможность использования коэффициента позитивности (КП) в иммунохемилюминесцентном анализе (ИХЛА);

- рассмотреть дополнительные возможности подтверждения ВИЧ-инфекции с учётом выявленных индикаторов для сокращения сроков диагностики и оптимизации ресурсов.

Материал и методы. В Республиканском Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД, г. Уфа) проведён ретроспективный анализ результатов скрининга и подтверждения 56 667 рутинных образцов пациентов, поступивших для медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию в период с 14.01.2021 г. по 30.06.2021 года. Все образцы - как первичные для скрининга, так и положительные в скрининговом тесте, поступающие для верификационных исследований в референс-лабораторию из других медицинских организаций (МО) Республики Башкортостан - протестированы с применением автоматизированной иммунохемилюминесцентной технологии (тест-система ARCHITECT ВИЧ Аг/Ат Комбо, далее - ИХЛА). При интерпретации учитывался

КП образца, т. е. отношение сигнала образца к пороговому «отсекающему» значению в ИХЛА тест-системе. Подтверждение положительных в скрининговом тесте образцов проведено согласно применяемым в РФ алгоритмам подтверждения ВИЧ. Данные для анализа взяты из записей Журнала учёта серопозитивных образцов для верификации ВИЧ и региональной информационной системы ГИС «РМИАС РБ».

Для 1217 образцов, ложно- или истинно положительных (ИП) в скрининговом ИХЛА, установлены три интервала с разными уровнями положительного предсказательного значения (PPV) КП в ИХЛА. Для оценки соответствия интерпретации образцов с положительными результатами в трёх различных скрининговых тестах (МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ, КомбиБест ВИЧ-1,2 АГ/АТ-авто, Elecsys HIV Combi cobas e analyzers) с результатами подтверждающего теста ИБ (ЛИА-Блот ВИЧ-1,2 БЕСТ, МилаБлот-ВИЧ, ИННО-ЛИА ВИЧ I/II подтверждающий) были доступны данные 372 образцов пациентов.

На втором этапе оценены результаты практического внедрения МБТ (Abbott RealTime HIV-1, Xpert HIV-1 Qual, РеалБест ВИЧ ПЦР) при наличии маркёров высокой вероятности ВИЧ-инфекции по серологическим тестам (3 положительных результата в различных скрининговых ИХ-тестах и/или высокий КП ИХЛА), но при отрицательных или неопределённых результатах ИБ, дополнительно выявлен 71 образец в 2022 году.

Результаты. Ретроспективный анализ скрининга рутинных образцов. За первое полугодие 2021 года из проанализированных 56 667 образцов положительными в скрининге были 1242 пробы (2,2%). Среди них истинно положительными (ИП) были признаны 744 образца (1,3%), из которых 529 (71,1% от ИП) - от пациентов с ранее установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, 215 образцов (28,9% от ИП) - от впервые выявленных ВИЧ-инфицированных (7 из них потребовали повторного взятия и исследования образца). 473 пробы (0,8%) в ходе верификации были интерпретированы как ложноположительные, поскольку они показали отрица-

тельный результат в альтернативных скрининговых тест-системах. Оставшиеся 25 образцов (0,04%) не классифицировали по разным причинам (недостаточный объём пробы для ИБ, неопределённый или отрицательный результат ИБ без данных о последующих исследованиях, анонимные пробы и пр.)

Обращает на себя внимание тот факт, что среди всех ИП результатов скрининга значительную долю (71,1%) составляли образцы пациентов с уже установленным ранее диагнозом ВИЧ-инфекции. Нужно отметить, что повторные необоснованные назначения скрининговых анализов приводят к затратам ресурсов и могут вызывать задержку оказания медицинской помощи таким пациентам на время верификации результатов.

23 пациентам в составе анализируемой выборки (10,7% от всех впервые выявленных ВИЧ-инфицированных) не было выдано итогового лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции при выполнении исследований по стандартному алгоритму подтверждения методом ИБ, который демонстрировал либо отрицательный, либо неопределённый результат на первом скрининговом образце. Из них у 7 пациентов впоследствии подтвердилась ВИЧ-инфекция, 16 остались без окончательного лабораторного заключения, но с подозрением на раннюю инфекцию (все их скрининговые серологические тесты были положительны и/или наблюдался высокий КП ИХЛА).

Ретроспективная оценка учета образцов для верификации. Тот факт, что около 10% впервые регистрируемых ВИЧ-инфицированных могут не получить лабораторное заключение по первому образцу, и часть из них может ускользнуть из поля зрения медицинской организации, заставляет искать диагностические подходы к ускорению верификации ВИЧ-инфекции в раннем периоде. В связи с ростом информированности пациентов о ВИЧ, охвата лабораторным тестированием, наличием успешных профилактических программ можно прогнозировать рост доли пациентов, проходящих скрининг в раннем периоде после заражения ВИЧ.

Мы сделали попытку ретроспективно проанализировать на нашей выборке возможную результативность предлагаемых в международной практике подходов, при использовании которых можно было бы достичь положительного предсказательного значения (positive predictive value, PPV) алгоритма верификации более 99%.

Первый подход, описанный экспертами ВОЗ⁵ для условий невысокой распространённости ВИЧ-инфекции (ниже 5%), предполагает, что положительные результаты в трёх различных скрининговых тестах, отличающихся по иммунобиологическим компонентам, методу и формату, дают PPV выше 99%. Применение данного подхода в нашей практике означало бы, что при комбинации трёх положительных результатов в различных скрининговых тест-системах и неопределённого или отрицательного результата иммунного блота, при подтверждении заставляет заподозрить у такого пациента раннюю ВИЧ-инфекцию, и ему нужно рекомендовать незамедлительное выполнение МБТ на ВИЧ-РНК или ВИЧ-ДНК, а при недостаточном объёме образца для скрининга – предупредительное оповещение о необхо-

димости срочного дополнительного взятия биоматериала для МБТ.

При проведении ретроспективной оценки для верификации в анализируемой выборке были доступны данные о 372 образцах биоматериала пациентов с положительными результатами, как минимум, в трёх различных скрининговых тест-системах. Согласно результатам подтверждения этих образцов в ИБ, 363 образца (97,6%), имели положительные результаты в ИБ, но 3 из них первоначально были отрицательными и подтвердились лишь на последующих образцах; 9 образцов (2,4%) не верифицированы, поскольку 2 образца имели неопределённые и ещё 7 – отрицательные результаты ИБ.

Минимум 3 образца в скрининговых тестах показали высокий риск инфекции в более короткие сроки, чем по результатам ИБ, а 9 образцов остались незавершёнными по ИБ, но имели индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции. Доказанных ложноположительных образцов при положительных результатах в трёх различных ИХ-тестах не зафиксировано. Получен схожий с рекомендациями ВОЗ высокий результат PPV, и наличие трёх положительных скрининговых тестов можно считать индикатором высокой вероятности ВИЧ-инфекции. У таких пациентов при отрицательных или неопределённых результатах ИБ важно своевременно заподозрить раннюю ВИЧ-инфекцию и незамедлительно выполнить МБТ. Существующие нормативные правила предлагают уже после двух положительных результатов в различных скрининговых тест-системах делать ИБ. В случае отрицательного или неопределённого результата ИБ повторное тестирование рекомендовано спустя 2 недели и лишь «...у лиц, указавших на наличие высокого риска заражения ВИЧ-инфекцией в течение последних 3 месяцев» [2]. На практике отсроченное предложение повторного тестирования и некорректная оценка риска инфицирования самим пациентом может приводить к ускользанию части пациентов из поля зрения медиков и незавершённости диагностики.

Важно принять во внимание, что оценка вероятности ВИЧ-инфекции на основании результатов трёх различных серологических тестов будет иметь высокую специфичность и чувствительность лишь при использовании валидированных тестов [17]. В нашей референс-лаборатории используются тесты, отличающиеся по методам исследований (ИХЛА, микропланшетный иммуноферментный – ИФА и электрохемилюминесцентный – ЭХЛА), а также по составу иммунобиологических компонентов и по производителям, что минимизирует вероятность перекрёстных ложноположительных результатов.

Оценка положительного предсказательного значения по КП ИХЛА. В ряде публикаций [18-22] описываются подходы к определению порогового уровня КП в одном из широко используемых автоматизированных тестов ИХЛА 4-го поколения, при котором возможно достижение PPV выше 99%. Eric M. Ramos и соавторы [23] указывают на особенности данного теста, имеющего широкий динамический диапазон по КП: пороговый уровень КП можно установить, например, равным 30/50/100/500 и т.д. в зависимости от того, какой уровень PPV считать клинически оправданным для подзрения на высокую вероятность ВИЧ-инфекции.

⁵ВОЗ Глобальная стратегия по СПИДу на 2021-2026 годы. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-strategy-2021-2026_ru.pdf

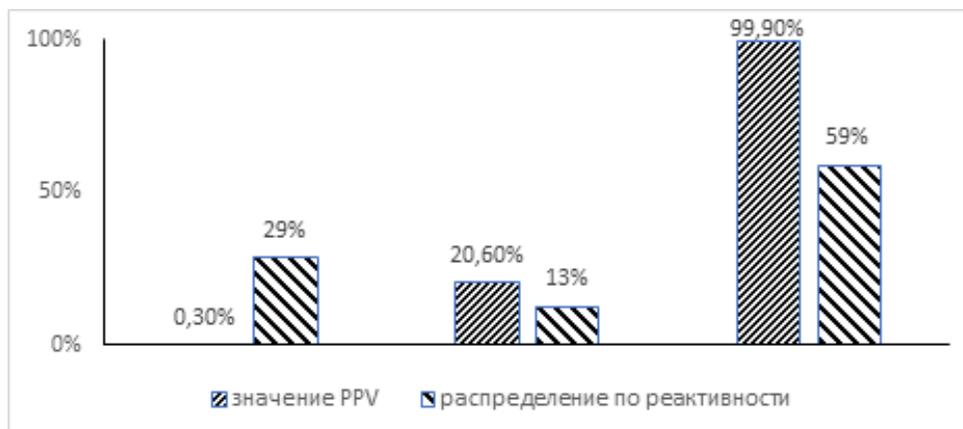


Рис. 2. Доля проб, положительных в ИХЛА-тесте на ВИЧ, с различными КП и значениями PPV.

Мы оценили распределение всех ВИЧ-положительных проб в ИХЛА-тесте ($n=1217$), которые интерпретированы как ИП или ложноположительные, и выбрали интервалы, которые показали значимые различия PPV: с низким КП (до 3,5), промежуточным (от 3,6 до 100) и высоким КП (выше 100) (рис. 2).

В интервал КП от 1,0 до 3,5 попали 350 образцов (29% от общего числа положительных проб в скрининге). ИП среди них был 1 образец, т. е. в этом интервале PPV составил 0,3%, что свидетельствует об очень низкой вероятности ВИЧ-инфекции. При этом данный образец положительный в двух других скрининговых ИХ-тестах (картина ранней инфекции), но отрицательный в тесте ИБ. Положительным тест ИБ у данного пациента стал при следующем взятии крови более чем через 2 месяца. В диапазон КП 3,6-100 попали 155 образцов (13%), из них ВИЧ-инфекция в тесте ИБ подтверждена у каждого пятого пациента (20,6%). Значение КП выше 100 зафиксировано у 712 пациентов (59% от общего числа первично позитивных скрининговых проб), ВИЧ-инфекция по результатам ИБ подтверждена у 711 из них (очень высокий PPV - 99,9%). Ложноположительных результатов при КП 1-3,5; КП 3,5-100 и КП выше 100 было, соответственно, 349, 123 и 1. Медиана КП ИХЛА в скрининговом тесте ИП образцов составила 839, а ложноположительных - 1,83.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для тест-системы с широким динамическим диапазоном по КП и высокой степенью дифференцировки между положительными и отрицательными резуль-

татами, значение КП в пробе биоматериала пропорционально количеству антител, уровень которых, в свою очередь, тем выше, чем более «зрелая» инфекция имеет место при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ).

Результаты верификации при наличии лабораторных признаков ранней ВИЧ-инфекции. В 2022 году нам удалось дополнительно выявить 71 пациента с индикаторами ВИЧ-инфекции – тремя положительными результатами в различных ИХА тестах и отрицательном или неопределённом результате ИБ (он не выполнялся ввиду необходимости экстренной диагностики (беременные), или при наличии анамнестических данных о высокой вероятности рисков недавнего инфицирования). ВИЧ-инфекция у этих пациентов подтвердилась при молекулярной диагностике (69 пациентов), либо при повторном ИБ (2 пациента). В 43 образцах (61%) КП по ИХЛА был выше 100 и были позитивными результаты других ИФА-тестов: у 34 пациентов результат ИБ был отрицательным или неопределённым, ещё в 9 случаях ИБ не выполнялся ввиду наличия срочных показаний для проведения МБТ (по клиническим признакам и анамнезу). 28 образцов (39%) имели в ИХЛА КП от 8 до 100 и положительные результаты других скрининговых тестов (в 26 случаях результат ИБ был отрицательным либо неопределённым), ещё 2 пробы не исследованы ввиду наличия клинической картины острой инфекции и необходимости срочного лабораторного подтверждения. Обобщающие результаты представлены в табл. 1, детальные результаты по каждому пациенту - в табл. 2 и 3.

Таблица 1

Обобщённые результаты тестирования с учетом КП ИХЛА в группах пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией ($n=71$)

Коэффициент позитивности ИХЛА	ИХ-скрининг	Иммуноблот (количество образцов)	Полимеразная цепная реакция	Всего образцов
>100	Положительный	Отрицательный - 20 Неопределённый - 14 Не выполнялся - 9	Положительный	43
<=100	Положительный	Отрицательный - 10 Неопределённый - 16 Не выполнялся - 2	Положительный	28

Учитывая значение КП в ИХЛА и два положительных результата скрининговых ИХ тестов, но при этом отрицательный или неопределённый результат ИБ, можно с высокой вероятностью заподозрить раннюю ВИЧ-инфекцию и завершить диагностику тестом ПЦР. Нельзя оставлять без внимания пациента, который может и не вернуться через 2 недели для повторного взятия биоматериала и выполнения подтверждающего теста ИБ.

Обсуждение. В настоящей работе проанализированы некоторые лабораторно-организационные аспекты алгоритма диагностики ВИЧ-инфекции. Из 56 667 образцов, поступивших в референс-лабораторию Центра СПИД (г. Уфа, Республика Башкортостан) в первом полугодии 2021 года, в 1,3% случаев верифицировали ИП результат. По нашим данным, 10,7% от всех впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов не получили лабораторного заключения о ВИЧ-инфекции по первому скрининговому образцу. Около 30% образцов

подтверждены лишь при повторном взятии материала, а остальные, имея признаки ранней инфекции (все серологические тесты положительные и/или высокий КП в ИХЛА), не получили окончательного лабораторного заключения в минимально возможные сроки.

Из 372 образцов пациентов, имеющих индикаторы высокой вероятности ВИЧ-инфекции (положительные результаты не менее чем трёх различных скрининговых тестов), 2,4% результатов так и не верифицированы из-за неопределённого или отрицательного результата ИБ. Остальные 97,6% позитивных результатов скрининговых тестов подтверждены в ИБ. Это свидетельствует о высоком PPV по трём различным положительным скрининговым тестам, что может являться индикатором ранней ВИЧ-инфекции и служить основанием для подтверждения ПЦР-тестом на РНК или ДНК при отрицательном или неопределённом ИБ. Такой подход позволит не «потерять» пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией.

Таблица 2

Индивидуальные результаты диагностических тестов у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией и КП в ИХЛА <100

Тест, коэффициент позитивности	Тест А	Тест В	Тест С	Результат иммуноблота	Полимеразная цепная реакция	Примечания
8	+	+	+	Неопределённый	Нет данных	При повторном взятии биоматериала ИБ (+)
12	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,26 \cdot 10^5$ копий/мл	Второй образец. В 1-м образце 7 днями ранее КП (А) = 1; все серологич. тесты (+), ИБ (-)
13, 15, 58	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
17	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН $3,6 \cdot 10^6$ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
19	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,2 \cdot 10^5$ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
21	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^6$ копий/мл	
21	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,5 \cdot 10^6$ копий/мл	
23, 27, 49	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
24, 82	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
31	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $5 \cdot 10^6$ копий/мл	
34	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,18 \cdot 10^5$ копий/мл	2-й образец, делали только ПЦР. В 1-м образце 7 днями ранее ИБ (-)
38	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
45	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $7,8 \cdot 10^6$ копий/мл	
60	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 1130 коп/мл	
60	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $2,17 \cdot 10^6$ копий/мл	
64	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^7$ копий/мл	
65	+	+	+	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
69	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН $1,58 \cdot 10^6$ копий/мл	
98	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН $>10^7$ копий/мл	

Примечание. Здесь и в табл. 3: ВН - вирусная нагрузка; ИБ – иммуноблот; ПЦР - полимеразная цепная реакция, н/д – тест не выполнялся.

Таблица 3

Индивидуальные результаты диагностических тестов у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией и КП в ИХЛА >100

Тест А, коэффициент позитивности	Тест А	Тест В	Тест С	Результат иммуноблота	Полимеразная цепная реакция	Примечание
105	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	2-й образец. В 1-м образце 8 днями ранее КП (А) = 15; все серологические тесты (+), ИБ не делали (недостаточен объем образца)
106, 172, 280, 918	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
107	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
108, 109	+	+	+	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
108, 117, 119, 154, 158, 168, 202, 307, 548	+	+	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
117	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 4,5* 10 ⁵ копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
121	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 4530 копий/мл	
124	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
125	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН 2,5*10 ⁶ копий/мл	
130	+	+	+	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1180 копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
132	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
141	+	+	н/д	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁷ копий/мл	
141	+	+	+	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
143	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий /мл	
222	+	+	+	Неопределённый	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	Повторный образец. В 1-м образце ИБ (-), все серологические тесты (+).
227	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁶ копий/мл	
238	+	+	н/д	Неопределённый - положительный	Нет данных	В повторном образце тест ИБ стал положительным
240	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	По данным клинической картины ИБ не делали
424	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
461	+	+	н/д	Неопределённый	ДНК-ВИЧ положит.	
522	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 8,75*10 ⁴ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза (беременность) сразу делали ПЦР
531	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1,6*10 ⁶ копий/мл	По данным клинической картины ИБ не делали
549	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
569	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 2,6*10 ⁶ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
579	+	+	+	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН >10 ⁷ копий/мл	
629	+	-	н/д	Отрицательный	ДНК-ВИЧ положит.	
662	+	+	+	Отрицательный /положительный	РНК-ВИЧ положит. ВН 4,6*10 ⁴ копий/мл	Через 10 дней ИБ стал положительным
769	+	+	н/д	Отрицательный	РНК-ВИЧ положит. ВН > 10 ⁷ копий/мл	
885	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
1026	+	+	н/д	н/д	ДНК-ВИЧ положит.	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР
1157	+	+	н/д	н/д	РНК-ВИЧ положит. ВН 1,85*10 ⁶ копий/мл	ИБ не делали, по данным анамнеза сразу делали ПЦР

При массовом скрининговом обследовании населения растёт нагрузка на референс-лаборатории в отношении верификации положительных результатов тестов. Нужно стремиться к максимальной автоматизации процесса тестирования, сокращению сроков обработки взятой крови и выдачи результатов, автоматизированному отслеживанию подтверждённых и, что не менее важно, незавершённых случаев с лабораторными признаками ранней инфекции.

Другим полезным индикатором вероятной ВИЧ-инфекции может служить КП в ИХЛА. По 1217 ВИЧ-положительным в ИХЛА-тесте образцам нами установлено три интервала PPV с низким (КП до 3,5), промежуточным (КП от 3,6 до 100) и высоким значением КП (выше 100). Эти интервалы имеют значимые различия положительной предсказательной ценности при верификации ВИЧ-инфекции.

По результатам проведённых исследований можно сформулировать следующие предложения для использования в практике:

1. Результат скринингового теста (ИХЛА) попадает в диапазон высокого PPV >99% (КП выше 100). Количество таких образцов может достигать до 60-80% от всех проб, положительных в скрининге (зависит от распространённости инфекции в популяции, соотношения пространств с ранней и поздней инфекцией и прочее).

а. Целесообразно выполнение подтверждающего теста ИБ, что поможет эффективнее использовать ресурсы лаборатории (персонал, бюджет и пр.) и быстрее выдать лабораторное заключение.

б. Если результат подтверждающего теста ИБ будет отрицательным или неопределённым, то можно, учитывая высокое значение PPV, заподозрить раннюю инфекцию и рекомендовать незамедлительное выполнение МБТ (ПЦР) для выявления РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ, тесты на которые являются более чувствительными для ранней стадии инфекции, чем ИБ. При невозможности срочного выполнения МБТ следует выполнить два альтернативных скрининговых ИХ теста, положительные результаты которых будут являться индикаторами высокой вероятности ВИЧ-инфекции.

2. Результат скринингового теста попадает в диапазон среднего значения PPV 20-50% (КП от 3,5 до 100). До половины образцов в этом интервале могут быть от ВИЧ-инфицированных в ранней стадии, когда результаты ИБ могут оказаться отрицательными или неопределёнными.

а. Для исключения ложноположительного результата целесообразно выполнить два других ИХ теста и при наличии положительных результатов подтвердить их в тесте ИБ.

б. Если при положительных результатах трёх различных скрининговых ИХ-тестов результат ИБ отрицательный или неопределённый, то, как указывалось ранее, можно заподозрить раннюю инфекцию и в целях подтверждения оперативно выполнить МБТ на РНК-ВИЧ или ДНК-ВИЧ.

3. Результат скринингового теста (ИХЛА) - в диапазоне низкого PPV <1% (КП от 1 до 3,5). В этом случае вероятность ВИЧ-инфекции, в том числе подтверждаемой положительным результатом ИБ, невелика, либо может иметь место инфекция в ранней фазе без клинических признаков явного иммунодефицита. В этой си-

туации можно выполнить два различных дополнительных ИХ-теста для увеличения PPV.

а. При отрицательных результатах дополнительных ИХ-тестов и отсутствии факторов риска в анамнезе, результат первого скринингового теста трактуется как ложноположительный.

б. При дискордантных результатах дополнительных тестов и отсутствии факторов риска рекомендуется повторить исследование через 1-2 недели, и при повторном взятии крови взять дополнительный материал для МБТ (образец плазмы).

в. При положительных результатах дополнительных ИХ тестов можно предположить раннюю инфекцию и незамедлительно выполнить МБТ на РНК ВИЧ или ДНК-ВИЧ. В такой ситуации вероятность положительного результата ИБ крайне низка.

Высокий КП в ИХЛА и положительные результаты трёх различных скрининговых тестов могут служить надёжными индикаторами ВИЧ-инфекции, позволяющими не пропустить раннюю стадию заболевания и ускорить его подтверждение.

Обращает на себя внимание то, что в нормативных документах отсутствуют целевые показатели временных рамок подтверждения ВИЧ-инфекции. На сроки информирования пациента о результатах подтверждающих тестов могут повлиять 3 основных фактора: сроки доставки образца в референс-лабораторию, продолжительность подтверждающего тестирования и порядок информирования направившего врача и пациента о результатах тестов. При длительных сроках диагностики растёт вероятность «ускользания» пациента из поля зрения МО; при этом снижается вероятность завершения диагностики и скорость постановки на диспансерное наблюдение.

Мы попытались оценить продолжительность исследования от взятия биоматериала (крови) до завершения подтверждающего теста ИБ. В 2021 году при стандартном подходе всего 12% образцов пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией обработаны в одну рабочую неделю (не включая данных о том, когда информация была доведена до пациента). Более чем по 20% образцов ответ получен лишь спустя 2 недели. Чтобы сократить время выдачи лабораторного заключения после верификации положительных образцов в ИБ, считаем важным ввести временные рамки для выполнения скрининга и лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции – например, 48-72 ч от времени доставки образца крови в референс-лабораторию в зависимости от условий на конкретной территории РФ. Для отдалённых территорий с затруднённой логистикой и лабораторий с малым потоком исследований можно использовать экспресс-тесты с приемлемыми чувствительностью и специфичностью. Это позволит снизить долю «ускользающих» пациентов и риски дальнейшей передачи инфекции, быстрее поставить на учёт и назначить АРВТ впервые выявленным пациентам, не допускать роста заболеваемости и останавливать развитие ВИЧ-инфекции на ранней стадии.

С целью снижения нагрузки на лаборатории (ввиду необоснованных назначений), целесообразна разработка программного модуля в составе медицинских информационных систем (МИС), предупреждающего о повторных назначениях скрининговых тестов пациентам с

ВИЧ, находящимся на диспансерном учёте. А в отношении пациентов из группы высокого риска, с клиническими симптомами, наличием индикаторов по ВИЧ, беременных и других уязвимых групп, ввести специальный сигнал в МИС на рабочем месте врача-специалиста на взятие дополнительного образца крови для подтверждения в случае необходимости быстрого выполнения молекулярно-биологических тестов (МБТ) [24].

Разумеется, существуют определённые ограничения в применении предложенных серологических индикаторов ВИЧ-инфекции и МБТ:

- Выбор трёх различных скрининговых ИХ-тестов для обеспечения $PPV > 99\%$ должен быть валидирован для каждой комбинации тестов [25]. В нашей практике используются тесты, основанные на различных методах. В качестве ведущего скринингового исследования применяется автоматизированный высокочувствительный ИХЛА, ИФА и ЭХЛА с различными иммунобиологическими компонентами от разных производителей.
- Предлагаемые пороговые уровни КП в ИХЛА, основаны на данных литературы [21, 23, 26] и на нашем анализе. Они относятся к конкретной ИХЛА тест-системе, имеющей широкий динамический диапазон КП; для других ИХ тестов валидация пороговых уровней КП и PPV должна проводиться по каждой тест-системе [25].
- Высокий уровень КП в ИХЛА может не иметь 100% PPV [27]. При отрицательных результатах тестов ИБ, МБТ и дополнительных ИХ-скрининговых тестов предполагается ложноположительный результат, причинами которого при высоких значениях КП могут быть недавние острые инфекции, вакцинация, аутоиммунные заболевания и т.д., но такие ситуации крайне редки.
- Предложенные подходы могут быть ценными при диагностике впервые выявляемой ВИЧ-инфекции для пациентов, которые не находятся на АРВТ, поскольку некоторые методы диагностики при подавленной вирусной нагрузке в результате успешной терапии не могут использоваться как подтверждающие (например, определение РНК ВИЧ). У пациентов с подавленной вирусной нагрузкой, находящихся на очень длительной АРВТ, значение КП скрининговых тестов со временем может снижаться; таким пациентам выполнение скрининговых тестов и предложенного диагностического алгоритма в большинстве случаев не показано и лишь отвлекает ресурсы лаборатории и МО.

Заключение. По нашим данным, при стандартном алгоритме подтверждения ВИЧ-инфекции в тесте ИБ, без лабораторного заключения могут остаться до 10% от впервые выявленных ВИЧ-пациентов, среди которых есть и случаи ранней инфекции. В алгоритме верификации ВИЧ-инфекции важными дополнительными индикаторами являются положительные результаты трёх различных ИХ-скрининговых тестов и высокий уровень КП в ИХЛА.

Учитывая низкую чувствительность ИБ на ранних этапах ВИЧ-инфекции и наличие «серологического окна» продолжительностью от 35-65 дней, алгоритм подтверждения лабораторного диагноза может быть расширен за счёт незамедлительного назначения МБТ-

исследования при неопределённом или отрицательном результате ИБ и положительных результатах трёх различных ИХ-скрининговых тестов, либо при КП в ИХЛА выше 100.

Уровень КП в ИХЛА полезно принимать во внимание при выборе последовательности подтверждающих тестов. При высоком уровне КП (выше 100, встречается в 60-80% случаев) можно выполнить подтверждающее исследование ИБ без дополнительных скрининговых тестов. При более низком уровне КП в ИХЛА (менее 100) и положительных результатах двух дополнительных ИХ-тестов важно выполнить МБТ, особенно при отрицательном или неопределённом результате ИБ. Такой подход для большого числа пациентов позволит сократить сроки диагностики ВИЧ-инфекции (их предлагается установить в пределах 48-72 ч от момента доставки образца) и, в ряде случаев, снизить риски «потери» пациентов с ранней инфекцией, не подтверждённой тестом ИБ.

Часть ИП результатов скрининговых тестов принадлежит пациентам с ранее установленной ВИЧ-инфекцией. Повторные необоснованные назначения скрининговых тестов таким пациентам могут вызвать задержку оказания медицинской помощи на время верификации лабораторных результатов. Запрограммированные в МИС и ЛИС подсказки врачу о статусе пациентов при назначении им скрининга на ВИЧ могли бы сберечь ресурсы системы здравоохранения.

Полученные результаты могут быть учтены при разработке современных алгоритмов диагностики и оптимизации подтверждения ВИЧ. Перспективна дальнейшая валидация подходов к лабораторному тестированию, оценка их фармакоэкономической эффективности на уровне региона, анализ значений КП ИХЛА для оценки давности заражения в эпидемиологических целях, учёта удовлетворенности скоростью выдачи результатов лабораторного тестирования и качеством диагностики в целом.

ЛИТЕРАТУРА (П. П. 4-27 СМ. REFERENCES)

1. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 01.11.2023).
2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500). https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (дата обращения: 01.11.2023).
3. Киреев Д.Е., Шипулин Г.А., Семёнов А.В., Тиванова Е.В., Чуланов В.П., Колясникова Н.М. и др. Сравнительная оценка тест-систем ИФА/ИХЛА 4-го поколения, применяемых в Российской Федерации для диагностики ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(2): 103-113. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Healthcare. Morbidity. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (date of access: 01.11.2023). (in Russian)
2. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 № 4 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for

- the prevention of infectious diseases» (Registered with the Ministry of Justice of Russia on February 15, 2021 № 62500). https://www.rosпотреbnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (date of access: 01.11.2023). (in Russian)
- Kireev D.E., Shipulin G.A., Semenov A.V., Tivanova E.V., Chulanov V.P., Kolyasnikova N.M. et al. Comparative evaluation of the 4th generation ELISA/CLIA assays used for the diagnosis of HIV infection in the Russian Federation. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019; 11(2):103-13. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-103-113. (in Russian)
 - Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15035. DOI: 10.1038/nrdp.2015.35
 - von Braun A., Furrer H., Battegay M., Calmy A., Cavassini M., Vernazza P. et al. Antiretroviral therapy. *Ther. Umsch*. 2014; 71(8): 461-8. DOI: 10.1024/0040-5930/a000538.
 - Marcus J.L., Leyden W.A., Alexeeff S.E., Anderson A.N., Hechter R.C., Hu H. et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(6): e207954. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7954
 - Wang L, Xiao Y, Tian XD, Ruan JX, Chen W, Yu Y. HIV infection in Xi'an, China: epidemic characterization, risk factors to false positives and potential utility of the sample-to-cutoff index to identify true positives using Architect HIV Ag/Ab combo. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2019; 8: 9. DOI: 10.1186/s13756-019-0463-0.
 - Branson B.M. HIV diagnostics: current recommendations and opportunities for improvement. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019; 33(3): 611-28. DOI: 10.1016/j.idc.2019.04.001.
 - Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. World Health Organization; 2009. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547888> (date of access: 01.11.2023).
 - Alonso R., Pérez-García F., Gijón P., Collazos A., Bouza E. Evaluation of the architect HIV Ag/Ab combo assay in a low-prevalence setting: the role of samples with a low S/CO ratio. *J. Clin. Virol*. 2018; 103: 43-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.04.002.
 - Christina K. Hodgson, Matthew D. Krasowski, Bradley A. Ford. Data on the relationship of signal-to-cutoff ratio of two HIV antigen/antibody combination assays to subsequent confirmation of HIV-1 infection in a low-prevalence population. *Data Brief*. 2020 May 16; 31:105707. DOI: 10.1016/j.dib.2020.105707. PMID: 32462068; PMCID: PMC7243050.
 - Bailey A.L., Anderson N. Risks of requiring a dedicated molecular specimen for HIV diagnosis and a potential strategy for mitigation. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237580. DOI: 10.1371/journal.pone.0237580.
 - Alexander T.S. Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. *Clin. Vaccine Immunol*. 2016; 23(4): 249-53. DOI: 10.1128/CVI.00053-16.
 - Sudha T., Lakshmi V., Teja V.D. Western blot profile in HIV infection. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2006; 72 (5): 357-60. DOI: 10.4103/0378-6323.27752.
 - Branson B.M. HIV diagnostics: current recommendations and opportunities for improvement. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2019; 33(3): 611-28. DOI: 10.1016/j.idc.2019.04.001.
 - WHO recommends countries move away from the use of western blotting and line immunoassays in HIV testing strategies and algorithms World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.30> (date of access: 01.11.2023).
 - Consolidated guidelines on HIV testing services. World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155058-1> (date of access: 01.11.2023).
 - Chacon L., Mateos M., Holgun A. Relevance of cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *J. Clin Virol*. 2017 Jul; 92: 11-3. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.04.014. Epub. 2017 Apr 26. PMID: 28501753.
 - Wang L., Xiao Y., Tian X.D., Ruan J.X., Chen W. et al. HIV infection in Xi'an, China: epidemic characterization, risk factors to false positives and potential utility of the sample-to-cutoff index to identify true positives using Architect HIV Ag/Ab combo. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 2019; 8: 9. DOI: 10.1186/s13756-019-0463-0.
 - Adhikari E.H., Macias D., Gaffney D., White S., Rogers V.L., McIntire D.D. et al. Diagnostic accuracy of fourth-generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and utility of signal-to-cutoff ratio to predict false-positive HIV tests in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2018; 219(4): 408.e1-408.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.06.008.
 - Alonso R., Pérez-García F., Gijón P., Collazos A., Bouza E. Evaluation of the architect HIV Ag/Ab Combo assay in a low-prevalence setting: the role of samples with a low S/CO ratio. *Clin. Virol*. 2018; 103: 43-7. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.04.002.
 - Ramos E.M., Harb S., Dragavon J., Swenson P., Stekler J.D., Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J. Clin. Virol*. 2013; 58 (Suppl. 1): e38-43.
 - Eric M. Ramos, José Ortega, Glenda Daza, Yuree Namkung, Socorro Harb, Joan Dragavon et al. Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 22nd Conference of Retrovirus Opportunistic Infection February 23-6, 2015 Seattle, Washington.
 - Cayuelas Redondo L., Ruiz M., Kostov B., Sequeira E., Noguera P., Herrero M.A. et al. Indicator condition-guided HIV testing with an electronic prompt in primary healthcare: a before and after evaluation of an intervention. *Sex. Transm. Infect*. 2019; 95(4): 238-43. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053792.
 - Optimizing HIV testing algorithms: a generic verification protocol for selecting appropriate HIV serology assays and assessing the level of shared false-reactivity. World Health Organization; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039162> (date of access: 01.11.2023).
 - White D.A.E., Anderson E.S., Basham K., Ng V.L., Russell C., Lyons M.S. Clinical utility of the signal-to-cutoff ratio of reactive HIV antigen/antibody screening tests in guiding emergency physician management. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2022; 89(3): 332-9. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002873.
 - Whitney E., Pitrak D., Beavis K.G., Moore N.M., Shankaran S., Abeleda A.P. et al. Utility of the signal-to-cutoff ratio and antigen index from fourth- and fifth-generation HIV-1/HIV-2 antigen/antibody assays for the diagnosis of acute HIV infection: applicability for real-time use for immediate initiation of antiretroviral therapy. *J. Clin. Microbiol*. 2022; 60(12): 1-8. DOI: 10.1128/jcm.01204-22.

L-карнитин

*популярный спортивный жиросжигатель,
для похудения*

- Усиливает сжигание жиров;
- Улучшает жировой обмен и транспорт жирных кислот;
- Улучшает обмен веществ, нормализует деятельность сердечно-сосудистой системы;
- Повышает физическую выносливость и сокращает период восстановления у спортсменов.

 Покупайте на маркетплейсах

АО «ЭКОлаб»
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, г. Электрогорск, ул. Буденного, д.1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЭКОФРИН

Средство для слизистой оболочки носа



Увлажняет



Защищает



Заживляет

Витамин

E

эфирное
масло
лимона

гиалуро-
новая
кислота



Не имеет
побочных
эффектов

Выгодный
объем 50 мл

Без привыкания

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

РЕКЛАМА

ИНТИМ ЭКО

СПРЕЙ
ДЛЯ ИНТИМНОГО
УХОДА



покупайте
на маркетплейсах

Гигиена
интимных
зон в любом
возрасте

АО "ЭКОЛАБ"
142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

ЭКОЛАБ
красота и здоровье

КАШЕЛОТИК

**СИРОП
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫХ**



Покупайте
на маркетплейсах

**СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ**

**ОБЛАДАЕТ
ОБВОЛАКИВАЮЩИМ
ЭФФЕКТОМ**

**СПОСОБСТВУЕТ
УМЕНЬШЕНИЮ
РАЗДРАЖЕНИЯ КАШЛЕВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**



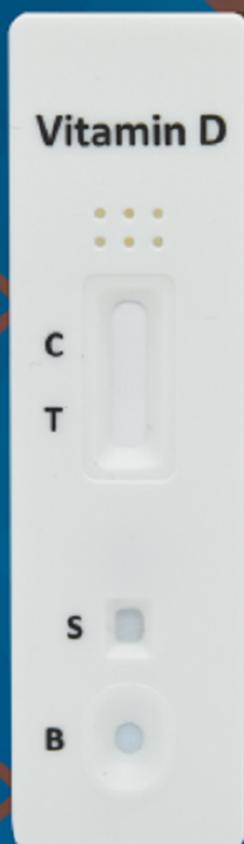
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



ЭКОлаб

НОВИНКА

**ПРОВЕРЬ
СКОЛЬКО СОЛНЦА
У ТЕБЯ ВНУТРИ?**



УЗНАЙ
СВОЙ
УРОВЕНЬ
ВИТАМИНА Д,
НЕ ВЫХОДЯ
ИЗ ДОМА



БЫСТРО



ЭКОНОМИЧНО

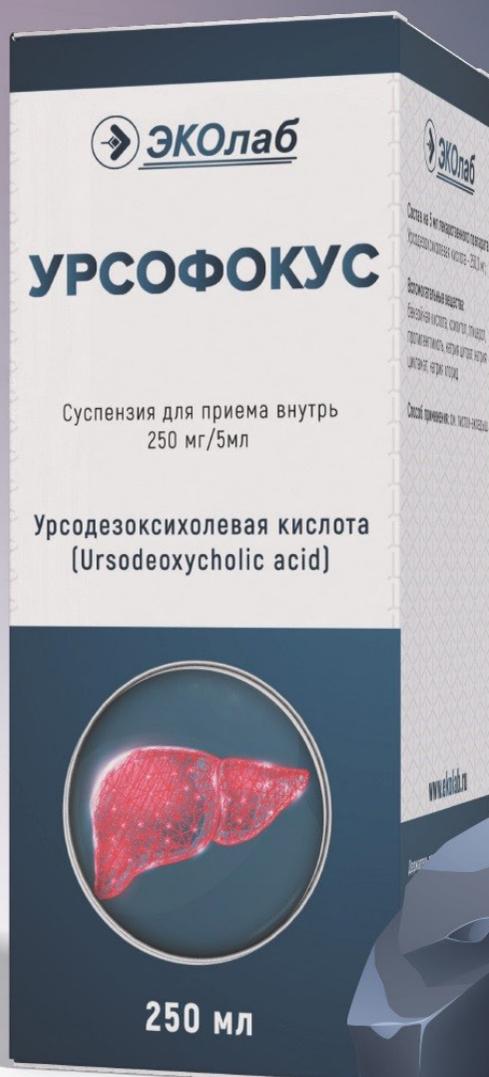


УДОБНО

www.ekolab.ru

УРСОФОКУС

Гепатопротекторное
средство



Сокращает выработку
холестерина в печени



Снижает концентрацию
холестерина
в кишечнике



Способствует
растворению
холестериновых
камней в желчном
пузыре



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Марданлы С.Г.^{1,2}, Ротанов С.В.^{1,3}, Гашенко Т.Ю.^{1,2}, Помазанов В.В.^{1,2}, Попова Т.В.², Жданович А.В.¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ D-ДИМЕРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ИММУНОФЕРМЕНТНОЙ ТЕХНОЛОГИЕЙ



EDN: EEHDDX

¹АО «ЭКОлаб», 142530, Электрогорск, Россия;

²ГОУВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГОУ ВО МО «ГТТУ»), 142611, Орехово-Зуево, Россия;

³ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (ФБУН «ГНЦ ПМБ» Роспотребнадзора), 142279, г. о. Серпухов, п. Оболенск, Россия

Представлены результаты разработки и изучения в соответствии с требованиями ГОСТ Р 51352-2013 нового отечественного набора реагентов «Тест-система иммуноферментная для определения концентрации D-димера в плазме крови «ИФА-D-димер» (по ТУ 21.20.23-355-70423725-2023; РУ № РЗН 2024/23118 от 11 июля 2024 г.; АО «ЭКОлаб», Электрогорск, Россия). Описан состав базовой комплектации набора. Аналитическая чувствительность ИФА определяемой концентрации D-димера не превышает 10 нг/мл, коэффициент вариации внутри серии – 4,06-4,12%; между сериями – 1,07-1,12%; точность (тест на «открытие») – 100,1-100,8% и линейность – 96,5-104,5% в интервале 375-1500 нг/мл. Установлено отсутствие интерферирующего влияния на результаты количественного определения D-димера повышенного содержания в плазме крови таких эндогенных факторов, как: гемоглобин (в концентрации 200 г/л), билирубин (120 мкмоль/л), триглицериды (11 ммоль/л). В сравнительных испытаниях показаны высокие показатели клинической эффективности нового набора, не уступающие соответствующим показателям набора реагентов сравнения.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ; клиническая лабораторная диагностика; коагулология; D-димер; набор реагентов

Для цитирования: Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Гашенко Т.Ю., Помазанов В.В., Попова Т.В., Жданович А.В. Определение концентрации D-димера в плазме крови человека иммуноферментной технологией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 25-33.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-25-33>

EDN: EEHDDX

Для корреспонденции: Ротанов Сергей Владимирович, научный консультант АО «ЭКОлаб»; e-mail: svrotanov@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в соответствии с научным производственным планом предприятия при полном финансировании АО «ЭКОлаб».

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам научно-производственного отдела инфекций, передаваемых половым путем, АО «ЭКОлаб» за оказанную помощь в организации и выполнении лабораторных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2024

Принята к печати 13.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Mardanly S.G.^{1,2}, Rotanov S.V.^{1,3}, Gashenko T.Yu.^{1,2}, Pomazanov V.V.^{1,2}, Popova T.V.², Zhdanovich A.V.¹

DETERMINATION OF D-DIMER CONCENTRATION IN HUMAN BLOOD PLASMA BY ENZYME-BASED IMMUNOASSAY TECHNOLOGY

¹JSC «EKOLab», 142530, Elektrogorsk, Russia;

²State educational institution of higher education of the Moscow region «State Humanitarian University of Technology» (GGTU), 142611, Orekhovo-Zuyevo, Russia;

³Federal budgetary institution of Science «State Scientific Centre of Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор (FSBI «SSC PMB» of Rosпотребнадзор), 142279, Serpukhov, Obolensk, Russia

The article presents the results of the development and study of a new domestic reagent kit «Enzyme-linked immunosorbent assay test system for determining the concentration of D-dimer in blood plasma «ELISA-D-dimer» (according to TU 21.20.23-355-70423725-2023; RU No. RZN 2024/23118 dated July 11, 2024; JSC «ECOLab», Elektrogorsk, Russia) in accordance with the requirements of GOST R 51352-2013. The composite composition of the basic kit is described. The analytical sensitivity of ELISA for the determined concentration of D-dimer does not exceed 10 ng/ml, the coefficient of variation within a batch is 4.06-4.12%; between batches - 1.07-1.12%; accuracy (of the «discovery» test) is 100.1-100.8% and linearity is 96.5-104.5% in the range of 375-1500 ng/ml. No interfering effect on the results of quantitative determination of D-dimer of elevated levels in blood plasma of such endogenous factors as hemoglobin (at a concentration of 200 g/l), bilirubin (120 μmol/l) and triglycerides (11 mmol/l) was established. Comparative tests showed high clinical efficacy of the new kit, which are not inferior to the corresponding indicators of the comparison reagent kit.

Key words: enzyme immunoassay; clinical laboratory diagnostics; coagulology; D-dimer; reagent kit

For citation: Mardanly S.G., Rotanov S.V., Gashenko T.Yu., Pomazanov V.V., Popova T.V., Zhdanovich A.V. Determination of D-dimer concentration in human blood plasma by enzyme immunoassay technology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(1): 25-33. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-25-33>

EDN: EEHDDX

For correspondence: Rotanov Sergey Vladimirovich, scientific consultant of JSC "ECOLab", Elektrogorsk; e-mail: svrotanov@mail.ru

Information about authors:

Mardanly S.G., <https://orcid.org/0000-0003-3650-2363>;

Rotanov S.V., <https://orcid.org/0000-0002-3222-1401>;

Gashenko T.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-6768-2251>;

Pomazanov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-7336-9912>;

Popova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-0426-3126>;

Zhdanovich A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5131-1501>.

Funding. The research was carried out in accordance with the scientific production plan of the enterprise with full financing from JSC ECOLab.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the staff of the Scientific and Production Department of sexually transmitted infections of JSC ECOLab for their assistance in organizing and performing laboratory tests.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 12.11.2024

Accepted 13.11.2024

Published 00.01.2025

Введение. Травматическое повреждение целостности сосудистой стенки и, в некоторых случаях, инфекционно-аллергические факторы, воздействуя на эндотелий сосудов, активируют процессы свертывания крови, образование тромбов и прекращение излияния крови из повреждённого сосуда. Свертывающая система обеспечивает свое эффективное действие за счёт взаимодействия факторов, высвобождающихся и активирующихся при повреждении клеток эндотелия сосуда, с тромбоцитами и белком плазмы крови – фибриногеном, что, в конечном этапе, приводит к формированию клеточно-белкового сгустка – тромбоцитно-фибринового тромба. Образование внутрисосудистого тромба является результатом каскадной активации многочисленных факторов свертывания плазмы крови. При этом каждый из них, перейдя в активную форму, последовательно активирует последующий фактор, завершением чего служит образование пространственной структуры (каркаса) сгустка фибрина. Количество активированных факторов каждой последующей фазы гемостаза прогрессивно нарастает [1, 2].

Функциональная активность клеточного и плазменного компонентов свёртывающей системы в организме постоянно регулируется сложным комплексом белковых факторов плазмы крови, в совокупности обозначаемых как противосвертывающая система.

Процесс образования сгустка нерастворимого фибрина состоит из трёх этапов:

- протеолитический переход неактивного растворимого белка плазмы фибриногена (состоящего из двух субъединиц) в активные фибрин-мономер, способные полимеризоваться; он происходит благодаря ферменту тромбину, активация которого из предшественника протромбина с участием протромбиназы может происходить двояко: по внешнему (тканевому) или внутреннему (плазменному) пути;

- этап полимеризации: фибрин-мономер в присутствии ионов кальция (Ca^{++}) образует растворимый фибрин-полимер-«S», в котором мономер соединены последовательно «конец в конец»;

- ферментативный этап: при участии активного XIII фактора (фибриностабилизирующий фактор, фибринолиза), активируемого тем же тромбином, между молекулами растворимого фибрин-полимера-«S» об-

разуются дополнительные поперечные дисульфидные (D=D) связи, и он переходит в нерастворимый фибрин-полимер-«I» [1-3].

Одновременно с образованием фибрин-полимера-«I», но с существенно меньшей активностью начинается ферментативный процесс его растворения – фибринолиз (при участии протеолитического фермента плазмина). Ферментативное расщепление фибрина на фрагменты происходит по линиям соединения мономеров «конец в конец», при этом плазмин не разрушает ковалентные связи между D-доменами, поэтому образующиеся продукты деградации фибрина представляют собой D-димеры и тримеры D-E-D. При повышенном фибринолизе плазмин способен расщеплять и молекулы растворимого белка фибриногена, но в отличие от процессов растворения тромба в этом случае образуются отдельные фрагменты фибрина D и E [1-5].

В нормальных физиологических условиях процессы свертывания крови и деградации фибрина динамически уравновешены, но с возрастом и при присоединении ряда неблагоприятных факторов в организме человека происходят сдвиги системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. К числу факторов, достоверно повышающих риски развития венозных тромбозов, относят: длительную гиподинамию или особенности организации трудового процесса, пожилой возраст пациентов, появление ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением гемостаза (нарушения обмена липидов, варикозная болезнь, тромбофлебиты, злокачественные опухоли), состояния после ортопедических операций (реконструктивные вмешательства при травмах и переломах трубчатых костей, эндопротезирование крупных суставов), приём оральных контрацептивов, беременность [5-7].

В клинической практике лабораторные исследования по определению D-димера в крови являются одним из наиболее информативных показателей, отражающих появление гиперкоагуляции, развитие тромботических состояний в сосудистом русле и неразрывно связанной с этим активацию процессов эндогенного фибринолиза [4-7]. Особое значение контроль за состоянием возможного образования сосудистых тромбов проявился в период эпидемического распространения среди населения новой коронавирусной инфекции COVID-19, что связано, как непосредственно с патофизиологическими

проявлениями этого заболевания, так и с состоянием длительной гиподинамии в процессе лечения и карантина [8, 9]. По согласованной позиции ведущих экспертов Евразийской ассоциации терапевтов повышение содержания D-димера в 3-4 раза и более у пациентов с COVID-19 является предиктором опасности летального исхода и достаточным показанием для срочной госпитализации [10].

У здоровых лиц моложе 55 лет (исключая беременных) нормальные показатели содержания D-димера в крови составляют 250-500 нг/мл (нг/мл DDU, D-Dimer Unit или мкг/мл) или 0,25-0,5 мг/л, что соответствует значению менее 2,7 нмоль/л. По мнению ведущих специалистов, для пожилых людей верхняя граница этого показателя повышается от 0,5 мг/л на 0,1 мг/л на каждые последующие 10 лет возраста [11]. Некоторые исследователи указывают на референсное значение содержания D-димера на уровне менее 243 нг/мл: по их данным для беременных нормальные показатели во втором триместре повышаются до <457 нг/мл, и в третьем триместре – до <644 нг/мл. Альтернативной единицей измерения является нг/мл FEU (Fibrinogen Equivalent Unit); ориентировочный пересчет показателей возможен по формуле $0,5 \text{ нг/мл FEU} = > 1,0 \text{ нг/мл DDU}$ [12].

Повышение содержания D-димера в крови указывает на активацию фибринолитической активности имеющегося в сосудистом русле нерастворимого фибрина, что напрямую связано с размерами и длительностью существования тромба. По данным ряда публикаций этот маркер может быть достаточно информативен в период от 2 до 6-8 часов от начала тромбообразования, другие авторы указывают на более длительную его циркуляцию в крови (до 24 часов и более) [5-7]. Но во всех случаях он отмечается как достаточно информативный и динамичный показатель венозного тромбоза; разрушение D-димера происходит в основном в ткани почек.

В качестве методов клинического лабораторного исследования D-димера применяют турбидиметрию, иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохроматографию (ИХ) [4, 5, 8, 13-15].

Наиболее востребованной лабораторной технологией определения D-димера является ИФА, позволяющий количественно определять указанный аналит от уровня 60 нг/мл. Исследование методом ИФА не длительно по времени исполнения, но проводится в клинико-диагностической лаборатории с серией клинических образцов.

Для исследований D-димера экспресс-методами в клинической лаборатории или у постели больного разработаны иммунохроматографические наборы реагентов [13-15], позволяющие врачу оперативно оценивать клиническую ситуацию, они менее точны в количественном отношении.

Цель исследования – разработка набора реагентов для определения концентрации D-димера в плазме крови человека методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе при «ручной» поставке или с использованием ИФА-анализаторов, изучение показателей клинической эффективности применения нового медицинского изделия с использованием клинических образцов.

Материал и методы. В основу разработки нового диагностического ИФА набора реагентов для лабораторного применения положены классические подходы

для одноступенчатой технологии определения целевого аналита в крови в ИФА с применением панели аттестованных калибраторов. Обеспечение специфичности ИФА осуществлено с использованием высококачественных коммерческих расходных материалов и химических реагентов, разрешенных к применению в Российской Федерации, ранее многократно использованных на нашем предприятии при разработке новых ИФА тест-систем [13-18].

Для проведения предварительных испытаний и испытаний на соответствие нормативной производственной документации и проведения установочных испытаний с клиническими образцами на предприятии выпущены 4 опытно-производственные серии разработанного набора «Тест-система иммуноферментная для определения концентрации D-димера в плазме крови «ИФА-D-димер» (по ТУ 21.20.23-355-70423725-2023; АО «ЭКОлаб»): серии № 01 и № 02 (изготовлены 30.03.2023 г., годные до 30.03.2025 г.) и серии № 03 и № 04 (изготовлены 30.03.2023 г., годные до 31.03.2025 г.). В качестве референс-системы применен «Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации D-димера в плазме крови «D-димер-ИФА-БЕСТ» (по ТУ 21.20.23-002-23548172-2018; производства АО «Вектор-Бест», РУ № РЗН 2019/8716 от 06.08.2019 г., серии № 02216 от 06.2022 г.).

Оценка показателей эффективности проведения исследований с новым набором реагентов (позиции - линейность, точность, «открытие», специфичность и др.) проведена в соответствии с указаниями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 51352-2013 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1532-ст от 8 ноября 2013 г.).

Клинические образцы плазмы крови получены из медицинских учреждений Павлово-Посадского района Московской области в соответствии с ранее заключенными договорами о научном сотрудничестве на безвозмездной основе:

- МУЗ «Павлово-Посадская ЦРБ» (лицензия на осуществление медицинской деятельности № ЛО41-01162-50/00362976 от 22 ноября 2019 г.);

- ГБУЗ МО Электрогорская городская больница (лицензия на осуществление медицинской деятельности № ЛО41-01162-50/00344915 от 19 февраля 2015 г.);

- Диагностический Центр «El'Clinic» АО «ЭКОлаб» г. Электрогорск (лицензия на осуществление медицинской деятельности № ЛО41-01162-50/00365571 от 8 апреля 2015 г.).

Все лабораторные исследования проведены согласно инструкциям, прилагаемым к соответствующим наборам реагентов, анализаторам и программному обеспечению.

Результаты. На основании результатов серии установочных исследований, целенаправленно осуществленных сотрудниками предприятия, разработаны технические параметры производства специфических компонентов нового набора: иммуносorbента, панели калибраторов, положительного контрольного образца. Базовая версия разработанной ИФА тест-системы получила наименование «Тест-система иммуноферментная для определения концентрации D-димера в плазме крови

«ИФА-D-димер» по ТУ 21.20.23-355-70423725-2023». Комплектация нового набора реагентов включала:

- иммуносорбент - моноклональные антитела к D-димеру, сорбированные в лунках стрипов 96-луночного разборного полистиролового планшета для иммунологических реакций с плоским дном ELISA Plate, 96TF3(maxi) (фирма «Xiamen Yunpeng Science and Technology Development Co.», Ltd, Китай, кат. № AT2922191119);

- комплект из 5 калибровочных проб (КП₀-КП₄) - растворы, содержащие D-димер в известной концентрации: в КП₀ - 0 нг/мл, в КП₁ - 250 нг/мл; в КП₂ - 750 нг/мл; в КП₃ - 1500 нг/мл и в КП₄ -3000 нг/мл; аттестованные в соответствии с ГОСТ ISO 17511-2011 относительно стандартных образцов предприятия (СОП-355, аттестованных в соответствии с ГОСТ Р ИСО 15194-2013);

- контрольный положительный образец (К_{обр}) - сыворотка крови человека, содержащая антитела к D-димеру в известной концентрации (указывается на этикетке флакона для каждой серии набора), инактивированная, жидкая. Примечание: сырье для приготовления К_{обр} получают от станции переливания крови согласно «Инструкции по заготовке и консервированию донорской крови» (утв. в 1995 г.) и Дополнению к ней от 1999 г.; К_{обр} не содержит HBsAg и антитела к *Treponema pallidum*, ВГС, ВИЧ_{1,2} (лабораторный контроль их наличия и содержания проводится с использованием коммерческих тест-наборов, разрешенных к применению Минздравом РФ);

- конъюгат – моноклональные антитела, меченные пероксидазой хрена;

- раствор для разведения исследуемых образцов (РРО) – буферный раствор для разведения образцов, содержащий азид натрия (фирма АО «ЭКОлаб», кат. № 11-49);

- раствор индикаторный (РИ) - субстратный раствор, содержащий тетраметилбензидин (фирма АО «ЭКОлаб», Россия, кат. № 40.07);

- 25-кратный концентрат фосфатно-солевого буферного раствора с твином - ФСБ-Т(25х) (АО «ЭКОлаб», Россия, кат. № 11-90);

- стоп-реагент – 0,5 моль/л водный раствор кислоты серной (ГОСТ 4204-77).

Кроме указанных компонентов набор содержит:

- наконечники для автоматических пипеточных дозаторов объемом до 250 мкл;

- вспомогательные пластиковые ёмкости габаритными размерами (ШхВхГ) 100х50х20 мм, вместимостью 30 мл (фирма АО «ЭКОлаб», Россия, кат. № Р-01);
 - клейкую защитную плёнку для микропланшетов размером 82х135 мм.

Сбор образцов клинического материала для исследования (плазма крови пациента) должен производиться в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 «Обеспечение качества клинических лабораторных исследований». Образцы плазмы крови до исследования хранят не более 7 суток при температуре 2-8 °С. При необходимости более длительного хранения, рекомендуется приготовить из них аликвоты и хранить в замороженном состоянии при температуре минус 20-70 °С. С целью обеспечения достоверных результатов исследования рекомендуется использовать только однократный цикл замораживания и оттаивания образцов. Размороженные образцы перед исследованием тщательно перемешивать (допустимо на лабораторном шейкере типа «Вортекс»). Для тестирования в ИФА с разработанным набором необходимо не менее 20 мкл (по 10 мкл в дублях) плазмы крови человека. Не рекомендуется исследование образцов с повышенным содержанием липидов, с признаками гемолиза или визуально определяемым микробным ростом; образцы, содержащие осадок, отцентрифугировать в течение 10-15 мин при 2500-3000 об/мин. Калибровочные пробы и положительный контроль (К_{обр}) не разводят, они готовы к применению.

По результатам постановки ИФА с набором «ИФА-D-димер» строят калибровочный график показателей оптической плотности (ОП) в лунках по отношению к содержанию антител в соответствующих калибраторах; по графику определяют уровень определяемого аналита в изучаемых пробах плазмы крови. Срок годности набора - 2 года.

В соответствии с требованиями ГОСТ Р 51352-2013 сотрудники предприятия осуществили ряд постановок с наборами реагентов «ИФА-D-димер». Полученные результаты представлены в табл. 1-5.

1. По показателю соотношения оптических плотностей (ОП) калибровочных проб (при сэндвич-варианте исследовании) с разными сериями изделия получены значения, удовлетворяющие требованиям ОП_{КП0} < ОП_{КП1} < ОП_{КП2} < ОП_{КП3} < ОП_{КП4}, относительной стабильности соотношений ОП_{КП1}/ОП_{КП0}, ОП_{КП4}/ОП_{КП1} и ОП_{КП4}/ОП_{КП3} (табл. 1).

Таблица 1

Определение технических характеристик набора «ИФА-D-димер»

Серии набора реагентов	Результаты исследования при определении технических характеристик в Наборе реагентов «ИФА-D-димер»							
	Средняя оптическая плотность в лунках с КП (ОП _{КПn})					Соотношения показателей ОП в лунках с КП		
	КП ₀	КП ₁	КП ₂	КП ₃	КП ₄	ОП _{КП1} /ОП _{КП0}	ОП _{КП4} /ОП _{КП0}	ОП _{КП4} /ОП _{КП3}
Серия № 01	0,046	0,171	0,608	1,167	2,136	3,7	46,4	1,8
Серия № 02	0,044	0,161	0,597	1,151	2,290	3,8	46,0	1,8
Серия № 03	0,050	0,188	0,450	1,268	2,301	3,7	52,0	2,0
Серия № 04	0,040	0,154	0,603	1,147	2,204	3,9	55,1	1,9

2. По показателю аналитической чувствительности. Аналитическая чувствительность определена

с помощью КП₀ с концентрацией D-димера 0 нг/мл. Определено среднее арифметическое значение ОП в п

лунках (A3-A12; n=10) с КП₀ (ОП_{КПО ср.}) после постановки ИФА и рассчитано его среднее квадратическое отклонение (σ) по формуле:

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum(\text{ОП}_{\text{КПО } i} - \text{ОП}_{\text{КПО ср.}})^2}{n - 1}} \quad (1),$$

где: ОП_{КПО_i} – измеренный показатель ОП в i лунке с образцом КП₀.

Затем на калибровочном графике по оси ординат откладывали значение ОП_{КПО_i} + 2σ и находили соответствующее ему на оси абсцисс значение минимально определяемой концентрации D-димера (табл. 2).

Таблица 2

Определение аналитической чувствительности с набором «ИФА-D-димер»

Серия набора реагентов	Результаты исследования с наборами реагентов «ИФА-D-димер»												
	Оптическая плотность КП ₀ в лунках иммунологического планшета										ОП _{КПО ср.}	σ	Чувствительность, (нг/мл)
	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12			
Серия № 01	0,046	0,048	0,042	0,048	0,047	0,043	0,048	0,007	0,058	0,037	0,042	0,0135	9,78
Серия № 02	0,050	0,044	0,038	0,045	0,042	0,054	0,047	0,006	0,056	0,035	0,041	0,0137	9,51
Серия № 03	0,044	0,042	0,048	0,047	0,032	0,053	0,050	0,043	0,005	0,036	0,040	0,0138	9,46
Серия № 04	0,040	0,042	0,032	0,043	0,035	0,047	0,007	0,034	0,055	0,043	0,038	0,0127	9,60

Аналитическая чувствительность (минимальная определяемая концентрация D-димера) для разработанного ИФА набора реагентов составила 9,46-9,78 нг/мл и утверждена как показатель, не превышающий значение 10 нг/мл.

3. *Определение коэффициента вариации (КВ)* проводили на основе повторного исследования (n=10) контрольного аттестованного образца из состава набора реагентов (К_{обр.}) по формуле:

$$\text{КВ} = \frac{100}{C_{\text{ср}}} \times \sqrt{\frac{\sum(C_i - C_{\text{ср}})^2}{n - 1}} \quad (2),$$

где: C_i – результат определения концентрации аналита в лунке i с К_{обр.};

C_{ср} – среднее арифметическое определения концентрации во всех лунках (B3-B12) с К_{обр.}

Результаты исследований представлены в табл. 3. Расчётные показатели коэффициента вариации результатов ИФА исследования внутри одной серии составили 4,06-4,12%, между сериями - 1,07-1,12%; они не превышают установленный нормативный показатель 8%, что соответствует ТУ 21.20.23-355-70423725-2023.

Таблица 3

Результаты исследований с набором «ИФА-D-димер» при расчёте показателя воспроизводимости (коэффициента вариации КВ)

Серия набора реагентов	Результаты определения концентрации D-димера в К _{обр.}												
	Концентрация D-димера (C _i) в лунках иммунологического планшета (в нг/мл)										C _{ср}	КВ внутри серии (в %)	КВ между сериями (в %)
	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12			
Серия № 01	824,4	819,6	718,0	761,3	777,4	793,9	785,6	779,6	796,7	811,6	786,81	4,06	1,07%
Серия № 02	794,4	789,6	712,0	791,3	827,4	843,9	775,6	819,6	816,7	781,6	795,21	4,6	
Серия № 03	823,2	816,5	716,0	760,2	764,3	773,8	765,5	769,5	789,6	810,3	778,89	4,12	1,12%
Серия № 04	785,3	779,5	713,2	781,1	823,5	834,8	765,5	817,3	812,5	762,3	787,51	4,6	

4. *Тест на «открытие» (точность)*. При постановке теста на «открытие» смешивают, как правило, равные объёмы контрольной сыворотки (К_{обр.}, содержащей D-димер в средней концентрации 787,105 нг/мл) и калибровочной пробы (например, КП₃ содержащей D-димер в концентрации 1500 нг/мл), полученные пробы исследуют в восьми-десяти повторностях. В исследуемой пробе определяют концентрацию анализируемого антигена (C_{изм}) и сравнивают её значение с расчётным (C_{расч}) по формуле (3). Для оценки показателя рассчитывают среднее арифметическое значение концентрации D-димера для 10 лунок C3-C12 и рассчитывают отклонение полученной концентрации от пред-

писанной (%) по формуле:

$$\text{OT} = \frac{C_{\text{изм}}}{C_{\text{расч}}} \times 100 \quad (3).$$

По директиве ГОСТ Р 51352-2013 тест на «открытие» (точность) является одним из основных для решения вопроса о специфичности и правильности проведения анализа, показатель варьирует в пределах 90-110%. Его суть заключается в оценке взаимодействия изучаемого аналита в исследуемой пробе (например, в контрольном образце плазмы крови) и в калибровочной с применяемым моноклональным антителом. Если они

взаимодействуют по-разному («матриксный эффект»), то появляются систематические ошибки и непостоянство результатов определения. Проведённые изменения

установили постоянство показателя с вариабельностью 100,1-100,8%, что указывает на правильность проведения исследований с разработанным набором.

Таблица 4

Определение показателя «открытие» для исследований с набором реагентов «ИФА-D-димер»

Серия набора реагентов	Результаты исследований при определении точности												
	Концентрация D-димера в образцах, полученных при смешивании равных объёмов (Кобр + КП ₁) (в нг/мл)										C _{изм ср. арифм.}	C _{расч}	Отклонение, Δ OT (в %)
	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12			
Серия № 01	1155	1125	1181	1186	1174	1142	1136	1180	1197	1203	1167,9	1150	101,6
Серия № 02	1158	1184	1175	1184	1146	1187	1162	1179	1163	1166	1170,4	1150	101,8
Серия № 03	1152	1135	1160	1174	1143	1180	1124	1176	1184	1101	1152,9	1150	100,3
Серия № 04	1156	1174	1174	1185	1142	1178	1160	1172	1153	1133	1162,7	1150	101,1

5. Тест на линейность. Проводят ИФА исследование с образцами, полученными при смешивании в отдельных пробирках равного количества калибровочных проб КП₄, КП₃, КП₂ (содержащих 3000, 1500, 750 нг/мл D-димера соответственно) с КП₀ (не содержащей D-димера), то есть с образцами для определения линейности: Л¹⁵⁰⁰, Л⁷⁵⁰, Л³⁷⁵ соответственно.

На основании полученных результатов ОП по калибровочному графику определяют концентрацию

D-димера (C_{изм}) в каждом образце (Л¹⁵⁰⁰, Л⁷⁵⁰, Л³⁷⁵) и рассчитывают отклонение полученных концентраций (%) от расчётных (C_{расч}) с учётом фактора разведения по формуле:

$$Л = \frac{C_{изм}}{C_{расч}} \times 100 \quad (4).$$

Таблица 5

Расчёт показателя линейность для исследований с наборами реагентов «ИФА-D-димер»

Серия набора реагентов	Разведение образца в 2 раза	Результаты исследований (C _{изм}) при определении линейности в Наборе реагентов «ИФА-D-димер»												
		Концентрация D-димера (в лунках D, E, F планшета с образцами Л ¹⁵⁰⁰ , Л ⁷⁵⁰ , Л ³⁷⁵ соответственно (нг/мл)										C _{изм ср. арифм.}	C _{расч}	Отклонение, ΔЛ (%)
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
Серия № 01	КП ₄ (Л ¹⁵⁰⁰)	1578	1583	1569	1578	1512	1611	1596	1522	1517	1615	1568,1	1500	104,5
	КП ₃ (Л ⁷⁵⁰)	714	707	732	761	723	719	716	744	783	734	733,3	750	97,8
	КП ₂ (Л ³⁷⁵)	368	382	376	357	359	384	366	357	341	329	361,9	375	96,5
Серия № 02	КП ₄ (Л ¹⁵⁰⁰)	1549	1616	1587	1523	1531	1570	1537	1589	1576	1602	1568	1500	104,5
	КП ₃ (Л ⁷⁵⁰)	767	749	737	793	787	766	734	748	783	752	761,6	750	101,55
	КП ₂ (Л ³⁷⁵)	389	378	362	391	384	349	351	357	376	394	373,1	375	99,5
Серия № 03	КП ₄ (Л ¹⁵⁰⁰)	1569	1611	1523	1521	1535	1572	1534	1582	1574	1600	1562,1	1500	104,1
	КП ₃ (Л ⁷⁵⁰)	762	739	747	783	782	776	724	758	773	753	759,7	750	101,2
	КП ₂ (Л ³⁷⁵)	388	373	342	361	385	345	354	347	356	374	362,5	375	96,7
Серия № 04	КП ₄ (Л ¹⁵⁰⁰)	1546	1516	1567	1525	1541	1470	1547	1569	1586	1582	1544,9	1500	103,0
	КП ₃ (Л ⁷⁵⁰)	757	749	767	783	783	726	735	742	773	732	754,7	750	100,6
	КП ₂ (Л ³⁷⁵)	359	368	360	381	394	342	361	347	366	384	366,2	375	97,7

Рассчитанные показатели линейности результатов исследований концентрации D-димера в плазме крови в диапазоне концентраций 375-1 500 нг/мл с набором «ИФА-D-димер» варьируют в пределах 96,5-104,5%, что полностью соответствует нормативу (90-110%).

Для определения interfering влияния некоторых эндогенных факторов, содержащихся в

крови, на результаты определения D-димера смоделированы образцы плазмы крови (на основе КП₃, содержащем D-димер в концентрации 1 000 нг/мл) с повышенным содержанием гемоглобина (200 г/л), билирубина (120 мкмоль/л), триглицеридов (11 ммоль/л). Результаты их исследования предоставлены в табл. 6.

Таблица 6

Интерferирующего влияния эндогенных факторов на результаты определения уровня D-димера в ИФА с набором реагентов «ИФА-D-димер»

Эндогенные interfering факторы, внесенные в образец КП ₃	Результат определения D-димера (нг/мл)				% отклонения от изначальной концентрации D-димера			
	Серия 01	Серия 02	Серия 03	Серия 04	Серия 01	Серия 02	Серия 03	Серия 04
Гемоглобин в концентрации 200 г/л	1510	1520	1479	1487	0,67	1,33	1,41	0,86
Билирубин в концентрации 120 мкмоль/л	1587	1574	1523	1510	5,78	4,90	1,53	0,67
Триглицериды в концентрации 11 ммоль/л	1498	1485	1534	1525	0,13	1,00	2,27	1,67

Результаты исследования продемонстрировали отсутствие interfering влияния повышенного содержания в плазме крови гемоглобина, билирубина, триглицеридов на результаты количественного определения D-димера в ИФА с разработанным новым набором реагентов.

В сравнительных испытаниях с тест-системой сравнения «Набор реагентов для иммунофермент-

ного определения концентрации D-димера в плазме крови «D-димер-ИФА-БЕСТ» (по ТУ 21.20.23-002-23548172-2018, производства АО «Вектор-Бест», РУ № РЗН 2019/8716 от 06.08.2019 г.) в параллельных постановках исследовано 125 клинических образцов плазмы крови, содержащих повышенное (n=75) и нормальное (n=50) количество D-димера.

Таблица 7

Сравнительные испытания клинической эффективности набора реагентов «ИФА-D-димер» (АО «ЭКОлаб») и набора сравнения «D-димер-ИФА-БЕСТ»

Исследуемые образцы плазмы крови	Количество результатов исследования с наборами									
	«ИФА-D-димер» (АО «ЭКОлаб»)								«D-димер-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»)	
	Серия 01		Серия 02		Серия 03		Серия 04		Серия 2216	
	С концентрацией D-димера (нг/мл)									
	>250	<250	>250	<250	>250	<250	>250	<250	>250	<250
Содержащие D-димер выше нормы, >250 нг/мл (n=75)	75	0	75	0	75	0	75	0	75	0
Содержащие D-димер в норме (для взрослого здорового человека), <250 нг/мл (n=50)	0	50	0	50	0	50	0	50	0	50

В сравнительных испытаниях продемонстрированы свойства клинической специфичности и чувствительности исследований, не уступающие набору реагентов сравнения, зарегистрированному в РФ.

Последующие клинические испытания разработанного набора реагентов в рамках процедуры государственной регистрации в Российской Федерации позволили подтвердить результаты, установленные в настоящем исследовании, и получить разрешение на использование набора в учреждениях здравоохранения при оказании медицинской помощи населению (РУ № РЗН 2024/23118 от 11 июля 2024 г.).

Заключение. На предприятии АО «ЭКОлаб» в рамках выполнения плановых научных исследований по разработке новых диагностических наборов реагентов

для оказания медицинской помощи населению разработан новый ИФА набор реагентов «Тест-система иммуноферментная для определения концентрации D-димера в плазме крови «ИФА-D-димер» по ТУ 21.20.23-355-70423725-2023. Испытания, проведенные сотрудниками предприятия, по оценке свойств нового набора, в соответствии с требованиями ГОСТ Р 51352-2013, позволили установить высокие показатели по позициям аналитической чувствительности определяемой концентрации D-димера (не превышает 10 нг/мл), коэффициента вариации (внутри серии – 4,06-4,12%; между сериями – 1,07-1,12%); точности (теста на «открытие») - 100,1-100,8% и теста на линейность - 96,5-104,5%.

В испытаниях с клиническими образцами продемонстрировано отсутствие interfering влияния на

результаты количественного определения D-димера в ИФА с разработанным новым набором реагентов повышенного содержания в плазме крови таких эндогенных факторов, как гемоглобин (в концентрации 200 г/л), билирубин (120 мкмоль/л), триглицериды (11 ммоль/л).

Сравнительные исследования клинических образцов установили высокие показатели клинической эффективности нового набора «ИФА-D-димер», не уступающие показателям ИФА с набором реагентов сравнения «D-димер-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»). Разработанный набор реагентов «ИФА-D-димер» получил разрешение на применение в медицинских учреждениях РФ (ПУ № РЗН 2024/23118 от 11 июля 2024 года).

ЛИТЕРАТУРА

- Сусликова, М.И., Губина М.И., Александров С.Г., Булнаева А.Ф. Избранные вопросы физиологии крови: Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ; 2021.
- Основы физиологии системы свертывания и противосвертывания крови. В кн.: Р.М. Линчак. Справочник: Анти тромботическая терапия в клинике внутренних болезней. М.: ЛитРес: Самиздат; 2024. ISBN 978-5-532-93797-0.
- Мельник С.Н. Физиология крови. Лекция 2. Гомельский государственный медицинский университет. Доступно: <https://studfile.net/preview/9724349/page:3/> (Дата обращения 31.10.2024).
- Орадова А.Ш., Турсынова С.К., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Исследование D-димера в клинико-диагностической лаборатории. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014; 2 (2): 279-81. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-d-dimera-v-kliniko-diagnosticheskoy-laboratorii/viewer> (Дата обращения 31.10.2024).
- Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Маркова М.Л. D-димер - диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020; 1: 256-66.
- Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. *Флебология*. 2010; 4(2): 1-37.
- Соловьева И.В. D-димер: клиническое значение для пожилых пациентов. *Консилиум. Лабораторная диагностика*. 2017; 8 (158): 28-9.
- Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р. и др. Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021; 93(11): 1255-63. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201185.
- Воробьева Н.А., Воробьева А.И. Прогностическая значимость D-димера при COVID-19. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021; 5-6: 36-42. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06036-042.
- Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Григорьева Н.Ю., Джунусбекова Г.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология*. 2020; 60(5): 9-19. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132.
- Суханов А.В. D-Димер. Что это? Для чего используют? Интернет-ресурс. Доступно: <https://phlebologsukhanov.ru/d-dimer/> (Дата обращения 31.10.2024 г.).
- Интернет-ресурс INVITRO. D-димер. Доступно: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27265/> (Дата обращения 31.10.2024).
- Акиншина Ю. А., Амелина Е. А., Марданлы С. Г. Иммунохроматографический тест для определения D-димера. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 1. Орехово-Зуево: ГГТУ; 2019: 10-4.
- Акиншина Ю.А., Никитина А.В., Амелина Е.А., Марданлы С.Г. Иммунохроматографический тест для определения D-димера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64 (11): 654-8.
- Акиншина Ю.А., Марданлы С.Г., Ротанов С.В., Помазанов В.В. Киселева В.А. О количественном определении D-димера иммунохроматографическим методом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2): 91-6.
- Марданлы С. Г., Симонов В. В., Авдоница А. С. Производство наборов реагентов для клинической лабораторной диагностики иммунохимическими методами. Орехово-Зуево: ГГТУ; 2017. ISBN 978-5-87471-255-6.
- Марданлы С.Г., Самосадова П.В., Токмакова Ж.А. Дополнительная оценка диагностической эффективности новой иммуноферментной тест-системы для выявления антител к дифтерийному экзотоксину. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. 2023; 16 (4): 12-5. DOI: 10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15.
- Марданлы С.Г., Шушакова Е.К., Морозова А.Г. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления иммуноглобулинов класса А к вирусам простого герпеса человека I и 2-го типов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024; 29 (1): 50-7. DOI: 10.51620/EIB-2024-29-1-50-57.

REFERENCES

- Suslikova M.I., Gubina M.I., Alexandrov S.G., Bulnaeva A.F. Selected issues of blood physiology: Textbook. Irkutsk: IGMU; 2021. (in Russian)
- Fundamentals of the physiology of the blood coagulation and anticoagulation system. In: R.M. Linchak. Handbook: Antithrombotic therapy in the clinic of internal diseases. Moscow; LitRes: Samizdat; 2024. ISBN 978-5-532-93797-0. (in Russian)
- Mel'nik S.N. Blood physiology. Lecture 2. Gomel State Medical University. Available Accessed: <https://studfile.net/preview/9724349/page:3/> (Available 30.10.2024). (in Russian)
- Oradova A.Sh., Tursynova S.K., Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K. Study of D-dimer in the clinical diagnostic laboratory. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 2(2): 279-81. Accessed: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-d-dimera-v-kliniko-diagnosticheskoy-laboratorii/viewer> (Available 31.10.2024). (in Russian)
- Vasil'ev S.A., Vinogradov V.L., Berkovsky A.L., Markova M.L. D-dimer - a diagnostic and prognostic marker of thrombotic diseases. *Meditsivskiy sovet*. 2020; 1: 256-66. (in Russian)
- Savel'ev V.S., Chazov E.I., Gusev E.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2010; 4(2): 1-37. (in Russian)
- Solov'yova I.V. D-dimer: clinical significance for elderly patients. *Konsilium. Laboratornaya diagnostika*. 2017; 8(158): 28-9. (in Russian)
- Evtugina N.G., Sannikova S.S., Peshkova A.D., Safiullina S.I., Andrianova I.A., Tarasova G.R. et al. Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93(11): 1255-63. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201185. (in Russian)
- Vorob'yova N.A., Vorob'yova A.I. Prognostic significance of D-dimer in COVID-19. *Problemy standartizatsii v zdavoookhraneni*. 2021; 5-6: 36-42. DOI: 10.26347/1607-2502202105-06036-042. (in Russian)
- Arutyunov G.P., Kozioleva N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N.Yu., Dzhunusbekova G.A. et al. The Agreed experts' position of the Eurasian association of therapists on some new mechanisms of COVID-19 pathways: focus on hemostasis, hemotransfusion issues and blood gas exchange. *Kardiologiya*. 2020; 60(5): 9-19. (in Russian)
- Sukhanov A.V. D-Dimer. What is it? What is it used for? Internet resource. Available: <https://phlebologsukhanov.ru/d-dimer/> (Date of access 30.10.2024). (in Russian)
- Internet resource INVITRO. D-dimer. Available: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/27265/> (Date of access 31.10.2024). (in Russian)
- Akinshina Yu.A., Amelina E.A., Mardanly S.G. Immunochromatographic test for determination of D-dimer. In: Prospects for the introduction of innovative technologies in medicine and pharmacy. Collection of materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. [Sbornik materialov VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarod-

- nym uchastiem. Tom 1]. Orekhovo-Zuevo: GGTU; 2019: 10-4. (in Russian)
14. Akinshina Yu.A., Nikitina A.V., Amelina E.A., Mardanly S.G. Immunochromatographic test for determination of D-dimer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64 (11): 654-8. (in Russian)
 15. Akinshina Yu.A., Mardanly S.G., Rotanov S.V., Pomazanov V.V., Kiseleva V.A. On the quantitative determination of D-dimer by immunochromatographic method. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67; 2: 91-6. (in Russian)
 16. Mardanly S.G., Simonov V.V., Avdonina A.S. Production of reagent kits for clinical laboratory diagnostics by immunochemical methods. Orekhovo-Zuevo: GGTU; 2017. ISBN 978-5-87471-255-6. (in Russian)
 17. Mardanly S.G., Samosadova P.V., Tokmakova Zh.A. Additional evaluation of the diagnostic efficiency of a new enzyme immunoassay test system for detecting antibodies to diphtheria exotoxin. *Vestnik GGTU. Meditsina. Farmatsiya*. 2023; 16 (4): 12-5. DOI: 10.51620/2687-1521-2023-4-16-12-15. (in Russian)
 18. Mardanly S.G., Shushakova E.K., Morozova A.G. Development of an enzyme immunoassay test system for detecting immunoglobulins of class A to human herpes simplex viruses types 1 and 2. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2024; 29 (1): 50-7. DOI: 10.51620/EIB-2024-29-1-50-57. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Панафидина Т. А.¹, Аристова М. В.¹, Попкова Т. В.¹, Авдеева А. С.¹, Халтурина Е. О.²

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА I ТИПА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



EDN: EHDOPY

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия

В современных исследованиях, посвященных изучению маркеров патогенеза системной красной волчанки (СКВ), подчеркивается фундаментальная роль гиперпродукции интерферона типа I (ИФН типа I). Последствия избыточной активации интерфероновой пути отражаются в формировании стойких иммунопатологических нарушений, проявляющихся активацией врожденной и адаптивной иммунной системы, потерей иммунологической толерантности. Обзор обобщает накопленные данные об известных на сегодняшний день триггерах и источниках синтеза и секреции ИФН типа I, раскрывает его патогенетическую роль и различные молекулярные механизмы, лежащие в основе развития СКВ, структурирует сведения о современных методах клинической лабораторной диагностики нарушений в системе интерферонов.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика; системная красная волчанка; интерферон типа I; патогенез; аутоиммунитет; врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет

Для цитирования: Панафидина Т.А., Аристова М.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С., Халтурина Е.О. Молекулярные механизмы и методы диагностики гиперпродукции интерферона I типа при системной красной волчанке (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(1): 34-43.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-34-43>

EDN: EHDOPY

Для корреспонденции: Панафидина Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; e-mail: panafidina@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (1021051402790-6).

Поступила 30.06.2024

Принята к печати 09.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Panafidina T. A.¹, Aristova M. V.¹, Popkova T. V.¹, Avdeeva A. S.¹, Khalturina E. O.²

MOLECULAR MECHANISMS AND DIAGNOSTIC METHODS OF INTERFERON TYPE I OVERPRODUCTION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (REVIEW OF LITERATURE)

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia

Current studies on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) emphasize the key role of persistent interferon type I (IFN type I) hyperproduction. The consequences of excessive activation of the interferon pathway are reflected in the formation of persistent immunological abnormalities manifested by stimulation of the innate and adaptive immune system, as well as loss of immunological tolerance. This review summarizes the accumulated data on the currently known triggers and sources of IFN type I, as well as reveals its pathogenetic role and various molecular mechanisms underlying the development of SLE, and also structures information on modern methods of laboratory diagnostics of disorders in the interferon system.

Key words: clinical laboratory diagnostics; systemic lupus erythematosus; interferon type I; pathogenesis; autoimmunity

For citation: Panafidina T.A., Aristova M.V., Popkova T.V., Avdeeva A.S., Khalturina E.O. Molecular mechanisms and diagnostic methods of interferon type I overproduction in systemic lupus erythematosus (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 34-43 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-34-43>

EDN: EHDOPY

For correspondence: Panafidina T.A., PhD, senior researcher of Laboratory of Systemic lupus erythematosus, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; e-mail: panafidina@inbox.ru

Information about authors:

Panafidina T.A., <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>;

Aristova M.V., <https://orcid.org/0000-0002-4626-0938>;

Popkova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>;

Avdeeva A.S., <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>;

Khalturina E. O., <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the fundamental topic «Study of immunopathology, diagnosis

and therapy in the early stages of systemic rheumatic diseases» (1021051402790-6).

Received 30.06.2024
Accepted 09.11.2024
Published 00.01.2025

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развивающимся в связи с этим иммуновоспалительным повреждением тканей и внутренних органов [1, 2].

Этиология СКВ остается неизвестной, однако не вызывает сомнений связь развития заболевания со сложным взаимодействием генетических, эпигенетических факторов, экзогенными и эндогенными триггерами (ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции др.), кишечным дисбактериозом [3,4]. Достоверно известно, что афроамериканцы и азиаты более предрасположены к развитию заболевания и его быстро прогрессирующему течению в отличие от лиц европеоидной расы [5].

При СКВ имеет место дисрегуляция иммунной системы, связанная с нарушениями в системе врожденного и адаптивного иммунитета. Дисфункции в работе адаптивного иммунитета обусловлены нарушением регуляции в системе Т- и В-лимфоцитов, проявляющимся в сокращении выработки интерлейкина (ИЛ)-2, сдвигом дифференциации лимфоцитов в сторону $T_H 17$ (Т-helper) по отношению к T_{REG} (Т-регуляторным) клеткам, снижением цитотоксичности Т-лимфоцитов фенотипа CD_8^+ , что, в свою очередь при ряде определенных условий может способствовать формированию аутовоспалительного фенотипа иммунного ответа, патогенетической основой которого является гиперстимуляция В-лимфоцитов и с последующей гиперпродукцией антител, экспансия аутореактивных клонов В-лимфоцитов [4,6].

В иммунопатогенезе СКВ особое внимание уделяется роли врожденного иммунитета, который связан с активацией миелоидных дендритных клеток (мДК), повышением образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз, NET - neutrophil extracellular traps), нарушением фагоцитоза, увеличением выработки провоспалительных цитокинов и интерферона (ИФН) эпителиальными клетками, плазмацитоидными ДК (пДК), моноцитами, макрофагами. Патологию системы ИФН и, прежде всего, дисрегуляцию синтеза и секреции ИФН- α , рассматривают как одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ [7-9]. ИФН типа I является одним из основных цитокинов врожденного иммунного ответа [10] и имеет важное значение во взаимодействии между врожденным и адаптивным звеньями иммунной системы в норме и при патологии. Эффекторная функция ИФН типа I включает усиление пролиферации, дифференцировки, созревания или гибели иммунокомпетентных клеток и стимуляцию В-лимфоцитов к продукции антител [6]. ИФН типа I задействован в некоторых иммунных процессах, ассоциированных с развитием системных аутоиммунных заболеваний (АИЗ), в основе которых лежит избыточная активация дендритных клеток (ДК), повышенная экспрессия

главного комплекса гистосовместимости (МНС), цитокинов, в особенности ИЛ-2, ИЛ-7 и фактора активации В-лимфоцитов (BAFF) [11]. ИФН- α может активировать пути трансдукции, приводящие к гиперэкспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ), проявляющих регуляторные свойства по отношению к многим клеткам иммунной системы [12,13]. Персистирующая гиперпродукция ИФН типа I, обусловленная врожденными нарушениями внутриклеточного нуклеинового метаболизма, дефицитом ДНК-азы или дефектами сенсорного распознавания нуклеиновых кислот, приводит к образованию большого количества собственных нуклеиновых кислот в цитоплазме клеток, усилению активного распознавания ДНК и поддержанию патологической гиперпродукции ИФН типа I, что нарушает иммунный баланс и может вызывать развитие как аутоиммунных реакций, так и хронического воспаления, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [14-16]. Несмотря на то, что за последние 20 лет накоплено достаточно данных о роли системы ИФН в патогенезе СКВ, многие важные вопросы по-прежнему остаются открытыми и дискуссионными - каковы причины или триггеры гиперпродукции интерферонов при СКВ? Какие клетки продуцируют ИФН? Каковы механизмы образования клонов аутореактивных клеток и продукции антител?

Интерфероны представляют семейство цитокинов врожденного иммунного ответа, который, в свою очередь, служит первой линией защиты от патогенов и играет жизненно важную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, выполняет иммунорегуляторные функции [17]. С иммунологической точки зрения интерфероны, в особенности типа I, способны модулировать врожденные иммунные реакции, включая распознавание и презентацию антигена, функции естественных клеток-киллеров (НК-клетки). Немаловажную роль данные цитокины играют и в активации адаптивной иммунной системы, способствуя развитию высокоаффинных антиген-специфических Т- и В-клеточных ответов [18].

На основе гомологических последовательностей интерфероны принято разделять на три больших семейства: тип I, II, III [19,20]. Существует лишь один член семейства ИФН типа II (ИФН- γ), продуцируемый в незначительном количестве множеством клеток организма человека, но преимущественно НК-клетками и Т-клетками [21]. Интерфероны типа III представляют собой семейство из четырех подтипов (ИФН- $\lambda 1-4$), секретируемые преимущественно эпителиальными клетками барьерных тканей, включая респираторный и желудочно-кишечный тракты, некоторыми клетками иммунной системы, включая макрофаги и ДК [6,22,23]. Семейство ИФН типа I является самым многочисленным и наиболее изученным семейством цитокинов, принимающих участие в регуляции иммунного ответа. Оно состоит из пяти классов (ИФН- α , β , ω , κ , ϵ) [6], причем ИФН- α дополнительно разделен на 13 под-

типов (ИФН- α 1, - α 2, - α 4, - α 5, - α 6, - α 7, - α 8, - α 10, - α 13, - α 14, - α 16, - α 17, - α 21), кодируемых генами, принадлежащими к семейству 13 безинтронных генов на коротком плече 9 хромосомы, и демонстрирующих гомологию в своей первичной, вторичной и третичной структуре [22,24]. Хотя большинство клеток способно продуцировать небольшое количество ИФН типа I, основным его продуцентом является плазмацитоидная дендритная клетка (пДК), первоначально называемая «природной клеткой», вырабатывающей, главным образом, ИФН- α [25,26].

История изучения роли ИФН при СКВ. Лишь в 1969 году выдвинута идея о том, что ИФН типа I может играть ключевую роль в иммунопатогенезе СКВ [27], а первое описание участия ИФН в развитии системных ревматических АИЗ датируется 1979 годом, когда данный цитокин впервые обнаружен в сыворотке крови пациентов с СКВ, ревматоидным артритом (РА), системной склеродермией (ССД) и синдромом Шегрена (СШ), и выявлена положительная корреляция между его уровнем и активностью заболеваний [28]. В 1982 году подтверждено, что данное открытие в основном связано с гиперпродукцией ИФН- α [29]. Следующая линия доказательств роли ИФН в развитии АИЗ получена в отчётах о ходе обсервационных исследований, начавшихся в 1985 году. В этих исследованиях описывались пациенты со злокачественными опухолями и гепатитами, находящиеся на терапии ИФН- α [30-32]. Обнаружено, что у 0,15-0,7% пациентов развились волчаночноподобные симптомы, а в 4-19% случаев отмечено образование аутоантител, включая антиядерные антитела (АНА) [31]. В 2001 году предположено, что активация ДК в ответ на избыток ИФН типа I является основным патогенетическим процессом при СКВ [33]. Данное предположение основано на трёх фактах: 1) критическая роль незрелых мДК в поддержании периферической толерантности, которые способны индуцировать антигенспецифический иммунитет [34,35]; 2) способность пДК секретировать большое количество ИФН при воздействии вирусов [36]; 3) способность ИФН активировать незрелые мДК [33]. В 2003 году после разработки микрочипового анализа экспрессии генов [37] сразу несколько независимых групп учёных сообщили об обнаружении гиперэкспрессии интерферон-стимулированных генов (ИСГ) в когорте пациентов, страдающих СКВ [38-40], что способствовало инициации целого ряда исследований, посвящённых изучению взаимосвязи интерферонового статуса с активностью, клиническими проявлениями и прогнозом заболевания. Установлено, что аномальная активация интерферонового пути связана с многофакторными АИЗ, к примеру, с СКВ, с моногенными аутовоспалительными заболеваниями, такими как интерферопатии или моногенная СКВ [19,41]. Интерферопатии представляют собой гетерогенную группу аутовоспалительных заболеваний, обусловленных нарушением индукции, передачи и разрешения интерферон-опосредованного иммунного ответа I типа, что проявляется развитием аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

Интерферонпродуцирующие клетки при СКВ. Дендритные клетки дифференцируются из плюрипотентных CD₃₄⁺ гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга и на основании их фенотипических и функциональных характеристик могут быть

разделены на два вида: мДК и пДК [42]. При СКВ мДК, изменяя характер секреции и баланс цитокинов, способствуют гиперпродукции провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), и, следовательно, повышают аутореактивный потенциал Т-клеток [43]. пДК являются важным компонентом в развитии иммунных реакций и связующим звеном между элементами врождённого и адаптивного иммунных ответов [26,44]. пДК может производить до 10⁹ молекул ИФН- α за каждые 12 часов [45]. На мышинной модели СКВ показано, что дефицит [46,47], а также генетически нарушенная функция [48] пДК улучшает течение заболевания. Выделение пДК из крови и тканей пациентов остается крайне сложной задачей [49,50]. Количество циркулирующих в крови пДК снижено у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами в состоянии ремиссии [51]. Однако эти клетки могут быть обнаружены в различных тканях, вовлеченных в патологический процесс, таких как кожа, слизистые оболочки, почки [52,53]. Обе подгруппы ДК инфильтрируют почки при волчаночном нефрите [54]. Объясняется это тем, что в стабильном состоянии их можно обнаружить в крови и вторичных лимфоидных органах, однако после активации они могут мигрировать в воспалённые ткани [42], способствуя выработке ИФН после воздействия некоторых раздражителей и стимулов. Показано, что воздействие на пДК у пациентов с СКВ снижает экспрессию ИСГ в крови, оказывает терапевтическое влияние, уменьшая клеточные инфильтраты в коже и, тем самым, уменьшая проявления болезни [55].

Обсуждается роль других иммунокомпетентных клеток в продукции ИФН при СКВ. Макрофаги и фибробласты также являются источником ИФН типа I, преимущественно синтезируя ИФН- β [56], кератиноциты могут продуцировать как ИФН- κ [57], так и ИФН- λ [58]. При СКВ показано, что экспрессия ИСГ в клетках канальцев почек ассоциирована с пролиферативными изменениями и маркерами фиброза, а в кератиноцитах – с отсутствием клинического ответа на терапию [59]. Активированные НК-клетки увеличивают выработку иммунорегуляторного ИФН- γ [60]. Моноциты принимают активное участие в выработке ИФН [61]. Точная роль моноцитов в продукции ИФН и развитии СКВ у человека в настоящее время не установлена и нуждается в дальнейшем изучении. Полученные из пунктата костного мозга пациентов, страдающих СКВ, нейтрофилы вырабатывают ИФН- α [62], который, вероятно, способствует уменьшению доли В-клеток предшественников (пре-В-клеток) и обуславливает ингибирование их раннего развития и, как следствие, расширение пула В-клеток, находящихся на переходной стадии, что может явиться иницирующим событием в нарушении иммунологической толерантности с дальнейшей выработкой аутоантител [6].

Значение гиперпродукции ИФН резидентными клетками, кератиноцитами, клетками почечных канальцев и эпителия слюнных желез представляется важным как в ранней, так и в поздней стадиях развития СКВ [63]. Суммируя накопленные данные, можно предположить, что основным источником ИФН типа I при СКВ является пДК и, вероятно, существует подгруппа пациентов, в которой другие иммунокомпетентные клетки

вносят свой существенный вклад в интерфероновый статус отдельного индивидуума, определяя необходимость в их дальнейшей детальной идентификации для обеспечения персонализированной терапии СКВ [6].

Механизмы продукции ИФН типа I. Продукция ИФН типа I в основном индуцируется патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), к примеру, нуклеиновыми кислотами, которые воспринимаются рецепторами распознавания образов (PRRs) врожденной иммунной системы, локализованными на мембранах клеток, в эндосомах и цитозоле [64]. Нуклеиновые кислоты - типичные компоненты бактерий и вирусов, но их высвобождение может быть связано с запуском процессов апоптоза клеток человека. Группа PRRs включает: эндосомальные Toll-подобные рецепторы (TLRs), в частности TLR₃, связывающиеся с двуспиральной РНК, TLR₇, фиксирующие одноцепочную РНК, TLR₈/TLR₉, связывающие двуспиральную ДНК (дс-ДНК) [65]; чувствительные к РНК цитоплазматические рецепторы (RLRs) и ДНК-связывающие рецепторы (DBRs) [66]. Активация PRRs запускает внутриклеточные сигнальные каскады и процессы фосфорилирования различных факторов транскрипции, приводя к повышенной экспрессии медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, обеспечивающих гибель и элиминацию как самих патогенов, так и инфицированных клеток (рис. 1). При этом аберрантная активация данного пути иммунного ответа за-

пускает аутоиммунные патологические процессы. Повышенный уровень микрочастиц, содержащих ДНК и РНК, ядерные белки или цитокины, обнаруживаются у больных СКВ в результате неэффективного апоптоза, что может способствовать запуску воспалительных и аутоиммунных реакций [67,68].

На мышинной модели СКВ и у человека установлено, что потеря регуляции TLR₇ и TLR₉, связывающих экзогенные и собственные нуклеиновые кислоты, ассоциирована с развитием болезни [69]. Сверхэкспрессия TLR₇ ассоциирована с тяжелой формой волчанки у мышей, а ингибирование TLR₇, напротив, защищает организм от развития аутоиммунных реакций [70]. В мексиканской когорте пациентов с СКВ обнаружено, что выраженность экспрессии гена TLR₇ является важным фактором риска повышенной восприимчивости к заболеванию [71]. Влияние TLR₉ на развитие СКВ остается спорным, и предполагается его условно защитная роль [72].

Нуклеиновые кислоты, взаимодействуя с TLR, индуцируют продукцию ИФН-α двумя путями: MyD88 и TRIF. Путь MyD88 активируется всеми TLR, исключая TLR₃, и рекрутирует эффекторные молекулы, такие как семейство киназ, ассоциированных с рецептором ИЛ-1 (IRAK). Это активирует фактор 6, ассоциированный с рецептором ФНО (TRAF6), и сигнальные пути, такие как ядерный фактор κB (NF-κB), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и регуляторный фактор интерферона (IRF). Путь TRIF активируется только

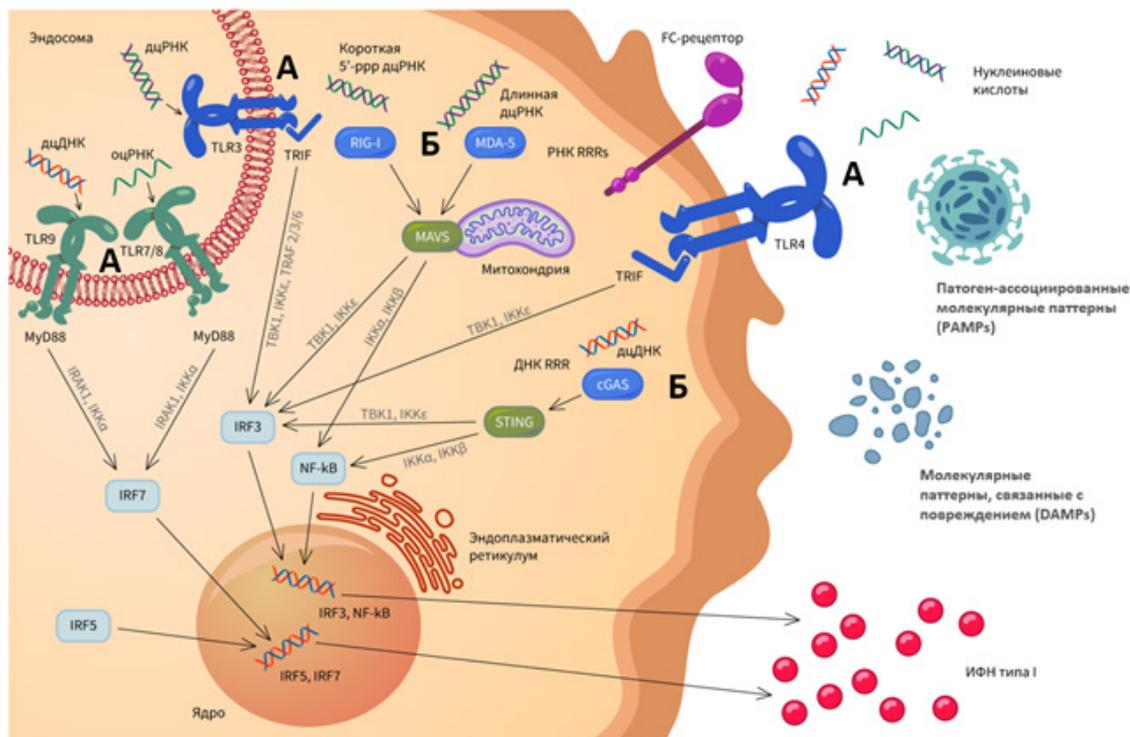


Рис. 1. Пути регуляции продукции ИФН типа I плазматической дендритной клеткой [75].

А - путь через Toll-подобные рецепторы, локализованные на эндосомальной мембране (TLR_{3,7/8/9}), и локализованные на клеточной мембране (TLR₄);
 Б - путь через рецепторы цитоплазматической локализации (cGAS, RIG-I, MDA-5), стимуляция которых приводит к выработке ИФН типа I п/ДК, эпителиальными клетками, макрофагами и фибробластами.

Дц – двуцепочечная, оц – одноцепочечная, cGAMP и cGAS - синтаза, IKK - ингибитор киназы κB, IRAK - киназа, связанная с рецептором интерлейкина 1, IRF – регуляторный фактор интерферона, MAVS – антивирусный митохондриальный сигнальный белок, MDA-5 – белок 5, ассоциированный с дифференцировкой меланомы, MyD88 – белок 88 первичного ответа миелиной дифференцировки, RIG-I – рецептор, подобный гену 1, индуцируемому ретиноевой кислотой, STING – стимулятор генов интерферона, TBK1 – киназа-1, связывающая активатор NF-κB, ассоциированный с семейством TRAF (TANK), TRIF — внутриклеточный адаптерный белок группы TIR домен-содержащих белков.

TLR₃ и TLR₄ [73]. Все эти молекулярные механизмы ведут к транскрипции различных цитокинов, включая ИФН-α (см. рис. 1).

Показана повышенная экспрессия TLR₇ и цитозольных рецепторов семейств RLRs и DBRs в моноцитах ИФН типа I-положительных пациентов с СКВ, дебютировавшей в детском возрасте; при этом блокирование RLRs и DBRs снижало экспрессию ИСГ, что указывает на вклад этих рецепторов в системную активацию интерферонового пути при СКВ [74]. Мутации в RLRs, DBRs и нижележащих сигнальных молекулах приводят к системной активации ИФН пути при моногенных заболеваниях, относящихся к «интерферопатиям I типа» [14,19].

Существуют и иные механизмы активации синтеза ИФН типа I, связанные с обнаружением нуклеиновых кислот рецепторами на клеточной мембране (например, TLR₄) или в цитоплазме (например, cGAS, RIG-I, MDA-5) [75], которые также могут превалировать у отдельных пациентов с СКВ, что повышает актуальность их детального изучения (см. рис. 1).

Индукторы продукции ИФН типа I при СКВ.

Описан ряд возможных механизмов, объясняющих персистирующую гиперпродукцию ИФН типа I при СКВ, триггерами которой могут являться различные инфекционные агенты (в основном вирусные), ультрафиолетовое (УФ)-облучение, травмы или гибель клеток. Несмотря на то, что роль возбудителей инфекций в этиологии СКВ не доказана, и не выявлено ни одного конкретного вируса или бактерии, вызывающих это заболевание, остается бесспорным факт того, что микробы способны спровоцировать дебют или обострение СКВ [6]. Микробиота кишечника может активировать стимуляторы генов интерферона (STING) [76], грамположительные бактерии способны преодолевать кишечный барьер и стимулировать пДК с последующим повышением продукции ИФН типа I [77].

Ключевой механизм индукции ИФН-α опосредован интерферогенными иммунными комплексами (ИК), состоящими из аутоантител и белков, и связывающих нуклеиновые кислоты [78]. ИК подвергаются эндоцитозу через Fc_γ-рецептор иммуноглобулина-γ IIa (FcγRIIa) на поверхности пДК и транспортируются в эндосому, где содержащиеся нуклеиновые кислоты связываются с TLR₇ или TLR₉ с последующей продукцией ИФН-α. Апоптотические клетки вместе с очищенным иммуноглобулином IgG от пациентов с СКВ способны действовать как индуктор ИФН-α, что актуально, учитывая повышенный апоптоз и сниженный клиренс апоптотических клеток, наблюдаемые у пациентов с СКВ [79, 80].

Не менее важной представляется роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в индукции синтеза ИФН типа I. Образование NETs представляет собой путь гибели активированных нейтрофилов (нетоз), сопровождающийся выделением ядерного материала - гистонов, деконденсированного хроматина и цитоплазматических белков [81]. У пациентов с СКВ наблюдается повышенное образование NETs и, вследствие снижения функции внеклеточной ДНК-азы I, нарушенная способность к их деградации, что, в свою очередь, увеличивает воздействие нуклеиновых кислот и белков на аутореактивные В-клетки и аутоантитела [82]. Установлено, что NETs активируют пДК, что способствует повышению продукции ИФН-α зависимым

от TLR₉ образом [83].

Отдельного внимания заслуживают так называемые мобильные элементы (МЭ), представляющие последовательности ДНК, способные менять положение в геноме [84]. Считается, что они составляют более половины всей ДНК человека и являются потенциально значимыми стимуляторами собственных нуклеиновых кислот. Важным представителем МЭ является ядерный элемент с длинными вкраплениями 1 (LINE-1, L1) [84]. Установлено, что при волчаночном нефрите наблюдается гипометилирование и повышенная экспрессия L1 в биоптате почек, которая положительно коррелирует с уровнем ИФН типа I [85].

В-клетки играют двойную роль в отношении продукции ИФН-α: создают интерферогенные ИК и усиливают функцию пДК за счёт межклеточного контакта, механизм образования которого зависит от молекулы эндотелиальной клеточной адгезии тромбоцитов (PESAM-1) [51].

Что же касается Т-клеток, то они чрезвычайно эффективны в стимулировании продукции ИФН-α за счёт участия макрофагального воспалительного белка-1 бета (MIP-1Beta) и антигена, ассоциированного с функцией интегриновых лимфоцитов-1 (LFA-1) [51].

Другим индуктором продукции ИФН-α является ядерный негистоновый белок группы высокой мобильности В1 (HMGB1), высвобождаемый некротизированными клетками, связывающийся с TLR и активирующий пути внутриклеточного сигналинга, такие как путь NF-κB. При СКВ отмечаются повышенные уровни HMGB1, коррелирующие с уровнями ИФН типа I [86,87]. Считается, что повышенный уровень ИФН-α вызывает усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II на ДК, что может потенцировать развитие гиперэргического иммунного ответа и потерю аутоотолерантности [25].

Существует большое количество вероятных индукторов синтеза и секреции ИФН при СКВ (рис. 2) и, возможно, у отдельного индивидуума различные триггеры вносят свой превалирующий вклад в повышенную секрецию данного цитокина. Дальнейшее изучение и поиск новых триггеров ИФН типа I крайне актуально для разработки терапии СКВ, нацеленной на конкретные индукторы ИФН, вызывающие его стойкую гиперпродукцию [6].

Молекулярные механизмы реализации интерферонового пути. Все ИФН типа I осуществляют свои функции посредством лигирования с общим повсеместно экспрессируемым гетеродимерным трансмембранным рецептором ИФН (IFNAR), состоящим из двух полипептидных субъединиц - IFNAR1 и IFNAR2. Субъединица IFNAR2 с относительно высокой аффинностью связывает ИФН типа I, тогда как субъединица IFNAR1 не имеет выраженного сродства, однако абсолютно необходима для передачи сигнала от рецепторного комплекса и проявления биологической активности ИФН типа I. Последующий канонический сигнальный путь включает активацию янус-киназы (JAK) 1 и тирозин-киназы (TYK) 2, что способствует дальнейшему фосфорилированию и димеризации преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) 1 и STAT2. Они, в свою очередь, соединяясь с фактором регуляции ИФН 9 (IRF9) и образуя ком-

плекс интерферон-стимулируемого генного фактора 3 (IGSF3), перемещаются в ядро. IGSF3 связывается с последовательностями ДНК, называемыми элементами ИФН-стимулированного ответа (ISRE), в промоторах генов, регулируемых ИФН - ИСГ [22, 64, 88] (рис. 3). Данный путь передачи сигнала ИФН тесно взаимодействует с другими элементами врождённого

иммунитета, к примеру, с упомянутыми выше PRR, тем самым замыкая порочный круг индукции экспрессии ИСГ [89]. Связываясь с рецепторами ИФН, STAT1 путём фосфорилирования способен активироваться в своей гомодимерной форме и связываться с гамма-активируемыми последовательностями (GAS), что индуцирует активацию провоспалительных генов [90].

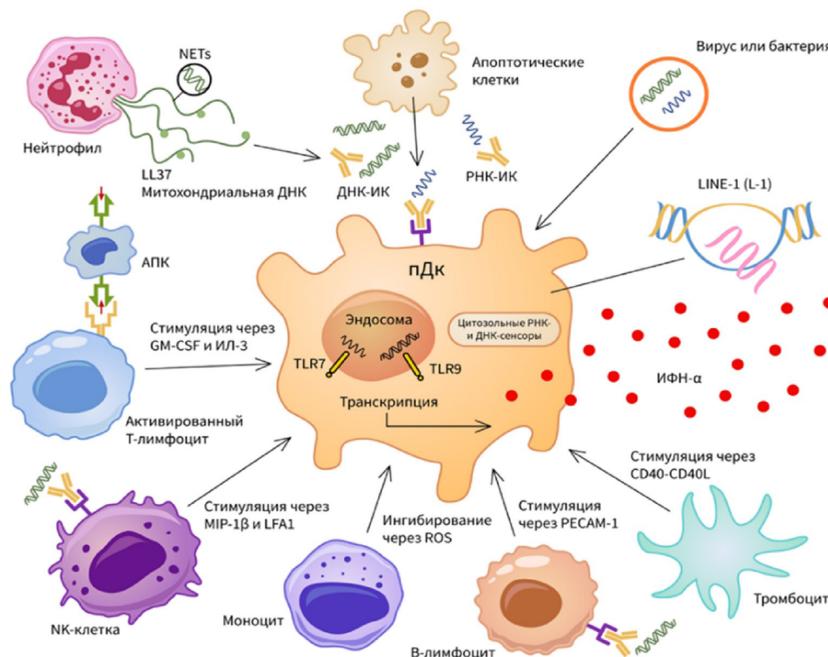


Рис. 2. Индукторы и триггеры продукции интерферона типа I [6].

АПК – антиген-презентирующая клетка; ИЛ-3 – интерлейкин-3; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор; NK – естественные киллеры (ЕК – клетки); ROS – активные формы кислорода.

ИФН типа II, связываясь с рецептором ИФН-γ (IFNGR), экспрессируемым на большом количестве различных клеток, приводит к активации JAK1 и JAK2 и дальнейшему фосфорилированию гомодимеров STAT1 и связыванию с активированными ИФН-γ сайтами (GASs) с последующей экспрессией генов [64]. Сигнальный путь может быть использован ИФН типа I (IFNAR), и поэтому существует большое перекрытие между генами, индуцированными типами I и II [91] (рис. 3).

Что же касается ИФН типа III, то передача его сигнала происходит через рецепторный комплекс (IFNLR1/IL10Rβ), который в основном экспрессируется на эпителиальных клетках желудочно-кишечного, мочеполового и респираторного тракта, на гепатоцитах и некоторых иммунных клетках, включая нейтрофилы и ДК [23] (см. рис. 3).

Современные возможности клинической лабораторной диагностики нарушений в системе интерферонов. Прямое определение уровня ИФН типа I в крови пациентов с применением традиционного иммуноферментного анализа представляется затруднительным, поскольку его физиологические концентрации очень низки. Были разработаны тест-системы, основанные на функциональном анализе клеточных культур: cytopathic protection assay [92], recombinant replicon assay [93], gene reporter assays [94]. Перечисленные мо-

лекулярно-биологические методики, как правило, непригодны для практического применения в медицине ввиду сложности и отсутствия стандартизации, поэтому главным направлением исследований активности сигнального пути ИФН типа I стала оценка РНК-экспрессии интерферон-индуцируемых генов (ИСГ): IFI27, IFI44, IFI44L, RSAD2, IFIT1, ISG15, SIGLEC1 и т.д. с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с образцами цельной крови пациентов с СКВ. Впервые повышение экспрессии ряда ИСГ было выявлено у пациентов с СКВ с помощью метода РНК-микрочипов [37]. Данный феномен получил название интерфероновой сигнатуры (IFN type I signature, ИФН «автограф»). В дальнейшем ряд исследований подтвердил устойчивое наличие характерного паттерна экспрессии ИСГ у больных СКВ, а также выявил его присутствие у пациентов с рядом других ревматических заболеваний (дерматомиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена). Несмотря на то, что профиль гиперэкспрессии ИСГ обладает определенной специфичностью при различных заболеваниях, по-видимому, можно выделить несколько «универсальных» генов, стабильно отражающих наличие активацию интерферонового сигнального каскада. После того, как удалось выделить наиболее информативные ИСГ, основными методами определения ИФН

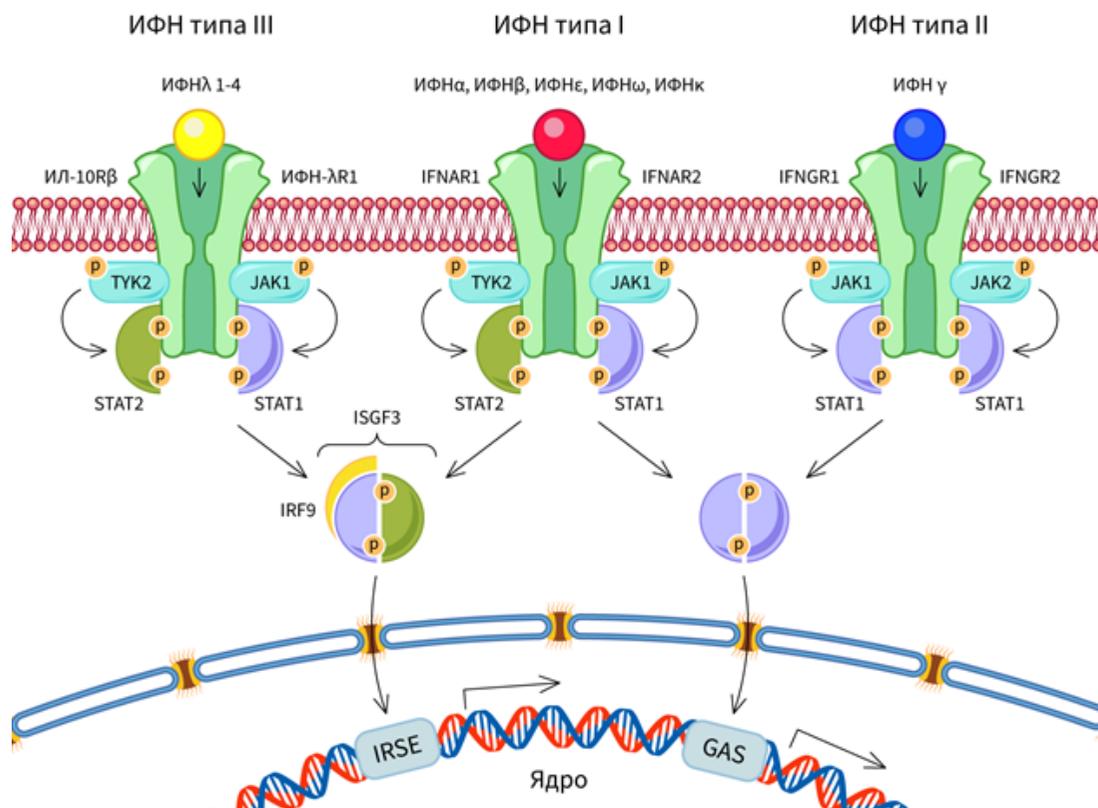


Рис. 3. Механизмы реализации сигналов и эффектов ИФН типа I, II, III [6]. ИЛ-10Rβ – рецептор интерлейкина 10β; ИФН-λR1 – рецептор ИФН-λ 1; IFNAR – рецептор ИФНα; IFNGR – рецептор ИФНγ; TYK – тирозин-киназа; JAK – янус-киназа; STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции; IRF9 – фактор регуляции ИФН 9; ISGF3 – интерферон-стимулируемый генный фактор 3; ISRE – элементы ИФН-стимулированного ответа; GAS – активированные ИФН-γ последовательности.

типа I стали количественная ПЦР в реальном времени (с предварительной обратной транскрипцией РНК) и, в меньшей степени, технология NanoString [95]. Последняя позволяет одновременно анализировать до нескольких сотен индивидуальных транскриптов, обладает большей степенью автоматизации процесса, но требует наличия специального оборудования.

Для оценки наличия ИФН «автографа» используется интерфероновый индекс (IFN score, ИФН-индекс). Он количественно оценивает изменение экспрессии исследуемых генов у пациентов в сравнении с здоровыми донорами. Обычно анализируется сумма стандартизованной экспрессии исследуемых генов и рассчитываются пороговые значения, превышение которых свидетельствует об активации сигнального пути ИФН типа I [95]. В России запатентована многопараметрическая диагностическая тест-система, которая может быть использована для определения уровней мРНК генов RIG1, IFIT1, IFI1 человека в биологическом образце [96]. Однако вопрос о необходимом и достаточном наборе генов, необходимых для изучения в диагностике «интерферопатии» при разных заболеваниях, остается дискуссионным. Например, для диагностики врожденных моногенных интерферопатий типа I, окончательный диагноз ставится путем генетического секвенирования с выявлением причинных мутаций, в том числе, используя проведение секвенирования нового поколения (NGS) – таргетная панель с включением TMEM173, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEH2A,

SAND1 и других генов или полноэкзомное секвенирование генома.

Оценка активности ИСГ является надежным, но достаточно сложным и трудоемким методом для клинической практики, более перспективным представляется выявление сывороточных биомаркеров, тесно ассоциирующихся с экспрессией ИСГ, которое менее трудоемко, а также легче поддается стандартизации [97].

Заключение. Исследования последних лет позволили добиться существенного прогресса в понимании ключевых молекулярно-генетических и клеточных механизмов иммунопатогенеза СКВ, совершенствования методов клинической лабораторной диагностики этого заболевания. Не вызывает сомнений тот факт, что стойкая гиперпродукция ИФН типа I играет ключевую роль в патогенезе данной патологии. У пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями данная aberrантная секреция ИФН типа I запускается нуклеиновыми кислотами, содержащимися, в том числе и в составе иммунных комплексов и часто образующихся как побочный продукт дефицита клиренса апоптотических клеток или дисрегуляции функций нейтрофилов. Длительно существующая, повышенная продукция ИФН типа I оказывает негативное влияние на эффекторные функции как врожденного, так и адаптивного звеньев иммунной системы, следствием чего может являться потеря иммунологической толерантности, характерная для СКВ. Этот процесс вызывает выработку аутоантител и ИФН типа I в положительной петле аутоамплифи-

кации или порочном круге. В данном процессе задействовано несколько путей передачи сигнала, и вполне вероятно, что у различных пациентов могут быть выявлены нарушения на принципиально различных уровнях. Совершенствование методов клинической лабораторной диагностики и изучение механизмов, лежащих в основе продукции ИФН, позволит определить новые биологические молекулы для таргетной терапии, новые способы коррекции дисбаланса системы ИФН, а также, вероятно, может стать основой для стратификации пациентов с СКВ.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2-7, 9-18, 20-80, 82-91
с.м. REFERENCES)

1. Насонов Е.Л., Соловьёв С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60(4): 397-412. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412.
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021; 59(5): 537-46. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-537-546.
19. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(4): 452-61. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-46.
81. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Решетняк Т.М., Алексанкин А.П., Рубцов Ю.П. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61(5): 513-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-513-530.
96. Васин А.В., Плотнокова М.А., Клотченко С.А., Гюлиханова Н.Е., Ложков А.А. Многопараметрическая диагностическая тест-система для количественного определения уровня мРНК генов RIG-I, IFIT-1, IFIH-1 человека. Патент РФ № RU 2782428; 2022.
97. Авдеева А.С. Интерферопатии типа I как один из механизмов развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (9): 527-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534.
- analysis framework for blood genomics studies: application to systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2008; 29(1): 150-64. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.012.
8. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Popkova T.V. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021; 59(5): 537-46. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-537-546. (in Russian)
9. Petri M., Fu W., Ranger A., Allaire N., Cullen P. et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med. Genomics*. 2019; 12(1): 4. DOI: 10.1186/s12920-018-0468-1.
10. Eloranta M.L., Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2016; 94(10): 1103-10. DOI: 10.1007/s00109-016-1421-4.
11. Nocturne G., Mariette X. Interferon signature in systemic autoimmune diseases: what does it mean? *RMD Open*. 2022; 8(2): e002687. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002687.
12. Barber M.R.W., Drenkard C., Falasinnu T., Hoi A., Mak A. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17(9): 515-32. DOI: 10.1038/s41584-021-00668-1.
13. Theofilopoulos A.N., Baccala R., Beutler B., Kono D.H. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2005; 23: 307-36. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843.
14. Crow M.K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* 2014; 192(12): 5459-68. DOI: 10.4049/jimmunol.1002795.
15. Luo S., Wang Y., Zhao M., Lu Q. The important roles of type I interferon and interferon-inducible genes in systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 40: 542-9. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.10.012.
16. Moulton V.R., Suarez-Fueyo A., Meidan E., Li H., Tsokos G.C. et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: A cellular perspective. *Trends Mol. Med.* 2017; 23(7): 615-35. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.05.006.
17. Gresser I. Biologic effects of interferons. *J. Invest. Dermatol.* 1990; 95(6 Suppl.): 66S-71S. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12874776.
18. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 4(1): 36-49. DOI: 10.1038/nri3581.
19. Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019; 57(4): 452-61. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-46. (in Russian)
20. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity*. 2019; 50(4): 907-23. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.025.
21. Lee A.J., Ashkar A.A. The Dual nature of type I and type II interferons. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2061. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02061.
22. Turnier J.L., Kahlenberg J.M. The Role of cutaneous type I IFNs in autoimmune and autoinflammatory diseases. *J. Immunol.* 2020; 205(11): 2941-50. DOI: 10.4049/jimmunol.2000596.
23. Andreakos E., Zanoni I., Galani I.E. Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. *Curr. Opin. Immunol.* 2019; 56: 67-75. DOI: 10.1016/j.coi.2018.10.007.
24. Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat. Immunol.* 2019; 20(12): 1574-83. DOI: 10.1038/s41590-019-0466-2.
25. Eloranta M.L., Alm G.V., Rönnblom L. Disease mechanisms in rheumatology-tools and pathways: plasmacytoid dendritic cells and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(4): 853-63. DOI: 10.1002/art.37821.
26. Rönnblom L., Alm G.V. A pivotal role for the natural interferon alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J. Exp. Med.* 2001; 194(12): F59-F63. DOI: 10.1084/jem.194.12.f59.
27. Steinberg A.D., Baron S., Talal N. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice, I. Induction of antinuclear acid antibodies by polyinosinic-polycytidylic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1969; 63(4): 1102-7. DOI: 10.1073/pnas.63.4.1102.
28. Hooks J.J., Moutsopoulos H.M., Geis S.A., Stahl N.I., Decker J.L. et al. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301(1): 5-8. DOI: 10.1056/NEJM197907053010102.
29. Preble O.T., Black R.J., Friedman R.M., Klippel J.H., Vilcek J. Sys-

REFERENCES

1. Nasonov E.L., Solov'yov S.K., Arshinov A.V. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(4): 397-412. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412.
2. Kaul A., Gordon C., Crow M.K., Touma Z., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16039. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.
3. Leffers H.C.B., Lange T., Collins C., Ulf-Møller C.J., Jacobsen S. The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18(4): 382-92. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.11.005.
4. Tsokos G.C. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.* 2020; 21(6): 605-14. DOI: 10.1038/s41590-020-0677-6.
5. Ambrose N., Morgan T.A., Galloway J., Ionnoo Y., Beresford M.W. et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 25(14): 1542-50. DOI: 10.1177/0961203316644333.
6. Rönnblom L., Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci. Med.* 2019; 6(1): e000270. DOI: 10.1136/lupus-2018-000270.
7. Chaussabel D., Quinn C., Shen J., Patel P., Glaser C. et al. A modular

- temic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science*. 1982; 216(4544): 429-31. DOI: 10.1126/science.6176024.
30. Grimley P.M., Davis G.L., Kang Y.H., Dooley J.S., Strohmaier J. et al. Tubuloreticular inclusions in peripheral blood mononuclear cells related to systemic therapy with alpha-interferon. *Lab. Invest.* 1985; 52(6): 638-49.
31. Rönnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J. Intern Med.* 1990; 227(3): 207-10. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x.
32. Tahara H., Kojima A., Hirokawa T., Oyama T., Naganuma A. et al. Systemic sclerosis after interferon alphacon-1 therapy for hepatitis C. *Intern. Med.* 2007; 46(8): 473-6. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6328.
33. Blanco P., Palucka A.K., Gill M., Pascual V., Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001; 294(5546): 1540-3. DOI: 10.1126/science.1064890.
34. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767-811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
35. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 685-711. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141040.
36. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M., Fitzgerald-Bocarsly P.A., Shah K., Ho S. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science*. 1999; 284(5421): 1835-7. DOI: 10.1126/science.284.5421.1835.
37. Bennett L., Palucka A.K., Arce E., Cantrell V., Borvak J., Banchereau J., Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.* 2003; 197(6): 711-23. DOI: 10.1084/jem.20021553.
38. Baechler E.C., Batliwalla Rees F.M., Karypis G., Gaffney P.M., Ortmann W.A. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003; 100(5): 2610-5. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.
39. Crow M.K., Kirou K.A., Wohlgemuth J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimmunity*. 2003; 36(8): 481-90. DOI: 10.1080/08916930310001625952.
40. Han G.M., Chen S.L., Shen N., Ye S., Bao C.D., Gu Y.Y. Analysis of gene expression profiles in human systemic lupus erythematosus using oligonucleotide microarray. *Genes Immun.* 2003; 4(3): 177-86. DOI: 10.1038/sj.gene.6363966.
41. Saulescu I., Ionescu R., Opris-Belinski D. Interferon in systemic lupus erythematosus-A halfway between monogenic autoinflammatory and autoimmune disease. *Heliyon*. 2022; 8(11): e11741. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e11741.
42. Chasset F., Arnaud L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17(1): 44-52. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.009.
43. Wardowska A. The epigenetic face of lupus: Focus on antigen-presenting cells. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 81: 106262. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106262.
44. Reizis B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*. 2019; 50(1): 37-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.
45. Rönnblom L., Alm G.V. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res. Ther.* 2003; 5(2): 68-75. DOI: 10.1186/ar625.
46. Rowland S.L., Riggs J.M., Gilfillan S., Bugatti M., Vermi W. et al. Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model. *J. Exp. Med.* 2014; 211(10): 1977-91. DOI: 10.1084/jem.20132620.
47. Baccala R., Gonzalez-Quintal R., Blasius A.L., Rimann I., Ozato K. et al. Essential requirement for IRF8 and SLC15A4 implicates plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110(8): 2940-5. DOI: 10.1073/pnas.1222798110.
48. Sisirak V., Ganguly D., Lewis K.L., Couillault C., Tanaka L. et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 2014; 211(10):1969-76. DOI: 10.1084/jem.20132522.
49. Thanarajasingam U., Muppurala A.N., Jensen M.A., Ghodke-Puranik Y., Dorschner J.M. et al. Type I interferon predicts an alternate immune system phenotype in systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2019; 1(8): 499-506. DOI: 10.1002/acr2.11073.
50. Der E., Suryawanshi H., Morozov P., Kustagi M., Goilav B. et al. Accelerating medicines partnership rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (AMP RA/SLE) Consortium. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nat. Immunol.* 2019; 20(7): 915-27. DOI: 10.1038/s41590-019-0386-1.
51. Infante B., Mercuri S., Dello Strologo A., Franzin R., Catalano V. et al. Unraveling the Link between interferon- α and systemic lupus erythematosus: from the molecular mechanisms to target therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(24): 15998. DOI: 10.3390/ijms232415998.
52. Blomberg S., Eloranta M.L., Cederblad B., Nordlin K., Alm G.V., Rönnblom L. Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001; 10(7): 484-90. DOI: 10.1191/096120301678416042.
53. Farkas L., Beiske K., Lund-Johansen F., Brandtzaeg P., Jahnsen F.L. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- α /beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(1): 237-43. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)61689-6.
54. Fiore N., Castellano G., Blasi A., Capobianco C., Loverre A. et al. Immature myeloid and plasmacytoid dendritic cells infiltrate renal tubulointerstitium in patients with lupus nephritis. *Mol. Immunol.* 2008; 45(1): 259-65. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.04.029.
55. Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(3): 1359-71. DOI: 10.1172/JCI124466.
56. Kumaran Satyanarayanan S., El Kebir D., Soboh S., Butenko S., Sekheri M. et al. IFN- β is a macrophage-derived effector cytokine facilitating the resolution of bacterial inflammation. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3471. DOI: 10.1038/s41467-019-10903-9.
57. Sarkar M.K., Hile G.A., Tsoi L.C., Xing X., Liu J. et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(11): 1653-64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213197.
58. Zahn S., Rehkämper C., Kümmerer B.M., Ferring-Schmidt S., Bieber T. et al. Evidence for a pathophysiological role of keratinocyte-derived type III interferon (IFN λ) in cutaneous lupus erythematosus. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(1): 133-40. DOI: 10.1038/jid.2010.244.
59. Der E., Ranabothu S., Suryawanshi H., Akat K.M., Clancy R. et al. Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis. *JCI Insight.* 2017; 2(9): e93009. DOI: 10.1172/jci.insight.93009.
60. Hervier B., Beziat V., Haroche J., Mathian A., Lebon P. et al. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon- γ production in patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(6): 1698-706. DOI: 10.1002/art.30313.
61. Porat A., Giat E., Kowal C., He M., Son M. et al. DNA-mediated interferon signature induction by SLE serum occurs in monocytes through two pathways: A mechanism to inhibit both pathways. *Front Immunol.* 2018; 9: 2824. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02824.
62. Palanichamy A., Bauer J.W., Yalavarthi S., Meednu N., Barnard J. et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2014; 192(3): 906-18. DOI: 10.4049/jimmunol.1302112.
63. Psarras A., Wittmann M., Vital E.M. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022; 18(10): 575-90. DOI: 10.1038/s41584-022-00826-z.
64. Plataniias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2005; 5(5): 375-86. DOI: 10.1038/nri1604.
65. Gürtler C., Bowie A.G. Innate immune detection of microbial nucleic acids. *Trends Microbiol.* 2013; 21(8): 413-20. DOI: 10.1016/j.tim.2013.04.004.
66. Barrat F.J., Elkon K.B., Fitzgerald K.A. Importance of nucleic acid recognition in inflammation and autoimmunity. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 323-36. DOI: 10.1146/annurev-med-052814-023338.
67. Di Donato G., d'Angelo D.M., Breda L., Chiarelli F. Monogenic Auto-inflammatory Diseases: State of the Art and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6360. DOI: 10.3390/ijms22126360.
68. Frizinsky S., Haj-Yahia S., Machnes Maayan D., Lifshitz Y, Maoz-Segal R, et al. The innate immune perspective of autoimmune and autoinflammatory conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(Suppl. 6):

- vi1-vi8. DOI: 10.1093/rheumatology/kez387.
69. Christensen S.R., Shupe J., Nickerson K., Kashgarian M., Flavell R.A., Shlomchik M.J. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity*. 2006; 25(3): 417-28. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.07.013.
70. Kono D.H., Baccala R., Theofilopoulos A.N. TLRs and interferons: a central paradigm in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25(6): 720-7. DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.006.
71. García-Ortiz H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F., Jiménez-Morales S., Baca V., Orozco L. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(10): 1861-5. DOI: 10.1136/ard.2009.124313.
72. Tilstra J.S., John S., Gordon R.A., Leibler C., Kashgarian M, et al. B cell-intrinsic TLR9 expression is protective in murine lupus. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(6): 3172-87. DOI: 10.1172/JCI132328.
73. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death. Differ.* 2006; 13(5): 816-25. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401850.
74. Wahadat M.J., Bodewes I.L.A., Maria N.I., van Helden-Meeuwssen C.G., van Dijk-Hummelman A. et al. Type I IFN signature in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a conspiracy of DNA- and RNA-sensing receptors? *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20(1): 4. DOI: 10.1186/s13075-017-1501-z.
75. Ramaswamy M., Tummala R., Streicher K., Nogueira da Costa A., Brohawn P.Z. The pathogenesis, molecular mechanisms, and therapeutic potential of the interferon pathway in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(20): 11286. DOI: 10.3390/ijms222011286.
76. Canesso M.C.C., Lemos L., Neves T.C., Marim F.M., Castro T.B.R. et al. The cytosolic sensor STING is required for intestinal homeostasis and control of inflammation. *Mucosal. Immunol.* 2018; 11(3): 820-34. DOI: 10.1038/mi.2017.88.
77. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarrra-Ruiz D., Dehner C. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018; 359(6380): 1156-61. DOI: 10.1126/science.aar7201.
78. Vallin H., Blomberg S., Alm G.V., Cederblad B., Rönnblom L. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115(1): 196-202. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00772.x.
79. Båve U., Alm G.V., Rönnblom L. The combination of apoptotic U937 cells and lupus IgG is a potent IFN-alpha inducer. *J. Immunol.* 2000; 165(6): 3519-26. DOI: 10.4049/jimmunol.165.6.3519.
80. Lövgren T., Eloranta M.L., Båve U., Alm G.V., Rönnblom L. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1861-72. DOI: 10.1002/art.20254.
81. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Reshetnyak T.M., Aleksankin A.P., Rubtsov Yu.P. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023; 61(5): 513-30. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-513-530. (in Russian)
82. Lande R., Ganguly D., Facchinetti V., Frasca L., Conrad C. et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(73): 73ra19. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001180.
83. Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F. et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(73): 73ra20. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001201.
84. Hancks D.C., Kazazian H.H. Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob. DNA*. 2016; 7: 9. DOI: 10.1186/s13100-016-0065-9.
85. Mavragani C.P., Sagalovskiy I., Guo Q., Nezos A., Kapsogeorgou E.K. et al. Expression of Long Interspersed Nuclear Element 1 Retroelements and Induction of Type I Interferon in Patients With Systemic Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(11): 2686-96. DOI: 10.1002/art.39795.
86. Okuya K., Tamura Y., Saito K., Kutomi G., Torigoe T., Hirata K., Sato N. Spatiotemporal regulation of heat shock protein 90-chaperoned self-DNA and CpG-oligodeoxynucleotide for type I IFN induction via targeting to static early endosome. *J. Immunol.* 2010; 184(12): 7092-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1000490.
87. Tanaka A., Ito T., Kibata K., Inagaki-Katashiba N., Amuro H. et al. Serum high-mobility group box 1 is correlated with interferon- α and may predict disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019; 28(9): 1120-7. DOI: 10.1177/0961203319862865.
88. Hile G.A., Gudjonsson J.E., Kahlenberg J.M. The influence of interferon on healthy and diseased skin. *Cytokine*. 2020; 132: 154605. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.11.022.
89. Leffler J., Ciacma K., Gullstrand B., Bengtsson A.A., Martin M., Blom A.M. A subset of patients with systemic lupus erythematosus fails to degrade DNA from multiple clinically relevant sources. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17(1): 205. DOI: 10.1186/s13075-015-0726-y.
90. Stanifer M.L., Pervolaraki K., Boulant S. Differential regulation of type I and type III interferon signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1445. DOI: 10.3390/ijms20061445.
91. Hertzog P., Forster S., Samarajiva S. Systems biology of interferon responses. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31(1): 5-11. DOI: 10.1089/jir.2010.0126.
92. Kuri T., Habjan M., Penski N., Weber F. Species-independent bioassay for sensitive quantification of antiviral type I interferons. *Virology*. 2010; 7: 50. DOI: 10.1186/1743-422X-7-50.
93. Widman D.G. Bioassay for the measurement of type-I interferon activity. *Methods Mol. Biol.* 2013; 1031: 91-6. DOI: 10.1007/978-1-62703-481-4_11.
94. Rees P.A., Lowy R.J. Measuring type I interferon using reporter gene assays based on readily available cell lines. *J. Immunol. Methods*. 2018; 461: 63-72. DOI: 10.1016/j.jim.2018.06.007.
95. Pescarmona R., Belot A., Villard M., Besson L., Lopez J. et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine*. 2019; 113: 446-452. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.10.023.
96. Vasin A.V., Plotnikova M. A., Klotchenko S.A., Lozhkov A.A., Giulikhandanova N.E. Multiparametric diagnostic test system for quantitative determination of mRNA level of human RIG-1, IFIT-1, IFIH-1 genes. Patent RF № RU 2782428; 2022. (in Russian)
97. Avdeeva A.S. Type I interferonopathy as one of the mechanisms of the development systemic autoimmune rheumatic diseases (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (9): 527-34. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-527-534. (in Russian)



© МИРОНОВ А.Ю., МИРОНОВА А.В., 2025

Мионов А. Ю.^{1,3}, Миронова А. В.^{1,2}

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, С РАНЖИРОВАНИЕМ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО КЛАССИФИКАЦИИ AWARE

¹ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, 105203, г. Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, г. Москва, Россия

Сепсис является десятой по частоте причиной смертности в мире, возбудителем 17% случаев тяжёлого сепсиса является *Escherichia coli*. Клиническое значение имеет высокая распространённость устойчивости госпитальных штаммов *E. coli* к цефалоспорином III-IV поколений, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления антимикробных препаратов (АМП) стало одной из причин внедрения ВОЗ новой классификации АМП - «Access, Watch, Reserve» (AWaRe).

Цель исследования: оценка динамики антимикробной резистентности штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы с ранжированием АМП по классификации «AWaRe».

Результаты. Доля штаммов *E. coli* со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) составляла 45,5%. Штаммы *E. coli* демонстрировали высокую резистентность к АМП группы Access: к классу пенициллинов и цефалоспоринов I поколения на уровне 62,7%-76,8%, к сульфаниламидам - до 84,0%. Резистентность к ингибитор-защищённым пенициллинам составила 49,2%. Наибольший потенциал чувствительности показан к амикацину - 3,2% устойчивых штаммов в 2021 году и 10,6% - в 2023 году. Отмечен высокий уровень резистентности *E. coli* к АМП из группы Watch: к цефалоспорином II поколения (цефуроксим) - 76,1%, к цефтазидиму (III поколение) - 66,9%, к цефалоспорином IV поколения - от 38,0% до 44,1%. Нечувствительность к ципрофлоксацину варьировалась от 46,0% до 71,2%. Среди АМП группы Watch наиболее эффективны карбапенемы и пиперациллин-тазобактам, из группы Reserve - цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам. Fosфомицин и тигециклин обладали высокой активностью *in vitro*. Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью у пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом.

Обсуждение. Высокий уровень выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* (66,9%) не позволяет использовать для эмпирической терапии инфекций кровотока цефалоспорины и фторхинолоны. АМП выбора в данном случае являются карбапенемы и комбинации β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз.

Заключение. Отмечается рост частоты резистентности к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *E. coli* остаются АМП группы Watch - класс карбапенемов и пиперациллин-тазобактам и группы Reserve - цефтазидим авибактам.

Ключевые слова: *Escherichia coli*; чувствительность к антимикробным препаратам; ИСМП; бактериемия; классификация AWaRe

Для цитирования: Мионов А.Ю., Миронова А.В. Резистентность госпитальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных из крови пациентов, с ранжированием антимикробных препаратов по классификации AWaRe. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (1): 44-51.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51>

EDN: FWGHJG

Для корреспонденции: Миронова Анна Владимировна, врач-бактериолог лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний; e-mail: annamir_88@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 26.09.2024

Принята к печати 26.10.2024

Опубликовано 00.01.2025

Mironov A. Yu. ^{1,3}, Mironova A. V. ^{1,2}

RESISTANCE OF HOSPITAL STRAINS OF *ESCHERICHIA COLI* ISOLATED FROM THE BLOOD OF PATIENTS, WITH THE RANKING OF ANTIMICROBIALS ACCORDING TO THE AWARE CLASSIFICATION

¹G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia;

²FSBI «N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 105203, Moscow,

Russia;

³Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

Sepsis is the tenth most common cause of death in the world, the causative agent of 17% of cases of severe sepsis is Escherichia coli. Of clinical importance is the high prevalence of resistance of hospital strains of E. coli to cephalosporins of the III-IV generation, mainly due to the spread of extended-spectrum β -lactamases (BLRS). The increase in antibiotic resistance and the increase in global consumption of antimicrobial drugs (AMP) has become one of the reasons for the introduction of a new WHO classification of AMP – «Access, Watch, Reserve» (AWaRe). The aim of the study was to evaluate the dynamics of antimicrobial resistance of E. coli strains isolated from the blood of patients of a multidisciplinary hospital in Moscow with AMP ranking according to the «AWaRe» classification.

Results. The proportion of E. coli strains with multidrug resistance (MDR) was 45.5%. E. coli strains demonstrated high resistance to AMP of the Access group: to the class of penicillins and cephalosporins of the first generation at the level of 62.7%-76.8%, to sulfonamides - up to 84.0%. Resistance to inhibitor-protected penicillins was 49.2%. The greatest sensitivity potential is shown for Amikacin - 3.2% of resistant strains in 2021 and 10.6% in 2023. A high level of resistance of E. coli to AMP from the Watch group was noted: 76.1% to cephalosporins of the second generation (cefuroxime), 66.9% to ceftazidime, and 38.0% to 44.1% to cephalosporins of the fourth generation. Insensitivity to ciprofloxacin ranged from 46.0% to 71.2%. Among the AMP of the Watch group, carbapenems and piperacillin are the most effective-tazobactam, from the Reserve group - ceftazidim/avibactam and aztreonam/avibactam. Fosfomicin and tigecycline had high activity in vitro. Severe sepsis with multiple organ failure in patients with bacteremia caused by E. coli developed in 10.7% of cases, among which 5.8% were fatal.

Discussion. The high level of isolation of BLRS-producing strains of E. coli (66.9%) does not allow it to be used for empirical therapy of infections of bloodstream infections. The AMP of choice in this case are carbapenems and combinations of β -lactams with β -lactamase inhibitors.

Conclusion. There is an increase in the frequency of resistance to most AMPS from the Access group, with the exception of Amikacin. The most active against E. coli are the AMP groups of Watch - the class of carbapenems and piperacillin-tazobactam and the Reserve group - ceftazidim avibactam.

Key words: Escherichia coli; antimicrobial sensitivity; HAI; bacteremia; AwaRe classification

For citation: Mironov A.Yu., Mironova A.V. Resistance of hospital strains of Escherichia coli isolated from the blood of patients, with the ranking of antimicrobials according to the AwaRe classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 44-51 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51>

EDN: FWGHJG

For correspondence: Mironova A.V., bacteriologist of the laboratory of diagnostics and prevention of infectious diseases; e-mail: annamir_88@mail.ru

Information about authors:

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Mironova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8840-850X>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rosпотребнадзор.

Received 26.09.2024

Accepted 26.10.2024

Published 00.01.2025

Введение. Увеличение потребления антибиотиков привело к росту резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП), что усложняет лечение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно опасными среди которых являются инфекции кровотока. Сепсис - десятая по частоте причина смертности в мире, 17% случаев тяжёлого сепсиса обусловлены *Escherichia coli* [1] - видом, входящим в порядок *Enterobacteriales*, представители которого в совокупности являются наиболее распространёнными патогенами ИСМП в России на протяжении последних лет, чья доля достигла более 48,2% [2].

Клиническое значение имеет высокая распространённость устойчивости госпитальных штаммов *E. coli* к цефалоспорином III-IV поколений, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), преимущественно группы СТХ-М, TEM, SHV [3,7].

E. coli - представитель нормальной микрофлоры толстого кишечника человека. В развитии инфекционных осложнений, вызванных *E. coli*, преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором происходит

транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника в кровяное русло [4].

К факторам риска, ассоциированным с колонизацией слизистой оболочки энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, относят длительную госпитализацию в стационаре, пребывание пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), использование инвазивных методов исследования и применение АМП в целом, и особенно цефалоспоринов III поколения [5,6]. По данным многоцентрового исследования по эпидемиологии госпитальных инфекций «ЭРГИНИ» в России наиболее часто назначаемыми группами АМП являются цефалоспорины III поколения (23,2%) и фторхинолоны - 19,0% (из них в 82,6% - ранние). АМП назначаются со следующей частотой: цiproфлоксацин (12,4% от всех назначений), цефтриаксон (9,9%), цефоперазон/сульбактам (9,9%), цефотаксим (6,8%), имипенем (6,2%), метронидазол (6,0%), меропенем (4,8%); остальные АМП назначались реже [8].

Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления АМП является одной из причин внедрения ВОЗ новой классификации АМП, получив-

шей название AWaRe - «Access, Watch, Reserve». Это важный инструмент управления антибактериальной терапией на местном, национальном и глобальном уровнях, целью которого является снижение устойчивости микроорганизмов к АМП. Классификационная база данных «AWaRe» включает 180 АМП, разделённых на три группы: 1) доступные (Access); 2) поднадзорные (Watch); 3) резервные (Reserve), с указанием их фармакологических классов, кодов анатома-терапевтического-химической классификации и статуса в списке основных лекарственных средств ВОЗ [9]. Принципами структурирования в классификации AWaRe является максимизация клинической эффективности; минимизация токсичности и ненужных затрат для пациентов и национальных систем здравоохранения; снижение возникновения и распространения устойчивости микроорганизмов к АМП и соответствие существующим рекомендациям ВОЗ по антимикробной терапии.

Цель исследования: оценка динамики лекарственной устойчивости штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы за три года (2021-2023 гг.), с ранжированием АМП по классификации «AWaRe».

Материал и методы. Проведено ретроспективное микробиологическое исследование антимикробной резистентности клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ («НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ). Обследованы 47, 42 и 32 взрослых пациента с выявленной бактериемией, вызванной штаммами *E. coli*, в 2021, 2022, 2023 годах соответственно.

Всего исследовали 121 клинический штамм *E. coli*, выделенный из крови взрослых пациентов многопрофильного стационара с оценкой их антимикробной резистентности. Микроорганизмы одного и того же вида, повторно выделенные от одного и того же пациента, из исследования исключены.

Образцы крови пациентов инокулировались в коммерческие флаконы для гемокультивирования, инкубировали в анализаторе гемокультур BACT/ALERT (bioMérieux, Франция) и с мая 2022 года - в анализаторе гемокультур «ЮНОНА Labstar» (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) до момента регистрации роста микроорганизмов. Из полученной гемокультуры готовили мазки и проводили микроскопическое исследование, делали высевы на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Идентифицировали клинические изоляты с помощью масс-спектрометра VitekMS (bioMérieux, Франция) методом MALDI-ToF масс-спектрометрии, иммунохимическими и биохимическими методами, включая использование автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция).

Определение чувствительности бактерий к АМП проводили диско-диффузионным методом с дальнейшей интерпретацией полученных зон задержки роста на бактериологическом анализаторе ADAGIO и автоматизированным методом с помощью бактериологических анализаторов VitekCompact2 (bioMérieux, Франция) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Результаты интерпретировали по критериям EUCAST (The European Committee

on Antimicrobial Susceptibility Testing)¹.

Определение продукции БЛРС проводили методом «двойных дисков» с применением дисков с амоксициллином/клавулоном (20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с амоксициллином/клавулоном.

Тенденции антимикробной резистентности клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови, оценивали для разных классов АМП с ранжированием по классификации «AWaRe»:

- АМП, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых чувствительных патогенов и хорошим профилем безопасности с точки зрения побочных эффектов - *группа Access*;

- АМП широкого спектра действия, рекомендуемые в качестве препаратов первого выбора для пациентов с более тяжёлыми клиническими проявлениями или с инфекциями, при которых возбудители с большей вероятностью будут устойчивы к АМП группы Access - *группа Watch*;

- АМП резерва, являющиеся АМП последнего выбора, используемые для лечения инфекций с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) - *группа Reserve* [10].

АМП, чувствительность к которым клинических изолятов *E. coli* проанализирована в данном исследовании, представлены в таблице.

Статистическая обработка данных проведена методами простой описательной статистики, методами многомерной статистики. Оценка характера распределения проведена по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Уровень статистической значимости для всех расчётов принимался 95% ($p < 0,05$). Статистические расчёты проведены с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Доля *E. coli* в структуре возбудителей инфекций кровотока за три года в исследуемом стационаре составила 31,0%, далее следовали коагулазонегативные стафилококки (KOC) - 23,2%, *Klebsiella pneumoniae* (17,4%), *Staphylococcus aureus* (9,0%).

Сроки госпитализации пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, варьировали от 1 до 166 суток и составляли в среднем 14-28 суток.

Возраст пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, варьировал от 20 до 97 лет и составил в среднем 39-62 года.

Наиболее часто бактериемии, вызванные *E. coli*, встречались у пациентов отделений онкогематологии и ОРИТ (2/3 всех положительных проб крови), что обусловлено, в случае отделения онкогематологии, применением современных методов лечения больных, сопряжённым с возникновением ряда побочных эффектов, в частности, гранулоцитопенией, нарушением клеточного и гуморального иммунитета, поражением барьерных тканей, что связано с повышенным риском развития ИСМП, важнейшими из которых являются инфекции кровотока [11]. Высокий процент встречаемости бактериемий в ОРИТ обусловлен

¹EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver 2.0. 2017. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Accessed June 24, 2019.

Группа «Access», «Watch», «Reserved» классификации «AWaRe»

Группа AWaRe	АМП	Класс АМП
Access	Амикацин	Аминогликозиды
	Амоксициллин/клавулановая кислота	β-лактамы – ингибитор β-лактамаз
	Ампициллин	Пенициллины
	Цефазолин	Цефалоспорины I поколения
	Сульфаметоксазол/триметоприм	Сульфонамид и триметоприм
Watch	Цефуроксим	Цефалоспорины II поколения
	Цефтазидим	Цефалоспорины III поколения
	Цефепим	Цефалоспорины IV поколения
	Ципрофлоксацин	Фторхинолоны
	Меропенем	Карбапенемы
	Пиперациллин/тазобактам	β-лактамы, с ингибитором
Reserved	Азтреонам	Монобактамы
	Цефтазидим-авибактам	Ингибиторзащищенные Цефалоспорины
	Фосфомицин (в/в)	Фосфоны
	Тайгециклин	Глицилциклины

искусственно созданной средой в изолированном пространстве, высокой плотностью популяций микроорганизмов, участвующих в эпидемическом процессе, пассажем возбудителя инфекции через иммунокомпрометированный организм, ослабленный основным заболеванием.

Среди вероятных причин, вызвавших бактериемию *E. coli*, наиболее часто встречался синдром транслокации кишечной микрофлоры, иммуносупрессивная терапия (33,1%), фибринозно-гнойный перитонит (9,9%), энтеропатии, колиты, энтероколиты (8,3%), желчекаменная болезнь, холецистит (7,4%), пиелонефрит, мочекаменная болезнь (6,6%), рак различных отделов кишечника, кишечная непроходимость (5,8%), абсцессы различной локализации, комбинированный геморрой, рак желудка, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (5,0%), дивертикулярная болезнь кишечника, панкреатит, рак поджелудочной железы (4,1%).

Тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью

у пациентов с бактериемиями, вызванными *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом. Одной из наиболее вероятных причин неблагоприятного исхода лечения бактериемий, вызванных *E. coli*, являлась нерациональная антибиотикотерапия [12].

Доля штаммов *E. coli* с МЛУ (MDR - multidrug resistance) ежеквартально в течение трёх лет составляла не менее 45,5% от всех клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови, преимущественно за счёт продукции БЛРС. За исследуемый период из крови выделено 3 штамма *E. coli* с экстремальной устойчивостью (XDR - extensively drug-resistant), резистентных ко всем классам АМП, кроме карбапенемов и ингибиторзащищённых цефалоспоринов. Панрезистентных штаммов (PDR - pan drug resistance) среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови, в 2021-2023 гг. не выявлено (рис. 1).

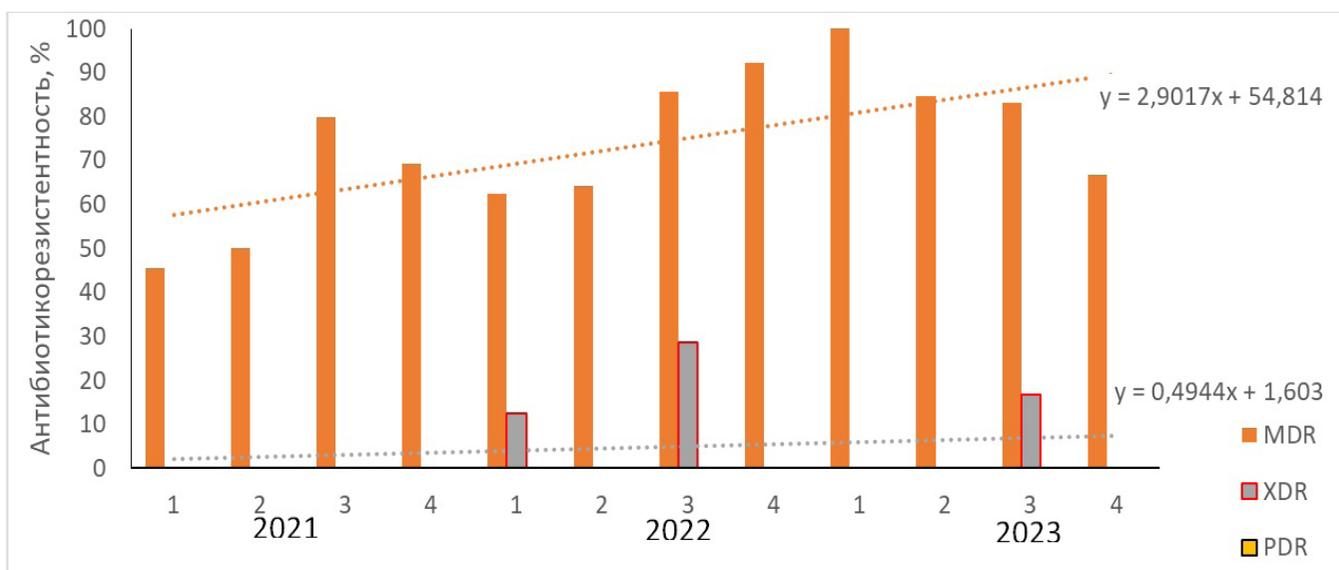


Рис. 1. Распространённость MDR, XDR, PDR штаммов *E. coli*, выделенных из крови за период с 2021 по 2023 годы с делением по кварталам.

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрировали высокую резистентность к группе Access (доступные АМП): к классу пенициллинов (ампициллин) и цефалоспоринов I поколения (цефазолин) на уровне 62,7%-76,8%, к сульфаниламидам (триметоприм сульфаметоксазол) – 69,0% и 84,0% резистентных штаммов в 2021 и в 2023 годах соответственно.

Отмечена тенденция роста резистентности на 10,5% для класса пенициллинов, на 14,2% для цефалоспоринов I поколения и на 15% для сульфаниамидов за 3 года.

Резистентность к ингибиторзащищённым пеницилинам (амоксциллин клавулонат) у штаммов *E. coli*, выделенных из крови, в среднем составила 49,2% с тенденцией роста резистентности на 5% за 3 года.

Наибольший потенциал чувствительности к АМП группы Access показан к аминогликозидам, процент

устойчивых штаммов к амикацину составил 3,2% в 2021 году и 10,6% - в 2023 году.

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрируют высокий уровень резистентности к АМП из группы Watch (цефалоспорины II, III, IV поколений), так к цефалоспорином II поколения (цефуроксим) - 61,1% устойчивых штаммов в 2021 году и 76,1% в 2023 году. Нечувствительными к цефтазидиму являлись 26,7% штаммов *E. coli* в 2021 году и 66,9% - в 2023 году. Цефалоспорины III поколения демонстрировали тенденцию роста резистентности среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови, на 13,4% в год. Устойчивость к цефалоспорином IV поколения проявляли от 38% до 44,1% штаммов *E. coli* за трёхлетний период наблюдения (рис. 2). Уровень выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составил 66,9%.

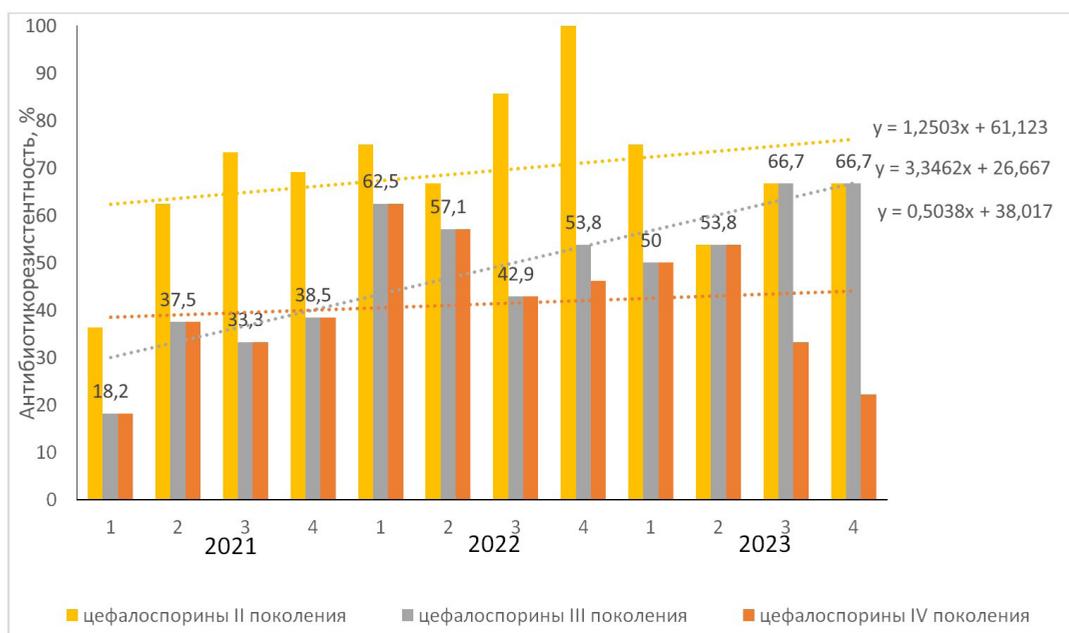


Рис. 2. Резистентность штаммов *E. coli*, выделенных из крови, к цефалоспорином II, III, IV поколения.

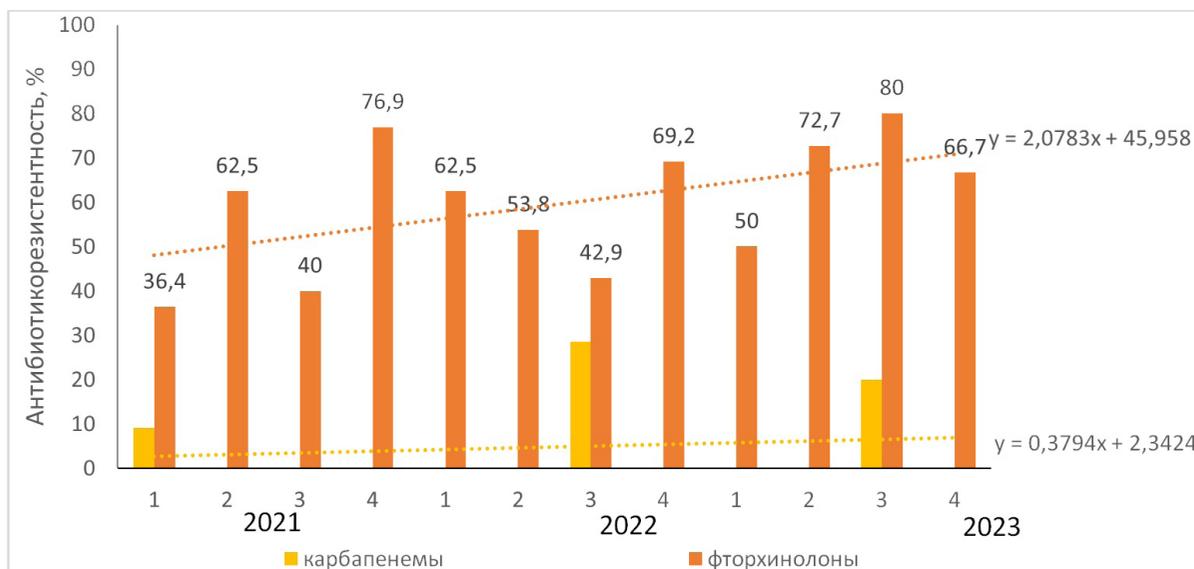


Рис. 3. Резистентность *E. coli*, выделенных из крови, к карбапенемам и фторхинолонам.

Невысокая антимикробная активность отмечена у фторхинолонов: нечувствительность к ципрофлоксацину варьировалась от 46% в 2021 году до 71,2% в 2023 году среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови (рис. 2), что необходимо учитывать при выборе терапии селективной деконтаминации кишечника у пациентов отделения онкогематологии, где препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) [5].

E. coli, выделенные из крови и устойчивые к карбапенемам (меропенему), встречались редко - от одного до трёх штаммов в год (рис. 3).

Высокой активностью обладал пиперациллин-тазобактам, к которому устойчивы не более 3-5 клинических изолятов *E. coli* в год. Среди АМП группы Watch наиболее эффективными являлись карбапенемы и пиперациллин-тазобактам.

Среди АМП группы Reserve цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам демонстрировали высокую активность против штаммов *E. coli*, выделенных из крови. Тигециклин и фосфомицин обладали высокой активностью *in vitro* в отношении клинических штаммов *E. coli*.

Обсуждение. Проблема роста устойчивости к АМП входит в десятку главных угроз глобальному здравоохранению по данным ВОЗ¹². Увеличение глобального потребления АМП группы Watch на душу населения на 90,9%, а АМП группы Access на 26,2% за 15 лет стало одной из основных причин внедрения классификации «AWaRe» в практическое здравоохранение. Потребление АМП группы Watch выше в странах с низким и средним уровнем душевого дохода населения [10].

Инфекции кровотока, вызванные штаммами *E. coli* с продукцией БЛРС, характеризуются тяжёлым течением, удлинением периода госпитализации, увеличением финансовых затрат на лечение и высокими рисками неблагоприятного исхода. Средняя длительность госпитализации пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, составила 14-28 дней, а возраст пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, варьировался в среднем от 39 до 62 лет.

Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью у пациентов с инфекциями кровотока, вызванными штаммами *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом. Одной из возможных причин летальности могла стать неадекватная химиотерапия АМП, и высокий уровень распространённости антибиотикорезистентности [13].

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрировали высокий уровень резистентности к АМП группы Access, среди которых наибольший потенциал чувствительности показан к аминогликозидам, процент устойчивых штаммов к амикацину составил 3,2% в 2021 году и 10,6% - в 2023 году.

Среди АМП группы Watch отмечен высокий уровень резистентности к цефалоспорином II поколения (цефуросим) - 76,1%, к цефалоспорином III поколения

(цефтазидим) - 66,9% и к цефалоспорином IV поколения - до 44,1%. Цефалоспорины длительное время составляли основу лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, тем не менее, согласно данным исследований, они же являются и наиболее «неблагонадежными» АМП, использование которых сопровождается выраженным параллельным ущербом, заключающемся в селекции штаммов микроорганизмов, обладающих МЛУ [14-16].

Исследования демонстрируют зависимость между предшествующим использованием цефалоспоринов III поколения и риском инфицирования или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [17-21] и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [22-24]. Тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (на 92%) ведёт к снижению частоты возникновения подобной диареи в два раза [25].

Низкая антимикробная активность отмечена для фторхинолонов: нечувствительность к ципрофлоксацину отмечена у 71,2% среди госпитальных штаммов *E. coli*, выделенных из крови. Исследования подтверждают наличие зависимости между применением фторхинолонов и возникновением антибиотико-ассоциированной диареи [26-28].

Высокий уровень выделения БЛРС-продуцирующих клинических штаммов *E. coli* (66,9%) не позволяет использовать для эмпирической терапии инфекций кровотока цефалоспорины и фторхинолоны.

E. coli, выделенные из крови и устойчивые к карбапенемам (меропенему), встречались редко - от одного до трёх клинических штаммов в год, хотя в настоящее время описаны случаи инфекций, вызванных *E. coli*, продуцирующими те же типы карбапенемаз, как и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* [18,19,30]. Высокой активностью обладал пиперациллин-тазобактам, к которому устойчивы не более трёх - пяти клинических изолятов *E. coli* в год.

Среди АМП группы Reserve цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам демонстрировали высокую активность против клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови. К фосфомицину и тигециклину устойчивость *E. coli* отмечалась редко.

АМП выбора для лечения инфекций кровотока, вызванных штаммами-продуцентами БЛРС, являются карбапенемы и комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз [5 - 7].

Инфекции кровотока требуют немедленного начала стартовой эмпирической антимикробной терапии до получения результатов чувствительности микроорганизма. Классификация AWaRe и внутренние протоколы антибиотикотерапии лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) должны являться опорой лечащему врачу при назначении стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Национальное назначение АМП способствует селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов и ускоряет распространение антибиотикорезистентности в популяции [29]. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем резистентности представителей порядка *Enterobacteriales* к цефалоспорином III поколения, особенно продуцирующих БЛРС, и

¹Глобальный план действий по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ/Global action plan on antimicrobial resistance, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.

²Дополнительные глобальные, региональные и национальные стратегии по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ / Additional global, regional and national strategies and plans to address antimicrobial resistance, WHO. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/General_and_national_plans_amr_Dec_2014.pdf?ua=1.

потреблением этих АМП [16]. Более широкое использование фторхинолонов коррелирует с повышением частоты резистентности к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий [15]. Установлена взаимосвязь между потреблением карбапенемов и резистентностью к ним у грамотрицательных микроорганизмов [6,7].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что необоснованное назначение АМП негативно влияет на ситуацию с антибиотикорезистентностью как в отдельном взятом ЛПУ, так и на данную проблему в целом.

Заключение. *E. coli* остается одним из проблемных возбудителей инфекций кровотока. Отмечен рост частоты резистентности *E. coli* к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *E. coli* остаются АМП группы Watch - класс карбапенемов и пиперациллин-тазобактам, а также группы Reserve - цефтазидим авибактам.

Глобальное распространение антибиотикорезистентности указывает на важность стратегий антимикробной терапии, в том числе внедрение в работу классификации «AWaRe», направленной на оптимизацию использования АМП и минимизацию устойчивости.

В России рост распространённости антибиотикорезистентности является актуальнейшей проблемой здравоохранения, находящейся под пристальным вниманием и контролем государства³. С 2011 года в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в стране на период до 2030 года⁴ в Российской Федерации реализуется программа СКАТ – стратегия контроля антибактериальной терапии, внедрённая в более чем 120 стационарах, в том числе в ФГБУ «НМХЦ им Н. И. Пирогова». Для улучшения исходов терапии пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, необходимы современные и достоверные данные о распространённости инфекций, вызванных *E. coli* в структуре грамотрицательных патогенов ИСМП, а также данные об антимикробной резистентности *E. coli*, полученные с помощью стандартизированных современных методов клинической лабораторной диагностики. Клинические микробиологические лаборатории вносят значительный вклад в успех программ управления антибактериальной терапией посредством компиляции совокупных данных о восприимчивости к АМП.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 3, 7, 9, 10, 17-28 С.М. REFERENCES)

1. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etiologya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozhneniya-profilaktika> (дата обращения: 27.07.2024).
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования

³Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р).

⁴Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019-2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

марафон 2015-2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-nozokomialnyh-shtammov-enterobacteriales-v-statsionarah-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo> (дата обращения: 27.07.2024).

4. Мионов А.Ю. Основы клинической микробиологии и иммунологии. М.: Сеченовский Университет; 1997.
5. Коробова А.Г., Клясова Г. А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-sлизистой-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiyey-laktamaz-rasshirennoy-spektra-pri-lechenii-ostryh> (дата обращения: 27.07.2024).
6. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Мионов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018; 65(3): 7-23.
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61(5-6): 32-42.
11. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клинико-микробиологическая характеристика изменения течения у онкогематологических больных. *Онкогематология*. 2016; 11(3): 58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67.
12. Каргальцева Н. М., Борисова О. Ю., Мионов А. Ю., Кочеровцев В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
13. Мионов А.Ю., Крапивина И.В., Мудрак Д.Е., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы резистентности к β-лактатам патогенов внутрибольничных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 39-43.
14. Ивушкина Л.В., Мионов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
15. Козлов Р. С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка Ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-recessansa-antibiotikov> (дата обращения: 30.07.2024).
16. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, ред. М.: Перо; 2018.
29. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Смоленск: Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии; 2009.
30. Поликарпова С.В., Мионов А.Ю., Митрохин С.Д. Чувствительность к антибиотикам патогенов нижних дыхательных путей у детей с мукковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 9: 52.

REFERENCES

1. Gomanova L.I., Brazhnikov A.Yu. Sepsis in the XXI century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etiologya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozhneniya-profilaktika> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)

2. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shaydullina E.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriales* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study marathon 2015-2016. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-nozokomialnyh-shtammov-enterobacteriales-v-statsionarah-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
3. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Romero L., Muniain M.A., de Cueto M., Rios M.J. et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(11):1407-14.
4. Mironov A.Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology [Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii]. Moscow: Sechenovskiy Universitet; 1997. (in Russian)
5. Korobova A.G., Klyasova G. A., Okhmat V.A., Kravchenko S.K., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Colonization of the intestinal mucosa by enterobacteria with the production of broad-spectrum β -lactamases in the treatment of acute myeloid leukemia and lymphomas. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-slizistoy-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiyei-laktamaz-rasshirennoy-spektra-pri-lechenii-ostrykh> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
6. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S. et al. Clinical recommendations of the National Association of Specialists in the Control of Infections related to medical Care and the All-Russian public Non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologiya*. 2018; 65(3): 7-23. (in Russian)
7. Pryamchuk S.D., Fursova N.K., Abaev I.V. Kovalev Yu.N., Shishkova N.A., Pecherskikh E.I. et al. Genetic determinants of antibacterial resistance among nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp. isolates collected in Russia within 2003-2007. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55(9-10): 3-10. (in Russian)
8. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovel'nov S.V. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61 (5-6): 32-42. (in Russian)
9. Yonga P., Pulcini C., Skov R., Paño-Pardo J.R., Schouten J. The case for the associated, watch, and reserve (AWaRe) universal guidelines for antibiotic use. *Clin. Microbiol. Infect.* 2024; 30(7):848-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.04.003.
10. Klein E.Y., Milkowska-Shibata M., Tseng K.K., Sharland M., Gandra S., Pulcini C., Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(1):107-15. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7.
11. Chebotkevich V.N., Bessmel'tsev S.S., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V. Clinical and microbiological characteristics of changes in the course of oncohematological patients. *Onkogematologiya*. 2016; 11(3): 58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67. (in Russian)
12. Kargal'tseva N. M., Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Infection of the bloodstream in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
13. Mironov A.Yu., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of resistance to β -lactate pathogens of nosocomial infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 1: 39-43. (in Russian)
14. Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their antimicrobial resistance in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
15. Kozlov R., Golub A.V. The strategy of using antimicrobials as an attempt at an antibiotic Renaissance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-rensansanta-antibiotikov> (data obrashcheniya: 30.07.2024). (in Russian)
16. The SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care Russian clinical guidelines S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds. Moscow: Pero; 2018. (in Russian)
17. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P. et al. Outbreak of a multi-resistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30:55-60.
18. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Edelstein P.H., Fishman N. O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32:1162-71.
19. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:26-32.
20. Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., Hernández J. R., Cisneros J., Peña C. et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48:1726-31.
21. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R. et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34:38-43.
22. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L. et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15:88-94.
23. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23:929-31.
24. Schwaber M.J., Simhon A., Block C., Roval V., Ferderber N., Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19:9-15.
25. Ludlam H., Brown N., Sule O., Redpath C., Coni N., Owen G. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
26. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L. et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30:141-7.
27. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J. et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997; 18:628-32.
28. Yip C., Loeb M., Salama S., Moss L., Olde J. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001; 22:572-5.
29. Scientific report on the results of the study of antibiotic resistance of bacterial pathogens of nosocomial infections in departments with intensive use of antibiotics in hospitals in Russia (Revenge). Smolensk: Nauchno-issledovatel'skiy institut antimikrobnoy khimioterapii; 2009.
30. Polikarpova S.V., Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D. Antibiotic sensitivity of lower respiratory tract pathogens in children with cystic fibrosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 9: 52. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Отдушкина Л. Ю.¹, Миронов А. Ю.^{2,3}, Марковская А. А.¹, Самоделкина Е. В.¹,
Захарова Ю. В.¹, Афанасьев С. С.², Леванова Л. А.¹



EDN: OBAWIV

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 650056, Кемерово, Россия;

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского

Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Туберкулёз, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), характеризуется высокой долей ВИЧ-инфицированных пациентов и длительностью лечения. Для реализации персонализированных мер по предупреждению развития побочных явлений от противотуберкулёзной терапии необходимы сведения о состоянии кишечной микробиоты коморбидных пациентов до её начала.

Цель исследования – оценка влияния ВИЧ-инфекции на состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных пациентов с туберкулёзом лёгких.

Материал и методы. Исследование организовано по типу «случай - контроль». В группу «случай» (case) включены пациенты с ВИЧ-инфекцией IV Б стадии и МЛУ туберкулёзом (n=43), в группу «контроля» (control) – пациенты только с туберкулёзной инфекцией и МЛУ возбудителем (n=45). Верификация МЛУ микобактерий осуществлена ПЦР в реальном времени с использованием «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Микробиота кишечника исследована количественным бактериологическим методом. Статистическая обработка данных проведена программой IBM SPSS Statistics / PS IMAGO («IBM/Predictive Solutions»).

Результаты. При поступлении в стационар 13 (30,2%) впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ («case») предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром, в группе контроля только 2 (4,4%) человека (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]). У пациентов с ТБ/ВИЧ («case») в составе кишечной микробиоты достоверно чаще регистрировали представителей рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99], p=0,03) и грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66], p=0,005). Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением в кишечной микробиоте *Clostridium spp.* (C=0,227) и *Candida spp.* (C=0,292).

Заключение. ВИЧ-инфекция является фактором, с которым ассоциированы высокие титры и частота обнаружения в кишечном микробиоме коморбидных пациентов бактерий рода *Clostridium*, грибов рода *Candida*, низкие уровни *Lactobacillus*, сопровождаемым гастроинтестинальным синдромом ещё до старта противотуберкулёзной терапии.

Ключевые слова: микробиота; нарушения; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; множественная лекарственная устойчивость

Для цитирования: Отдушкина Л. Ю., Миронов А. Ю., Марковская А. А., Самоделкина Е. В., Захарова Ю. В., Афанасьев С. С., Леванова Л. А. Особенности кишечной микробиоты у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 52-58

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-52-58>

EDN: OBAWIV

Для корреспонденции: Отдушкина Лариса Юрьевна, ст. преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»; e-mail: lara276@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Авторы выражают благодарность канд. мед.наук, ассистенту кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России Холодову Артему Андреевичу за организацию набора пациентов для исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2024

Принята к печати 23.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Отдушкина Л. Ю.¹, Миронов А. Ю.^{2,3}, Марковская А. А.¹, Самоделкина Е. В.¹, Захарова Ю. В.¹, Афанасьев С. С.², Леванова Л. А.¹

FEATURES OF THE GUT MICROBIOTA IN PRIMARY IDENTIFIED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH HIV INFECTION

¹FSBI HPE «Kemerovo State Medical University» Ministry of Health Russia. 650056. Kemerovo, Russia;

²G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 125212, Moscow, Russia;

³State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

Tuberculosis caused by *Mycobacteria* with multiple drug resistance (MDR) is characterized by a high proportion of HIV-infected patients and the duration of treatment. To implement personalized measures to prevent the development of side effects from anti-tuberculosis therapy, information is needed about the state of the intestinal microbiota of comorbid patients before it begins.

The aim of the study was to assess the effect of HIV infection on the state of the gut microbiota in the primary identified patients with

pulmonary tuberculosis.

Material and methods. The study is organized according to the «case-control» type. The «case» group included patients with stage IVB HIV infection and MDR tuberculosis (n=43), and the «control» group included patients with only tuberculosis infection and MDR pathogen (n=45). MDR verification of mycobacteria was performed by real-time PCR using «Amplitub - MDR-RV» (Syntol, Russia). The gut microbiota was studied by a quantitative bacteriological method. Statistical data processing was performed by the IBM SPSS Statistics / PS IMAGO program («IBM/Predictive Solutions»).

Results. Upon admission to the hospital, 13 (30.2%) primary identified patients with TB/HIV («case») complained of gastrointestinal syndrome, only 2 (4.4%) people in the control group (OR=9.32; 95% CI [1,958-44,338]). In patients with TB/HIV («case»), representatives of the genus *Clostridium* (OR=2.771; 95% CI [1.098-6.99], p=0.03) and fungi of the genus *Candida* (OR=5.417; 95% CI [1.42-20.66], p=0.005) were significantly more often registered in the intestinal microbiota. The average strength of the association between the presence of HIV infection and the detection of *Clostridium* spp. (C=0.227) and *Candida* spp. (C=0.292) in the intestinal microbiota has been established.

Conclusion. HIV infection is a factor associated with high titers and the frequency of detection of *Clostridium* bacteria, *Candida* fungi, and low levels of *Lactobacillus* in the gut microbiome of comorbid patients, which was accompanied by gastrointestinal syndrome even before the start of anti-tuberculosis therapy.

Key words: microbiota; disorders; tuberculosis; HIV infection; multidrug resistance

For citation: Otdushkina L.Yu., Mironov A.Yu., Markovskaya A.A., Samodelkina E.V., Zakharova Yu.V., Afanasiev S.S., Levanova L.A. Features of the intestinal microbiota in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with HIV infection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 52-58. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-52-58>

EDN: OBAWIV

For correspondence: Otdushkina Larisa Yuryevna, Senior Lecturer at the Department of Microbiology and Virology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: lara276@mail.ru

Information about authors:

Otdushkina L.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4126-4312>;

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Markovskaya A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5001-7068>;

Samodelkina E.V., <https://orcid.org/0009-0003-8740-6782>;

Zakharova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>;

Afanasiev S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>;

Levanova L.A., <https://orcid.org/0000-0002-5977-9149>.

Funding. The study had no sponsor support.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Artem A. Kholodov, PhD, Assistant of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, for organizing the recruitment of patients for the study.

Conflicts of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 21.11.2024

Accepted 23.11.2024

Published 00.01.2025

Введение. Кишечная микробиота играет важную роль в жизнедеятельности человека – от обеспечения качества жизни до поддержания здоровья [1, 2]. Реализуются эти функции за счёт участия микробиоты во всех видах обмена веществ организма [3 - 5], влиянием микробных экзометаболитов на поведение, настроение человека [6], на функционирование иммунной системы [7, 8], на взаимодействие организма с патогенными микроорганизмами [9 - 11]. Важное значение для функционирования кишечного микробиома играют приём antimикробных препаратов (АМП), длительность и частота противомикробной химиотерапии [12 - 15].

Туберкулёз является актуальной социально-значимой инфекцией, сопровождающейся высокой заболеваемостью, смертностью и плохой излечиваемостью вследствие циркуляции штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), высокой распространённостью ВИЧ-инфекции среди пациентов с туберкулёзом, как в России, так и в мире [16, 31]. На территории России доминируют штаммы *Mycobacterium tuberculosis* генетической линии Beijing,

«современных» субтипов Asian Russian и Beijing B0/W148, характеризующиеся МЛУ и ШЛУ. Лечение больных туберкулёзом, вызванным возбудителем с фенотипом МЛУ и ШЛУ, отличается длительностью и проводится около 18 месяцев с использованием комбинации АМП [17, 18]. Основным побочным эффектом противотуберкулёзной терапии является гастроинтестинальный синдром, развитие которого может привести к вынужденной отмене АМП, к снижению комплаентности пациентов к лечению и, в конечном итоге, к формированию лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis* из-за снижения концентраций АМП в сыворотке крови пациентов [19, 20]. Высокая коморбидность – сочетание туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) - среди пациентов вносит вклад в социальную значимость, поскольку течение инфекций более тяжёлое, с прогрессированием, что требует значительных экономических затрат на лечение [17, 21, 22].

Появляются немногочисленные работы, посвящённые изучению микробиома пациентов с различными формами туберкулёза [23, 31, 32], определению рисков развития побочных реакций со стороны желудочно-ки-

шечного тракта (ЖКТ) при использовании различных групп противотуберкулезных АМП и режимов их дозирования [24, 25], применению комбинированной терапии заболевания с использованием иммунобиологических бактериальных препаратов, оценке клинической эффективности/неэффективности пробиотикотерапии [26]. Проводятся исследования кишечной микробиоты ВИЧ-инфицированных пациентов, осуществляется оценка рисков развития оппортунистических инфекций при разных стадиях ВИЧ-инфекции, разрабатываются персонализированные подходы в коррекции микробиологических нарушений [27]. При этом отсутствует полное понимание того, влияет ли коморбидность (ТБ/ВИЧ) на характер микробиологических нарушений или изменения будут схожими с теми, которые наблюдают при моноинфекции туберкулеза. Всё это затрудняет персонализированный подход к профилактике гастроинтестинальных осложнений при лекарственной терапии туберкулеза у коморбидных пациентов и снижает эффективность лечения.

Цель исследования – оценка влияния ВИЧ-инфекции на состояние кишечной микробиоты у впервые выявленных пациентов с туберкулезом лёгких.

Материал и методы. Исследование проведено в период с сентября по ноябрь 2022 года в Кемеровской области - Кузбассе на базе ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой». Исследование одномоментное (cross-sectional study). Для выявления связи между состоянием кишечной микробиоты и ВИЧ-инфекцией исследование организовано по типу «случай-контроль» (case-control).

В исследование включены 88 пациентов с впервые выявленным туберкулезом лёгких и МЛУ возбудителя. В группу «случай» (case) включали пациентов с ВИЧ-инфекцией IV Б стадии и туберкулезом ($n=43$), в группу «контроля» (control) - только пациентов с туберкулезной инфекцией ($n=45$).

Критериями исключения/не включения в исследование служили:

- приём АМП, бактериальных иммунобиологических препаратов менее чем за 2 месяца до момента исследования;
- хронические заболевания печени различной этиологии и заболевания ЖКТ;
- лекарственная чувствительность или ШЛУ возбудителя туберкулеза;
- дополнительные критерии у ВИЧ-инфицированных пациентов - выраженный иммунодефицит (CD_4^+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл);
- низкая приверженность к антиретровирусной терапии (АРВТ) - нарушение режимов АРВТ в течение года до момента исследования.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией к моменту исследования имели верифицированный диагноз и получали АРВТ, согласно действующим клиническим рекомендациям¹. Медиана уровня CD_4^+ лимфоцитов составила 256 (205; 327) кл/мкл. Все пациенты проинформированы о целях, методах исследования, возможных последствиях, о чём подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровского государственного медицин-

¹ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2023.

ского университета» Минздрава России (протокол № 290/к от 14.09.2021).

Группы пациентов сходны по возрастным-половым признакам, клиническим характеристикам (табл. 1).

Выделение, идентификацию и верификацию у пациентов МЛУ возбудителя осуществляли в клинической диагностической бактериологической лаборатории ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой» молекулярно-генетическим методом. К штаммам с МЛУ относили те, которые имели мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (*rpoB531*, *rpoB526*, *rpoB516*, *rpoB533*) и изониазиду (*katG315*, *inhA*). Использованы коммерческие наборы реагентов – для выделения ДНК *Mycobacterium* spp. «Амплитуб-Преп» (ООО «Синтол», Россия), для поиска генов резистентности - «Амплитуб - МЛУ-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Осуществляли ПЦР-РВ на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch (BIORAD, США). Все этапы диагностических реакций осуществлены согласно инструкциям производителя.

Для исследования кишечной микробиоты пациентов сбор кала проводили до начала приёма противотуберкулезных АМП в день исследования в количестве 1-3 г в контейнеры полимерные одноразовые (ООО «Пласталаб Индустрия», Россия). Осуществляли транспортировку в термосумках ТП («ТермоПро», Россия) на кафедру микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России в течение 2 часов. На преаналитическом внутрилабораторном этапе проводили титрование материала, определение pH и посев на питательные среды: Эндо (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Энтерококкагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), HiChrome *Candida* Agar (HIMEDIA, Индия), Стафилококкагар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), 5% кровяной агар на основе ГРМ-агара (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Бифидум-среду (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), MRS (de Man, Rogosa and Sharpe) бульон (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск), Вильсона-Блэра (НИЦФ, СПб). Посевы культивировали при 37 °С в течение 24-48 часов с учётом скорости роста отдельных видов кишечных микросимбионтов.

На аналитическом этапе диагностики осуществляли подсчёт колоний подозрительных микроорганизмов с последующим пересчётом их содержания в 1 г фекалий и идентификацию на основании морфологических, культуральных, биохимических свойств, которые изучали коммерческими тест-системами: EnCoccus-Test 8 (Erba Lachema, Чехия); Пластина биохимическая для дифференциации стафилококков (НПО «Диагностические системы», Россия); Пластина биохимическая для дифференциации энтеробактерий (НПО «Диагностические системы», Россия); «AuxaColor 2 (Bio-Rad, Франция), API 20 A (bioMérieux, Франция). Оценку и интерпретацию данных проводили согласно действующему нормативному документу². Наличие жалоб со стороны пациентов на гастроинтестинальный синдром регистрировали на основании данных медицинской карты стационарного больного (форма 003/у).

²ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: издание официальное: утверждён и введён в действие Приказом Минздрава Российской Федерации 9 июня 2003 г. № 231. Введён впервые/разработан ММА имени И.М. Сеченова Минздрава России. М.; 2003.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов по типу «случай-контроль»

Признаки	Пациенты с ТБ/ВИЧ	Пациенты с ТБ	Значимость различий
Пол:			
Мужчины (абс/отн, %)	32/74,4	33/73,3	$p=0,87$
Женщины (абс/отн, %)	11/25,6	12/26,7	$p=0,98$
Возраст, годы	44±8	45±5	$p=0,96$
Диссеминированный туберкулёз, (абс/отн, %)	24/55,8	23/51,1	$p=0,12$
Инфильтративный туберкулёз, (абс/отн, %)	17/39,5	18/40	$p=0,49$
Казеозная пневмония, (абс/отн, %)	2/4,65	4/8,9	$p=0,42$
Бактериовыделение, (абс/отн, %)	28/65,1	23/51,1	$p=0,28$

Статистическая обработка данных проведена программой IBM SPSS Statistics / PS IMAGO («IBM/Predictive Solutions»). Количественные показатели тестированы на предмет нормальности распределения данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, учитывали показатели асимметрии и эксцесса. Количественные показатели, представленные в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (Q_1 ; Q_3), сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Качественные признаки описаны с помощью абсолютных и относительных значений, сравнение осуществлено на основании критерия χ^2 с составлением четырёхпольных таблиц. Если сравниваемых значений было менее 5, то использована поправка Йетса. В качестве количественной меры влияния ВИЧ-инфекции на кишечную микробиоту при сравнении относительных чисел использован показатель отношения шансов (ОШ), рассчитанный на основе таблиц сопряженности, а также определён коэффициент Пирсона (С), который интерпретирован по Рею-Паркеру. Для перенесения данных на генеральную совокупность, рассчитан 95% доверительный интервал (95% CI (confidence interval)). Различия в группах считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Ретроспективно установлено, что за 2022 год в «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И.Ф. Копыловой» поступили 1747 человек с впервые выявленным туберкулёзом, наличие МЛУ возбудителя зарегистрировано у 461 (26,4%) человека. Распространённость ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных пациентов с туберкулёзом лёгких составила 495 человек на 1000 поступивших. Штаммы *M. tuberculosis* с МЛУ выделены от 271 пациента с ВИЧ-статусом, что составляет 58,8% от общего количества зарегистрированных случаев МЛУ туберкулёза. В исследовании приняли участие 43 пациента с ВИЧ-инфекцией (15,9%), что обусловлено наличием ограничений, связанных с непродолжительным набором групп пациентов и чёткой приверженностью к критериям включения/не включения.

При поступлении в стационар 13 (30,2%) впервые выявленных пациентов с ТБ/ВИЧ («case») предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]), который проявлялся у 8 человек (61,5%) тошнотой, у 2 человек (15,4%) метеоризмом, у 2 (15,4%) запорами, один пациент (7,7%) предъявлял жалобы на болевой абдоминальный синдром. В группе пациентов с моноинфекцией ТБ («control») только 2 (4,4%) пациента отмечали метеоризм. Установлено, что нарушения кишечной микробиоты, которые регистрировали независимо от ВИЧ-статуса пациен-

тов, соответствуют II и III степени. В группе с ТБ/ВИЧ («case») у 24 пациентов (55,81%), в группе с ТБ («control») у 23 больных (51,1%) установлено наличие III степени микробиологических нарушений (ОШ=1,208; 95% ДИ [0,522-2,796]). Не отмечено различий в частоте регистрации II степени нарушений кишечной микробиоты: 19 (44,19%) у коморбидных больных («case»), 22 (48,9%) у пациентов с моноинфекцией («control») (ОШ=0,828, 95% ДИ [0,358-1,915]).

Установлено отсутствие различий в частоте обнаружения у пациентов сравниваемых групп как резидентных, так и некоторых факультативных микросимбионтов, в частности *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli lac⁺*, *Enterococcus* spp. условно-патогенных и патогенных энтеробактерий – *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. В составе кишечной микробиоты у пациентов с одинаковой частотой регистрировали микроорганизмы-сапрофиты окружающей среды – *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2).

У пациентов с ТБ/ВИЧ («case») в составе кишечной микробиоты достоверно чаще регистрировали представителей рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99], $p=0,03$) и грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66], $p=0,005$). Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением в кишечной микробиоте *Clostridium* spp. (С=0,227) и *Candida* spp. (С=0,292).

У впервые выявленных пациентов, как в группе «случай» (case), так и в группе «контроль» (control), обнаружено сходное снижение количественного уровня таких резидентных, как *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp., *E.coli lac⁺*. Различия зарегистрированы в отношении лактобацилл, их дефицит был значимо выражен у ТБ/ВИЧ («case») пациентов ($p=0,05$) (табл. 3).

Для представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) характерны высокие количественные уровни независимо от ВИЧ-статуса пациентов. С одинаковыми титрами выделяли из кишечника пациентов обеих групп представителей рода *Salmonella*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (см. табл. 3). В группе коморбидных пациентов («case») по сравнению с пациентами с моноинфекцией («control») регистрировали достоверно высокие титры бактерий рода *Clostridium* ($p=0,005$) и грибов рода *Candida* ($p=0,007$).

Обсуждение. Широкая распространённость туберкулёза и ВИЧ-инфекции обуславливает поиск персонализированных подходов не только в противотуберкулёзной терапии, но и в предотвращении побочных реакций при приёме АМП. Основной проблемой при

МЛУ туберкулёзе являются гастроинтестинальный синдром, занимающий доминирующее положение сре-

ди всех побочных реакций этиотропной терапии туберкулёза [28].

Таблица 2

Частота обнаружения кишечных микросимбионтов у пациентов с туберкулёзом лёгких в зависимости от ВИЧ-статуса

Микроорганизмы	ТБ/ВИЧ абс/отн, % n=43	ТБ абс/отн, % n=45	ОШ	95% ДИ (95% CI)	$\chi^2_{(1)}$	p
<i>Bifidobacterium</i> spp.	35/81,4	40/88,9	0,547	0,164-1,83	0,981	0,32
<i>Lactobacillus</i> spp.	30/69,8	37/82,2	0,499	0,183-1,36	1,877	0,17
<i>Escherichia coli lac⁺</i>	34/79,1	36/80	0,944	0,335-2,66	0,012	0,91
<i>Enterococcus</i> spp.	37/86	40/88,8	0,771	0,217-2,74	0,162	0,69
<i>Clostridium</i> spp.	19/44,2	10/22,2	2,771	1,098-6,99	4,801	0,03
<i>Klebsiella</i> spp.	9/20,9	3/6,6	3,706	0,93-14,77	2,684	0,10
<i>Citrobacter</i> spp.	5/11,6	6/13,3	0,855	0,241-3,04	0,058	0,81
<i>Enterobacter</i> spp.	5/11,6	6/13,3	0,855	0,241-3,04	0,058	0,81
<i>Salmonella</i> spp.	4/9,3	5/11,1	0,821	0,205-3,28	0,078	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/9,3	5/11,1	0,821	0,205-3,28	0,078	0,78
<i>Staphylococcus</i> spp.	31/72,1	34/75,6	0,836	0,323-2,16	0,137	0,71
<i>Candida</i> spp.	40/93	31/68,9	5,417	1,42-20,66	8,217	0,005

Таблица 3

Количественный уровень кишечной микрофлоры у пациентов с туберкулёзом лёгких в зависимости от ВИЧ-статуса

Микроорганизмы	ТБ/ВИЧ	ТБ	Значимость различий p
	Me (Q ₁ ; Q ₃), КОЕ/г	Me (Q ₁ ; Q ₃), КОЕ/г	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 ⁷ (10 ⁴ ; 10 ⁹)	10 ⁸ (10 ⁶ ; 10 ⁹)	0,31
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁵ (10 ⁴ ; 10 ⁷)	10 ⁶ (10 ⁴ ; 10 ⁷)	0,05
<i>Escherichia coli lac⁺</i>	10 ⁵ (10 ⁴ ; 10 ⁸)	10 ⁵ (10 ⁴ ; 10 ⁷)	0,48
<i>Enterococcus</i> spp.	10 ⁶ (10 ⁵ ; 10 ⁸)	10 ⁶ (10 ⁵ ; 10 ⁷)	0,52
<i>Clostridium</i> spp.	10 ⁴ (10 ³ ; 10 ⁵)	10 ³ (10 ² ; 10 ⁴)	0,005
<i>Klebsiella</i> spp.	10 ⁵ (10 ⁴ ; 10 ⁸)	10 ⁵ (10 ⁵ ; 10 ⁸)	0,123
<i>Citrobacter</i> spp.	10 ⁶ (10 ⁴ ; 10 ⁶)	10 ⁶ (10 ³ ; 10 ⁶)	0,72
<i>Enterobacter</i> spp.	10 ⁵ (10 ⁵ ; 10 ⁷)	10 ⁵ (10 ⁴ ; 10 ⁶)	0,08
<i>Salmonella</i> spp.	10 ⁶ (10 ⁵ ; 10 ⁶)	10 ⁶ (10 ⁴ ; 10 ⁶)	0,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ² (10 ¹ ; 10 ³)	10 ² (10 ² ; 10 ⁴)	0,27
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 ⁴ (10 ² ; 10 ⁶)	10 ⁴ (10 ² ; 10 ⁵)	0,21
<i>Candida</i> spp.	10 ⁶ (10 ² ; 10 ⁶)	10 ⁵ (10 ² ; 10 ⁵)	0,007

ВИЧ-инфицированные пациенты являются особой когортой пациентов, поскольку имеют больше факторов риска, нарушающих кишечную микрофлору, чем пациенты с туберкулёзной моноинфекцией. У пациентов с ВИЧ-инфекцией регистрируют нарушения микроэкологии уже на 28 сутки от момента инфицирования [29]. Кишечник при ВИЧ-инфекции является одним из локусов репродукции вируса, на кишечный микробиом влияет АРВТ, прогрессирующий иммунодефицит [30]. При верификации туберкулёза у пациентов с ВИЧ-статусом назначение противотуберкулёзных АМП может привести к глубоким нарушениям микроэкологии и высоким рискам инфекционных осложнений, вследствие транслокации через слизистый барьер кишечника условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) [31, 32]. В исследовании приведены результаты по особенностям кишечной микрофлоры у впервые выявленных пациентов с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции ещё до старта противотуберкулёзной терапии, что направлено на разработку превентивной коррекции ки-

шечной микрофлоры у данной когорты пациентов.

У всех пациентов до начала этиотропной терапии отмечены микробиологические нарушения II и III степени, характеризующиеся снижением титров и частоты колонизации резидентными бактериями – бифидобактериями, энтерококками, типичными кишечными палочками, высокими колонизационными уровнями патогенных энтеробактерий (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*) и УПМ, стафилококков. Если в группе ТБ пациентов («control») микробиологические нарушения компенсированные, то у пациентов с ВИЧ-инфекцией («case») 30,2% предъявляли жалобы на гастроинтестинальный синдром, т. е. нарушения декомпенсированные. Наличие нарушений микрофлоры у пациентов с моноинфекцией туберкулёза, вероятнее всего, связаны с токсическими эффектами клеточной стенки возбудителя и с тканевыми реакциями на микобактерии. У коморбидных пациентов они обусловлены дополнительным воздействием процессов репродукции ВИЧ в эпителии кишечника и АРВТ. В группе ТБ/ВИЧ

(«case») отмечены достоверно высокие титры и частота встречаемости грибов рода *Candida* и бактерий рода *Clostridium*, что согласуется с данными литературы о высокой распространённости кандидозов и клостридиозов у ВИЧ-инфицированных. Установлена средняя сила связи между наличием ВИЧ-инфекции и обнаружением у пациентов грибов и клостридий. Это свидетельствует о наличии специфических особенностей кишечной микробиоты и необходимости проведения у ТБ/ВИЧ пациентов ещё до начала противотуберкулёзной терапии её коррекции, что значительно улучшит качество жизни пациентов и, возможно, эффективность основного лечения.

Заключение. При сочетании МЛУ туберкулёза и ВИЧ-инфекции до старта противотуберкулёзной терапии у 30,2% пациентов имеются клинически выраженные нарушения кишечной микробиоты III степени (ОШ=9,32; 95% ДИ [1,958-44,338]), обуславливающие необходимость ранней коррекции микробиоты при ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-инфекция является фактором, с которым ассоциированы высокие титры и частота обнаружения в кишечном микробиоме ТБ/ВИЧ пациентов микроорганизмов рода *Clostridium* (ОШ=2,771; 95% ДИ [1,098-6,99]), грибов рода *Candida* (ОШ=5,417; 95% ДИ [1,42-20,66]), низкие количественные уровни *Lactobacillus* ($p=0,05$). Полученные данные представляют ценность для определения схемы коррекции кишечной микробиоты коморбидных пациентов (ТБ/ВИЧ) перед противотуберкулёзной терапией.

ЛИТЕРАТУРА (1, 2, 5, 6, 8, 11 – 15, 19, 23, 27, 29 СМ. REFERENCES)

3. Онопричук А.Р., Капустин Р.В., Аржанова О.Н. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология*. 2020; 3: 18-24. DOI: 10.18565/aig.2020.3.18-24.
4. Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Влияние пищевых волокон на метаболизм кишечной микробиоты и углеводный обмен. *Терапия*. 2022; 8 (60): 107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.107-113.
5. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020; 10: 92-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
6. Бухарин О.В. Адаптивные стратегии взаимодействия возбудителя и хозяина при инфекции. *Вестник Российской академии наук*. 2018; 88(7): 637-43. DOI: 10.31857/S086958730000087-3.
7. Усс М.А., Стома И.О., Миланович Н.Ф., Губанова Т.Н., Усс А.Л., Ковалев А.А. Состав микробиома кишечника и риск бактериальных инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2024; 10(1): 17-27. DOI 10.34883/PI.2024.10.1.005.
8. Загдын З. М., Чжао И., Соколович Е. Г., Яблонский П. К. МЛУ-туберкулез и ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021; 99 (1): 27-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32.
9. Дегтярева С.Ю., Зимина В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2022; 100 (1): 33-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40.
10. Вайленко Д.С., Тананакина Т.П., Пустовой Ю.Г., Баранова В.В., Шматкова В.И., Занин А.Р. Изучение взаимодействия антибактериальных препаратов широкого спектра при их комбинированном использовании в практике фтизиатра. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024; 9 (1): 8-16. DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16.
11. Вязова А.А., Соловьева Н.С., Герасимова А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика фторхинолон-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* от впервые выявленных больных туберкулёзом на Северо-Западе России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(3): 342-50. DOI: 10.36233/0372-9311-510.
12. Лебедева И.Б., Жданова С.Н., Кондратов И.Г., Сибиль К.В., Огарков О.Б., Брусина Е.Б. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области - Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100(6): 428-41. DOI: 10.36233/0372-9311-449.
13. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яблонский П. К., Михайлов А. Ю. Экономические аспекты бремени туберкулёза в регионах Российской Федерации. *Медицинский альянс*. 2024; 12 (2): 6-13. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-6-13.
14. Холодов А. А., Захарова Ю. В., Отдушкина Л.Ю., Пьянзова Т.В. Факторы риска развития диспептического синдрома у пациентов фтизиатрического стационара и состояние микрофлоры кишечника больных до начала противотуберкулёзной терапии. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2022; 100 (4): 46-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51.
15. Сеницын М.В., Калинина М.В., Белиловский Е.М., Галстян А.С., Решетников М. Н., Плоткин Д.В. Лечение туберкулёза в современных условиях. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 86-94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762.
16. Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Холодов А.А., Пьянзова Т.В. Микробиологическая оценка результатов пробиотикотерапии у пациентов с туберкулёзом лёгких. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13 (3): 517-25. DOI: 10.15789/2220-7619-МЕО-7223.
17. Даулетбакова У.С., Бижанов К.Б., Малков О.А., Жумагулов С.А. Регистрация нежелательных явлений на фоне лечения противотуберкулёзными препаратами в стандартном режиме лечения МЛУ ТБ. *Фтизиопульмонология*. 2018; 1: 68-70.
18. Захарова Ю.В., Быков А.С., Нуртазина А.Ю., Марковская А.А., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В. и др. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2020; 2: 90-5. DOI: 10.14427/jipai.2020.2.90.
19. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулёзом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
20. Миронов А.Ю., Ивушкина Л.В., Митрохин С.Д. Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулёзом лёгких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 9: 51-2.

REFERENCES

1. Campana A.M., Laue H. E., Shen Y, Shrubsole M. J., Vaccarelli A.A. Assessing the role of the gut microbiome at the interface between environmental chemical exposures and human health: Current knowledge and challenges. *Environmental Pollution*. 2022; 15 (315): 12080-8. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.120380.
2. Zhang F., Aschenbrenner D., Youn Y.J., Tao Zuo T. The gut mycobioime in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *The Lancet Microbe*. 2022; 3: 969-83. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00203-8.
3. Onopriychuk A.R., Kapustin R.V., Arzhanova O.N. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; 3: 18-24. DOI: 10.18565/aig.2020.3.18-24. (in Russian)
4. Demidova T.Yu., Korotkova T.N., Kochina A.S. The effect of dietary fiber on the metabolism of the intestinal microbiota and carbohydrate metabolism. *Terapiya*. 2022; 8 (60): 107-13. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.107-113. (in Russian)
5. Peng J., Yu X-J, Yu L-L., Tian F-W., Zhao J-X., Zhang H. et al. The influence of gut microbiome on bone health and related dietary strategies against bone dysfunctions. *Food Research International*. 2021: 144; 110331-11. DOI: 10.1016/j.foodres.2021.110331.

6. Harding Sh. L., Bishop J. The Gut microbiome, mental health, and cognitive and neurodevelopmental disorders: a Scoping Review. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2022; 18 (7): 719-25. DOI: 10.1016/j.nurpra.2022.04.019.
7. Kornienko E.A. The gut microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. Probiotic possibilities. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 10: 92-100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100. (in Russian)
8. Chen C., Zhang D., Wu D., Chen F., Li Z., Hu Y. Gut microbiome, and immune cells mediated effect on depression: A two-step, two-sample Mendelian randomization analysis. *Experimental Gerontology*. 2024; 195: 112530-8. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112530.
9. Bukharin O.V. Adaptive strategies of pathogen-host interaction in infection. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2018; 88(7): 637-43. DOI: 10.31857/S086958730000087-3. (in Russian)
10. Uss M.A., Stoma I.O., Milanovich N.F., Gubanova T.N., Uss A.L., Kovalev A. A. The composition of the intestinal microbiome and the risk of bacterial infections in patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2024; 10(1): 17-27. DOI: 10.34883/PI.2024.10.1.005. (in Russian)
11. Liu B., Yang H., Liao Q., Wang M., Huang J., Xu R. et al. Altered gut microbiota is associated with the formation of occult hepatitis B virus infection. *Microbiology Spectrum*. 2024; 12 (7): 00239-24. DOI: 10.1128/spectrum.00239-24.
12. Angelini G., Russo S., Mingrone G. Incretin hormones, obesity and gut microbiota. *Peptides*. 2024; 178: 171216-9. DOI: 10.1016/j.peptides.2024.171216.
13. Chen J., Gao X., Liang J., Wu Q., Shen L., Zheng Y. et al. Association between gut microbiota dysbiosis and poor functional outcomes in acute ischemic stroke patients with COVID-19 infection. *mSystems*. 2024; 9 (6): 1-15. DOI: 10.1128/mSystems.00185-24.
14. Yu T., Luo L., Xue J., Tang W., Wu X., Yang F. Gut microbiota–NLRP3 inflammasome crosstalk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2024; 48 (8): 102458-11. DOI: 10.1016/j.clinre.2024.102458.
15. Gao W., Liu X., Zhang Sh., Wang J., Qiu B., Shao J. et al. Alterations in gut microbiota and inflammatory cytokines after administration of antibiotics in mice. *Microbiology Spectrum*. 2024; 12 (8): 1-17. DOI: 10.1128/spectrum.03095-23.
16. Zagdyn Z. M., Chzhao I., Sokolovich E. G., Yablonskiy P.K. MDR-tuberculosis and HIV infection in the Northwestern Federal District. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2021; 99 (1): 27-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-27-32. (in Russian)
17. Degtyareva S. Yu., Zimina V. N., Pokrovskaya A. V., Volchenkov G. V. Safety and effectiveness of therapy of multidrug-resistant tuberculosis in patients with different HIV status. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022; 100 (1): 33-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40. (in Russian)
18. Vaylenko D.S., Tananakina T.P., Pustovoy Yu.G., Baranova V.V., Shmatkova V.I., Zanin A.R. The study of the interaction of broad-spectrum antibacterial drugs in their combined use in the practice of a phthisiologist. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2024; 9 (1): 8-16. DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-1-8-16. (in Russian)
19. Zürcher K., Reichmuth M. L., Ballif M., Loiseau Ch., Borrell S., Reinhard M. et al. Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study. *The Lancet Microbe*. 2021; 2 (7): 320-30. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00044-6.
20. Vyazovaya A. A., Solov'eva N. S., Gerasimova A. A., Zhuravlev V. Yu., Mokrousov I. V. Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwestern Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2024; 101(3): 342-50. DOI: 10.36233/0372-9311-510. (in Russian)
21. Lebedeva I. B., Zhdanova S. N., Kondratov I. G., Sibil' K. V., Ogarkov O. B., Brusina E. B. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Kemerovo region - Kuzbass. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2023; 100(6): 428-41. DOI: 10.36233/0372-9311-449. (in Russian)
22. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Yablonskiy P.K., Mikhaylov A.Yu. Economic aspects of the burden of tuberculosis in the regions of the Russian Federation. *Meditsinskiy al'yans*. 2024; 12 (2): 6-13. DOI: 10.36422/23076348-2024-12-2-6-13. (in Russian)
23. Huang Y., Tang J, Cai Zh., Qi Y., Jiang Sh., Ma T. et al. Alterations in the intestinal microbiota associated with active tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Heliyon*. 2023; 9 (11): 22124-12. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22124.
24. Kholodov A. A., Zakharova Yu. V., Otdushkina L.Yu., P'yanzova T.V. Risk factors for the development of dyspeptic syndrome in patients of a phthisiological hospital and the state of the intestinal microflora of patients before the start of anti-tuberculosis therapy. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022; 100 (4): 46-51. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-46-51. (in Russian)
25. Sinityn M.V., Kalinina M.V., Belilovskiy E.M., Galstyan A.S., Reshetnikov M.N., Plotkin D.V. Treatment of tuberculosis in modern conditions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (8): 86-94. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000762. (in Russian)
26. Otdushkina L.Yu., Zakharova Yu.V., Kholodov A.A., P'yanzova T.V. Microbiological evaluation of the results of probiotic therapy in patients with pulmonary tuberculosis. *Infektsiya i immunitet*. 2023; 13 (3): 517-25. DOI: 10.15789/2220-7619-MEO-7223. (in Russian)
27. Fabusoro O.K., Mejia L.A. Nutrition in HIV-Infected infants and children: current knowledge, existing challenges, and new dietary management opportunities. *Advances in Nutrition*. 2021; 12 (4): 1424-37. DOI: 10.1093/advances/nmaa163.
28. Dauletbakova U.S., Bizhanov K.B., Malkov O.A., Zhumagulov S.A. Registration of adverse events against the background of treatment with anti-tuberculosis drugs in the standard MDR-TB treatment regimen. *Ftiziopul'monologiya*. 2018; 1: 68-70. (in Russian)
29. Lozupone C. A., Rhodes M., Neff C., Fontenot A. P., Campbell T. B., Palmer B.E. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014; 4 (5): 562-70.
30. Zakharova Yu.V., Bykov A.S., Nurtazina A.Yu., Markovskaya A.A., Afanas'ev S.S., Nesvizhskiy Yu.V. et al. Microbiocenosis of the intestines of children at different stages of HIV infection. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2020; 2: 90-5. DOI: 10.14427/jipai.2020.2.90. (in Russian)
31. Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their resistance to antimicrobial drugs in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
32. Mironov A.Yu., Ivushkina L.V., Mitrokhin S.D. Pathogens of the lower respiratory tract in patients with pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 9: 51-2. (in Russian)

ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



EDN: KHJIDW

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Харсеева Г. Г.¹, Мангутов Э.О.¹, Миронов А.Ю.^{2,3}

КОРИНЕБАКТЕРИОЗЫ: ЭТИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА (ЛЕКЦИЯ)

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Недифтерийные коринебактерии (Corynebacterium spp.) - представители микробиоты организма человека - могут являться причиной развития коринебактериозов - воспалительных заболеваний различной локализации, вызываемых недифтерийными коринебактериями, не имеющими генетических детерминант токсинопродукции и не продуцирующими токсин, поражающими людей. Лабораторная диагностика инфекций, связанных с недифтерийными коринебактериями, в настоящее время не регламентирована существующими нормативными документами. В лекции изложены современные представления о классификации и таксономии коринебактерий, новых видах недавно идентифицированных микроорганизмов, относящихся к роду Corynebacterium. Описаны основные биологические свойства Corynebacterium spp., их значение для организма человека. Рассмотрены сведения о факторах патогенности коринебактерий (пили, поверхностные белки (DIP0733 (67-72p), DIP1281, способность к биоплёнокообразованию и др.) и их роли в патогенезе коринебактериозов. В рамках предлагаемой лекции представлена информация о современных методах микробиологической диагностики инфекций, вызываемых Corynebacterium spp., дан сравнительный анализ информативности различных методов идентификации коринебактерий. Приведены данные о чувствительности и резистентности недифтерийных коринебактерий к антимикробным препаратам. При написании лекции использованы базы данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library.

Ключевые слова: недифтерийные коринебактерии; коринебактериозы; факторы патогенности; микробиологическая диагностика; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Харсеева Г.Г., Мангутов Э.О., Миронов А.Ю. Коринебактериозы: этиология, микробиологическая диагностика (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (1): 59-67.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-59-67>

EDN: KHJIDW

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии и вирусологии № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.11.2024

Принята к печати 06.12.2024

Опубликовано 00.01.2025

Kharseeva G.G.¹, Mangutov E.O.¹, Mironov A.Yu.^{2,3}

CORYNEBACTERIOSIS: ETIOLOGY, MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS (LECTURE)

¹SBEI HPE «Rostov state medical university» Ministry of Health Protection of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia;

²G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 125212, Moscow, Russia;

³State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center FMBA, 115682, Moscow, Russia

Non-diphtheria corynebacteria (Corynebacterium spp.) - representatives of the microbiota of the human body - can cause the development of corynebacteriosis - inflammatory diseases of various localizations caused by non-diphtheria corynebacteria, which do not have genetic determinants of toxin production and do not produce toxin, affecting people. However, laboratory diagnostics of infections associated with non-diphtheria corynebacteria is currently not regulated by existing instructional documents. The lecture presents modern concepts of the classification and taxonomy of corynebacteria, new species of recently identified microorganisms belonging to the genus Corynebacterium. The main biological properties of Corynebacterium spp., their significance for the human body are described. The article reviews information on the pathogenicity factors of corynebacteria (pili, surface proteins (DIP0733 (67-72p), DIP1281, biofilm-forming ability, etc.) and their role in the pathogenesis of corynebacteriosis. The proposed lecture provides information on modern methods of microbiological diagnostics of infections associated with Corynebacterium spp., and provides a comparative analysis of the information content of various methods for identifying corynebacteria. Data on the sensitivity and resistance of non-diphtheria corynebacteria to antimicrobial drugs are provided. The lecture uses the following databases: RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library.

природного резервуара возбудителя этой инфекции. Случаи дифтерии, вызванные *C. ulcerans*, регистрируют у людей, в том числе лиц, привитых противодифтерийными препаратами. Основным источником *C. pseudotuberculosis* также являются животные (крупный и, в основном, мелкий рогатый скот). *C. pseudotuberculosis* может вызвать у человека лимфаденит и дифтериеподобную инфекцию при лизогенизации бактериофагом, несущим *tox*⁺-ген *C. diphtheriae*. В 2020 году в Германии выделен от дикого кабана и кошули и идентифицирован с помощью полногеномного секвенирования новый вид *C. silvaticum*, вызывающий заболевание, сходное с казеозным лимфаденитом, вызываемым *C. pseudotuberculosis* у коз и овец. Особенность *C. silvaticum* заключается в том, что у этого вида до сих пор не зарегистрирована способность к токсинопродукции, но он содержит ген токсина (*NTTB*), что связано со сдвигом рамки считывания в последовательности *tox*-гена. Выделение *C. silvaticum* от домашних свиней позволяет расценивать его как возбудитель зоонозной инфекции, потенциально опасный для человека. Ранее штаммы этого вида идентифицировали как *C. pseudotuberculosis* или *C. ulcerans*. В 2023 году по результатам филогенетического анализа, гибридизации ДНК-ДНК *in silico* и спектров MALDI-ToF у вида *C. ulcerans* обнаружена вторая линия, которую выделили в отдельный вид и назвали *C. ramonii*. Этот вид имеет медицинское значение, поскольку некоторые изоляты *C. ramonii* несут ген дифтерийного токсина. Особенностью *C. ramonii* является вероятность его передачи не только от животных к человеку, но и от человека к человеку.

Группа коринебактерий, состоящая из семи филогенетически родственных патогенных видов (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *C. belfantii*, *C. rouxii*, *C. silvaticum*, *C. ramonii*), являющихся токсигенными и оказывающих цитотоксический эффект на эпителиальные клетки человека, составляет единую филогенетическую кладу, относящуюся к роду *Corynebacterium*, называемую комплексом *C. diphtheriae*.

Другие виды коринебактерий, не относящиеся к комплексу *C. diphtheriae* и составляющие подавляющее большинство представителей рода *Corynebacterium* (недифтерийные коринебактерии или *Corynebacterium* spp.), не имеют генетических детерминант токсинопродукции. Они являются условно-патогенными микроорганизмами, за исключением *C. striatum*, которая признана патогеном в 2023 году. При определённых условиях недифтерийные коринебактерии могут вызывать у человека заболевания – коринебактериозы. Коринебактериозы – воспалительные заболевания различной локализации, вызываемые недифтерийными коринебактериями, не имеющими генетических детерминант токсинопродукции и не продуцирующими токсин, поражающие людей. К возбудителям коринебактериозов относят близкородственные виды *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*; *C. striatum* и *C. amycolatum*; *C. aurimucosum* и *C. minutissimum*; *C. xerosis*, *C. freneyi* и *C. hansenii*; *C. macginleyi* и *C. accolens*; а также *C. rieggelii*, *C. jeikeium*, *C. tuberculostearicum* и многие другие.

Коринебактериозы могут развиваться как эндогенная

инфекция у иммунокомпрометированных лиц или как экзогенная инфекция (в основном, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП)), наиболее значимым возбудителем которой является *C. striatum*.

В последнее время в связи с использованием молекулярно-генетических методов исследования среди *Corynebacterium* spp., как и коринебактерий комплекса *C. diphtheriae*, идентифицируют новые виды. В 2023 году из образца кисты сальной железы выделен и идентифицирован с помощью секвенирования генов *16S pPHK* и *rpoB* новый вид *C. guaraldiae* sp. nov. В 2023 году выделены из мочи здоровых женщин и пациентов с диагнозом гиперактивный мочевой пузырь восемь новых видов недифтерийных коринебактерий (*C. evansiae*, *C. curieae*, *C. lehmanniae*, *C. meitnerae*, *C. macclintockiae*, *C. marquesiae*, *C. yonathiae*, *C. hessae*). Идентифицированы и другие новые виды: *C. hindlerae* sp. nov., выделенный из гранулёмы запястья и *C. urinipleomorphum* sp. nov., изолированный от больного с острым холециститом. Идентифицировать новые виды коринебактерий удалось только с помощью секвенирования гена *rpoB*, но не MALDI-ToF масс-спектрометрии и секвенирования гена *16S pPHK*, что подтверждает преимущества использования этого метода исследования.

В дальнейшем, учитывая возможности молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих наиболее полно характеризовать геномы микроорганизмов и проводить точную идентификацию, представления о недифтерийных коринебактериях будут расширяться.

Значение недифтерийных коринебактерий для организма человека. Популяция *Corynebacterium* spp., входящих в состав микробиоты организма человека, многочисленна и разнообразна. Некоторые представители рода *Corynebacterium* проявляют полезные свойства, связанные с их пробиотической, антимикробной и антиоксидантной активностью. В процессе своей жизнедеятельности они вырабатывают множество биологически активных метаболитов, в том числе, и с антимикробной активностью, эффективной в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что делает их перспективными для создания новых пробиотических препаратов. Так, некоторые штаммы *C. accolens* имеют выраженную антимикробную активность по отношению к *Streptococcus pneumoniae*, *C. pseudodiphtheriticum* – против *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*, *C. propinquum* – коагулазонегативных стафилококков. *C. glutamicum* синтезирует антимикробные пептиды, снижающие уровень холестерина и ингибирующие патогенные бактерии в организме человека. Некоторые штаммы различных видов рода *Corynebacterium* могут быть эффективны против многих патогенов, воздействуя на них посредством различных механизмов. Полагают, что недавно идентифицированные новые виды недифтерийных коринебактерий (*C. evansiae*, *C. curieae*, *C. lehmanniae*, *C. meitnerae*, *C. macclintockiae*, *C. marquesiae*, *C. yonathiae*, *C. hessae*) могут играть положительную роль для здоровья человека.

Значение недифтерийных коринебактерий не исчерпывается их полезными свойствами. Имеются многочисленные указания на связь этих микроорганизмов с развитием воспалительных заболеваний различной ло-

кализации (эндокардит, сепсис, инфекции глаз, ушей, кожи, дыхательного и урогенитального тракта, мастит, муковисцидоз и др.). Важное значение для развития коринебактериозов имеет состояние здоровья (наличие иммунодефицитных состояний, хронической соматической и/или инфекционной патологии) и возраст заболевшего (чаще болеют дети и пожилые люди). Случаи заболеваний, связанных с *Corynebacterium* spp., регистрируют и у лиц без нарушений иммунного статуса. Среди иммунокомпетентных пациентов с заболеваниями дыхательных путей (бронхит, пневмония), инфицированных *C. pseudodiphtheriticum*, зарегистрировано 14% летальных исходов. *C. pseudodiphtheriticum* считают причиной развития дифтериеподобного заболевания у полностью привитых дифтерийным анатоксином детей. Особое внимание в последние годы уделяется роли недифтерийных коринебактерий (*C. striatum* и др.) в развитии ИСМП. *C. striatum* отличается склонностью к биоплёнокообразованию на абиотических поверхностях, что усиливает патогенность этих микроорганизмов, их устойчивость к дезинфектантам и антимикробным препаратам (АМП) и, как следствие, распространение в медицинских организациях. Усугубляет роль этих микроорганизмов в развитии ИСМП часто выявляемая у них лекарственная устойчивость ко многим АМП, кодируемая соответствующими генами резистентности и имеющая, как правило, горизонтальный путь распространения. В годы пандемии новой коронавирусной инфекции появились данные о роли *Corynebacterium* spp. в развитии бактериальной коинфекции, сопутствующей SARS-CoV-2. Плановая вакцинопрофилактика препаратами дифтерийного анатоксина детей и взрослых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок не защищает от коринебактериозов - инфекций, связанных с не продуцирующими дифтерийный токсин *Corynebacterium* spp.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости пристального внимания медицинских работников к этим микроорганизмам, их роли в патологии человека, микробиологической диагностике, направленной на точную идентификацию видов *Corynebacterium* spp. и определение их чувствительности и резистентности к АМП.

Эпидемиология. Эпидемиология коринебактериозов изучена недостаточно. Коринебактериозы - антропонозы, источником возбудителя инфекции может служить человек (больной, здоровые лица).

Как все оппортунистические инфекции, коринебактериозы характеризуются множественностью механизмов, путей и факторов передачи. Как возбудители ИСМП, недифтерийные коринебактерии, в частности, *C. striatum*, могут передаваться контактно-бытовым, воздушно-капельным путём, предполагается возможность их гематогенного распространения в организме. В медицинских организациях *C. striatum* изолируют из больничной среды: воздух, абиотические поверхности в непосредственной близости от пациента, медицинские приборы и инструментарий, руки медицинского персонала. *C. striatum* выделяют с поверхности металлического и пластикового инструментария, используемого при эндоскопических процедурах, часто в составе биоплёнки. У пациентов после проведения эндоскопических процедур *C. striatum* изолируют из

отделяемого ротоглотки, трахеи и бронхов, и других биотопов организма.

Восприимчивый коллектив – иммунокопрометированные лица.

Морфология. Недифтерийные коринебактерии – мелкие короткие прямые палочки, могут иметь овоидную или коккоподобную форму, грамположительные, содержат зёрна волютина, способны образовывать рудиментарные «ветви», но не мицелий (рис. 2). Располагаются в микропрепаратах хаотично, реже – в виде «чашеколы» из нескольких, параллельно лежащих клеток. Коринебактерии кислотоустойчивы, спор и капсул не образуют, обычно неподвижны.

В структуре бактериальной клетки выделяют верхний слой, сложноорганизованную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму, ядерную субстанцию – нуклеоид. Верхний слой содержит пилы (фимбрии), микрокапсулу, поверхностные белки (PS-2, DIP1281, DIP0733(67-72p) (гемагглютинин), порины). Клеточная стенка почти всех видов коринебактерий имеет сложное строение и включает корд-фактор, арабиногалактан, пептидогликан, липоманнан, липоарабиноманнан. Цитоплазматическая мембрана коринебактерий состоит, в основном, из фосфолипидов (фосфатидилглицерол, дифосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол), собранных в липидный бислой, обеспечивает реализацию процессов транспорта и биоэнергетики клетки. Цитоплазма клеток коринебактерий представлена мелко-гранулярным компонентом с зонами повышенной плотности, размером 20–40 нм (рибосомы, полисомы), содержит липиды, крахмал, вблизи нуклеоида или на полюсах клеток достаточно крупные и многочисленные включения – полиметафосфаты (гранулы волютина или Бабеша-Эрнста диаметром 0,18–0,20 мкм), имеющие разрыхлённую центральную часть и плотную осмиофильную периферию.

Геном недифтерийных коринебактерий представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК, содержит более 2300 генов, из которых более 2200 генов кодируют белки. Помимо ДНК, в клетке коринебактерий имеется одноцепочечная рибосомальная РНК (рРНК) и информационная РНК (иРНК, или мРНК), осуществляющая функцию переноса генетической информации от ДНК к полисомам. Рибосомальные РНК (рРНК) – консервативные элементы коринебактерий: 16S рРНК входит в состав малой, а 23S рРНК – в состав большой субъединицы рибосом. Определение последовательности генов 16S рРНК служит основой геносистематики, используемой в качестве эталона для идентификации и установления степени родства коринебактерий. Ген *rpoB* – универсальный ген для филогенетического анализа и отличия близкородственных видов, идентификации неизвестных штаммов и семейств микроорганизмов в случаях, когда выявление последовательности генов 16S рРНК даёт неоднозначные ответы. Частичное или полное определение последовательности генов *rpoB* используется для видовой идентификации коринебактерий. Определение полной последовательности *rpoB*-гена и области гена с высокой степенью полиморфизма (гиперварибельная область) позволяет более точно идентифицировать большинство видов коринебактерий.

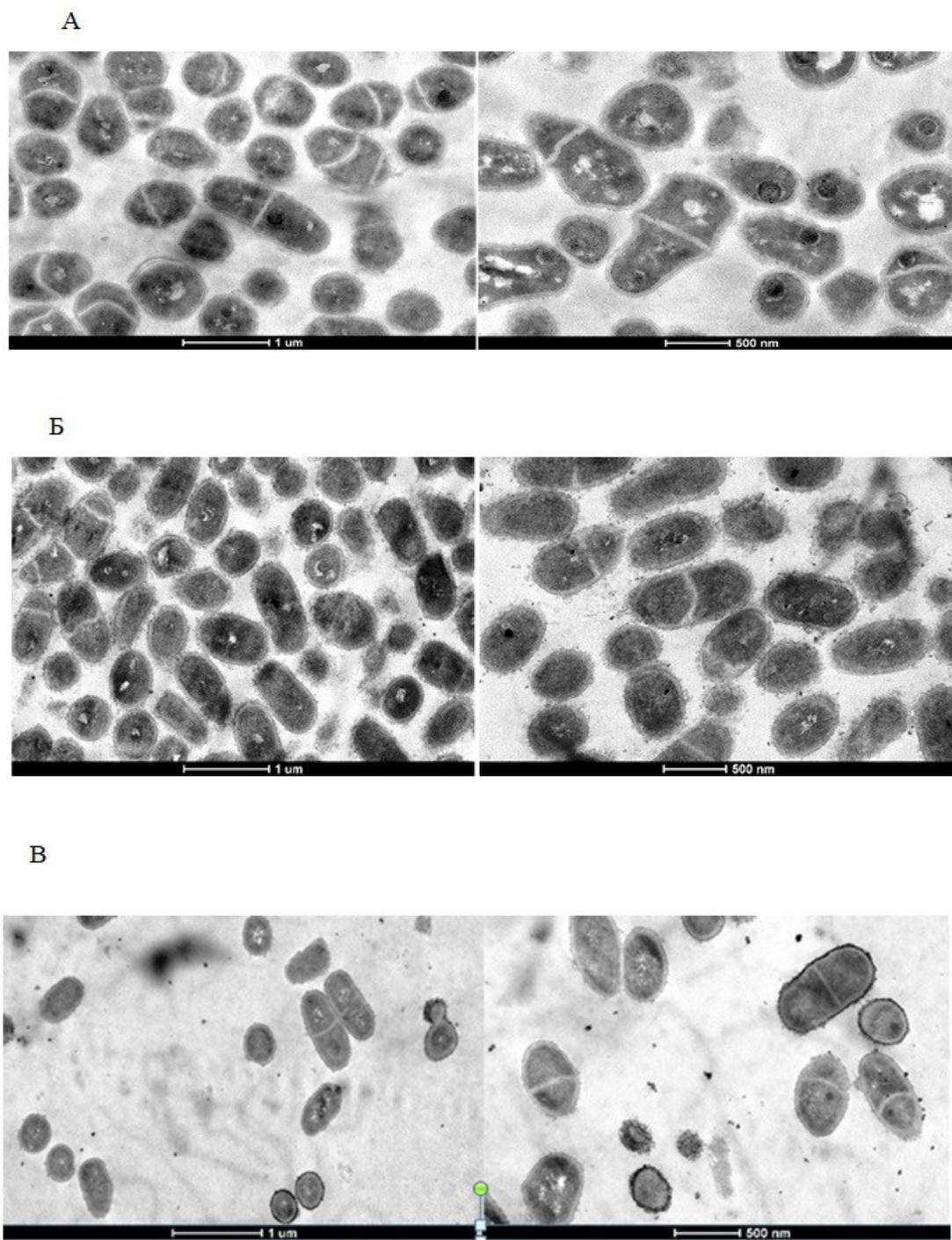


Рис. 2. Электронно-микроскопическое изображение в трансмиссионном электронном микроскопе Теснаі G2 Spirit BioTWIN (FEI, Чехия) при ускоряющемся напряжении 120кВ.
А – *C. pseudodiphtheriticum*, Б – *C. argentoratense*, В – *C. striatum* (ультратонкие срезы).

Культуральные свойства. Различные виды недифтерийных коринебактерий по типу дыхания относятся к облигатным аэробам, факультативным анаэробам либо строгим анаэробам; хемогетеротрофам. Углеводный метаболизм смешанный – дыхательного и бродильного типа.

Большинство видов *Corynebacterium* spp. культивируют при стандартных условиях роста (+35-37 °С, рН 7,4-8,0). Некоторые виды *Corynebacterium* spp. – псих-

рофилы, температурный оптимум роста +20-22 °С (*C. xerosis*, *C. freneyi*); некоторые виды (*C. jeikeium*) являются термофилами, температурный оптимум роста +42 °С.

Для культивирования используют простые питательные среды (мясо-пептонный агар), кровяной агар с добавлением гемолизированной крови (5-10%), кровяную среду на основе питательного агара Колумбия (5-10%), сывороточный агар с добавлением лошадиной или бычьей сыворотки (10-20%), среды с добавлени-

ем теллурита калия (кровяно-теллуритовый агар, среда Клауберга II, коринебакагар), среды с добавлением липидов (среда Твин-80, триптон-соевый агар (TSA)). *Corynebacterium* spp. растут на МПА в виде крошечных точечных колоний в течение 24 часов. При добавлении в агар или бульон экзогенных липидов (Твин 80) рост интенсифицируется. На теллуритовых средах недифтерийные коринебактерии образуют колонии округлые, суховатые (некоторые виды – влажные), мелкие или средние, гладкие или шероховатые, чёрные или матовые с серым ободком или серые колонии с коричневым центром, иногда радиально исчерченные. Особенностью рода *Corynebacterium* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. equi*, *C. kutscheri* и другие) является способность колоний окрашиваться от ярко-белых, кремовых до бледно-жёлтых, оранжево-красных и коралловых цветов. Некоторые штаммы продуцируют зеленовато-жёлтый пигмент, розовый или тёмно-серый, диффундирующий в плотную питательную среду; при росте на бульоне дают зернистый осадок или нежную, ломкую, полупрозрачную серо-белую плёнку.

Факторы патогенности и их роль в патогенезе коринебактериозов. *Corynebacterium* spp. не способны к токсинопродукции, их патогенные свойства обусловлены иными, помимо токсина, факторами патогенности.

Развитие коринебактериальной инфекции начинается с адгезии бактерий на эпителиальных клетках человека за счёт пилей/фимбрий (белки DIP1281, DIP0733 (или 67-72p), PS2) и компонентов клеточной стенки (корд-фактор, арабиногалактан, липоманнан, липоарабиноманнан). Пили различного типа (SpaA, SpaB, SpaC и др.) имеют родство к различным рецепторам тканей организма человека. SpaA-пили способствуют адгезии коринебактерий на клетках фарингеального эпителия человека. Процесс адгезии у *Corynebacterium* spp. характеризуется склонностью к агрегации на поверхности эпителиальных клеток с последующей инвазией. Инвазии способствуют ферменты патогенности коринебактерий нейраминидаза и гиалуронидаза, модифицирующие поверхность цитоплазматической мембраны клеток эпителия человека. У штаммов *C. pseudodiphtheriticum* выявлены гены, кодирующие предполагаемый гемолизин, что свидетельствует об их способности прикрепляться к эритроцитам и лизировать их. Уреаза, продуцируемая некоторыми представителями *Corynebacterium* spp., обеспечивает прямой токсический эффект на клетки человека и подавляет клеточное дыхание, расщепляя мочевины с образованием аммиака и углекислоты.

Поверхностные белки (DIP0733(или 67-72p), DIP1281) и компоненты клеточной стенки (миколовые кислоты, арабиногалактан, липоарабиноманнан, корд-фактор) обуславливают не только адгезивные, но и инвазивные свойства коринебактерий. *C. pseudodiphtheriticum* способны к внутриклеточной персистенции в культуре клеток карциномы фарингеального эпителия Нер-2 в течение 24 часов после инфицирования. Внутриклеточное расположение *Corynebacterium* spp. позволяет им избежать действия факторов врождённого иммунитета за счёт подавления липидами клеточной стенки процессов фагоцитоза, разрушения митохондрий и угнетения тканевого дыхания. Токсигенные коринебактерии (*C. diphtheriae*,

C. ulcerans) способны к адгезии и инвазии и, как следствие, сохранению в макрофагах после поглощения. Предполагают, что выживание этих видов коринебактерий в макрофагах и последующий их некротический лизис могут способствовать распространению возбудителя инфекции в организме хозяина и поддерживать колонизацию тканей. Основное значение при коринебактериальной инфекции отводится адгезии и последующей колонизации, инвазия носит транзитный характер и играет лишь косвенную роль в развитии воспалительного процесса.

Как фактор патогенности у *Corynebacterium* spp. рассматривается и их способность к биоплёнообразованию. Некоторые виды коринебактерий отличаются липофильностью и гидрофобностью клеточной стенки, что не только способствует адгезии, но в условиях развития инфекции при дефиците железа обеспечивает формирование биоплёнки. Высокой биоплёнообразующей способностью обычно характеризуются штаммы недифтерийных коринебактерий, обуславливающие развитие ИСМП. Госпитальные штаммы *Corynebacterium* spp. обладают выраженной способностью к формированию биоплёнки на гидрофильных и гидрофобных абиотических поверхностях, особенно в присутствии фибриногена и фибронектина человека. Патогенность клинических изолятов *C. striatum* из кровотока и отделёмого дыхательных путей пациентов, подвергшихся эндотрахеальной интубации и катетеризации, связывают с их способностью образовывать биоплёнку. Другие виды недифтерийных коринебактерий также обладают способностью формировать биоплёнку. Способность формировать биоплёнку обусловлена у недифтерийных коринебактерий сиквенс-типом (ST) и штаммовой, а не видовой принадлежностью. Выраженной биоплёнообразующей способностью обычно обладают штаммы *Corynebacterium* spp. с МЛУ, что, по всей видимости, способствует распространению антибиотикорезистентности в медицинских организациях.

Воздействие поверхностных структур и компонентов клеточной стенки *Corynebacterium* spp. на организм человека неоднозначно и не ограничивается только патогенностью, но оказывает и полезное воздействие, способствуя активации факторов врождённого иммунитета. Компоненты слоя миколовых кислот, входящих в состав корд-фактора коринебактерий, способствуют экспрессии TLR. В опытах на животных показано, что инфицирование мышей *C. pseudodiphtheriticum* повышает экспрессию TLR₁, TLR₂, TLR₃, увеличивает содержание в сыворотке крови цитокинов - IL-6, IL-1β, антимикробных пептидов - S100A8, S100A9 и β-дефензина 1. Антимикробные пептиды, оказывая иммуномодулирующее и противомикробное действие, предотвращают инвазию коринебактерий. Такая реакция врождённого иммунитета позволяет сдерживать патогенное воздействие *C. pseudodiphtheriticum* на организм человека, ограничивая её комменсализмом.

Микробиологическая диагностика инфекций, обусловленных *Corynebacterium* spp., в настоящее время целенаправленно не проводится. Нормативными документами регламентировано проведение микробиологической диагностики дифтерийной инфекции, обусловленной *C. diphtheriae* и таксономически близкими видами *C. ulcerans* и *C. pseudotuberculosis*, способными

продуцировать токсин¹.

Умение выделять другие представители рода *Corynebacterium* (*Corynebacterium* spp.), которые могут быть связаны с различными воспалительными заболеваниями, расценивается как критерий оценки качества работы бактериологических лабораторий, особенно в период снижения и спорадической заболеваемости дифтерией. Тем не менее, установление этиологической роли *Corynebacterium* spp. в развитии воспалительных заболеваний имеет немаловажное значение.

Проведение микробиологической диагностики заболеваний, связанных с *Corynebacterium* spp., представляет собой сложную задачу, поскольку серьёзной проблемой является точная корректная идентификация этих микроорганизмов, а также дифференциация между собой процессов колонизации органов и тканей организма и инфекции. Для идентификации *Corynebacterium* spp. в настоящее время используются фенотипические и молекулярно-генотипические методы исследования.

Для проведения фенотипической идентификации коринебактерий применяют культуральное исследование с последующим определением их биохимической активности. С этой целью используют отечественные Системы индикаторные бумажные для идентификации микроорганизмов: Набор № 5 для идентификации коринебактерий дифтерии» (АО НПО «Микроген», г. Москва), «ДС-ДИФ-КОРИНЕ» тест-системы для дифференциации микроорганизмов рода коринебактерий, в том числе возбудителя дифтерии и определения его токсигенных свойств (ООО «НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород) и зарубежные тест-системы: API Coryne (BioMerieux, Франция), Rapid CB Plus (Remel/ThermoFisherScientific (США), система BBL Crystal Gram-Positive ID (Becton Dickinson, США) и др., автоматизированные системы Vitek 2. Однако перечень субстратов для биохимической идентификации коринебактерий ограничен и редко обновляется ввиду недостатка внимания со стороны клиницистов к коринебактериальной инфекции и возбудителям коринебактериозов.

Сложности видовой идентификации недифтерийных коринебактерий культуральным методом обусловлены следующими факторами: вариабельность фенотипа *Corynebacterium* spp. естественная и обусловленная проведением антимикробной терапии; требовательность к питательным средам и условиям культивирования; низкая метаболическая активность и медленный рост (у *C. amycolatum* и *C. xerosis*); возможность подавления роста коринебактерий другими условно-патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.); схожесть колоний (у *C. striatum* и коагулазонегативных стафилококков) и др. Особое внимание следует уделять идентификации близкородственных видов коринебактерий (*C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*, *C. striatum* и *C. amycolatum*, *C. xerosis* и др.), которые невозможно точно дифференцировать по биохимической активности ввиду низкой информативности культурального метода исследования.

Вид *C. pseudodiphtheriticum* является уреазоположительным, а *C. propinquum* – уреазоотрицательным, но некоторые штаммы *C. propinquum* могут проявлять

¹Лабораторная диагностика дифтерийной инфекции: Методические указания. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023.

уреазную активность. Выявление этого признака является важным для дифференциации процессов колонизации и инфекции, поскольку патогенность недифтерийных коринебактерий связывают у некоторых видов коринебактерий (*C. rieggellii*) со способностью к продукции уреазы.

Для дифференциации процессов колонизации и инфекции, связанной с *Corynebacterium* spp. в респираторном тракте, следует определять их количество в биоматериале (отделяемое рото- и носоглотки, мокрота, промывные воды бронхов и др.) при условии соблюдения требований к его отбору, хранению и транспортировке. Выделение *Corynebacterium* spp. в количестве 10⁶ КОЕ/мл и более может явиться подтверждением их этиологической роли в развитии заболевания. Подтверждением этиологического значения недифтерийных коринебактерий в развитии воспалительных заболеваний может явиться и выделение их из обычно стерильных локусов организма или из нескольких образцов биоматериала, отобранных у пациента в течение нескольких дней; принадлежность выделенной культуры к госпитальному штамму или экovarу; выявление прямой корреляции между чувствительностью клинического изолята к АМП и эффективностью антимикробной терапии.

Недостатки культурального метода указывают на необходимость использования для точной идентификации этих микроорганизмов высокоинформативного молекулярно-генетического исследования (секвенирование генов 16S рРНК и *rpoB*, мультиплексная ПЦР и др.). Секвенирование генов 16S рРНК позволяет корректно идентифицировать виды коринебактерий, выявлять различия в последовательностях генов у большинства видов рода *Corynebacterium*, отличающихся на 1,3-1,4%. Однако точно установить видовую принадлежность почти 35% клинических изолятов *Corynebacterium* spp. с помощью секвенирования гена 16S рРНК не представляется возможным. Обусловлено это с тем, что данный метод имеет свои недостатки, связанные с полиморфизмом и малыми отличиями ($\leq 2\%$) гена 16S рРНК у близкородственных видов: *C. propinquum* и *C. pseudodiphtheriticum*; *C. xerosis*, *C. freneyi* и *C. hansenii*; *C. macginleyi* и *C. accolens* и других.

Секвенирование гена *rpoB* позволяет получить более точные результаты и является «золотым стандартом» микробиологической диагностики. Этим методом можно установить различия между видами коринебактерий, имеющими сходство последовательностей генов более 99% (например, *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*). Этот метод имеет и ещё одно серьёзное преимущество, заключающееся в детекции генов патогенности и резистентности к АМП (например, у *C. striatum*), что является важным для установления этиологической роли этого микроорганизма как внутрибольничного патогена. Однако недостатком методов секвенирования генов *Corynebacterium* spp. является их высокая стоимость. Более дешёвым и простым является метод мультиплексной ПЦР, основанный на определении видоспецифичных генов-мишеней коринебактерий, позволяющий проводить дифференциацию *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. xerosis*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum*, *C. minutissimum* и других.

Помимо культурального и молекулярно-генетиче-

ского методов исследования для быстрой идентификации *Corynebacterium* spp. возможно использование метода MALDI-ToF масс-спектрометрии с помощью коммерческих систем Bruker Biotyper (Bruker Daltonics, ФРГ) и VITEK®MS (bioMérieux, Франция). Метод основан на определении специфического, как «отпечаток пальца» для каждого вида коринебактерий масс-спектра рибосомальных белков, позволяющего точно идентифицировать 57-87% видов *Corynebacterium* spp. с индексом Score $\geq 2,0$. Метод MALDI-ToF масс-спектрометрии имеет и свои недостатки, связанные с невозможностью дифференциации близкородственных видов *C. pseudodiphtheriticum* и *C. propinquum*, *C. aurimucosum* и *C. minutissimum*. Ограничения масс-спектрометрического метода исследования связаны и с наличием неполной базы данных масс-спектров рибосомальных белков различных видов коринебактерий, которая пополняется недостаточно быстро.

Приведенные данные свидетельствуют о преимуществе молекулярно-генетических методов диагностики инфекций, связанных с *Corynebacterium* spp., но не исключают использование и других методов микробиологической диагностики.

Чувствительность и резистентность к АМП. Долгое время для *Corynebacterium* spp. отсутствовала ясность в понимании вопроса о критериях оценки их антибиотикочувствительности. Полагали, что следует либо сравнивать результаты определения их чувствительности и резистентности к АМП с аналогичными данными для грамположительных бактерий (стафилококки, стрептококки), либо учитывать только случаи полной резистентности к АМП, выявляемые диск-диффузионным методом и характеризующиеся полным отсутствием какой-либо зоны задержки роста. В настоящее время чувствительность и резистентность к АМП штаммов *Corynebacterium* spp. определяется в соответствии с Клиническими рекомендациями², которые ежегодно обновляются.

Фенотипически в большинстве случаев многие штаммы *C. pseudodiphtheriticum* сохраняют чувствительность к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, даптомицину. Клинические изоляты *C. pseudodiphtheriticum* чувствительны обычно также к пенициллину, аминогликозидам, рифампицину, гентамицину. У некоторых клинических изолятов *C. pseudodiphtheriticum* выявлена резистентность к макролидам, клиндамицину, хлорамфениколу, цефтриаксону, цефотаксиму, цефокситину, цефтазидиму, имипенему, котримоксазолу. Клинические изоляты *C. striatum*, как правило, обладают МЛУ к АМП: пенициллину, цефотаксиму имипенему, эритромицину, тетрациклину, рифампицину, ципрофлоксацину. Выделяют клинические штаммы *C. striatum*, особенно относящиеся к возбудителям ИСМП, резистентные к ванкомицину и даптомицину. В последние годы увеличивается количество штаммов недифтерийных коринебактерий (*C. amycolatum*, *C. jeikeium*, *C. striatum*, *C. tubercularis*), резистентных к пенициллину и цефотаксиму, что свидетельствует о способности этих микроорганизмов продуцировать β -лактамазы. У подавляющего боль-

шинства клинических изолятов *Corynebacterium* spp. во всем мире выявляют резистентность к клиндамицину (60-90% случаев) и реже – эритромицину.

При проведении полногеномного секвенирования и ПЦР наиболее часто у штаммов *Corynebacterium* spp., выделяемых из различных источников, обнаруживают ген *ermX*, кодирующий фермент метилазу рРНК и способствующий формированию резистентности к макролидам (клиндамицину, эритромицину), линкозамидам, стрептограминам В. Ген *ermX* обнаруживают у коринебактерий как в составе хромосом, так и мобильных генетических элементов (плазмиды, транспозоны, Is-последовательности), что указывает на возможность его горизонтального распространения от других видов микроорганизмов в пределах различных географических регионов. У штаммов *C. striatum*, характеризующихся МЛУ, помимо гена *erm(X)*, выявлены и другие группы генов резистентности к АМП. У *Corynebacterium* spp. обнаружены гены *aac* (ацил-коферментА-зависимая ацетилтрансфераза), *ant* (нуклеозидтрифосфат-зависимая нуклеотидилтрансфераза), *aph* (нуклеозид-зависимая фосфотрансфераза), кодирующие резистентность к аминогликозидам и хлорамфениколу, *tetA* и *tetB*, кодирующие резистентность к тетрациклину, окситетрациклину, оксациллину. Ген *stm* обнаружен в транспозонах, плаزمидах, геномах различных видов *Corynebacterium* spp., в частности, у штаммов, устойчивых к хлорамфениколу. Некоторые механизмы устойчивости к АМП, например, фторхинолонам, у *Corynebacterium* spp. связаны со спонтанными мутациями в гене, кодирующем субъединицу А фермента гиразы в штаммах *C. amycolatum* и типом заменяемой аминокислоты. Комбинации аминокислот Val/Asn и Tyr/Asp в положениях 87 и 91 области QRDR *gyrA*-гена соответственно, придают устойчивость к ципрофлоксацину и моксифлоксацину. Приобретенная резистентность к АМП у коринебактерий может быть генетически детерминирована (мутации, горизонтальный перенос генов резистентности в биоплёнке), обусловлена регуляцией экспрессии генов, приводящей к активации (эффлокс) или угнетению (проницаемость) механизмов взаимодействия АМП с клеткой. Механизмы приобретенной антибиотикорезистентности заключаются в исчезновении мишени для АМП, продукции ферментов, инактивирующих АМП, снижении проницаемости цитоплазматической мембраны клетки, гиперфункции эффлокс-помп.

Известно, что у резистентных к АМП микроорганизмов метаболизм приостанавливается: они способны к выживанию, но не размножению. В результате этого изменяется их морфологическое строение, химический состав и, возможно, патогенные свойства. Определение антибиотикорезистентности у недифтерийных коринебактерий является необходимым при проведении микробиологической диагностики. Это важно, с одной стороны, для выбора адекватной антибиотикотерапии при лечении коринебактериозов, с другой – известно, что изоляты *Corynebacterium* spp., обладающие резистентностью к АМП, и особенно, МЛУ, проявляют, как правило, выраженные патогенные свойства. Проведение антимикробной терапии, по-видимому, способствует колонизации *C. pseudodiphtheriticum* организма человека, что указывает на необходимость тщательно-

²Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации (EUCAST, 2024). URL: <https://www.antibiotic.ru/library/eucast-eucast-clinical-breakpoints-bacteria-13-0-rus/>.

го подбора АМП. Это свидетельствует об увеличении риска перехода от комменсального существования к паразитическому у недифтерийных коринебактерий вследствие формирования антибиотикорезистентности. Особую важность имеет выявление клинических изолятов с МЛУ, расцениваемых в настоящее время как высоко патогенные. Для успешной борьбы с коринебактериозами – инфекциями, связанными с *Corynebacterium* spp., необходимо основываться на данных микробиологической диагностики и одновременно использовать несколько (два и более) АМП, относящихся к различным группам: ванкомицин, рифампицин, линезолид, даптомицин.

Совершенствование новых методов идентификации *Corynebacterium* spp., исследование их факторов патогенности и установление значения для организма человека являются актуальной проблемой отечественной медицины и практического здравоохранения и открывают широкие перспективы для дальнейших исследований.

Вопросы для самоконтроля:

Этиология коринебактериозов.

Роль факторов патогенности *Corynebacterium* spp. в развитии гнойно-воспалительных заболеваний человека.

Микробиологические методы клинической лабораторной диагностики коринебактериозов.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 6-9 СМ. REFERENCES)

1. Мангутов Э.О., Алиева А.А., Харсеева Г.Г., Воронина Н.А., Алексеева Л.П., Евдокимова В.В. и др. *Corynebacterium* spp.: взаимосвязь патогенных свойств и резистентности к антимикробным препаратам. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (9): 519–24.
2. Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г., Подойницына О.А., Носков А.К., Кругликов В.Д., Алутина Э.Л. и др. *Corynebacterium* spp.: анализ профилей резистентности к антимикробным препаратам у изолятов от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта и практически здоровых лиц. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (6): 356–64.
3. Мангутов Э.О., Харсеева Г.Г., Подойницына О.А., Кругликов В.Д., Носков А.К., Алутина Э.Л. и др. *Corynebacterium* spp.: отличия фено- и генотипических маркеров патогенности изолятов от больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта и практически здоровых лиц. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (10): 604–12.
4. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю., Миронов А.Ю. Дифтерия: характеристика возбудителя и лабораторная диагностика. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (11): 699–706.
5. Борисова О.Ю., Полосенко О.В., Чагина И.А., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Андриевская И.Ю. и др. Совершенствование бактериологического метода при идентификации коринебактерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (6): 265–71.
1. Mangutov E.O., Alieva A.A., Kharseeva G.G., Voronina N.A., Alekseeva L.P., Evdokimova V.V. et al. *Corynebacterium* spp.: relationship between pathogenic properties and resistance to antimicrobial drugs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67 (9): 519–24. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-9-519-524. (in Russian)
2. Mangutov E.O., Kharseeva G.G., Podoynitsyna O.A., Noskov A.K., Kruglikov V.D., Alutina E.L. et al. *Corynebacterium* spp.: analysis of antimicrobial resistance profiles in isolates from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract and practically healthy individuals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (6): 356–64. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-6-356-364. (in Russian)
3. Mangutov E.O., Kharseeva G.G., Podoynitsyna O.A., Kruglikov V.D., Noskov A.K., Alutina E.L. et al. *Corynebacterium* spp.: differences in pheno- and genotypic markers of pathogenicity of isolates from patients with inflammatory diseases of the respiratory tract and practically healthy individuals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (10): 604–12. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-10-604-611. (in Russian)
4. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu., Mironov A.Yu. Diphtheria: characteristics of the pathogen and laboratory diagnostics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (11): 699–706. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-699-706. (in Russian)
5. Borisova O.Yu., Polosenko O.V., Chagina I.A., Gadua N.T., Pimenova A.S., Andrievskaya I.Yu. et al. Improving the bacteriological method for identifying corynebacteria. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69 (6): 265–71. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-6-265-271. (in Russian)
6. Badell E., Hennart M., Rodrigues C., Passet V., Dazas M., Panunzi L. et al. *Corynebacterium rouxii* sp. nov., a novel member of the diphtheriae species complex. *Res. Microbiol.* 2020; 171 (3-4): 122–7. DOI: 10.1016/j.resmic.2020.02.003.
7. Möller J., Busch A., Berens C., Hotzel H., Burkovski A. Newly isolated animal pathogen *Corynebacterium silvaticum* is cytotoxic to human epithelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3549. DOI: 10.3390/ijms22073549.
8. Qiu J., Shi Y., Zhao F., Xu Y., Xu H., Dai Y. et al. The pan-genomic analysis of *Corynebacterium striatum* revealed its genetic characteristics as an emerging multidrug-resistant pathogen. *Evol. Bioinform. Online*. 2023; 19: 11769343231191481. DOI: 10.1177/11769343231191481.
9. de Oliveira Sant'Anna L., Dos Santos L.S., Araújo M.R.B., da Rocha D.J.P.G., Ramos J.N., Baio P.V.P. et al. *Corynebacterium guaraldiae* sp. nov.: a new species of *Corynebacterium* from human infections. *Braz. J. Microbiol.* 2023; 54 (2): 779–90. DOI: 10.1007/s42770-023-00938-y.

БИБЛИОТЕКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ



EDN: KMKUX

© КОЧЕТОВ А. Г., 2025

Кочетов А.Г. ^{1,2}

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ЛАБОРАТОРНОГО КОНТРОЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

¹АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», 117042, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 121352, Москва, Россия

Рассматривается актуальность создания единой концепции лабораторного контроля фармакотерапии. В настоящее время различные методы контроля, например, терапевтический лекарственный мониторинг и фармакогенетическое тестирование, активно используются, но они функционируют как отдельные элементы без интеграции в единую структуру. Это отсутствие систематизации ограничивает возможности персонализации и повышения безопасности терапии. Работа предлагает концептуальный подход к лабораторному контролю, объединяющему разрозненные методы в рамках единой концепции. Особое внимание уделяется важности интеграции лабораторного контроля в клиническую практику для повышения эффективности и безопасности лечения, для адаптации терапии к индивидуальным особенностям пациентов. Исторический обзор развития методов контроля и их влияние на современную медицинскую практику подчеркивает необходимость дальнейшей систематизации и стандартизации. Методология поиска литературы включала анализ большого количества источников, что позволило выявить пробелы в существующей научной литературе и предложить авторскую концепцию, направленную на их устранение.

Ключевые слова: направление в медицине; концепция; фармакотерапия; лабораторный контроль; лабораторный мониторинг

Для цитирования: Кочетов А.Г. Концептуальные основы лабораторного контроля фармакотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (1): 68-74.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-68-74>

EDN: KMKUX

Для корреспонденции: Кочетов Анатолий Глебович, д-р мед. наук, проф., ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», проф. каф. фармакологии Института фармации и медицинской химии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; e-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.11.2024

Принята к печати 26.11.2024

Опубликовано 00.01.2025

Kochetov A.G. ^{1,2}

CONCEPTUAL FOUNDATIONS OF LABORATORY CONTROL IN PHARMACOTHERAPY

¹Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The article addresses the relevance of creating a unified concept for laboratory control in pharmacotherapy. Currently, various control methods, such as therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing, are actively used, yet they operate as separate elements without integration into a cohesive structure. This lack of systematization limits the potential for personalization and enhanced therapy safety. The paper proposes a conceptual approach to laboratory control that integrates these disparate methods into a unified framework. Special emphasis is placed on the importance of integrating laboratory control into clinical practice to improve treatment efficacy and safety, as well as to tailor therapy to the individual characteristics of patients. A historical overview of the development of control methods and their impact on modern medical practice underscores the need for further systematization and standardization. The literature search methodology included an analysis of a large number of sources, which allowed the identification of gaps in the existing scientific literature and the proposal of an original concept aimed at addressing these gaps.

Key words: direction in medicine; concept; pharmacotherapy; laboratory monitoring; laboratory control

For citation: Kochetov A.G. Conceptual foundations of laboratory monitoring in pharmacotherapy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 68-74. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-68-74>

EDN: KMKUX

For correspondence: Kochetov Anatoly Glebovich, MD, PhD, Professor, Rector of ANO DPO «Institute of Laboratory Medicine», Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy and Medicinal Chemistry, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; e-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru

Information about author:

Kochetov A.G., <https://orcid.org/0000-0003-3632-291X>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 25.11.2024

Accepted 26.11.2024

Published 00.01.2025

Актуальность. Понятие «лабораторный мониторинг фармакотерапии» широко используется в медицинской практике, однако его систематизация и формализация как единой концепции до сих пор не осуществлены. Это означает, что, хотя элементы лабораторного мониторинга, такие как, например, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетическое тестирование, регулярно применяются, они часто рассматриваются как отдельные компоненты без единого структурированного подхода.

Отсутствие систематизации приводит к тому, что, несмотря на наличие стандартов и протоколов для отдельных методов, интеграция всех аспектов лабораторного мониторинга в общую концептуальную рамку остаётся не полностью реализованной. Это может ограничивать возможности для оптимизации терапии, так как разрозненные данные и подходы не всегда позволяют в полной мере использовать потенциал комплексного контроля для персонализации и повышения безопасности лечения.

Систематизация и формализация понятия «лабораторный мониторинг фармакотерапии» могли бы способствовать более эффективной интеграции существующих методов, улучшению стандартизации практик и созданию более целостного подхода к управлению лекарственной терапией. Концептуальный подход к лабораторному мониторингу фармакотерапии остаётся крайне актуальным в современном здравоохранении, особенно в связи с интеграцией фармакогенетического тестирования, биомаркёров и учёта токсичности лекарственных средств. Медицинские технологии и количество доступных лекарственных средств продолжают стремительно развиваться, и необходимость в более глубокой систематизации и унификации подходов к контролю лекарственной терапии является ключевым фактором для обеспечения её максимальной безопасности и эффективности [1].

Современные фармацевтические препараты, включая биологические и таргетные терапии, становятся всё более сложными и требуют точного контроля для достижения оптимальных терапевтических эффектов [2]. Развитие персонализированной медицины подразумевает необходимость учёта генетических и физиологических особенностей каждого пациента [3]. Концептуальный подход может улучшить интеграцию лабораторных исследований и других персонализированных данных в процесс принятия клинических решений, что способствует ещё более точной настройке терапии под индивидуальные потребности пациента.

Эффективное управление антимикробной терапией остаётся критически важным в условиях растущей проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Микробиологические исследования являются неотъемлемой частью контроля фармакотерапии, особенно в контексте лечения инфекционных заболеваний, с целью обеспечить оптимальную эффективность антибактериальной терапии, минимизировать развитие резистент-

ности и снизить риск побочных эффектов [4, 5].

Несмотря на существующие стандарты и протоколы, интеграция различных методов контроля в единую концепцию позволяет более эффективно и комплексно подходить к управлению лекарственной терапией. Это способствует повышению безопасности пациентов за счёт своевременного выявления и предотвращения побочных эффектов и токсичности лекарственных средств, а также повышению эффективности фармакотерапии за счёт использования целевых значений биомаркёров и других результатов лабораторных исследований. Даже с текущими стандартами данные лабораторных тестов и мониторинга могут быть фрагментированными и не всегда использоваться в полной мере, что ограничивает их ценность для клинического принятия решений [6]. Объединение этих данных в рамках единого концептуального подхода может снизить вариативность в практике, улучшая последовательность и эффективность лечения.

Концептуальная систематизация открывает новые возможности для разработки образовательных программ, которые более эффективно обучают медицинских специалистов современным методам и подходам в лабораторном контроле фармакотерапии [7]. Это упрощает проведение клинических исследований и разработку новых лекарственных стратегий за счёт систематизации методов оценки [8].

Концептуальный подход к лабораторному контролю фармакотерапии предполагает более чёткую структуризацию существующих методов и данных, что должно способствовать улучшению качества медицинской помощи, повышению безопасности пациентов и эффективности терапии, открывает новые возможности для исследований и образовательных инициатив в области здравоохранения.

В соответствии с вышеизложенным, целью данной работы являлось представление систематизированного и формализованного подхода к лабораторному контролю фармакотерапии в единой концептуальной рамке.

Методология поиска источников литературы. Поиск литературы проведён с использованием сервисов для поиска научных публикаций eLIBRARY, PubMed, OpenAlex, Semantic Scholar (S2), The Lens, Dimensions (free), Scilit, Google Scholar, Scopus, Web of Science Core Collection по ключевым словам «лабораторный контроль фармакотерапии», «лабораторный мониторинг фармакотерапии», «лабораторная систематизация фармакотерапии», «формализация методов лабораторного контроля», «формализация методов лабораторного мониторинга», «систематизация методов лабораторного контроля», «систематизация методов лабораторного мониторинга», «лабораторная оценка безопасности лекарственной терапии», «лабораторная оценка эффективности лекарственной терапии», «интеграция данных лабораторного контроля», «интеграция данных лабораторного мониторинга» [9, 10]. Выявлено более двадцати тысяч ссылок по отдельным сочетани-

ям ключевых слов за весь период существования электронных баз данных научных публикаций до 2024 года. В ходе проведённого поиска не удалось обнаружить публикаций, непосредственно посвящённых систематизации и формализации лабораторного контроля фармакотерапии, поэтому в работе представлена авторская концепция, основанная на анализе смежных областей и личном опыте, и направленная на устранение существующего пробела в научной литературе, со ссылкой на некоторые источники литературы по мере представления концепции.

Некоторые исторические аспекты. Развитие лабораторного контроля фармакотерапии происходило постепенно и включало несколько ключевых этапов, которые сочетали научные, клинические, лабораторные и управленческие аспекты.

В частности, анализ мочи с древности использовался в мониторинге различных заболеваний. Врачи наблюдали за цветом, запахом и вкусом мочи, чтобы делать выводы о состоянии здоровья пациента [11]. С развитием микроскопии в XIX веке стало возможным более точное изучение осадка мочи. В этот период врачи начали активно использовать микроскоп для выявления клеток, включая лейкоциты, в моче [11,12]. В начале XX века в медицинской практике получают распространение биохимические исследования, такие как, например, измерение уровня глюкозы, исследования электролитов [11-13]. Именно эти исследования заложили основу для последующего развития более специализированных форм, таких как терапевтический лекарственный мониторинг, и способствовали пониманию важности лабораторного контроля в медицине.

В 1960-е и 1970-е годы заложены научные и клинические основы терапевтического лекарственного мониторинга. В это время проводились очень чувствительные, но не специфичные радиологические измерения с использованием препаратов, меченных ^{14}C или ^3H . В дальнейшем стали применяться более специфические методы, такие как газовая хроматография, жидкостная хроматография высокого давления, тандемная масс-спектрометрия [14]. Врачи начали использовать эти методы для повышения безопасности и эффективности терапии, особенно при лечении хронических заболеваний и использовании лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном.

В 1980-е годы клиническая практика расширилась. Включение новых групп лекарственных антимикробных препаратов (АМП), иммуносупрессоров, моноклональных антител в список мониторируемых средств стало важным этапом. В это время также началось формирование стандартов и руководств для лабораторного контроля в клиниках, что способствовало интеграции лабораторного контроля фармакотерапии в рутинную медицинскую практику [15].

В 1990-е годы началось активное использование генетических данных для персонализации лечения. Изучение влияния генетических факторов на метаболизм лекарств привело к развитию фармакогенетики. В это время стали формироваться программы и стратегии для внедрения фармакогенетики в клиническую практику, особенно в развитых странах [16].

В 2000-е годы наблюдалось внедрение комплекс-

ного подхода и развитие лабораторных и информационных технологий. Включение биомаркёров и использование геномных данных позволили более точно осуществлять лабораторный контроль [17-19]. Разработаны автоматизированные системы и программное обеспечение для обработки и анализа данных. Введение информационных систем для управления данными пациентов обеспечило их доступность для медицинских работников.

В 2010-е годы и в настоящее время современные тенденции и глобальные инициативы включают междисциплинарные подходы и использование мультимедийных данных для персонализации терапии и улучшения исходов лечения [20, 21]. Международные организации, такие как ВОЗ, начали разрабатывать рекомендации и стандарты для использования лабораторного контроля и персонализированной медицины на глобальном уровне [22]. Развитие мобильных технологий и телемедицины позволило проводить мониторинг пациентов вне клиники [23]. Основателями этого направления стали как отдельные исследователи, так и крупные международные организации и академические центры, которые внесли вклад в развитие как научных основ, так и организационных и управленческих аспектов лабораторного контроля фармакотерапии.

Таким образом, лабораторный контроль фармакотерапии эволюционировал от древних методов анализа мочи и иных биологических материалов до современных мультимедийных подходов. Современные цифровые технологии, такие как биоинформатика и телемедицина, способствуют лабораторной персонализации лечения, улучшая его эффективность и безопасность. В свою очередь, международные и отечественные рекомендации и стандарты поддерживают глобальную интеграцию лабораторного контроля фармакотерапии в медицинскую практику.

Концепция и её основные элементы. Концепция, как известно, это общее представление или идея о каком-либо предмете, явлении или процессе. Она формирует основу для понимания, анализа и описания сложных систем или явлений [24]. Концепция может включать в себя основные принципы, подходы и элементы, составляющие целостное представление о предмете изучения. В научном и практическом контексте концепция часто используется для разработки теорий, моделей и стратегий [25]. Она помогает структурировать знания, идентифицировать ключевые факторы и определить направления дальнейших исследований или действий. Разные концепции могут иметь схожие или даже одинаковые принципы, цели и подходы, но различаться по формулировкам и элементам. Это связано с тем, что концепции часто ориентированы на решение аналогичных проблем или задач, но подаются в разных контекстах или дисциплинах, что требует уникальных формулировок и элементов [26].

В здравоохранении важнейшими принципами являются персонализация лечения, безопасность, эффективность и доказательная медицина. Соответственно, общими являются и цели – улучшение качества лечения, снижение риска осложнений, повышение удовлетворённости пациентов. Решение поставленных целей реализуется схожими подходами: интеграция методов, мультидисциплинарный подход

и динамическая корректировка терапевтической стратегии на основе полученных данных [27, 28]. Однако по направлениям медицинской деятельности формулировки концепций и их элементы различаются. Лабораторный контроль фармакотерапии имеет свои особенности.

Представление концепции невозможно без уточнения исходных терминов, и, в данном случае, возникает вопрос о том, какой термин использовать – мониторинг или контроль. Контроль чаще ассоциируется с процессом регулярного наблюдения и оценки параметров лечения, чтобы убедиться в их соответствии установленным стандартам и нормам, то есть, контроль подразумевает наличие определённых критических точек, в которых и по которым проводится оценка и, при необходимости, корректировка терапии. Мониторинг – термин, указывающий на непрерывное или регулярное наблюдение за показателями лечения, что позволяет отслеживать динамику изменений в состоянии пациента и эффективность терапии. То есть, если мониторинг предполагает пассивное наблюдение с анализом данных, то контроль предполагает не только наблюдение, но и принятие мер по управлению процессом [29, 30]. С учётом изложенного, более уместным будет использование термина «лабораторный контроль фармакотерапии».

Неоднозначен также термин «терапевтический лекарственный мониторинг» [31]. В соответствии с названием, почти теми же словами, он обозначает наблюдение за лекарствами, которыми проводится терапия. Но в реальности и в теории, и на практике это является контролем концентрации лекарственных средств, которыми проводится терапия, и целевые значения концентрации которых являются объективно установленными фармакокинетическими параметрами. Более того, терапевтический лекарственный мониторинг основан на вероятности существования чёткой взаимосвязи между концентрацией препарата и клинической эффективностью, однако эти взаимосвязи на самом деле различаются у разных людей и зависят от генетических факторов, сопутствующих заболеваний, образа жизни и диеты [32]. То есть, термин не отражает сути его использования, в отличие от термина «персонализированный контроль концентрации лекарственных средств».

Лабораторный контроль фармакотерапии концептуально может быть определён как интеграция различных лабораторных методов и подходов для оптимизации фармакотерапии пациента. В соответствии с этим, формулировка понятия представляется следующей. Лабораторный контроль фармакотерапии – направление медицины на стыке фармакологии и клинической лабораторной диагностики, ориентированное на контроль, оценку эффективности и безопасности лекарственной терапии с использованием лабораторных методов.

Основные элементы этого направления включают:

1. Персонализированный контроль концентрации лекарственных средств [14, 32]:
 - Измерение концентрации лекарственных средств в крови или других биологических жидкостях с целью определения оптимального режима дозирования лекарственного средства для конкретного человека.
 - Цель - обеспечить достижение оптимальных терапевтических уровней, минимизировать риск токсич-

ности и побочных эффектов.

- Применяется для лекарств с узким терапевтическим диапазоном и значительными межиндивидуальными вариациями в метаболизме.
 - 2. Лабораторная оценка фармакокинетической функции органов [33, 34]:
 - Лабораторные тесты, такие как печёночные и почечные панели, используются для оценки способности организма элиминировать (метаболизировать и выводить) лекарства.
 - Включает контроль параметров, влияющих на фармакокинетику препаратов, для оптимизации терапии.
 - Важна для пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут повлиять на метаболизм и экскрецию лекарств.
 - 3. Фармакогенетическое тестирование [16, 35]:
 - Анализ генетических вариаций, которые могут влиять на метаболизм, эффективность и безопасность лекарственных препаратов.
 - Позволяет персонализировать лечение, учитывая индивидуальные генетические особенности пациента.
 - Способствует выбору оптимальных лекарств и дозировок, повышая эффективность и снижая риск побочных эффектов.
 - 4. Лабораторный контроль побочных эффектов [1, 36]:
 - Выявление и предотвращение нежелательных реакций на лекарства с помощью лабораторных тестов.
 - Включает регулярный контроль параметров, сигнализирующих о развитии побочных эффектов. Например, лабораторное исследование «общий анализ крови» может выявить анемию, лейкопению или тромбоцитопению, которые могут быть побочными эффектами некоторых лекарств.
 - Помогает своевременно корректировать терапию для обеспечения безопасности пациента.
 - 5. Микробиологический контроль [5, 37]:
 - Контроль чувствительности микроорганизмов к АМП.
 - Оценка эффективности антимикробной терапии и своевременная корректировка лечения для предотвращения развития устойчивости.
 - Включает определение минимальной подавляющей концентрации и анализ патогенов, вызвавших инфекцию.
 - 6. Биомаркёрный контроль [38 - 40]:
 - Оценка специфических биомаркёров для отслеживания эффективности и прогресса фармакотерапии.
 - Использование биологических маркёров для оценки динамики заболевания и реакции на лечение.
 - Способствует раннему обнаружению изменений в состоянии пациента и позволяет быстро адаптировать терапию для достижения наилучших клинических результатов.
- Выбор термина «направление» в определении лабораторного контроля фармакотерапии, а не термина «раздел» обусловлено контекстом концепции, поскольку оба термина не являются строго определёнными. Данные термины имеют немного разные оттенки значений. **Раздел** может подразумевать более формализованную и структурированную часть медицины, которая признана как учебная или научная область [41]. **Направление** - общее системное понятие, которое может

описывать как устоявшиеся, так и новые области исследования и практики, не обязательно строго формализованные [42].

Можно, конечно, использовать и другие термины, такие как «область», «подход» или «аспект», в зависимости от того, какой акцент нужно сделать. Например, «область» может звучать более нейтрально, а «подход» может подчеркивать методологическую или практическую сторону.

В предлагаемом контексте, учитывая задачи контроля и оценки эффективности и безопасности лекарственной терапии, более оптимальным видится использование термина «направление». Этот термин подчеркивает междисциплинарный и прикладной характер лабораторного контроля фармакотерапии, акцентирует внимание на его развивающихся аспектах, охватывающих как фармакологию, так и лабораторную диагностику. Соответственно, вышеперечисленные элементы концепции являются разделами указанного направления, уже формализованные, структурированные и признанные как научные и/или учебные области.

Заключение. Данная работа предлагает систематизацию и формализацию лабораторного контроля фармакотерапии в рамках единой концепции. Такой подход позволит более эффективно интегрировать существующие методы и стандарты, что, в свою очередь, способствует улучшению качества медицинской помощи и повышению безопасности лечения пациентов. Концептуализация контроля открывает новые возможности для обучения медицинских специалистов, разработки образовательных программ и проведения клинических исследований. Введение единого подхода к лабораторному контролю позволит не только оптимизировать терапию, но и обеспечить более точную персонализацию лечения, адаптируя его под особенности каждого пациента. Это становится особенно актуальным в условиях роста числа сложных биологических и таргетных препаратов, требующих точного и комплексного подхода к управлению фармакотерапией. Формирование и внедрение концептуального подхода к лабораторному контролю фармакотерапии являются важными шагами в развитии современной медицины и обеспечении её максимальной безопасности и эффективности.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 7, 8, 13, 14, 18, 21, 22, 32-34, 36 С.М. REFERENCES)

1. Мильчаков К.С. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в российской федерации в контексте фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022; 3: 218-29.
2. Герк И.А. История таргетной терапии. *Практическая онкология*. 2023; 24(2): 119-44.
3. Берг Л.Н. Персонализированная медицина: правовые и организационные основы медицины будущего. *Lex Genetica*. 2023; 2(1): 7-23.
4. Наумкина Е.В., Матущенко Е.В., Абросимова О.А., Калитина И.И., Соколова Т.Н., Иванова С.Ф., Пядочкина Т. В. Микробиологический мониторинг как основа эпидемиологического надзора и антимикробной терапии в условиях многопрофильного стационара. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (2): 113-8.
5. Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю. Микробиологический мониторинг инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023; 12 (138): 210.
6. Мотринчук А.Ш., Касимова А.Р., Новодережкина Е.А. Руководство NICE по работе с данными из реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022; 2(4): 34-44.
9. Открытые сервисы для поиска научных публикаций [Электронный ресурс]. URL: https://podpiska.rcsi.science/storage/materials/articles_299.html (дата обращения: 19.10.2024).
10. Тургель И.Д., Чернова О.А. Открытые библиографические базы данных: в поисках альтернативы Scopus и Web of Science. *Экономика науки*. 2024; 10(3): 34-51.
11. Захарова И.Н., Османов И.М., Мачнева Е.Б., Мумладзе Э.Б., Гавеля Н.В., Бражникова О.В. и др. Клинический анализ мочи: историческое значение для развития медицины. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019; 1: 83-8.
12. Бородин В.О., Сабиров Д.Х., Цыбина А.Н., Звада Е.А. Микроскопические методы и их роль в современных биологических науках. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2019; 5(2): 36-40.
15. Лукьянцева Д. В. Прошлое, настоящее и будущее медицинских стандартов. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007; 8: 3-7.
16. Герасимова К.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; 3 (9): 87-94.
17. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. *Биомедицинская химия*. 2009; 55(4): 425-40.
19. Денисов Н.С., Каменских Е.М., Федорова О.С. Тенденции в популяционных исследованиях: молекулярная и цифровая эпидемиология (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2022; 14(4): 60-70.
20. Вельков В.В. Многомерная биология XXI века и клиническая лабораторная диагностика. *Клинико-лабораторный консиллиум*. 2007; 18: 4-14.
23. Шадеркин И.А., Лебедев Г.С., Фомина И.В., Федоров И.А., Леляков А.И. Диагноз в эпоху цифровой медицины. *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2024; 10(1): 7-32.
24. Концепция [Электронный ресурс]. Большая Советская Энциклопедия. URL: <https://gufo.me/dict/bse/Концепция> (дата обращения: 23.11.2024).
25. Мамчур Е. А. Проблема выбора теории. К анализу переходных ситуаций в развитии физического знания. М.: Наука; 1975.
26. Семиглазов В.А. Основы научных исследований: Учебное пособие. Томск: Государственный университет систем управления и радиоэлектроники; 2022.
27. Постановление Правительства Российской Федерации от 4 сентября 2012 г. № 891. Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/71947662/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 23.11.2024).
28. Доклад Совета Российской академии наук. 2024. Персонализированная медицина: состояние научных исследований и перспективы практического применения. [Электронный ресурс]. <https://rncouncil.ru/report2023/> (дата обращения: 23.11.2024).
29. Мониторинг [Электронный ресурс]. Академик. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_fwords/22169 (дата обращения: 23.11.2024).
30. Контроль [Электронный ресурс]. Академик. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_fwords/20907/КОНТРОЛЬ (дата обращения: 23.11.2024).
31. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю., Шведков В.В., Ширияева М.В., Стырова Е.Ю., Прохоров Д.И., Сейфулла Р.Д. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(2): 31-41.
35. Баргенева А.С., Воробьева Н.А. Фармакогенетическое тестирование как элемент персонализированной медицины в реальной клинической практике. *Терапия*. 2022; 4: 7-14.
37. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н. Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре. *Клиническая микробиология и анти-*

- микробная химиотерапия. 2023; 25(3): 283-95.
38. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(1): 52-9.
39. Сычёв Д.А., Кантемирова Б.И. Современные биомаркеры как инструменты пациентоориентированной медицины: фармакогенетика и не только. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022; (1): 3-5.
40. Конради А.О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2(3): 6-16.
41. Дмитриев А.В. Раздел [Электронный ресурс]. Словарь Дмитриева. URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/dmitriev/4472> (дата обращения: 23.11.2024).
42. Дмитриев А.В. Направление [Электронный ресурс]. Словарь Дмитриева. URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/dmitriev/2605> (дата обращения: 23.11.2024).
-
- REFERENCES
1. Mil'chakov K.S. Recommendations for monitoring information on the safety and efficacy of medicinal products in the Russian Federation in the context of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2022; 3: 218-29. (in Russian)
2. Gerk I.A. The history of targeted therapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2023; 24(2): 119-44. (in Russian)
3. Berg L.N. Personalized medicine: legal and organizational foundations of the medicine of the future. *Lex Genetica*. 2023; 2(1): 7-23. (in Russian)
4. Naumkina E.V., Matuschenko E.V., Abrosimova O.A., Kalitina I.I., Sokolova T.N., Ivanova S.F., Pyadokhina T.V. The microbiological monitoring as a basis of epidemiological control and anti-microbial therapy in conditions of multi-type hospital. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63(2): 113-118. (in Russian)
5. Ivanov F.V., Gumilevsky B.Yu. Microbiological monitoring of healthcare-associated infections. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2023; 12(138): 210. (in Russian)
6. Motrinchuk A.Sh., Kasimova A.R., Novoderezhkina E.A. NICE guidance to working with real-world data. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva*. 2022; 2(4): 34-44. (in Russian)
7. Khanna P., Roberts C., Lane A. Designing health professional education curricula using systems thinking perspectives. *BMC Med. Educ*. 2021; 21: 20.
8. Singh N., Vayer P., Tanwar S., Poyet J.-L., Tsaioun K., Villoutreix B.O. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups. *Front. Drug. Discov*. 2023; 3:1201419.
9. Open services for searching scientific publications [Electronic resource]. URL: https://podpiska.rcsi.science/storage/materials/articles_299.html (accessed: 19.11.2024). (in Russian)
10. Turgel I.D., Chernova O.A. Open bibliographic databases: in search of an alternative to Scopus and the Web of Science. *Ekonomika nauki*. 2024; 10(3): 34-51. (in Russian)
11. Zakharova I. N., Osmanov I. M., Machneva E. B., Mumladze, E.B., Gavela, N.V., and Brazhnikova, O.V. et al. Clinical urinalysis: historical significance for the development of medicine. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2019; 1: 83-88. (in Russian)
12. Borodin V.O., Sabirov D.Kh., Tsybina A.N., Zvada E.A. Microscopic methods and their role in modern biological sciences. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019; 5(2): 36-40. (in Russian)
13. Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., eds. *Clinical Methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. PMID: 21250045.
14. Marzo A. Development steps of pharmacokinetics: a perspective on bioanalytical methods and bioequivalence. *Curr. Clin. Pharmacol*. 2012; 7(4): 328-32.
15. Luk'yantseva D.V. The past, present, and future of medical standards. *Problemy standardizatsii v zdravookhraneni*. 2007; 8: 3-7. (in Russian)
16. Gerasimova K.V., Sychev D.A. Clinical pharmacogenetics: a historical overview. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2012; 3 (9): 87-94. (in Russian)
17. Miroshnichenko I.I., Putsina S.N. Biomarkers in modern biomedical practice. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; 55(4): 425-40. (in Russian)
18. Restrepo J.C., Dueñas D., Corredor Z., Liscano Y. Advances in genomic data and biomarkers: revolutionizing NSCLC diagnosis and treatment. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(13): 3474.
19. Denisov N.S., Kamenskikh E.M., Fedorova O.S. Trends in population-based studies: molecular and digital epidemiology (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2022; 14(4): 60-70. (in Russian)
20. Velkov V.V. Multidimensional biology of the 21-st Century and clinical laboratory diagnostics. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2007; 18: 4-14. (in Russian)
21. Ayton S.G., Pavlicova M., Robles-Espinoza C.D., Tamez Peña J.G., Treviño V. Multiomics subtyping for clinically prognostic cancer subtypes and personalized therapy: A systematic review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2022 Jan; 24(1): 15-25.
22. Heuck C.C. The World Health Organization's role and future plans in laboratory standardization. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl*. 1993; 212: 3-7.
23. Shaderkin I.A., Lebedev G.S., Fomina I.V., Fedorov I.A., Lelyakov A.I. Diagnosis in the era of digital medicine. *Rossiyskiy zhurnal telemeditsiny i elektronno go zdravookhraneniya*. 2024; 10(1): 7-32. (in Russian)
24. Concept [Electronic resource] // Great Soviet Encyclopedia. URL: <https://gufo.me/dict/bse/Concept> (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
25. Mamchur E.A. The problem of choosing a theory. An analysis of transitional situations in the development of physical knowledge. Moscow: Nauka; 1975. (in Russian)
26. Semiglazov V.A. Fundamentals of scientific research: a study guide. Tomsk: Gosudarstvennyi universitet system upravleniya i radioelektroniki; 2022. (in Russian)
27. Resolution of the Government of the Russian Federation No. 891 dated September 4, 2012. Concept of Predictive, Preventive, and Personalized Medicine [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/71947662/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
28. Report of the Russian Academy of Sciences Council. 2024. Personalized Medicine: The State of Scientific Research and Prospects for Practical Application. [Electronic resource]. Available at: <https://pm-council.ru/report2023/> (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
29. Monitoring [Electronic resource] // Academic. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_fwords/22169 (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
30. Control [Electronic resource] // Academic. URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_fwords/20907/Control (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
31. Abaimov D.A., Sariev A.K., Noskova T.Yu., Shvedkov V.V., Shiryayeva M.V., Styrova E.Yu., Prokhorov D.I., Seyfulla R.D. Modern technologies in therapeutic drug monitoring (review). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5(2): 31-41. (in Russian)
32. Liang W.S., Beaulieu-Jones B., Smalley S., Snyder M., Goetz L.H., Schork N.J. Emerging therapeutic drug monitoring technologies: considerations and opportunities in precision medicine. *Front. Pharmacol*. 2024. 15: 1348112.
33. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Randa Hilal-Dandan. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 14th ed. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2023: 1408.
34. Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. Elsevier; 2020.
35. Barteneva A.S., Vorobyeva N.A. Pharmacogenetic testing as an element of personalized medicine in real clinical practice. *Terapiya*. 2022; 4: 7-14. (in Russian)
36. Tham M.Y., Ye Q., Ang P.S., Fan L.Y., Yoon D., Park R.W., Ling Z.J., Yip J.W., Tai B.C., Evans S.J., Sung C. Application and optimisation of the comparison on extreme laboratory tests (CERT) algorithm for detection of adverse drug reactions: transferability across national boundaries. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf*. 2018; 27(1): 87-94.
37. Karpov O.E., Gusarov V.G., Kamyshova D.A., Orlova O.A., Petrova L.V., Khakulova A.E., Pivkina A.I., Zamyatin M.N. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2023; 25(3): 283-95.
38. Don E.S., Tarasov A.V., Epshtein O.I., Tarasov S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62 (1): 52-9. (in Russian)
39. Sychev D.A., Kanteмирова B.I. Modern biomarkers as tools for patient-centered medicine: pharmacogenetics and beyond. *Farmakoge-*

- netika i Farmakogenomika*. 2022; (1): 3-5. (in Russian)
40. Konradi A. O. Biomarkers, their types, and the basics of application in personalized medicine. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny*. 2022; 2(3): 6-16. (in Russian)
41. Dmitriev A.V. Section [Electronic resource] // Dmitriev Dictionary. URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/dmitriev/4472> (accessed: 23.11.2024). (in Russian)
42. Dmitriev A.V. Direction [Electronic resource] // Dmitriev Dictionary. URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/dmitriev/2605> (accessed: 23.11.2024). (in Russian)