

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Восточная
Европа

lab.recipe.by

2019, том 8, № 4

Основан в 2011 г.

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь 02.12.2011
Регистрационное свидетельство № 1496

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»
при участии Республиканского научного
общества специалистов клинической
лабораторной диагностики Беларуси

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: lab@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Жабинский А.В.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной
службой Украины 02.12.2014
Регистрационное свидетельство № 21184-10984ПР

Учредители:
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика
УП «Профессиональные издания»

Представительство в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201

Контакты:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64
e-mail: pl_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс **01389**
ведомственный индекс **013892**

в каталоге ОАО «Арзи» (Российская Федерация)
индекс **01389**

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс **01389**

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»

01389 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувос паштас» (Литва),
Kibon&Sagner (Германия),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария)

Электронная версия журнала доступна
на сайте lab.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и представительство издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать 12.11.2019.
Тираж в Беларуси 1000 экз.
Тираж в Украине 2000 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Лабораторная диагностика. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2019

Главный редактор Камышников Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования

Редакционная коллегия:

Алехнович Л.И., к.м.н., доц. (Минск)
Бадыгина Н.А., к.б.н. (Минск)
Беляев С.А. (Минск)
Бергун О.М., к.б.н., доц. (Минск)
Владимирская Т.Э., к.б.н. (Минск)
Гусина Н.Б., к.м.н., доц. (Минск)
Доценко Э.А., д.м.н., проф. (Минск)
Дубровский А.Ч., к.м.н. (Минск)
Качеровская Е.Р. (Минск)
Коломиец Н.Д., д.м.н., проф. (Минск)
Коневалова Н.Ю., д.б.н., проф. (Витебск)
Костин Г.М., к.м.н., доц. (Минск)
Костюк С.А., д.м.н., доц. (Минск)
Кочетов А.Г., д.м.н. (Москва)
Кузнецов О.Е., к.м.н., доц. (Гродно)
Кузьменко А.Т., к.м.н., доц. (Минск)
Лелевич В.В., д.м.н., проф. (Гродно)
Ляликов С.А., д.м.н., проф. (Гродно)
Новикова И.А., д.м.н., проф. (Гомель)
Потапнев М.П., д.м.н., проф. (Минск)
Прохорова В.И., д.м.н., проф. (Минск)
Смирнова Л.А., д.м.н., проф. (Минск)
Смолякова Р.М., д.б.н., доц. (Минск)
Таганович А.Д., д.м.н., проф. (Минск)
Хуторян Л.М. (Челябинск)

Главный редактор Лунёва Анна Геннадиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, президент Всеукраинской ассоциации клинической химии и лабораторной медицины

Редакционная коллегия:

Бодня Е.И., д.м.н., проф. (Харьков)
Воронцова Л.Л., д.м.н., проф. (Запорожье)
Вьюницкая Л.В., к.б.н., доц. (Киев)
Гавриленко Т.И., д.б.н., проф. (Киев)
Ермоленко Т.А., д.м.н., проф. (Одесса)
Завадецкая Е.П., к.м.н., доц. (Киев)
Зяблицев С.В., д.м.н., проф. (Донецк)
Игнатъев А.М., д.м.н., проф. (Одесса)
Клименко С.В., д.м.н., проф. (Киев)
Клищ И.Н., д.б.н., проф. (Тернополь)
Криницкая И.Я., д.м.н., проф. (Тернополь)
Лаповец Л.Е., д.м.н., проф. (Львов)
Леонтьева Ф.С., к.б.н. (Харьков)
Липкан Г.Н., д.м.н., проф. (Киев)
Магомедов А.М., д.б.н., проф. (Киев)
Мацегора Н.А., д.м.н., проф. (Одесса)
Медведева И.М., к.м.н. (Сумы)
Олейник Е.А., к.м.н., доц. (Киев)
Проценко В.Н., к.м.н., доц. (Харьков)
Ткач Ю.И., д.м.н., проф. (Харьков)
Хейломский А.Б. (Киев)
Шахнин Д.Б., к.х.н. (Киев)
Якимова Т.П., д.м.н., доц. (Харьков)
Ястремська О.О., к.м.н., доц. (Львов)

Рецензируемое издание

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 24.10.2012 (протокол № 06-18/2).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal

LABORATORY Diagnostics

Eastern Europe

Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa

lab.recipe.by

2019 Volume 8 Number 4

Founded in 2011

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 02.12.2011
Registration certificate № 1496

Founder:
UE "Professional Editions" with the participation
of the Republican scientific society of experts of the clinical
laboratory diagnostics of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
Phone: +375 (17) 322 16 77, +375 (17) 322 16 78
e-mail: lab@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Zhabinski A.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhin D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine 02.12.2014
Registration certificate № 21184-10984PR

Founders:
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
UE "Professional Editions"

Representative office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201

Contacts:
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64
e-mail: pl_info@ukr.net

Subscription
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index **01389**
departmental index **013892**

in catalogue JSC "ARZI" (Russian Federation)
index **01389**

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index **01389**

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine"

Index **01389** in the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Informnauka" (Russian Federation),
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),
LLC "Pressinform" (Russian Federation),
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),
SE "Press" (Ukraine),
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania),
Kubon&Sagner (Germany),
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria)

The electronic version of the journal
is available on lab.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and publishing house representation in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Sent for the press 12.11.2019.
Circulation in Belarus is 1000 copies
Circulation in Ukraine is 2000 copies
Order №

Format 70x100 1/16 Litho

Printed in printing house

Belarus

Ukraine

Editor-in-Chief Vladimir S. Kamyshnikov,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Clinical Laboratory Diagnostics Department
of Belarusian Medical Academy of Postgraduate
Education (Minsk)

Editorial Board:

Alekhovich L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Badygina N., Cand. of Biol. Sci. (Minsk)
Beliaev S. (Minsk)
Dotsenko E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Dubrovsky A., Cand. of Med. Sci. (Minsk)
Gusina N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Hutoryan L. (Chelyabinsk)
Kacherovskaya E. (Minsk)
Kochetov A., Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)
Kolomiets N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Konevalova N., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Vitebsk)
Kostin G., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Kostyuk S., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Kuzmenko A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Kuznetsov O., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Grodno)
Lelevich V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Lyalikov S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Grodno)
Novikova I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Gomel)
Potapnev M., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Prokhorova V., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Smirnova L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Smolyakova R., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Minsk)
Taganovich A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk)
Vergun O., Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof. (Minsk)
Vladimirskaya T., Cand. of Biol. Sci. (Minsk)

Editor-in-Chief Ganna G. Lunova,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Clinical
Laboratory Diagnostics Department of Shupyk
National Medical Academy of Postgraduate Education,
President of Ukrainian Association of Clinical
Chemistry and Laboratory Medicine (Kyiv)

Editorial Board:

Bodnya E., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Ermolenko T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Gavrilenko T., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Kyiv)
Ignatyev A., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Kheilomskyi A. (Kyiv)
Klimenko S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Klishch M., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Ternopil)
Krinitckaya I., Dr. of Med. Sci., Prof. (Ternopil)
Lapovets L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Lviv)
Leont'eva F., Cand. of Biol. Sci. (Kharkiv)
Lipkan G., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kyiv)
Magomedov A., Dr. of Biol. Sci., Prof. (Kyiv)
Matsegora N., Dr. of Med. Sci., Prof. (Odessa)
Medvedeva I., Cand. of Med. Sci. (Sumy)
Oliyynyk E., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Protsenko V., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kharkiv)
Tkach Yu., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Shakhnin D., Cand. of Chemic. Sci. (Kyiv)
Vorontsova L., Dr. of Med. Sci., Prof. (Zaporizhia)
Vyyunitskaya L., Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Yakimova T., Dr. of Med. Sci., Prof. (Kharkiv)
Yastremska O., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Lviv)
Zavadetskaya E., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv)
Zyblitsev S., Dr. of Med. Sci., Prof. (Donetsk)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 12.10.2012 (protocol № 06-18/2).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

The journal is included in the databases Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, RSCI.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые читатели!

Настоящий номер журнала открывается статьей, вновь обращающей внимание специалистов лабораторной диагностики на ранее затронутую коллегами из Украины актуальную проблему – совершенствования контроля качества на основе внедрения индикаторов качества в деятельность клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций.

Одна из представленных статей содержит обстоятельную информацию, представляющую новый взгляд на возможную роль гипохолестеролемии и нарушения липопротеинового распределения холестерина в формировании определенных особенностей поведения, выражающихся в склонности к совершению суицидальных попыток.

Не менее интересны данные, приведенные в других публикациях. Так, сотрудниками Республиканского центра психического здоровья и Института физиологии Национальной академии наук Беларуси с использованием специальных лабораторных тестов – иммуномаркеров поражения нервной ткани – установлены новые патобиохимические механизмы развития аутизма и нарушений психоречевого развития.

Примечательно, что этот номер журнала продолжает традицию публикации статей, посвященных актуальным проблемам лабораторной медицины, в том числе спортивной медицины, а именно генетическим факторам, создающим предпосылки к достижению спортивных успехов.

Ряд статей содержит материал, ориентированный на совершенствование клинической лабораторной диагностики отдельных инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе в области акушерства и гинекологии, кардиологии, нефрологии, неврологии. Особое внимание уделено установлению критериев диагностики послеродовой инволюции матки, прогнозированию неблагоприятного исхода прогрессирующего развития проявлений сердечно-сосудистой патологии при остром коронарном синдроме.

Наконец, привлекает внимание статья, отражающая участие коллектива ученых – специалистов из Польши (независимого исследователя из Варшавы), Германии (специализированная клиника), Швейцарии (Фрибурский университет), Беларуси (Гомель: медицинский университет; Минск: Научно-практический центр НАН Беларуси по биоресурсам) в разгадке тайны мозырской «чупакабры».

В преддверии наступающего 2020 года хотелось бы пожелать всем читателям журнала крепкого здоровья, счастья, дальнейших больших творческих успехов в профессиональной и научно-практической деятельности.

Главный редактор в Беларуси
Камышников Владимир Семенович




Организация деятельности

клинико-лабораторной службы

Модели индикаторов качества и аспекты их внедрения в работу клинико-диагностических лабораторий. Часть II
Максимюк Г.В., Ястремская О.О., Лаповец Л.Е. 452

Оригинальные исследования

Особенности содержания холестерина и его липопротеиновых фракций в периферической крови лиц, совершивших суицидальные попытки
Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., Леонов Н.Н., Таболина А.А., Камышников В.С. 461

Особенности изменения показателей состояния воспалительного и аутоиммунного процессов у детей с аутизмом и нарушениями психоречевого развития органического генеза
Митюкова Т.А., Докукина Т.В., Полулях О.Е., Захаревич О.Ю., Мартыненко А.И. 470

Лабораторные исследования в спортивной медицине

Анализ частот генетических полиморфизмов спортсменов игровых видов спорта Республики Беларусь
Сосна Л.С. 480

Микробиология и вирусология

Грибковые (криптококковые) поражения центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов: методы ранней диагностики и определения чувствительности к противогрибковым препаратам
Зайцева В.Н., Розачева Т.А., Анисько Л.А., Соловей Н.В. 490

Усовершенствование бактериологического метода диагностики гонореи: опыт Тернопольского областного клинического кожно-венерологического диспансера, Украина
Бойко И.Б., Криницкая И.Я. 498

Лабораторные исследования в клинической практике

Особенности изменений в общем анализе крови у привитых и непривитых детей с коклюшем: лабораторные критерии диагностики инфекционного заболевания
Гаврилова О.А., Астапов А.А. 507

Биохимические критерии послеродовой субинволюции матки
Верес И.А., Пересада О.А., Юрага Т.М. 515

Сравнительная оценка выраженности процессов кардионекроза, протеолиза и фосфолиполиза при острых формах ишемической болезни сердца: значимость определения ассоциированного с беременностью белка плазмы-А и общей активности фосфолипазы как тестов прогнозирования неблагоприятных исходов формирования острого коронарного синдрома
Яковлев-Малых Н.Н., Камышников В.С., Борисенко Т.Д. 526

Новые технологии в лабораторной диагностике

Новые возможности дифференциальной диагностики острых респираторных вирусных заболеваний на основе использования разработанных в Республике Беларусь технологий молекулярно-биологического исследования
Сивец Н.В., Шмелева Н.П., Лапо Т.П. 535

Высокотехнологичные лабораторные исследования

Исследование компонентов системы комплемента в дифференциальной диагностике врожденного (наследственного) ангионевротического отека
Гурьянова И.Е., Коростелева Л.Б., Полякова Е.А., Пугачёва В.В., Ермилова Т.И., Скопонец Е.Я., Любушкин А.В., Жаранкова Ю.С., Алешкевич С.Н., Белевцев М.В. 553

Оценка аллогенного иммунного ответа у реципиентов при трансплантации почки
Зыблева С.В., Зыблев С.Л. 565

Мозырская «чупакабра» – что говорит наука?
Алексинская О.А., Алексинский В.С., Зиновкин Д.А., Шпак А.В., Хейдорова Е.Э., Дебелый М.А. 574

Практикующему врачу

Внелaborаторный анализ: современные технологии сухой химии в практике лабораторного исследования вне стационарной клинико-диагностической лаборатории
Камышников В.С., Кузьменко А.Т., Батуревич Л.В. 587

Пост-релиз

Формула PUBLIC HEALTH приобрела еще большую актуальность и подтвердила статус единого собрания медицинского сообщества Украины 596

Organization of Clinical Laboratory Service Work

Models of Quality Indicators and Aspects of their Introduction to the Work of Clinical-Diagnostic Laboratories. Part II
Maksymyuk H., Yastremska O., Lapovets L.452

Original Researches

Features of the Content of Cholesterol and its Lipoprotein Fractions in the Peripheral Blood of Persons who Had Suicidal Attempt
Davidouski S., Ibragimova J., Kartun L., Chodosovskaya L., Leonov N., Tabolina A., Kamyshnikov V.461

Features of Changing Indicators of the State of Inflammatory and Autoimmune Processes in Children with Autism and Impaired Psycho-Speech Development of Organic Origin
Mityukova T., Dokukina T., Polulyakh O., Zakharevich O., Martynenko A.470

Laboratory Researches in Sports Medicine

Analysis of the Frequency of Genetic Polymorphisms of Sports Athletes in the Republic of Belarus
Sosna L.480

Microbiology and Virology

Fungal (Cryptococcal) Lesions of the Central Nervous System in HIV-Positive Patients: Methods of Early Diagnostics and Determination of Sensitivity to Antifungal Drugs
Zaitseva V., Rogacheva T., Anisko L., Solovej N.490

Improvement of Bacteriological Method of Diagnostics of Gonorrhoea: Experience of Ternopil Regional Clinical Dermatovenereological Dispensary, Ukraine
Boiko I., Krynytska I.498

Laboratory Researches in Clinical Practice

Features of Changes in the General Analysis of Blood in Vaccinated and Unvaccinated Children with Whooping Cough: Laboratory Criteria for Diagnostics of Infectious Disease
Gavrilova O., Astapov A.507

Biochemical Criteria of Postpartum Uterine Subinvolution
Veres I., Peresada O., Yuraga T.515

Comparative Assessment of the Severity of Processes of Cardionecrosis, Proteolysis and Phospholipolysis in Acute Forms of Coronary Heart Disease: the Importance of Determination of the Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and the Total Activity of Phospholipase as Tests for Prediction of Adverse Outcomes of Formation of Acute Coronary Syndrome
Yakovlev-Malykh N., Kamyshnikov V., Borisenko T.526

New Technologies in Laboratory Diagnostics

New Opportunities for Differential Diagnostics of Acute Respiratory Viral Diseases on the Base of the Use of Molecular Biological Research Technologies Developed in the Republic of Belarus
Sivets N., Shmeleva N., Lapo T.535

High-Tech Laboratory Testing

Study of the Components of the Complement System in Differential Diagnostics of Congenital (Hereditary) Angioedema
Guryanova I., Korosteleva L., Polyakova E., Pugacheva V., Ermilova T., Skapavets K., Liubushkin A., Zharankova Yu., Aleshkevich S., Belevtsev M.553

Assessment of Allogeneic Immune Response in Kidney Transplant Recipients
Zybleva S., Zyblev S.565

Mozyr "Chupacabra" – what does Science Say?
Aliaksinskaya V., Aliaksinski V., Zinovkin D., Shpak A., Kheidorova E., Debely M.574

Зайцева В.Н.¹, Рогачева Т.А.^{1,2}, Анисько Л.А.^{1,2}, Соловей Н.В.²

¹ Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Zaitseva V.¹, Rogacheva T.^{1,2}, Anisko L.^{1,2}, Solovej N.²

¹ City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Грибковые (криптококковые) поражения центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов: методы ранней диагностики и определения чувствительности к противогрибковым препаратам

Fungal (Cryptococcal) Lesions of the Central Nervous System in HIV-Positive Patients: Methods of Early Diagnostics and Determination of Sensitivity to Antifungal Drugs

Резюме

Введение. Инвазивные грибковые микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуются тяжелым течением, часто сопровождаются поражением центральной нервной системы и высокой летальностью. Диагностика инвазивных микозов при иммунодефицитных состояниях нередко затруднена. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. В статье представлены результаты диагностики криптококковых поражений нервной системы с использованием серологических и молекулярно-биологических методов исследования в учреждении здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» Минска.

Цель. Определение чувствительности к противогрибковым препаратам клинических изолятов *Cryptococcus neoformans*, выделенных от пациентов, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» в 2014–2018 гг.

Материалы и методы. В исследование были включены 9811 образцов клинически значимого биологического материала (цереброспинальная жидкость, цельная кровь, сыворотка крови и плазма), полученных от ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» в 2014–2018 гг.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что наиболее высокий уровень фунгицидной активности проявляют флуконазол, вориконазол, а также амфотерицин В.

Выводы. Методы серологической (латекс-тест) и молекулярно-биологической (ПЦР) диагностики позволяют верифицировать криптококковое поражение нервной системы у иммунокомпromетированных пациентов на ранней стадии заболевания, а также могут успешно использоваться для контроля за эффективностью проводимой терапии. Однако для определения чувствительности к фунгицидным препаратам целесообразно использовать культуральный метод.

Ключевые слова: оппортунистические инвазивные микозы, *Cryptococcus neoformans*, ВИЧ-инфекция, криптококковый менингоэнцефалит, диагностика, микробиология.

Abstract

Introduction. Invasive fungal mycoses in HIV-infected patients are characterized by severe course, often accompanied by damage to the central nervous system and high mortality. The article presents diagnostic results of the CNS *Cryptococcus* lesions using serological and molecular biological research methods at the laboratory of Minsk hospital of infectious diseases.

Purpose. To assess the sensitivity to antifungal drugs of clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* isolated from patients hospitalized at the Minsk clinical hospital of infectious diseases in 2014–2018.

Materials and methods. The study included 9811 clinical samples (CSF, blood, serum and plasma) from HIV-positive patients hospitalized at the Minsk clinical hospital of infectious diseases in 2014–2018.

Results and discussion. The results of the study demonstrate that the highest level of fungicidal activity was observed in fluconazole, voriconazole, and amphotericin B.

Conclusions. Serological (latex test) and molecular biological (PCR) diagnostic methods let to verify cryptococcal lesions of the nervous system in immunocompromised patients, and can be successfully used to control the quality of treatment. However, to determine the sensitivity to fungicidal drugs, it is necessary to use the culture method.

Keywords: opportunistic invasive mycoses, *Cryptococcus neoformans*, HIV-infection, cryptococcal meningoencephalitis, diagnostics, microbiology.

■ ВВЕДЕНИЕ

Наблюдаемый в течение последних нескольких десятилетий ежегодный рост встречаемости оппортунистических инвазивных микозов стал значительной проблемой для здравоохранения [1–3]. Применение новых медицинских технологий (трансплантация органов и стволовых клеток), широкое использование цитостатиков, кортикостероидов, иммуносупрессантов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур, рост числа ВИЧ-инфицированных – неполный круг причин, способствующих формированию популяции людей с повышенной восприимчивостью к грибковым болезням [4, 5].

С конца 80-х гг. XX столетия и по настоящее время наблюдается рост случаев криптококкоза у ВИЧ-позитивных пациентов [6]. В мире ежегодно регистрируется около 1 млн больных, из них умирает 680 000. Распространенность заболевания составляет от 0,3 до 0,5 на 100 000 населения [6, 7]. На долю больных криптококкозом приходится от 3 до 8% пациентов с ВИЧ-инфекцией в странах Европы и Америки [8], в странах Африки и Юго-Восточной Азии до 30% [9]. Летальность зависит от уровня экономического развития страны и варьирует от 3–5% в странах Европы и США до 80% в странах Африки [10].

В настоящее время это заболевание входит в число трех наиболее опасных для жизни оппортунистических инфекций у пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции и является одной из ведущих причин смерти пациентов [11]. Без лечения от криптококкового менингоэнцефалита умирает 100% пациентов [11–13].

Показано, что среди известных в настоящее время 100 видов базидиомицетовых грибов медицинское значение имеет комплекс *Cr. neoformans* / *Cr. gatii* [14]. *Cr. gatii* наибольшее распространение получил в странах с тропическим климатом, на территории Европы и России доминирует *Cr. neoformans*.

К факторам патогенности криптококков относят их способность расти при температуре 37 °С, к капсулообразованию, меланинообразованию, фосфолипазной и уреазной активностям. Наличие полисахаридной капсулы и способность вырабатывать меланин препятствуют фагоцитозу. Фосфолипаза разрушает клеточные мембраны человека, уреазы способствует адгезии дрожжей к эндотелиальным клеткам, не иницируя воспалительного ответа [6, 15]. Криптококки имеют соматические и капсульные антигены. Установлено, что капсульные полисахариды криптококков тормозят выработку антител, способствуя тем самым выживанию и размножению патогенных криптококков в организме [16].

Диагностика грибковых инфекций нередко является сложной. Клинические признаки заболевания часто неспецифичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, что требует обязательного использования лабораторных методов диагностики для подтверждения той или иной инфекции. В настоящее время серологические и молекулярно-генетические методы диагностики грибковых поражений нервной системы разработаны лишь для немногих микозов, в том числе для криптококкоза.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение микологического обследования пациентов с ВИЧ-инфекцией с клиническими признаками поражения центральной нервной системы и определение чувствительности к противогрибковым средствам культурально выделенных возбудителей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены образцы клинически значимого биологического материала (цереброспинальная жидкость, кровь, сыворотка крови и плазма), полученные от ВИЧ-позитивных пациентов, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» в 2014–2018 гг. Использовались культуральный, серологический и молекулярно-генетический (ПЦР в режиме реального времени) методы исследования.

Исследование на стерильность крови и ЦСЖ проводили с помощью автоматического анализатора гемокультур *Vact/ALERT* фирмы *BioMérieux* (Франция). Для посева биоматериала использовали флаконы *Vact/ALERT FN*, *Vact/ALERT FA*, *Vact/ALERT PF* с активированным углем, предназначенные для качественного выделения аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) в крови и других в норме стерильных биологических жидкостях.

Микробиологический посев крови и ЦСЖ проводили у постели пациента с соблюдением всех правил асептики, по возможности – до начала антимикробной терапии.

Посев, культивирование и выделение чистой культуры возбудителей выполняли общепринятыми методами, согласно методическим рекомендациям «Микробиологические методы исследования биологического материала» № 075-0210 от 19.03.2010 г.

Идентификация видовой принадлежности выделенных микроорганизмов выполнялась на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция) с помощью идентификационных карт YST (идентификация патогенных дрожжевых грибов). Определение активности наиболее часто применяемых антифунгальных препаратов проводили общепринятым методом определения MIC на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact фирмы BioMerieux (Франция) с использованием карт AST-YS07. Приготовление суспензии до оптической плотности 0,5 по МакФарланду, соответствующей $1,5 \times 10^8$ микробных клеток/мл, осуществляли при помощи автоматического дозатора и диспенсера жидкости. Стандартизацию инокулюма выполняли, используя калиброванный автоматический денситометр Vitek 2 DensiCHEK.

При описании результатов чувствительности микроорганизмов к антимикотикам использовались категории «чувствительные», «умеренно-резистентные» и «резистентные» изоляты.

Материалом для иммунологических исследований (выполнялись в период с августа 2016 г. по ноябрь 2018 г.) на наличие криптококкового антигена методом латекс-агглютинации явились пробы ЦСЖ, сыворотки крови и плазмы. Использовались тест-системы Pastorex Cryptoplus производства фирмы (BioRad, Франция).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлены результаты бактериологического исследования на стерильность клинического материала (крови и ЦСЖ) пациентов, находившихся на лечении в инфекционном стационаре УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» Минска за 2014–2018 гг. Всего на стерильность было исследовано 9811 проб, в том числе 1006 образцов ЦСЖ и 8805 образцов крови.

Культуральное исследование поступивших в лабораторию проб ликвора и крови проводили на выявление бактериального и грибкового роста. В ходе исследования образцов биологического материала в 20 пробах ЦСЖ и 7 пробах крови были выделены культуры дрожжеподобных грибов от 16 пациентов (см. рисунок).

Микробный пейзаж выделенных в чистом виде культур дрожжеподобных грибов, идентифицированный на бактериологическом анализаторе с вероятностью 99%, был представлен одним микроорганизмом – *Cryptococcus neoformans*.

Изолированные культуры грибов тестировали на чувствительность к антимикотическим препаратам. Результаты изучения чувствительности к антифунгальным средствам *Cr. neoformans* представлены в табл. 1. Анализ данных показал, что выделенные изоляты *Cr. neoformans* обладали высокой чувствительностью (в 100% случаев) к противогрибковым препаратам группы азолов (флюконазолу и вориконазолу), в то время как чувствительность к представителю полиенового ряда (амфотерицину В) составила 88,9%, а 11,1% изолятов *Cr. neoformans* были умеренно резистентны к данному препарату. Полученные результаты согласуются



Количество положительных образцов ЦСЖ и крови при исследовании на стерильность, из которых за период с 2014 по 2018 г. в бактериологической лаборатории УЗ «ГКИБ» Минска выделены изоляты *Cr. neoformans*

с данными литературы, в соответствии с которыми показано, что первичная резистентность *Cr. neoformans* к азоловым антимикотикам развивается редко [17, 18], однако при длительной антифунгальной терапии возможно развитие вторичной резистентности.

Согласно полученным данным, можно заключить, что применяемый для лечения криптококкоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией фунгицидный препарат полиенового ряда (амфотерицин В) должен обязательно сочетаться с антимикотическими средствами имидазолового ряда (флюконазолом) либо флуцитозином (в настоящее время не зарегистрирован в Республике Беларусь).

Таблица 1
Чувствительность к антифунгальным препаратам изолятов *Cr. neoformans*, выделенных из образцов крови и ликвора в инфекционном стационаре УЗ «ГКИБ» Минска за период с 2014 по 2018 г.

Исследуемый антибиотик	Количество изолятов	%R	%I	%S
Амфотерицин В	9	0	11,1	88,9
Флюконазол	8	0	0	100
Вориконазол	4	0	0	100

Таблица 2
Результаты исследования ЦСЖ и сыворотки крови на наличие антигена *C. neoformans* методом латексной агглютинации

Год	Исследовано всего образцов / получен положительный результат						
	ЦСЖ	Из них +	Кровь	Из них +	Всего проб	Из них всего +	Положит. лиц
2016	26	6	8	2	35 (1-пл. ж)	8	6
2017	89	10	15	3	104	13	7
2018	105	9	32	3	137	12	4
Всего	220	25	55	8	276	33	17

В целях экспресс-диагностики на наличие антигена *C. neoformans* методом латексной агглютинации было исследовано 276 образцов биологического материала от пациентов с ВИЧ-инфекцией (220 проб ЦСЖ и 55 проб сыворотки крови) (табл. 2).

Положительный результат был получен в 33 пробах – 12% от количества исследуемых образцов. Антиген криптококка выявлен в 11,4% ЦСЖ (25 проб) и 14,5% случаев в сыворотке крови (8 проб).

Следует отметить, что у 17 пациентов антиген *C. neoformans* методом латексной агглютинации выявлялся одновременно в пробах ликвора и сыворотки крови как однократно, так и в динамике, качественно и в титрах. Так, например, у пациента П. в 2018 г. с января по сентябрь была исследована ЦСЖ методом латексной агглютинации 8 раз. Первый позитивный результат на наличие антигена *C. neoformans* был получен 5 января и выполнен как качественный тест. Дальнейшие пробы исследовались в разведениях. Максимальный титр антигена 1:200 был выявлен в пробе ЦСЖ от 25 января. Последующие пробы ЦСЖ (от 30.01, 05.02 и 14.02) исследовались на фоне лечения антимикотическими препаратами. Титр антигена в данных образцах составил 1:100. Образцы ЦСЖ, полученные 22.02 и 07.03, содержали антиген *C. neoformans* в титре 1:50. При повторном (в сентябре) поступлении пациента П. в стационар для продолжения лечения ВИЧ-инфекции при исследовании проб ЦСЖ и сыворотки крови методом латексной агглютинации антиген *C. neoformans* не выявлялся.

Согласно данным литературы, показатели чувствительности и специфичности стандартных серологических тестов на антиген *Cryptococcus spp.* превышают 90%. Ложноположительные результаты встречаются редко, лишь при злокачественных новообразованиях и ревматических заболеваниях. Ложноотрицательные результаты обусловлены малым количеством антигена и свойствами возбудителя (отсутствием капсулы). Это означает, что обнаружение антигена *Cryptococcus spp.* в ЦСЖ и сыворотке крови пациентов с ВИЧ-инфекцией дает 90% подтверждение диагноза криптококкоза [19].

Высокую диагностическую значимость имеет обнаружение ДНК криптококка методом ПЦР в СМЖ и других биологических жидкостях. Выявление специфического фрагмента ДНК *C. neoformans* позволяет при однократном тестировании подтвердить клинический диагноз криптококкоза. Для оценки эффективности проводимой этиотропной терапии метод ПЦР позволяет оценивать концентрацию ДНК возбудителя в биологическом материале. Так, ПЦР-исследование криптококкоза было внедрено в лабораторную практику инфекционной больницы Минска в 2018 г. С этой целью использовался набор реагентов для выявления ДНК *Cryptococcus neoformans* в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «АмплиСенс *Cryptococcus neoformans*-FL», формат FRT, производства ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» (Российская Федерация). С августа 2018 г. по июль 2019 г. проведено 219 исследований СМЖ и плазмы крови на наличие ДНК криптококка, получено 5 положительных результатов у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 4-й клинической стадии. У трех пациентов ДНК *C. neoformans* была выявлена в ЦСЖ, у одного в плазме крови и ЦСЖ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы серологической (латекс-тест) и молекулярно-биологической (ПЦР) диагностики обладают высокой чувствительностью и специфичностью, позволяют рано верифицировать криптококковое поражение нервной системы у иммунокомпрометированных пациентов, а также могут успешно использоваться для контроля за качеством проводимой терапии. Не менее важным для клинической практики остается и культуральное выделение криптококков из крови и ЦСЖ, позволяющее не только верифицировать диагноз, но и определить чувствительность патогена к противогрибковым лекарственным средствам.

Проведенное исследование показало высокий уровень фунгицидной активности флуконазола и вориконазола, а также амфотерицина В в отношении изолятов грибов *Cryptococcus neoformans*, что предполагает их использование в виде комбинации для терапии криптококковых поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Karaev Z. (2007) Nozokomial'nye mikozy: sostoyanie i perspektivy resheniya problemy [Nosocomial mycoses: state and prospects of solution of the problem]. *ZHurnal problemy medicinskoj mikologii*, vol. 9, no 3, pp. 21–23.
2. Karaev Z. (2013) Nozokomial'nye mikozy: sostoyanie i perspektivy resheniya problemy [Nosocomial mycoses: state and prospects of solution of the problem]. *ZHurnal problemy medicinskoj mikologii*, vol. 15, no 4, pp. 10–19.
3. Brown G., Denning D., Gow N. (2012) Hidden Killers: Human Fungal Infections. *Science Translational Medicine*, vol. 4, p. 165.
4. Pokrovskij V. (2016) Infekciya, vyzyvayemaya virusom immunodeficyta cheloveka v Rossii [Infection caused by human immunodeficiency virus]. *Ter. arhiv*, 88 (11), pp. 4–11.
5. Fridkin S.K. (2005) The changing face of fungal infections in health care settings. *Clinical Infection Diseases*, vol. 41, p. 1455.
6. Vasil'eva N. (2005) *Faktory patogennosti Cryptococcus neoformans i ih rol' v patogeneze kriptokokkoza* [Factors of pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* and their role in pathogenesis of cryptococcosis] (PhD Thesis), SPb., 340 p.
7. Bianic T., Boehhout T., Del Poeta M. (2008) Special report on 7 International Conference on *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. *Mycology newsletter*, pp. 10–24.
8. Elinov N., Bosak I. (2006) Proshloe i nastoyashchee *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) kak ob"ekta izucheniya potencial'no groznogo patogena dlya cheloveka [Past and present of *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin (1901) as an object of study of potential serious pathogen for human]. *Problemy medicinskoj mikologii*, vol. 8, no 2, pp. 47–51.
9. Idnurm A., Bahn Y., Nielsen K. (2005) Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Nat Rev Microbiol.*, vol. 3, no 10, pp. 753–764.
10. Park B., Wannemuehler K., Marston B. (2009) Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*, vol. 23, pp. 525–530.
11. Rahmanova A., Lobzin YU. (2004) Udel'nyj ves mikofov v strukture vtorignyh zabozevanij u bol'nyh VICH/SPIDom [The proportion of mycoses in the structure of secondary diseases in patients with HIV/AIDS]. *Problemy medicinskoj mikologii*, vol. 6, no 1, pp. 9–12.

12. Vasil'eva N. (2002) Kriptokokki i kriptokokkoz na sovremennom etape [Cryptococci and cryptococcosis at the modern stage]. *Problemy medicinskoj mikologii*, vol. 4, no 2, pp. 45–46.
13. Lesovoj V., Lipnickij A. (2008) Mikozy central'noj nervnoj sistemy (Obzor) [Mycoses of the central nervous system (review)]. *Problemy medicinskoj mikologii*, vol. 10, no 1, pp. 3–7.
14. Vasil'eva N., Bogomolova T., Vybornova I., Bosak I. (2007) Faktory patogennosti Cryptococcus neoformans i ih rol' v patogeneze kriptokokkoza [Factors of pathogenicity of Cryptococcus neoformans and their role in pathogenesis of cryptococcosis]. *Materialy IX s"ezda Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov* [Materials of the IX congress of All-Russian scientific-practical association of epidemiologists, microbiologists and parasitologists], 2, p. 221.
15. Vasil'eva N., Stepanova A., Sinickaya I. (2006) Ul'trastruktura kapsul zrelyh kletok shtammov Cryptococcus neoformans in vitro i in vivo [Ultrastructure of the capsules of mature cells of the Cryptococcus neoformans strains in vitro and in vivo]. *Problemy medicinskoj mikologii*, vol. 8, no 2, p. 25.
16. Koz'ko V., Gavrilov A., Zagorodneva O. (2010) Kriptokokkovaya infekciya u VICH-pozitivnyh i VICH-negativnyh lic: sostoyanie problemy [Cryptococcal infection in HIV-positive and HIV-negative persons: state of the problem]. *Medicina s'ogodni i zavtra*, 2–3 (47–48), pp. 134–139.
17. Klimko N. (2008) *Mikozy: diagnostika i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachej 2-e izd.* [Mycoses: diagnostics and treatment. Guide for physicians, 2nd edition]. M.: Vi Dzhi Grupp, 336 p.
18. Klimko N. (2011) *Mikozy central'noj nervnoj sistemy* [Mycoses of the central nervous system]. SPb: Infekcionnye bolezni: problemy, dostizheniya i perspektivy.
19. Aravijskij R., Klimko N., Vasil'eva N. (2004) *Diagnostika mikofov* [Diagnostics of mycoses]. St. Petersburg: SPMAPO, p. 185.

Поступила/Received: 14.08.2019
Контакты/Contacts: luidok@mail.ru