

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Безнощенко О.С.¹, Шпилюк М.А.¹, Иванец Т.Ю.¹, Кречетова Л.В.¹,
Пырегов А.В.¹, Кодацкий Д.С.¹, Тавлуева Е.В.², Мелкумян А.Р.²,
Городнова Е.А.¹, Долгушина Н.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме. Цель работы – определить частоту выявления волчаночного антикоагулянта в плазме крови у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 и длительность его циркуляции после перенесенного инфекционного заболевания.

В исследование было включено 103 пациента с COVID-19. Пациенты наблюдались в амбулаторных условиях, а требующие наблюдения в условиях стационара были госпитализированы в инфекционный госпиталь на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России или инфекционный стационар ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». Лечение пациентов и стратификация на группы тяжести – легкая (n = 27), средняя (n = 55) и тяжелая (n = 20) – проводилась в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 9. Пациентов обследовали на наличие ВА в динамике: в день обращения за медицинской помощью (при амбулаторном наблюдении) или в день госпитализации, повторно – перед выпиской (пациенты стационара), затем через 1-2 месяца и 7 месяцев после выздоровления. Волчаночный антикоагулянт (ВА) определяли двумя независимыми тестами (dRVVT и SCT), включающими скрининговую и подтверждающую пробу.

При первичном обследовании у 50 пациентов (49%) был обнаружен ВА. Эффект ВА в 98% случаев наблюдался в тесте dRVVT за счет увеличения нормализованного отношения (NR). Максимальное значение медианы NR = 1,54 (0,97:2,1) отмечалось у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с остальными группами (p < 0,0001) и коррелировало со степенью тяжестью инфекционного процесса (r = 0,491, p < 0,0001). При легком течении COVID-19 ВА были выявлены в 4 случаях (14,8%), при среднем – в 27 (49,1%) и при тяжелом – в 19 случаях (95%) (p < 0,05). Повторное обследование пациентов перед выпиской из стационара и через 1-2 месяца выявило высокую частоту ВА, но

Адрес для переписки:

Безнощенко Ольга Сергеевна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, 4.
Тел.: 8 (919) 721-43-29.
E-mail: ospa-a@yandex.ru

Address for correspondence:

Beznoshchenko Olga S.
V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
117997, Russian Federation, Moscow, Acad. Oparin str., 4.
Phone: 7 (919) 721-43-29.
E-mail: ospa-a@yandex.ru

Образец цитирования:

О.С. Безнощенко, М.А. Шпилюк, Т.Ю. Иванец, Л.В. Кречетова, А.В. Пырегов, Д.С. Кодацкий, Е.В. Тавлуева, А.Р. Мелкумян, Е.А. Городнова, Н.В. Долгушина «Частота выявления и длительность циркуляции волчаночного антикоагулянта у пациентов с COVID-19» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 3. С. 413-418.
doi: 10.46235/1028-7221-1042-DFA
© Безнощенко О.С. и соавт., 2021

For citation:

O.S. Beznoshchenko, M.A. Shpiluk, T.Yu. Ivanets, L.V. Krechetova, A.V. Pyregov, D.S. Kodatskiy, E.V. Tavlyuyeva, A.R. Melkumyan, E.A. Gorodnova, N.V. Dolgushina "Detection frequency and duration of lupus anticoagulant circulation in COVID-19 patients", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 3, pp. 413-418.
doi: 10.46235/1028-7221-1042-DFA
DOI: 10.46235/1028-7221-1042-DFA

через 7 месяцев у испытуемых ни одного положительного теста на ВА не было обнаружено ($p < 0,05$).

У пациентов с COVID-19 была обнаружена высокая частота циркулирования ВА, которая зависела от степени выраженности инфекционного процесса. Кроме того, было впервые показано, что длительность персистенции ВА в постинфекционном периоде составляет не более 7 месяцев.

Ключевые слова: COVID-19, волчаночный антикоагулянт, АФА, тест dRVVT, тест SCT, циркуляция

DETECTION FREQUENCY AND DURATION OF LUPUS ANTICOAGULANT CIRCULATION IN COVID-19 PATIENTS

Beznoshchenko O.S.^a, Shpiluk M.A.^a, Ivanets T.Yu.^a, Krechetova L.V.^a, Pyregov A.V.^a, Kodatsky D.S.^a, Tavluyeva E.V.^b, Melkumyan A.R.^b, Gorodnova E.A.^a, Dolgushina N.V.^a

^a V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

^b F. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to determine frequency of lupus anticoagulant (LA) detection in patients at various degrees of COVID-19 severity as well as duration of LA circulation after the infectious disease. The study included 103 patients with COVID-19. The patients were observed during the hospital care and in ambulance, if required. The patients were admitted to the departments of infectious diseases arranged at the V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital. Treatment schedules and stratification of the patients by clinical severity was carried out in accordance with Interim Guidelines issued by the Ministry of Health of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (version 9). The following groups were formed: mild ($n = 27$), moderate ($n = 55$) and severe ($n = 20$). The patients were tested for LA positivity in the course of disease: on the day of starting medical care (with outpatient observation), or on the day of hospitalization; repeated tests were made before discharge (inpatients), and later, 1-2 months and 7 months after recovery. Lupus anticoagulant was determined by two independent tests (dRVVT and SCT), i.e., as a screening test and a confirmation test. At initial examination, LA was found in 50 patients (49%). The effect of LA in 98% of cases was observed with dRVVT test, as an increase of normalized ratio (NR). The maximum median value of NR was 1.54 (0.97: 2.1) was revealed in patients with severe course of COVID-19 ($p < 0.0001$) compared with other groups and correlated with severity of the infectious process ($r = 0.491$, $p < 0.0001$). In mild cases of COVID-19, LA was detected less often (4 cases, 14.8%) than in moderate severity cases (27, 49.1%), and severe patients (19, 95%) ($p < 0.05$). Re-examinations of the patients before discharge from the hospital and 1-2 months later revealed high frequency of LA ($p < 0.05$). However, no LA-positive test was found 7 months after discharge.

In patients with COVID-19, high frequency of circulating LA was registered, depending on severity of the infectious process. In addition, we have first shown that persistence of the circulating LA over post-infectious period does not exceed 7 months.

Keywords: COVID-19, severity COVID-19, lupus anticoagulant, test dRVVT, test SCT, LA circulation

Введение

Волчаночный антикоагулянт (ВА) – группа гетерогенных IgG аутоантител к белкам, связанным с отрицательными фосфолипидами. ВА являются разновидностью антифосфолипидных антител (АФА), обладающих прокоагулянтными свойствами и определяющих способность пролонгировать фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови [4]. ВА включены в критерии классификации Саппоро и считаются лучшим

маркером профиля АФА высокого риска развития тромботических осложнений [7].

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией склонны к чрезмерной активации свертывания крови, нарушение свертывания коррелирует с тяжестью заболевания [6]. АФА обнаружены более чем у половины пациентов с COVID-19. Высокие титры АФА (IgG) активируют нейтрофилы, что приводит к выбросу внутриклеточных ловушек (NET) и образованию тромбов [1]. В литературе описаны случаи тромбоза у пациентов с

COVID-19 и антителами к кардиолипину (КЛ), β 2-гликопротеину (β 2-ГП), но без ВА [2]. Bowles и соавт. выявили высокую частоту ВА (91%) у госпитализированных пациентов с COVID-19, а Helms и соавт. показали, что ВА чаще обнаруживаются у пациентов в крайне тяжелом состоянии (87,7%), чем у больных с тяжелой степенью COVID-19 (45%) [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство госпитализированных пациентов с COVID-19 являются АФА-позитивными. Однако данных о клинической значимости ВА в риске развития тромбозов при COVID-19 и длительности циркулирования этих антител в постинфекционном периоде нет.

Цель работы – определить частоту выявления волчаночного антикоагулянта у пациентов разной степени тяжести COVID-19 и длительность его циркуляции после перенесенного инфекционного заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Сотрудники Центра с легкой и средней степенью тяжести проходили лечение в амбулаторных условиях. Пациенты, требующие наблюдения в условиях стационара (средней степени тяжести, в тяжелом состоянии), были госпитализированы в инфекционный госпиталь на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 23.04.2020 по 20.06.2020 или инфекционный стационар ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» 28.12.2020 по 01.02.2021. Лечение пациентов и стратификация на группы тяжести: легкая ($n = 27$), средняя ($n = 55$) и тяжелая ($n = 20$) проводилась в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 9. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Исследование проведено в рамках государственного задания «Изучение влияния коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на систему гемостаза» и одобрено на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (выписка № 2 от 09.02.2021 г.). Критерии включения: подтвержденный диагноз COVID-19, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: хирургическое вмешательство во время COVID-19, отказ пациента от продолжения участия в исследовании, терапия оральными антикоагулянтами прямого действия. Критерии невключения: беременность или период лактации (для женщин), наследственные коагуло-

патии, онкологические заболевания, системные поражения соединительной ткани, трансплантированные органы, ВИЧ-инфекция, сифилис, другие острые инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, систематический прием антикоагулянтов/антиагрегантов.

Пациенты обследовались в день обращения за медицинской помощью (при амбулаторном наблюдении) или в день госпитализации, повторно – перед выпиской (пациенты стационара), затем через 1–2 месяца и 7 месяцев после выздоровления. Для взятия и транспортировки крови использовали закрытые системы S-Monovette® (SARSTEDT, Германия). Процедура получения образца крови для исследований гемостаза соответствовала требованиям преаналитического этапа. Аналитическими образцами служили аликваты бестромбоцитарной плазмы, полученные последовательным центрифугированием (15 мин при 1600 g, затем 5 мин при 10000 g) венозной крови с цитратом натрия 3,2%.

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу, (ISTH) волчаночные антикоагулянты (ВА) определяли двумя независимыми тестами (dRVVT и SCT), включающими скрининговую и подтверждающую пробу. ВА определяли на автоматическом коагулометре – ACL TOP 700 (IL Werfen, США), используя реагенты HemosIL. Яд гадюки Рассела, используемый в тесте dRVVT, напрямую активировать X фактор свертывания, а входящий в состав реагента полибрен делает тест нечувствительным к присутствию гепарина в концентрации до 1 ЕД/мл. Поэтому образцы плазмы крови пациентов с содержанием НМГ более 1 МЕ/мл не анализировались. Реагент скрининг (dRVVT Screen) содержит низкое количество фосфолипидов, что делает его чувствительным к ВА, а избыточное количество фосфолипидов в реагенте (dRVVT Confirm) нейтрализует присутствующие ВА и способствует восстановлению времени свертывания. Аналогичный подход идентификации ВА используется в тесте с кварцевым активатором SCT (Screen, Confirm), но в состав не входит полибрен, поэтому определение ВА при приеме прямых антикоагулянтов или терапии гепарином может провоцировать ложнопозитивные результаты. В соответствии с документом C28-A3 CLSI для каждого лота реагента (dRVVT screen, dRVVT Confirm, SCT Screen, SCT Confirm) были определены средние значения в секундах, которые выступали в качестве постоянного знаменателя при расчете коэффициентов $Screen_{ratio}$ и $Confirm_{ratio}$. Положительные результаты теста выражались нормализованным отношением $(NR) = Screen_{ratio} / Confirm_{ratio}$.

Тест на ВА считали позитивным при $NR > 1,2$ любого из тестов (dRVVT и SCT).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и MedCalc® Software. Данные представлены медианой (Me 95CI). Оценку различий между группами определяли U-критерием Манна–Уитни, корреляцию – критерием Спирмена.

Результаты и обсуждение

Из 103 пациентов с диагнозом COVID-19, включенных в исследование, было 72 (69,9%) мужчины в возрасте 47,5 (40,8–56) лет и 30 женщин (29,1%) в возрасте 55,5 (41–62,8) лет. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь была в анамнезе у 62 пациентов (30,2%), сахарный диабет 2-го типа – у 16 пациентов (15,5%). Индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с легким течением COVID-19 составил 28,4 (24,3–30), со средне-тяжелым – 31 (28,6–34,2) и с тяжелым – 32,8 (26,6–40,1). Все пациенты проживали на территории г. Москвы или Московской области.

При первичном обследовании 50 пациентов (49%) были ВА-позитивны: изолированно тестом dRVVT ВА был диагностирован у 46 пациентов (92%), тестом SCT – только у 1 (2%), а двумя тестами одновременно (dRVVT и SCT) у 1 пациента легкой степени и у 2 – тяжелой степени COVID-19. Эффект ВА оценивался пролонгированием времени свертывания фосфолипид-зависимых тестов (dRVVT screen, SCT Screen).

Чем больше ВА в образце, тем длиннее время свертывания в тесте Screen и больше значение нормализованного отношения (NR).

Наибольшее значение медианы $NR = 1,54$ (0,97:2,1) отмечалось в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,0001$) по сравнению с остальными (рис. 1). Нормализованное отношение теста dRVVT коррелировало со степенью тяжестью инфекционного процесса ($r = 0,491$ $p < 0,0001$ (0,327:0,626)).

Сравнение частоты ВА-позитивных тестов у пациентов в группах с разной степенью тяжести COVID-19 показало следующее: при легком течении – 14,8%, при средней степени тяжести – почти у половины (49,1%), а в группе с тяжелой степенью – 95% ($p < 0,05$) (табл. 1).

На наличие ВА пациенты были обследованы повторно, перед выпиской из стационара, частота обнаружения по-прежнему оставалась высокой ($p > 0,05$). Сотрудники Центра, перенесшие COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, были обследованы вторично через 1–2 месяца – ВА-позитивные результаты обнаружены у 4 человек, сокращение частоты ВА не выявлено ($p > 0,05$). Через 7 месяцев у ВА-позитивных пациентов Центра и 5 пациентов из группы тяжелой степени COVID-19 провели повторную оценку ВА – ни один из тестов не выявил наличия ВА.

В нашем исследовании мы выявили высокую частоту обнаружения волчаночных антикоагулянтов в плазме крови, что согласуется с опубли-

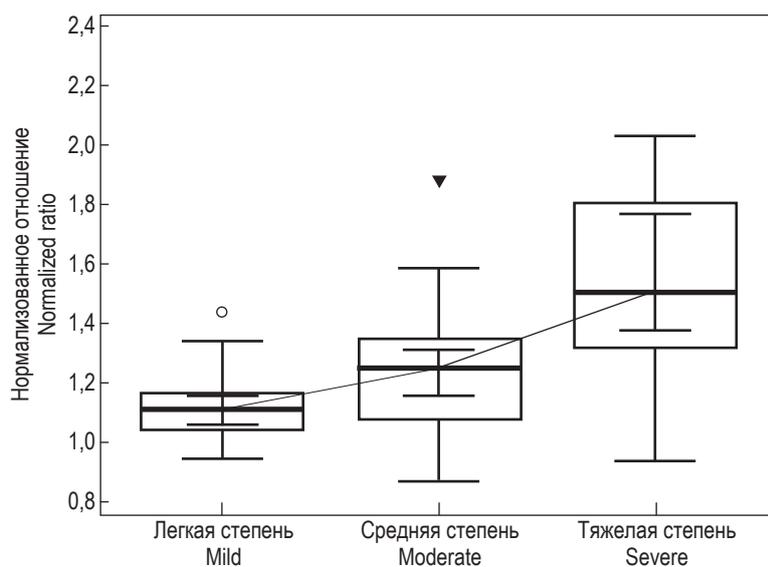


Рисунок 1. Эффект ВА в тесте с ядом гадюки Рассела у пациентов разной степени тяжести COVID-19 при первичном обследовании

Figure 1. Effect of LA in Russell's viper venom test in patients of various severity of COVID-19 at initial examination

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19 И ДИНАМИКА ЦИРКУЛИРОВАНИЯ ВА В ПОСТИНФЕКЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

TABLE 1. LA FREQUENCY IN PATIENTS OF VARYING SEVERITY OF COVID-19 AND DYNAMICS OF LA CIRCULATION IN THE POST-INFECTIOUS PERIOD

| Степень тяжести Severity level | Первичное обследование Initial examination | Перед выпиской Before discharge | Через 1-2 месяца After 1-2 months | Через 7 месяцев After 7 months |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| легкая mild | 4 (14,8%) n = 27 | – | 2 (8%) n = 25 | 0% n = 2 |
| средняя moderate | 27 (49,1%) n = 55 | 17 (39,5%) n = 43 | 2 (11,1%) n = 9 | 0% n = 2 |
| тяжелая severe | 19 (95%) n = 20 | 7 (58,3%) n = 12 | – | 0% n = 5 |

кованными ранее данными [2]. Helms J. и соавт. предположили, что образование ВА происходит ввиду повреждения и массовой гибели клеток. Вирус SARS-CoV-2 и провоспалительные цитокины являются причиной ремоделирования плазматической мембраны, включая экзоцитоз мембранных микрочастиц и экспозицию фосфолипидов, которые обычно скрыты от иммунных клеток [3]. Несмотря на то что связь между инфекциями и индукцией аутоантител давно известна [8], мы обнаружили зависимость частоты ВА от степени выраженности инфекционного процесса у пациентов с COVID-19. Кроме того, нами было впервые показано, что длительность циркулирования ВА в постинфекционном пери-

оде составляет не более 7 месяцев. Нерешенным остается вопрос о патогенетической роли ВА в развитии коагулопатии при COVID-19.

Выводы

Инфекционный процесс, обусловленный вирусом SARS-CoV-2, является триггером повреждения клеток. Образование антифосфолипидных антител, включая ВА, спровоцировано нарушением целостности мембраны клеток и зависит от степени выраженности воспалительного процесса. В постинфекционном периоде наблюдается постепенное снижение количества циркулирующих ВА, через 7 месяцев происходит их полный регресс.

Список литературы / References

1. Devreese K.M.J., Linskens E.A., Benoit D., Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 9, pp. 2191-2201.
2. Harzallah I., Debliequis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 8, pp. 2064-2065.
3. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 2020, Vol. 46, no. 6, pp. 1089-1098.
4. Sayar Z., Moll R., Isenberg D., Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb. Res.*, 2021, no. 198, pp. 213-221.
5. Spihlman A.P., Gadi N., Wu S.C., Moulton V.R. COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Immune Response and Therapeutics. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474.
6. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 2020, Vol. 18, no. 4, pp. 844-847.
7. Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E., Perret-Guillaume C., Lecompte T., Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus*. 1998, Vol. 7, no. 1, pp. 15-22.
8. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A., Gandhi A.A., Yalavarthi S., Shi H., Sule G., Gockman K., Madison J.A., Zuo M., Yadav V., Wang J., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Smith S.A., Morrissey J.H., Kanthi Y., Knight J.S. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Transl. Med.*, 2020, Vol. 12, no. 570, eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876.

Авторы:

Безнощенко О.С. — врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шпилук М.А. — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Иванец Т.Ю. — д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кречетова Л.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Пырегов А.В. — д.м.н., профессор, директор института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кодацкий Д.С. — врач — анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Тавлуева Е.В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Мелкумян А.Р. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующая центром лабораторной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Горднова Е.А. — к.м.н., заведующая центром научных и клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Долгушина Н.В. — д.м.н., профессор, заместитель директора, руководитель департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Beznozhchenko O.S., Doctor for Clinical Laboratory Diagnostics, Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Shpiluk M.A., Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Ivanets T.Yu., PhD, MD (Medicine), Head, Clinical Diagnostic Laboratory V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Krechetova L.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Pyregov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Institute of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Kodatsky D.S., Anesthesiologist-Reanimatologist, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Tavluyeva E.V., PhD, MD (Medicine), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, F. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Melkumyan A.R., PhD (Medicine), Doctor for Clinical Laboratory Diagnostics, Head, Center of the Laboratory Diagnostics, F. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Gorodnova E.A., PhD (Medicine), Head, Center for Scientific and Clinical Research, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Dolgushina N.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, Head, Department of Organization of Scientific Activities, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Поступила 08.07.2021
Принята к печати 20.07.2021

Received 08.07.2021
Accepted 20.07.2021