

ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX №2 2024

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX № 2 2024

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2024

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;
А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;
Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Л. П. Папаян, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;
Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);
Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;
О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;
В. Н. Чеботкевич, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)
В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;
И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;
А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;
Е. Н. Паровичникова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент
Е. Р. Шилова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)
Ответственный секретарь — доктор медицинских наук
Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
E-mail: bloodscience@mail.ru
Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.
При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.
Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *М.В. Келер*
Компьютерная верстка *М.В. Келер*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 27.05.2024 г. Дата выхода 27.02.2024 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ .

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.
Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Дроков М.Ю.

ВЛИЯНИЕ ДИМЕРОВ HLA-DQ НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ
ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ.....4

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Герасименко Л.Ю., Жигулева Л.Ю.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ
РФ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)11

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 1).....30

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»

20 – 21 ИЮНЯ 2024 ГОДА38

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Khamaganova E.G., Khizhinskiy S.P., Drovkov M.Yu.

INFLUENCE OF HLA-DQ DIMERS ON THE DEVELOPMENT OF GRAFT FAILURE IN HAPLOIDENTICAL
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTS4

LITERATURE REVIEW

Gerasimenko L.Yu., Zhiguleva L.Yu.

HISTORICAL ASPECTS AND CURRENT TRENDS IN THE ORGANIZATION OF THE LABORATORY SERVICE OF
THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW)11

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Zenina M.N., Bessmeltsev S.S.

SCHEME OF HEMATOPOIESIS30

ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION

"TOPICAL ISSUES OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY", JUNE 20 – 21, 2024.....38

Хаммаганова Е.Г., Хижинский С.П., Дроков М.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ВЛИЯНИЕ ДИМЕРОВ HLA-DQ НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

Резюме. Молекулы HLA-DQ являются димерами полиморфных α - и β -цепей. Все молекулы HLA-DQ делятся на две группы G1 и G2, димеризация возможна только между α - и β -цепями одной группы. У человека может быть одна, две или четыре уникальных молекулы (димера) HLA-DQ. Цель исследования – изучить влияние числа уникальных молекул HLA-DQ различных G-групп реципиента на развитие несостоятельности трансплантата после гапло-ТГСК у больных острыми лейкозами. Исследование включало 134 больных с острыми лейкозами, которым была

выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от родственного гаплоидентичного донора. Установлено, что у больных с четырьмя уникальными молекулами HLA-DQG1 имеется тенденция к повышению риска развития несостоятельности трансплантата, напротив, у больных-носителей четырех уникальных молекул HLA-DQG2 риск развития несостоятельности трансплантата понижен.

Ключевые слова: HLA-DQ, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Khamaganova E.G., Khizhinskiy S.P., Drovkov M.Yu.

National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation

INFLUENCE OF HLA-DQ DIMERS ON THE DEVELOPMENT OF GRAFT FAILURE IN HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTS

Resume. HLA-DQ molecules are dimers of polymorphic α and β chains. There are two groups of HLA-DQ molecules, G1 and G2, dimerization is possible only between α and β chains of the same group. A person can have one, two, or four unique molecules (dimers) of HLA-DQ. The purpose of the study was to investigate the effect of the number of unique HLA-DQ molecules of different recipient G-groups on the development of graft failure in patients with acute leukemia after haplo-HSCT.

The study included 134 patients with acute leukemia who underwent hematopoietic stem cell transplantation from a related haploidentical donor. It has been found that there is a trend to increased risk of graft failure in patients with four unique HLA-DQG1 molecules; on the contrary, patients with four unique HLA-DQG2 molecules have a reduced risk of graft failure.

Keywords: HLA-DQ, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation.

Введение. HLA-молекулы класса II – гетеродимеры, образующиеся при димеризации α -цепи, кодируемой генами HLA-DRA, -DQA1 или -DPA1, с соответствующей β -цепью. Полиморфизм молекул HLA-DR и -DP определяется в основном β -цепью, полиморфизм у HLA-DQ характерен для обеих цепей [1]. Дополнительное разнообразие HLA-DQ обеспечивается возможной транс-димеризацией α -цепи одного родителя с β -цепью другого. Человек может иметь 1, 2 или 4 уникальных молекулы (димера) HLA-DQ. На рис. А представлен пример носительства 4-х уникальных молекул HLA-DQ, две из которых образовались в результате цис-димеризации, когда обе цепи наследуются от одного родителя (на рис. это димеры, образованные DQA1*05:01-DQB1*02:01 и DQA1*03:01-DQB1*03:02), а две других – в результате транс-димеризации, когда α - и β -цепи наследуются от разных родителей (на рис. А это димеры, образованные DQA1*05:01-DQB1*03:02

и DQA1*03:01-DQB1*02:01). На успешную димеризацию влияет стабильность димера; α -цепи аллелей DQA1*02, 03, 04, 05 и 06 образуют устойчивые димеры с β -цепями аллелей DQB1*02, 03 и 04 (молекулы группы G1), а α -цепи DQA1*01 – с β -цепями аллелей DQB1*05 и 06 (молекулы группы G2). Имеются структурные ограничения, препятствующие транс-димеризации α -цепей G1 с β -цепями G2 и α -цепей G2 с β -цепями G1 [2-3]. Трансдимеры не могут быть различимы серологическими или молекулярными методами, однако легко определяются по результатам HLA-типирования [2, 4]. При гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) донор и реципиент могут иметь одно несовпадение, или совпадать по аллелям конкретного HLA-гена. В отличие от неродственной ТГСК нет консенсуса по влиянию несоответствий по HLA на результаты гапло-ТГСК. Есть исследования, не выявившие корреляции между числом несоот-

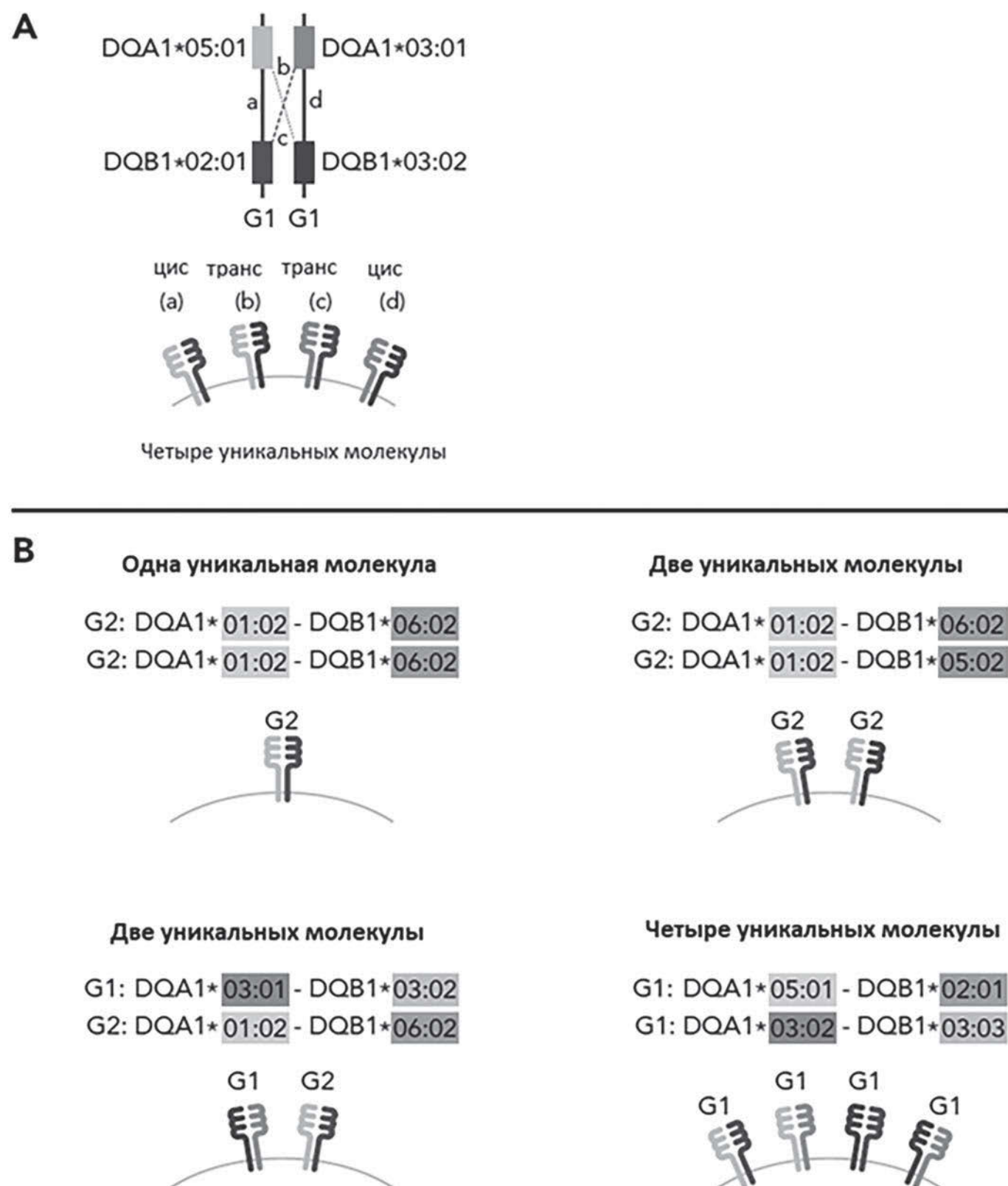


Рисунок А. Схема образования димеров молекул HLA-DQ (адаптировано из E. Petersdorf et al., 2022 [3])
 А – цис-димеризация (a и d) между аллелями DQA1 и DQB1, наследуемых из одного родительского HLA-гаплотипа; транс-димеризация (b и c) между аллелями DQA1 и DQB1, наследуемых из разных родительских HLA-гаплотипов
 В – варианты числа уникальных HLA-DQ молекул у индивида (1, 2 или 4 уникальных молекулы)

ветствий по HLA-A, -B, -C, -DRB1 генам и рецидивом, реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ) и смертностью при гапло-ТГСК [5-7].

Другие отметили протективный эффект несоответствий по генам HLA-DRB1, -DQB1, -DPB1 на результаты гапло-ТГСК, вследствие снижения риска рецидива и повышения выживаемости [8-9]. Для оценки влияния локуса HLA-DQ на результаты аллогенных ТГСК недостаточно информации, основанной на соответствии/несоответствии экзона 2 гена HLA-DQB1 у донора и реципиента, как при типировании с высоким разрешением гена HLA-DRB1, так как молекула HLA-DQ является димером двух полиморфных цепей. При неродственной совместимой по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1 ТГСК носительство молекул группы HLA-DQG2 снижает безрецидивную выживаемость и повышает риск рецидива по сравнению с больными-гомозиготами по группе молекул HLA-DQG1 [3]. Внедрение новых методов обработки трансплантата и РТПХ снизило риск развития тяжелых осложнений при гапло-ТГСК, однако нарушение функции трансплантата остаётся серьёзной проблемой, ухудшающей общую выживаемость [10-12]. Несостоятельность трансплантата (НТ) – группа осложнений, которую характеризует двух- или трёхростковая цитопения в сочетании с гипо/аплазией костного мозга. Первичная НТ – отсутствие приживления трансплантата к +28 дню после алло-ТГСК (неприживление трансплантата) [10, 13]. Возврат цитопении с потерей донорского кровотока в отсутствие рецидива заболевания после приживления трансплантата с полным донорским химеризмом, – вторичная НТ. Также к НТ относят гипофункцию трансплантата, которая характеризуется двух- или трёхростковой цитопенией, продолжающейся более 14 дней при наличии полного донорского химеризма [10]. Факторы риска развития НТ многочисленны (низкая доза CD34+ клеток в трансплантате, наличие у реципиента донор-специфических анти-HLA антител – ДСА, высокий уровень несоответствий по системе HLA и др.) [14-17].

Цель исследования – изучить влияние числа уникальных молекул (димеров) HLA-DQ различных

G-групп реципиента на развитие несостоятельности трансплантата после гапло-ТГСК у больных острыми лейкозами.

Материалы и методы. В исследование вошли 134 больных острыми лейкозами (ОЛ), которым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена ТГСК от гаплоидентичного родственного донора. HLA-типирование выполнялось по генам A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 с высоким разрешением методом секвенирования следующего поколения (NGS – next-generation sequencing) с использованием секвенатора MiSeq (Illumina, США) в соответствии с рекомендациями производителей наборов для HLA-типирования (One Lambda, США или Scisco, США). У всех больных с помощью виртуального кросс-матча было подтверждено отсутствие ДСА (определение анти-HLA антител проводили с помощью наборов LIFECODES LifeScreen Deluxe (скрининг) и затем при наличии антител с помощью наборов LIFECODES LSA Class I и/или LIFECODES LSA Class II (Immucore, USA)). Больные цензурированы по состоянию на 1 января 2024 г. Описательная статистика включала число случаев и долю для дискретных факторов, медианы и диапазон – для непрерывных величин. Различия между анализируемыми группами оценивались с помощью критериев χ^2 , Краскела – Уоллиса и точного теста Фишера. Для оценки конкурирующих рисков применялась программа «R», конечной точкой анализа была оценка развития НТ в зависимости от числа уникальных молекул (димеров) HLA-DQ различных G-групп у реципиента. Оценка кумулятивной инцидентности НТ происходила с учетом конкурирующих рисков. Для оценки значимости различий между группами использовался тест Грея. Значения $p < 0,05$ с поправкой на FDR (False Discovery Rate – средняя доля ложных отклонений гипотез – среди всех отклонений) считались статистически значимыми, значения $p < 0,01$ принимались за тенденцию.

Результаты. Основные характеристики больных, доноров и проведенных гапло-ТГСК представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики больных, доноров и проведения гапло-ТГСК (n=134)

Характеристика	Значение
Пол больных, n (%)	
Мужчины (м)	54 (40,3)
Женщины (ж)	80 (59,7)
Возраст, медиана (МКР)	33 (26 – 42)
Диагноз, n (%)	
Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ)	84 (62,7)
Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ)	50 (37,3)
Статус заболевания, n (%)	
Первая полная ремиссия (ПР1)	97 (72,4)

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Вторая и последующие полные ремиссия (ПР2+)	37 (27,6)
Режим предтрансплантационного кондиционирования, n (%)	
Миелоаблативный	21 (15,7)
Пониженной интенсивности	113 (84,3)
Число CD34+ клеток, медиана (МКР)	6,00 (4,94 – 6,00)
Профилактика острой РТПХ, n (%)	
АТГ	1 (0,8)
АТГ+ЦФ	8 (6,0)
TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплеция	37 (27,6)
ЦФ	81 (60,4)
другое	7 (5,2)
Несостоятельность трансплантата, n (%)	
Отсутствие НТ	96 (71,6)
НТ	21 (15,7)
Первичная несостоятельность трансплантата	19 (14, 2)
Вторичная несостоятельность трансплантата	2 (1,5)
Гипофункция	17 (12,7)
Первичная гипофункция трансплантата	10 (7,5)
Вторичная гипофункция трансплантата	7 (5,2)
Острая РТПХ 2-4 степени, n (%)	40 (29,9)
Хроническая РТПХ, n (%)	38 (28,4)
Рецидив после трансплантации, n (%)	33 (24,6)

У 96 больных (71,6%) НТ после гапло-ТГСК отсутствовала. НТ развилось у 21 больного (15,7%): у 19 больных (14,2%) – первичная, у двух больных (1,5%) – вторичная. У 17 больных (12,7%) констатирована гипофункция трансплантата: у 10 (7,5%) – первичная, у 7 (5,2%) – вторичная.

Для оценки влияния числа уникальных молекул (димеров) HLA-DQ разных G-групп реципиента на развитие НТ после гапло-ТГСК определяли их число и принадлежность к HLA-DQG-группе, исходя из результатов HLA-типирования. Принимали, что больной, гомозиготный по аллелям обоих генов локуса HLA-DQ, является носителем одной уникальной молекулы HLA-DQ. На рис. А – гомозиготный по DQA1*01:02 и DQB1*06:02 индивид является носителем одной молекулы HLA-DQ, относящейся к HLA-DQG2. Две уникальные молекулы HLA-DQ могут быть в двух случаях. Первый – гомозиготность по одному из двух генов локуса HLA-DQ, но с двумя разными аллелями второго гена локуса. На рис. А этот вариант представлен индивидом с одним аллелем DQA1*01:02, но с двумя разными аллелями гена DQB1 - DQB1*05:02 и DQB1*06:02, которые кодируют две разные β -цепи. Обе β -цепи димеризуются с одинаковой α -цепью. Во втором случае – индивид имеет аллели генов, которые кодируют молекулы разных групп HLA-DQ – G1 и G2, что дает возможность димеризации α - и β -цепей внутри своей группы, но исключает димеризацию между группами. Этот ва-

риант на рис. А представлен индивидом с молекулами HLA-DQ, одна из которых относится к группе HLA-DQG1 и кодируется генами DQA1*03:01 (α -цепь) и DQB1*03:02 (β -цепь), а вторая – к группе HLA-DQG2 и кодируется генами -DQA1*01:02 (α -цепь) и -DQB1*06:02 (β -цепь). Четыре уникальных молекулы HLA-DQ присутствуют, когда индивид является носителем разных аллелей генов HLA-DQA1 и -DQB1, которые кодируют α - и β -цепи, относящиеся к одной группе – или G1, или G2. На рис. А это индивид с четырьмя разными молекулами HLA-DQ группы G1, α -цепи у которого кодируются аллелями DQA1*03:02 и DQA1*05:01, а β -цепи – аллелями DQB1*02:01 и DQB1*03:03.

Изучено влияние числа димеров HLA-DQG1 у больных на развитие НТ (первичной + вторичной) после гапло-ТГСК (табл. 2). Анализ не выявил статистически значимых отличий в частоте развития НТ в зависимости от числа димеров HLA-DQG1, однако показал тенденцию к увеличению угрозы риска (HR – Hazard Ratio) развития НТ с увеличением числа молекул HLA-DQG1, по сравнению с больными, их не имевшими (т.е., с генотипом G2G2).

Таблица 2

Влияние числа димеров HLA-DQ G1 у больных на угрозу развития НТ после гапло-ТГСК

Число HLA-DQG1	Генотип	Число больных			HR (95% CI*)	Значения P
		Всего n=134 (100%)	Без НТ n=96 (100%)	НТ n=38 (100%)		
0	G2G2	26 (19,4)	21 (21,9)	5 (13,2)	1	0,07
1-2	G1G1; G1G2	77 (57,5)	54 (54,2)	23 (60,5)	4,25 (0,58-30,9)	
4	G1G1	31 (23,1)	21 (21,9)	10 (26,3)	9,57 (1,18-77,8)	

*CI - confidence interval (доверительный интервал)

Изучении влияния числа димеров HLA-DQG2 у больных на развитие НТ (табл. 3) показало, что больные с 4 димерами HLA-DQG2 имеют выраженную тенденцию (p=0,06) к уменьшению риска развития НТ по сравнению с больными, в генотипе которых присутствовало меньшее число молекул HLA-DQG2 или они отсутствовали.

Таблица 3

Влияние числа димеров HLA-DQG2 у больных на угрозу развития НТ после гапло-ТГСК

Число HLA-DQG2	Генотип	Число больных			HR (95% CI*)	Значения P
		Всего n=134 (100%)	Без НТ n=96 (100%)	НТ n=38 (100%)		
0	G1G1	38 (28,4)	27 (28,1)	11 (28,9)	1	0,06
1-2	G2G2; G1G2	81 (60,4)	57 (59,3)	24 (63,1)	1,46 (0,22-17,4)	
4	G2G2	15 (11,2)	12 (12,5)	3 (7,9)	0,03 (0,00-0,74)	

*CI - confidence interval (доверительный интервал)

Не установлено влияния на развитие НТ иммунологических показателей, представленных в таблице 4 (общее число молекул HLA-DQ у реципиента, совпадение/расхождение донора и реципиента по аллелям генов локуса HLA-DQ, совпадение/расхождение донора и реципиента по группам HLA-DQG).

Таблица 4

Влияние общего числа молекул HLA-DQ больных, совпадения донора и реципиента по аллелям генов HLA-DQ и по группам димеризации на развитие НТ после гапло-ТГСК

Иммунологический показатель	Число больных			Значения P
	Всего n=134 (100%)	Без НТ n=96 (100%)	НТ n=38 (100%)	
Общее число молекул HLA-DQ:				
1	11 (8,2)	10 (10,4)	1 (2,6)	0,47
2	77 (57,5)	53 (55,2)	24 (63,2)	
4	46 (34,3)	33 (34,4)	13 (34,2)	
Совпадение донора и реципиента по аллелям генов локуса HLA-DQ	25 (18,7)	20 (21,8)	5 (13,2)	0,56
Расхождение донора и реципиента по аллелям генов локуса HLA-DQ	109 (81,3)	76 (79,2)	33 (86,8)	
Совпадение донора и реципиента по группам HLA-DQG	76 (56,7)	56 (58,3)	20 (52,6)	
Расхождение донора и реципиента по группам HLA-DQG	58 (43,3)	40 (41,7)	18 (47,4)	

Обсуждение. Известны ассоциации определенных молекул HLA-DQ с некоторыми аутоиммунными заболеваниями [18-21]. Роль HLA-DQ при алло-ТГСК менее известна. Гаплоидентичный родственник донор разделяет с больным один общий HLA-гаплотип и отличается переменным числом несовпадающих HLA-аллелей необщего (второго) HLA-гаплотипа. Антигены HLA-DQ относятся к низко экспрессирующимся, однако несоответствия по ним усиливают эффекты, связанные с несоответствиями по другим HLA-генам [22]. Для установления роли HLA-DQ при алло-ТГСК недостаточно информации, основанной на соответствии/ несоответствии экзона 2 гена HLA-DQB1 у донора и реципиента (как для гена HLA-DRB1), так как молекула HLA-DQ является гетеродимером двух полиморфных цепей – α и β . Роль HLA-DQA1 при алло-ТГСК не определена [9, 23-24], однако типирование обоих генов HLA-DQB1 и HLA-DQA1 включено в рекомендации по оптимальному HLA-типированию при алло-ТГСК [25-26].

Проведенное нами исследование, выполненное на относительно гомогенной группе больных ОЛ, которым проведена гапло-ТГСК, показало, что у больных-носителей четырех уникальных молекул HLA-DQG1 имеется тенденция к более высокому риску развития НТ по сравнению с больными-носителями меньшего числа HLA-DQG1. Напротив, у больных-носителей четырех уникальных молекул HLA-DQG2 риск развития НТ снижен. Таким образом, наши данные согласуются с предположением, что HLA-DQG1 и HLA-DQG2 являются качественно отличными антигенами [3]. Исследовании роли молекул HLA-DQ при неродственной совместимой алло-ТГСК установило значительно более высокий риск рецидива у больных-носителей HLA-DQG2 [3]. Риск рецидива возрастает с увеличением числа молекул HLA-DQG2, с противоположным эффектом от увеличения числа молекул HLA-DQG1. Чем обусловлено различие молекул HLA-DQ G1 и HLA-DQ G2 – неизвестно. Это может быть связано с любым этапом серии событий, которая начинается с образования α - и β -цепей и достигает кульминации в стабильной

экспрессии молекул HLA-DQ на поверхности клетки. Возможные механизмы включают различную экспрессию; особенности сборки и транспортировки комплексов HLA-DQ; отличия в строении пептид-связывающих областей, которые меняют распознавание Т-клетками комплекса пептид – HLA-DQ; а также репертуар пептидов, презентуемых молекулой HLA-DQ [3, 27-28].

Общее число молекул HLA-DQ, совпадение донора и реципиента по аллелям генов HLA-DQ и группам димеризации не оказывают влияния на риск развития НТ после гапло-ТГСК.

Заключение

У больных-носителей четырех уникальных молекул HLA-DQG1 имеется тенденция к повышению риска развития несостоятельности трансплантата после трансплантации гаплоидентичных стволовых клеток крови. Напротив, у больных-носителей четырех уникальных молекул HLA-DQG2 риск развития несостоятельности трансплантата понижен. HLA-типирование генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 даёт возможность устанавливать число и вид молекул HLA-DQ, учет которых снижает возможные риски, связанные с трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании: исследование не имело спонсорской поддержки

Вклад авторов.

Концепция и дизайн: Е.Г. Хамаганова
Сбор и обработка данных: С.П. Хижинский и М.Ю. Дроков
Представление материалов исследования: М.Ю. Дроков
Анализ и интерпретация: Е.Г. Хамаганова и М.Ю. Дроков
Подготовка рукописи: Е.Г. Хамаганова
Окончательное одобрение рукописи: все авторы (Е.Г. Хамаганова, С.П. Хижинский и М.Ю. Дроков)

ЛИТЕРАТУРА

1. The Immuno Polymorphism Database (IPD) – ImMunoGeneTics (IMGT)/HLA Database [Internet] Available from: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/> (accessed 25.03.2024).
2. Tollefsen S., Hotta K., Chen X., et al. Structural and functional studies of trans-encoded HLA-DQ2.3 (DQA1*03:01/DQB1*02:01) protein molecule // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287, №17. – P. 13611-13619.
3. Petersdorf E., Bengtsson M., Horowitz M., et al. HLA-DQ heterodimers in hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2022. – Vol. 139, №20. – P. 309-317.
4. Kwok W.W., Nepom G.T. Structural and functional constraints on HLA class II dimers implicated in susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus // *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* – 1991. – Vol. 5. – P. 375-393.
5. Kasamon Y., Luznik L., Leffell M., et al. Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide: Effect of HLA Disparity on Outcome // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16. – P. 482-489.
6. Lorentino F., Labopin M., Fleischhauer K., et al. The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis // *Blood Adv.* – 2017. – Vol.1, №11. – P. 669-680.
7. Raiola A.M., Risitano A., Sacchi N., et al. Impact of HLA Disparity in Haploidentical Bone Marrow Transplantation Followed by High-Dose Cyclophosphamide // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2018. – Vol. 24. – P. 119-126.
8. Solomon S.R., Aubrey M.T., Zhang X., et al. Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide // *Blood Adv.* – 2020. – Vol.4, №20. – P. 5311-5321.

9. Fuchs E.J., McCurdy S.R., Solomon S.R., et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide // *Blood*. – 2022. – Vol. 139. – P. 1452-1468.
10. Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. – 2023. – Т. 13, №1. – С. 114-125.
11. Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – an old complication with new insights // *Semin Hematol*. – 2019. – Vol. 56, №3. – P. 215-220.
12. Ciurea S.O., Malki M.M., Kongtim P., et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation // *Blood Adv*. – 2021. – Vol. 5, №20. – P. 4031-4043.
13. Kharfan-Dabaja M.A., Kumar A., Ayala E., et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy // *Transplant Cell Ther*. – 2021. – Vol. 27, №8. – P. 642-649.
14. Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У. и др. Тяжелая гипофункция трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: частота, факторы риска, исходы // *Клиническая онкогематология*. – 2019. – Т. 12, №3. – С. 309–18.
15. Tamari R., Ramnath S., Kuk D., et al. Poor Graft Function in Recipients of T Cell Depleted (TCD) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT) Is Mostly Related to Viral Infections and Anti-Viral Therapy // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, №21. – P. 3147.
16. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M., et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation // *Bone Marrow Transplant*. – 2018. – Vol. 53. – P. 521–534.
17. Sun Y.Q., Wang Y., Wang F.R., et al. Graft Failure in Patients With Hematological Malignancies: A Successful Salvage With a Second Transplantation From a Different Haploidentical Donor // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – Article 604085.
18. Бубнова Л.Н., Глазанова Т.В., Потин В.В., Симбирцев В.А. Генетические методы в диагностике и прогнозировании аутоиммунных эндокринных заболеваний // *Медицинский академический журнал*. – 2006 – №1. – С. 83-90.
19. Erlich H., Valdes A.M., Noble J., et al. Type 1Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57, №4. – P. 1084-1092.
20. Sollid L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease // *Immunogenetics*. – 2017. – Vol. 69, №8-9. – P. 605-616.
21. Chabas D., Taheri S., Renier C., Mignot E. The genetics of narcolepsy // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2003. – Vol. 4, №1. – P. 459-483.
22. Fernández-Viña M.A., Klein J.P., Haagenson M., et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, №22. – P. 4603-4610.
23. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, №13. – P. 4576-4583
24. Little A.-M, Akbarzad-Yousefi A., Anand A., et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation // *Int. J. Immunogenet*. – 2021. – Vol. 48, №2. – P. 75-109.
25. Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьминова Е.П. и др. Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая онкогематология*. – 2023. – Т. 16, №4. – С. 399–406.
26. Yu N., Askar M., Wadsworth K., et al. Current HLA testing recommendations to support HCT // *Human. Immunol*. – 2022. – Vol. 83. – P. 665–673.
27. Unanue E.R., Turk V., Neefjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease // *Annu Rev Immunol*. – 2016. – Vol. 34, №1. – P. 265-297.
28. Zhou Z., Jensen P.E. Structural characteristics of HLA-DQ that may impact DM editing and susceptibility to type-1 diabetes // *Front Immunol*. – 2013. – Vol. 4. – Article 262.

**ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ
ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ РФ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Резюме.**

Тенденции развития современного здравоохранения и медицинской науки привели к смене парадигмы медицины, что не могло не отразиться на деятельности лабораторной службы. В настоящее время внедрение новых технологий и организационные вопросы деятельности лабораторий решаются в значительной степени автономно и не везде одинаково. Для осмысления происходящих изменений необходим системный подход и с этой точки зрения обзор тенденций развития клинической лабораторной диагностики и организации лабораторной службы в РФ является актуальным и научно-значимым для дальнейшего развития отрасли. Цель исследования – анализ исторических аспектов организации лабораторной службы в РФ и обзор современных тенденций ее развития. В работе использован селективный обзор литературы. Изучена нормативная документация по организации лабораторной службы, публикации различных авторов о развитии лабораторной диагностики и организации лабораторного дела в России, а также об опыте различных субъектов РФ в этой области. Данные исследования свидетельствуют о том, что лабораторная служба России прошла долгий путь развития, начиная от простых приспособлений для исследований и ручного приготовления реактивов до создания сложных диагностических систем с замкнутым контуром, интегрированных с лабораторными информационными системами, встроенными в контур медицинских информационных систем на

уровне территорий и субъектов РФ. Существенно изменилась и организационная основа лабораторной службы: от отдельных маломощных разрозненных лабораторий до крупных централизованных высокотехнологичных лабораторных комплексов различных форм собственности. Проведенный анализ позволил выделить несколько периодов (этапов) в развитии лабораторной службы, каждый из которых характеризовался появлением и внедрением новых лабораторно-диагностических технологий и/или методов исследования, нормативно-правовым регулированием, характерной практической реализацией на местах. Можно предположить, что дальнейшее развитие лабораторной службы будет идти по нескольким основным направлениям: 1) централизации, создания крупных лабораторных комплексов, интеграции информационных систем на уровне территорий и субъектов РФ, использования возможностей больших массивов данных и искусственного интеллекта; 2) углубления и дальнейшего развития специализации; 3) дальнейшей миниатюризации приборов и расширения возможности диагностики у постели больного. В связи с биологическими угрозами, очевидно, необходимо будет сохранять горизонтальную интеграцию как основу организации для специализированных вирусологических, бактериологических, микробиологических лабораторий.

Ключевые слова: клиническая лабораторная диагностика, централизация, специализация, нормативно-правовое регулирование, лабораторная служба.

*Gerasimenko L.Yu., Zhiguleva L.Yu.**Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA"***HISTORICAL ASPECTS AND CURRENT TRENDS IN THE ORGANIZATION OF THE
LABORATORY SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION (LITERATURE REVIEW)****Abstract.**

Trends in the development of modern healthcare and medical science led to a paradigm shift in medicine, which could not but affect the activities of the laboratory service. Currently, the introduction of new technologies and organizational issues of laboratory activities are largely solved autonomously and not everywhere in the same way. A systematic approach is needed to understand the changes taking place, and from this point of view, a review of trends in the development of clinical laboratory diagnostics and the organization of

laboratory services in the Russian Federation is relevant and scientifically significant for the further development of the industry. The purpose of the study is to analyze the historical aspects of the organization of laboratory services in the Russian Federation and review current trends in its development. The paper uses a selective literature review. The normative documentation on the organization of laboratory services, publications by various authors on the development of laboratory diagnostics and the organization of laboratory work in

Russia, as well as on the experience of various subjects of the Russian Federation in this field have been studied. These studies indicate that the laboratory service of Russia has gone a long way in development, starting from simple devices for research and manual preparation of reagents to the creation of complex closed-loop diagnostic systems integrated with laboratory information systems embedded in the contour of medical information systems at the level of territories and subjects of the Russian Federation. The organizational basis of the laboratory service has also changed significantly: from individual low-power disparate laboratories to large centralized high-tech laboratory complexes of various forms of ownership. The analysis made it possible to identify several periods (stages) in the development of the laboratory service, each of which was characterized by the emergence and introduction of new laboratory diagnostic technologies and/or research methods,

regulatory and legal regulation, and typical practical implementation on the ground. It can be assumed that the further development of the laboratory service will go in several main directions: 1) centralization, creation of large laboratory complexes, integration of information systems at the level of territories and subjects of the Russian Federation, using the capabilities of large amounts of data and artificial intelligence; 2) deepening and further development of specialization; 3) further miniaturization of devices and expanding the possibility of diagnosis at the bedside. Due to the continuing biological threats, it will obviously be necessary to maintain horizontal integration as the basis of the organization for specialized virological, bacteriological, microbiological laboratories.

Keywords: clinical laboratory diagnostics, centralization, specialization, regulatory and legal regulation, laboratory service.

Введение

Клиническая лабораторная диагностика представляет собой медицинскую диагностическую специальность, основанную на исследовании *in vitro* биоматериала человеческого организма с использованием различных аналитических методов исследования, которые дают возможность измерить и оценить свойства различных компонентов биоматериала человека и, при сопоставлении результатов исследования с клиническими данными, позволяют сформировать лабораторное заключение. Основу клинической лабораторной диагностики составляют медицинские технологии, каждая из которых требует специфических методических рекомендаций, рабочего места, санитарных правил, технического контроля, подготовки персонала и пр. Реализация технологий клинической лабораторной диагностики осуществляется в рамках единой службы, включающей различные подразделения диагностики в соответствующих клинко-диагностических лабораториях (КДЛ) стационаров, поликлиник, научно-исследовательских учреждений, в лабораториях при отделениях интенсивной терапии и реанимации, искусственной почки, а также в клинко-диагностических центрах (КДЦ) и других централизованных и специализированных лабораториях.

Тенденции развития современного здравоохранения и медицинской науки (био-, нано-, информационные технологии, генетическое редактирование, применение индивидуально изготавливаемых и производимых персонализированных продуктов для лечения и др.) привели к смене парадигмы медицины, что не могло не отразиться на деятельности лабораторной службы. Наряду с новыми диагностическими и информационными технологиями, внедренными в клиническую практику, появилась необходимость соответствующих организационных

мероприятий, в том числе, подготовки высококвалифицированного персонала для работы в новых условиях, переосмысления базовых представлений об организации лабораторной службы, выработки этических и нормативно-правовых ориентиров при использовании новых технологий, особенно в области применения биомедицинских клеточных продуктов и генетического редактирования.

В настоящее время в КДЛ медицинских организаций различных субъектов РФ внедрение новых технологий и организационные вопросы деятельности лабораторий решаются в значительной степени автономно и не везде одинаково. Для осмысления происходящих изменений необходимо посмотреть на проблему системно и с этой точки зрения обзор тенденций развития клинической лабораторной диагностики и организации лабораторной службы в РФ является актуальным и научно-значимым для дальнейшего развития отрасли.

Целью настоящего исследования является анализ исторических аспектов организации лабораторной службы в России и обзор современных тенденций ее развития.

Материалы и методы исследования

В работе использован селективный обзор литературы. Изучена нормативная документация по организации лабораторной службы, публикации различных авторов о развитии лабораторной диагностики и организации лабораторного дела в России, а также об опыте различных субъектов Российской Федерации в этой области. Поиск научных публикаций проводился с использованием поискового запроса на интернет-сайтах, в информационных справочно-правовых системах баз данных «Консультант Плюс» и «Гарант», в научной электронной библиотеке ELIBRARY.RU Российского индекса научного цитирования Science Index.

Результаты и обсуждение

Первая лаборатория для химико-микроскопических исследований появилась в Петербурге в Медико-хирургической академии в 1885 году. С этого времени в Петербургском институте усовершенствования врачей стали читать лекции по лабораторному делу, а в 1936 году в Москве в составе Центрального института усовершенствования врачей была открыта первая кафедра клинической лабораторной диагностики. Уже в 1947 году, почти сразу после войны, создано научное общество специалистов лабораторного дела, а в 1955 году основан журнал «Лабораторное дело» (с 1991 г. – «Клиническая лабораторная диагностика»), который является ведущим периодическим изданием по данной специальности до настоящего времени [1]. В этот период, который можно назвать периодом предпосылок, происходит накопление знаний и опыта в области применения в клинической диагностике различных методов лабораторных исследований, использования различных реагентов; изобретения различных приспособлений и устройств, способствующих точности результатов (капилляры, сифоны, первые автоматические титраторы, первые рН-метры, спектрометры, центрифугирование, хроматография, электрофорез и др.) [2]. Расширение возможностей лабораторной диагностики различных заболеваний способствовало изучению природы этих болезней.

Начальный период организации лабораторной службы связан с изданием приказа МЗ СССР №63 от 25.01.1968 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинико-диагностической службы в СССР и функционирующих в составе больниц, поликлиник, диспансеров и других учреждениях здравоохранения на правах их отделения» [3]. В соответствии с Приказом, выполнение клинико-лабораторных исследований осуществлялось в КДЛ, которые рассматривались, в основном, как специализированное производство в составе лечебно-профилактических учреждений. Функции лаборатории состояли в обеспечении потребности лечебно-диагностического процесса в лабораторной информации (результатах лабораторных анализов) по номенклатуре, качеству и объему (количеству) [4]. Приказ также положил начало развитию лабораторной базы специализированной медицинской помощи, так как предусматривал, в частности, разработку инструктивно-методических указаний по цитохимической диагностике лейкозов, цитологической диагностике злокачественных новообразований, лабораторной диагностике гемоглобинопатий.

Существование небольших лабораторий, иногда нескольких в одной медицинской организации, применение, в основном, ручных методов исследования, необходимость самостоятельного приготовления реагентов и внесения результатов исследования в бланк ответа вручную приводило к тому, что результаты исследований в разных медицинских

организациях, особенно в амбулаторных условиях, существенно различались, что влекло за собой дублирование исследований, замедляло цикл проведения лабораторных исследований, особенно сложных, специализированных, приводило к нерациональному использованию ресурсов здравоохранения. В то же время, опыт работы созданных в ряде союзных республик централизованных биохимических, серологических, бактериологических лабораторий свидетельствовал о значительном повышении качества лабораторных исследований при более экономном расходовании имеющихся сил и средств. Приказом МЗ СССР от 16.04.1975 № 380 «О состоянии и перспективах развития лабораторной клинико-диагностической службы в стране» отмечен положительный опыт работы указанных лабораторий и утверждено положение о централизованной клинико-диагностической лаборатории, а также о создании Всесоюзного, республиканского (краевого, областного) организационно-методического центра по лабораторному делу [5].

В конце 80-х – начале 90-х годов в КДЛ некоторых медицинских организаций появились автоматические анализаторы крови, первые компьютеры, что ставило лаборатории в неравные условия с точки зрения обеспечения точности и доступности исследований. Стало ясно, что для повышения качества лабораторных исследований необходима централизация и стандартизация диагностики, внедрение вычислительной техники. Поэтому нормативно-правовое регулирование в этот период, период становления лабораторной службы, было направлено на развитие указанных приоритетов. Приказом Минздрава СССР от 19.06.1986 № 868 «О совершенствовании централизации клинических лабораторных исследований» утверждены: положение о централизованной клинико-диагностической лаборатории (ЦКДЛ), методические указания по централизации клинических лабораторных исследований, перечень обязательного минимума лабораторных исследований и примерный перечень лабораторного оборудования и приборов для ЦКДЛ различного профиля [6]. Важную роль в стандартизации и повышении качества клинических лабораторных исследований сыграл Приказ Минздравмедпрома РФ от 03.05.1995 № 117 «Об участии клинико-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» [7]. Издание данного приказа свидетельствовало о создании в России общенациональной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, которая получила название Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). Стратегическим и всеобъемлющим можно считать приказ Минздрава РФ от 25.12.1997 № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторно-

го обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» [8], который является действующим до настоящего времени. Этот документ содержит расчетные нормы времени на проведение исследований, методику расчета себестоимости лабораторного анализа, перечень приборов, оборудования, медицинского инструментария для КДЛ, а также положения о враче клинической лабораторной диагностики (КЛД), биологе, медицинском технологе, медицинском лаборанте КДЛ с их квалификационными характеристиками и аттестационными требованиями к специалистам.

В лабораторном деле в этот период происходят существенные изменения: дальнейшее развитие получает автоматизация исследований и соединение автоматических приборов с компьютером, а в дальнейшем - роботизация лабораторных процессов. Трудно переоценить значение внедрения в практику штрих-кодирования пробирок, автоматической сортировки пробирок, появления лабораторного оборудования для точного и массового дозирования, которое снижало вероятность человеческой ошибки, способствовало обеспечению стандартизации исследований. Роботизацию можно считать этапом на пути создания полностью автоматизированной клинической лаборатории, когда элементы соединяются в непрерывную производственную линию и последовательно выполняют простые манипуляции, позволяющие получить результат лабораторного анализа. Замена трудоемких ручных методов на автоматизированные, выполняемые на биохимических, гематологических, иммунологических, коагулологических, бактериологических и других типах анализаторов, интеграция на основе развития компьютерных технологий и всесторонняя информатизация способствовали повышению точности и доступности клинических лабораторных исследований.

В клинической медицине в этот период также происходят важные изменения, которые, в свою очередь, стимулируют развитие лабораторно-диагностических технологий. В клиническую практику внедряется метод трансплантации органов и тканей, в том числе костного мозга. Создается нормативная основа функционирования отделений трансплантации костного мозга [9, 10]. Разрабатывается дизайн российских многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований по лечению ряда заболеваний; впервые утверждаются и внедряются в клиническую практику протоколы лечения и стандарты диагностики; лабораторные заключения все чаще используются в качестве основы окончательного медицинского диагноза для все большего числа нозологических форм (цитологическое заключение в онкологии, гематологическое заключение в онкогематологии, иммуноферментный анализ (ИФА) на ВИЧ и другие

вирусные и бактериальные инфекции); внедряются технологии лекарственного мониторинга и скрининговых лабораторных программ и др. Повышаются требования не только к номенклатуре и объему клинических лабораторных исследований, но и к их точности и качеству. На основе всесторонней оценки этих требований МЗ РФ была разработана Концепция развития службы клинической лабораторной диагностики Российской Федерации на 2003-2010 гг. [11], которая положила начало четвертому периоду в истории организации службы клинической лабораторной диагностики - периоду совершенствования. Цель разработки Концепции - повышение эффективности организации лабораторной службы. Концепция предлагала комплекс организационных, экономических и образовательных мероприятий, направленных на повышение уровня оказания медицинской помощи населению РФ за счет повышения качества клинической лабораторной диагностики, рационального и эффективного использования ресурсов, внедрения новой техники и технологий, повышения требований к специалистам службы, развития новых форм хозяйствования. Были предусмотрены следующие направления организации и развития клинической лабораторной диагностики на 2003-2010 гг.:

- внедрение и дальнейшее развитие компьютерных технологий, универсальных систем архивирования и передачи данных о пациенте (телеконференции, телеконференции, интраоперационная диагностика, экспертные системы и т.д.);
- ускорение цикла лабораторного обследования пациентов, особенно в отделениях экспресс-диагностики; использование методологии комплексного обследования на базе интегрированных систем лабораторного анализа (комплексных приборов с одновременным биохимическим, иммунологическим, токсикологическим анализом поточных линий полного лабораторного цикла) с выдачей результата на едином лабораторном бланке;
- использование высокопроизводительных модульных систем, что неизбежно приводит к централизации лабораторных исследований, сокращает затраты в расчете на 1 исследование, способствует закрытию мелких малопродуктивных лабораторий с ограниченными возможностями;
- специализация лабораторных исследований;
- развитие прикроватной диагностики на основе чиповых технологий;
- обязательное использование внутривнутрилабораторного контроля качества и участие в программах межлабораторного контроля качества;
- формирование технологии преемственности на базе стандартизованного оборудования, методов, заключений и т. д.;
- особое внимание уделяется преаналитическому этапу лабораторных исследований, на котором происходит основное количество погрешностей.

Процесс лабораторной диагностики начинается с выбора того комплекса лабораторных исследований, который необходим врачу для уменьшения степени неопределенности в оценке состояния больного, любые неточности в назначении лабораторных исследований снижают эффективность лечебно-диагностического процесса. Затем следует процедура взятия биологических проб у пациента. Ошибки в выполнении данной процедуры искажают состав или свойства биологического материала и, таким образом, существенно снижают диагностическую ценность полученного результата. Частота таких ошибок зависит от уровня технологической дисциплины и качества администрирования в медицинской организации. На преаналитический этап приходится примерно 67% всех ошибок лабораторных анализов (по данным разных авторов от 53 до 75%) [12, 13]. Центральным звеном клинического лабораторного исследования является аналитический этап – комплекс процедур, в результате которых врач КДЛ получает информацию о составе и свойствах аналитического препарата. Ошибки данного этапа зависят от методов выполнения исследований, применяемой аналитической техники, качества используемых реагентов, квалификации персонала, выполняющего исследование. Ошибки данного этапа составляют от 13 до 23%. После получения результата исследования его сообщают лечащему врачу. На данном (постаналитическом) этапе возможны ошибки, которые могут существенно затруднить своевременную постановку диагноза: ошибочная запись результата исследования, несвоевременное поступление результата лабораторного исследования, ошибки при регистрации данных о пациенте (ФИО, отделение и т.п.). Ошибки постаналитического этапа составляют от 9 до 30%. Нередко врачи не знакомы с интерпретацией не только недавно вошедших в практику лабораторных исследований, но и давно выполняемых, что приводит к ошибкам клинической интерпретации результатов лабораторных исследований [14]. Разработка технологий и порядка работы с пациентами, взятия материала для исследования, транспортировки и хранения должны быть приоритетными для организации лабораторного процесса.

Перед лабораторной службой в этот период остро стоит проблема разработки отечественных систем разового взятия биопроб на лабораторные исследования с использованием современных систем стабилизации, сепарирования и сохранения нативности биоматериала. Широкое внедрение в практику биохимических анализаторов позволило использовать для комплексного анализа биопробы меньшего объема. Биохимические технологии обогатились новыми методами кинетических измерений активности ферментов и концентрации субстратов, специфических белков, гормонов, витаминов, изоферментов, биологически активных метаболитов; широкое вне-

дрение получили методы электрофореза и хроматографии, ИФА, нефелометрия, масс-спектрометрия и др. Все большую значимость приобретает внедрение иммунологических методов исследования в смежные виды лабораторной диагностики: цитологию (иммуноцитохимия), биохимию (ИФА), гистологию (иммуногистохимия), микробиологию, гематологию и др. Все большее развитие получает коагулология как специфический вид лабораторных исследований. Прорыв в лабораторной диагностике связан с развитием молекулярно-биологических исследований. С конца 90-х-начала 2000-х годов в практику внедряется метод ПЦР-диагностики, биологические микрочипы. Развиваются цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

Наиболее значимым явлением этого периода было создание диагностических центров на базе многопрофильных больниц, организация единой службы клинической лабораторной диагностики, без дробления службы на мелкие направления. Актуальная задача службы – создание лабораторной компьютерной сети, содержащей банки данных о КДЛ (оснащении, кадрах, текущей информации), с возможностью проводить телеконференции. В этот же период Минздравом РФ разрабатываются основные принципы (они изложены в Концепции), на которых должна быть основана организация лабораторной службы.

1. Принцип преемственности: обеспечение возможности получить необходимое исследование в зависимости от уровня КДЛ и стандарта ее оснащения. Так, в КДЛ первого звена должны проводиться исследования общего назначения (общий анализ крови, мочи, кала и др.). Скрининговые исследования, биохимические, иммунологические, гематологические и др. следует проводить в КДЛ медицинских учреждений уровня центральных районных больниц. Высокотехнологичные лабораторные исследования проводятся в КДЛ учреждений областного, краевого, республиканского здравоохранения. Специализированные лабораторные исследования выполняются в специализированных лабораториях территориальных органов управления здравоохранением.

2. Принцип этапности: обеспечение качественного лабораторного исследования на всех его этапах (преаналитическом, аналитическом и постаналитическом). Важнейшим из этапов является преаналитический, поэтому в соответствии с приложением №1 к приказу МЗ РФ от 07.02.2000 №45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» [15] разрабатывается протокол (порядок проведения) преаналитического этапа.

3. Принцип научно-методического исследования: создание совместно с клиницистами алгоритмов обследования пациентов для постановки диагноза,

контроля за эффективностью лечения и выбора оптимальной тактики диагностического процесса.

4. Принцип системного анализа: при проведении диспансеризации населения возможно создание индивидуальной лабораторной карты пациента, в которой может быть использован анализ динамики изменений, как отдельных показателей, так и комплекса лабораторных данных, а в дальнейшем и разработка критериев «здоровья», интегральных критериев «предболезни» на основе динамического наблюдения за пациентами; использование данных критериев для оценки состояния здоровья популяции в целом.

5. Централизация лабораторных исследований. Этапность, комплексность и научно-методический подходы могут быть решены при централизации исследований на базе лабораторий, оснащенных высокопроизводительной техникой, в которых сосредоточены опытные специалисты, обладающие методологией научно-исследовательской работы. Централизация лабораторных исследований может строиться на основе рационального использования лабораторной техники (КДЛ диагностических центров, централизованные биохимические лаборатории, лаборатории центров СПИД и т.д.), на базе выполнения специализированного комплекса исследований (цитологические лаборатории онкодиспансеров, бактериологические централизованные лаборатории, лаборатории при кожнодиспансерах), на базе НИИ, при ведомственном принципе организации работ и т.д.

6. Принцип самоконтроля системы. Проведение внутрилабораторного и внешнего (межлабораторного) контроля качества. Участие всех лабораторий в ФСВОК. Система обеспечения качества лабораторных исследований включает внешний аудит преаналитического этапа, входной и текущий технический и метрологический контроль оборудования и расходных материалов, соблюдение техники безопасности и санитарно-эпидемиологического режима в лабораториях учреждений здравоохранения. Необходима периодическая аттестация лабораторий, получение сертификата и повышение квалификации всего медицинского персонала: введение интернатуры, ординатуры, аспирантуры по КЛД, профессиональная переподготовка для получения сертификата специалиста по КЛД, усовершенствование биологов КДЛ.

В Концепции особое внимание уделяется клинической лабораторной диагностике в поликлинической службе: участию в скрининговых обследованиях, в первичном выявлении туберкулеза легких, сахарного диабета, кишечных и паразитарных заболеваний, гепатита и др.

К концу изучаемого периода развития лабораторной службы наметилось несколько наиболее перспективных и интересных направлений в клинической лабораторной диагностике: развитие

ДНК-технологий для диагностики инфекционных, наследственных, онкологических заболеваний; совершенствование иммунологических технологий; исследование клеточного метаболизма; развитие телеконсультаций и телеконференций [16]. Вследствие широкого внедрения новых современных технологий и замены трудоемких ручных методов на автоматизированные количество исследований, выполненных на 1 специалиста, возросло с 2001 по 2017 гг. в 2,1 раза (с 20,5 тыс. до 43,0 тыс.) [17].

Дальнейшее развитие лабораторной службы (период развития) происходит в соответствии со Стратегией развития здравоохранения РФ на долгосрочный период 2015 – 2025 гг. [18] и на период до 2030 гг. [19, 20]. Приоритетной задачей реализации программы государственных гарантий на этот период является обеспечение доступности и качества медицинской помощи, удовлетворяющей потребности населения, при эффективном использовании государственных ресурсов. Наиболее эффективными и комплексными инструментами реализации поставленных задач в сфере организации лабораторной диагностики являются: 1) внедрение современных финансовых механизмов в практику государственных медицинских учреждений и 2) концентрация лабораторных исследований в крупных лабораторно-диагностических центрах [21].

В развитии биологической науки в мире в этот период происходят триумфальные открытия. «Прочитана» полная информация, содержащаяся в ДНК человека, что дало начало новому разделу биологии – геномике. Геномика дает возможность поиска новых терапевтических мишеней в нуклеотидном тексте генома, что стимулировало создание новых лекарственных препаратов направленного действия (таргетных препаратов). Развитие геномики стало возможно не только благодаря совершенствованию биохимических методик, но и благодаря появлению более мощной вычислительной техники, которая позволила работать с большими массивами данных. Использование методик CRISPR-Cas для направленного редактирования геномов является наиболее важным технологическим открытием со времен полимеразной цепной реакции [22]. За внедрение методов редактирования генов с помощью CRISPR-Cas9 Дженнифер Дудна и Эмманюэль Шарпантье получили Нобелевскую премию по химии 2020 года. Внедрение в клинику таргетных лекарственных препаратов позволило назначать терапию строго в соответствии с молекулярным профилем заболевания и индивидуальными характеристиками организма конкретного пациента. Таким образом, индивидуализация лечения стала целью дальнейшего развития стратегий диагностики и терапии. В 2018 году в России была принята Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины [23], в числе задач которой – персонализация лечения заболеваний на основе статуса биомаркеров,

включая соматические генетические изменения в клетках, применение индивидуально изготавливаемых персонализированных клеточных продуктов. В связи с открытиями в биологии и достижениями в терапии заболеваний особые требования предъявляются к внедрению новых лабораторно-диагностических технологий и к организации лабораторной службы.

В период с 2010 г. по настоящее время происходит организационная трансформация служб лабораторной диагностики субъектов РФ, их реструктуризация и качественное развитие [24]. В литературе описаны 4 базовые модели стратегии организации лабораторной службы: централизация (консолидация), аутсорсинг (децентрализация), предполагающая добровольную передачу определенных функций внешнему исполнителю; горизонтальная интеграция; мобильная модель, предполагающая выполнение исследований по местонахождению пациента или при оказании неотложной помощи не лабораторным персоналом. Для оптимального варианта развития лабораторной службы возможно комбинирование отдельных принципов и подходов [25].

Преимущества модели централизации: оптимальное время получения результата теста – turnaround time (TAT) [26], оптимизация управления и стандартизация назначений, сокращение кадрового и технического обеспечения лабораторной службы. Кроме того, появляется возможность создания единого цифрового контура и условий для единой системы контроля качества. Сильная сторона модели – значительное повышение доступности и качества лабораторных исследований на уровне административно-территориальной единицы. Слабые стороны модели – необходимость наличия хорошо развитой транспортной структуры и высокий уровень информатизации лабораторной службы, что требует тщательного планирования и подготовки на этапе внедрения для предупреждения реализации рисков.

Преимущества модели аутсорсинга (децентрализации) состоят в сочетании оптимизации расходов, оптимального времени получения результата теста TAT для первичного звена здравоохранения, создании предпосылок для увеличения количества оборудования, используемого по месту лечения. Слабые стороны модели обусловлены наймом сторонней организации: отсутствие механизмов контроля и, как следствие, наличие некачественных услуг; отсутствие экономических мотивов. Реализация модели требует жесткого контроля нанимаемых лабораторных структур.

Горизонтальная интеграция службы лабораторной диагностики потенциально приводит к высокой управляемости, стандартизации и повышению качества лабораторных исследований. Сильными сторонами горизонтальной интеграции являются высокая адаптируемость к эпидемиологической

ситуации, высокая доступность и качество исследований. Наличие единого цифрового пространства позволяет создать общую систему управления качеством, внедрить единые организационные и методические подходы. Появляются эффективные механизмы управления назначениями и повторными исследованиями. Слабые стороны модели – необходимость постоянного контроля эффективности финансовых затрат.

Мобильная модель основана на преимущественном выполнении исследований по непосредственному местонахождению пациента (амбулаторного и стационарного) или при оказании неотложной помощи не лабораторным персоналом. Сильные стороны модели: стабильность оптимального времени получения результата теста TAT для плановых, экстренных и неотложных лабораторных исследований. Высокая устойчивость модели в любой эпидемиологической ситуации. При реализации модели возможно устранение кадрового дефицита за счет развития специальных знаний у общемедицинского персонала. Согласно утвержденному на территории РФ ГОСТ Р ИСО 22870-2009 «Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетенции» [27], такие анализы носят названия исследования по месту лечения (ИМЛ), выполняются рядом с самим пациентом или непосредственно на месте его расположения, а результат их ведет к возможному изменению лечения пациента. Выполнение указанных исследований в лечебном учреждении допускается при условии четкого соблюдения требований национальных стандартов; проведения обучения не лабораторного персонала, ответственного за выполнение исследований по месту лечения пациента; контроля со стороны квалифицированного лабораторного персонала за качеством выполнения исследований. Слабые стороны модели обусловлены выполнением большинства функций по лабораторному исследованию необученным общемедицинским персоналом, что приводит к нарушению методик, многократному повторению исследований, избыточному расходованию ресурсов. Эффективность внутреннего контроля качества сводится к самоконтролю. Наличие большого парка оборудования, портативных и экспресс-систем может ограничивать развитие единого цифрового пространства лабораторной диагностики. Требуются серьезные усилия по непрерывному развитию компетенций, соблюдению стандартов, контролю обоснованности исследований, необходим учет особенностей производственных процессов в отдельных клинических специальностях.

Таким образом, если модель централизации требует значительных усилий на этапе внедрения, то остальные три модели относительно проще реализуются на начальном этапе, но затем требуют значительных усилий по поддержанию работоспособности и эффективному развитию [28].

Стандартом, регулирующим основные процессы в лабораторной медицине, является документ ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетенции» [29]. Данный стандарт описывает все грани функционирования клинико-диагностической лаборатории и обеспечивает принципы и правила действий лаборатории как в обычной каждодневной деятельности, так и в особых нестандартных ситуациях. Внедрение системы менеджмента качества в соответствии с требованием государственной программы «Развитие здравоохранения в Российской Федерации» - одна из обязанностей лечебного учреждения в настоящее время. Важнейшей составляющей менеджмента качества в КДЛ является проведение мероприятий по контролю качества лабораторных исследований. Огромную роль в этом играют СОПы для клинико-диагностических лабораторий - стандартные операционные процедуры. Во внедрении СОПов участвуют сами сотрудники лабораторий. В организации контроля качества особого внимания заслуживает внутрилабораторный контроль, который является в настоящее время основным источником информации о состоянии аналитической системы и единственным средством, позволяющим оперативно обнаружить недопустимые аналитические погрешности и предотвратить выдачу ошибочных результатов. Национальные стандарты РФ требуют проведения внутренних аудитов (проверки) для подтверждения деятельности лабораторий в соответствии с требованиями системы менеджмента качества. Данные требования представлены в ГОСТ Р 53133.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций» [30]. Одной из форм внутреннего аудита являются клинические аудиты, представляющие собой процедуру совместной оценки сотрудниками медицинских лабораторий и лечащими врачами эффективности назначения, выполнения и последующих интерпретаций лабораторных исследований. Требования к проведению клинического аудита изложены в ГОСТ Р 53079.3-2008 «Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований» [31]. Одним из ключевых показателей повышения эффективности лабораторных исследований является строгое выполнение ГОСТ Р 53079.4-2008 «Правила ведения преаналитического этапа» [32]. Для эффективной оценки деятельности лаборатории на внеаналитических этапах лабораторного процесса применяются индикаторы качества, разработанные рабочей группой по преаналитическому этапу Европейской федерации по клинической химии и

лабораторной медицине (EFLM) и рабочей группой «Лабораторные ошибки и безопасность пациентов» Международной федерации по клинической химии (IFCC) [33, 34]. В ряде работ авторов встречается такой индикатор качества, как индекс гемолиза и формирование сгустков крови. Периодический анализ доли гемолитических образцов с помощью индекса гемолиза позволяет выявить ряд пунктов приема биоматериала, работающих с нарушением преаналитических требований, что в последующем позволяет документировать возникшую проблему и разработать комплекс мер по ее устранению [35].

КДЛ обеспечивает качество аналитического этапа с помощью процедур внутрилабораторного контроля качества (ВКК) и схем внешней оценки качества (ВОК). В стандарте ГОСТ Р ИСО 15189-2009 для КДЛ отмечается необходимость процедуры верификации и валидации методов, а также проведения ВОК/межлабораторных сравнений для улучшения сопоставимости данных лабораторного тестирования [36]. Внешняя оценка качества исследований, выполняемых в КДЛ, осуществляется ФСВОК. Важной задачей ФСВОК является предоставление органам управления здравоохранением сведений о качестве лабораторных исследований в разных регионах страны и применяемых в КДЛ реагентов и оборудования [37].

Одним из направлений развития клинической лабораторной диагностики в Российской Федерации, наряду с централизацией и распространением прикроватной диагностики, является специализация лабораторных исследований. Специализированные исследования выполняются в специализированных КДЛ, которые, в основном, занимаются исследованием редких, малоизученных заболеваний и особых видов патологии (аутоиммунная диагностика, онкогематология, трансплантология и др.). В условиях перехода к персонализированной медицине профильная специализированная КДЛ приобретает облик научно-диагностического комплекса [38]. Условием создания специализированной лаборатории высокого уровня является наличие врачей КЛД, биологов, лаборантов и научных сотрудников. Деятельность специализированных лабораторий желательнее сосредотачивать в рамках государственных научно-лечебных учреждений (медицинских университетов, НИИ и НМИЦ), для которых характерно наличие большой клинической базы за счет обследования пациентов с редкими заболеваниями; надлежащего материально-технического обеспечения. В целях повышения качества медицинской помощи путем развития инноваций в сфере здравоохранения, укрепления кадрового, в том числе научного, потенциала был издан Приказ МЗ РФ от 07.04. 2021 № 309 "Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских

исследовательских центров" [39], в задачи которых входят инновационные разработки в соответствующих областях здравоохранения. На решение задач ускоренного развития генетических технологий, в том числе технологий генетического редактирования, обеспечения разработки лекарственных препаратов, в частности иммунобиологических, биомедицинских клеточных продуктов, медицинских изделий (диагностических систем), средств индикации и идентификации патогенных биологических агентов для сферы здравоохранения», направлен Указ Президента РФ от 28.11.2018 № 680 «О развитии генетических технологий в Российской Федерации» [40], на основании которого принята Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019 - 2027 гг. (утверждена Постановлением Правительства РФ от 22.04.2019 № 479 с изменениями и дополнениями от 28.08.2021) [41]. Программа обеспечена финансовыми средствами федерального бюджета, что является существенной государственной поддержкой в ресурсном обеспечении медицинских организаций, осуществляющих высокотехнологичные и специализированные клиничко-лабораторные исследования.

В настоящее время сформировались три формы организации лабораторного обеспечения медицинской помощи: традиционная (локальная) - это КДЛ, расположенные на территории лечебно-профилактических учреждений и являющиеся их структурным подразделением; удаленная форма, развивающаяся по принципу централизации выполнения аналитического этапа и совершенствования удаленных пре- и постаналитических этапов, и мобильная форма, которая основана на применении в лабораторной медицине портативных аналитических устройств.[42].

Наибольшее внимание за период с 2010 по 2023 гг. уделяется модели централизации, особенно востребованной в амбулаторных условиях. Теоретическое обоснование централизации лабораторных исследований было сделано М.А. Годковым, предложившим три базовых принципа: медицинскую целесообразность, территориальные особенности и организационные возможности, а также экономическую эффективность [43]. Предлагаемые принципы централизации лабораторных исследований являются универсальными.

Система организации работы в крупных ЦКДЛ, как правило, трехуровневая. Первый уровень - пункты забора биологического материала на базе медицинских организаций, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь; второй уровень - пункты сбора биологического материала; третий уровень - централизованная лаборатория, обслуживающая достаточно большую территорию. На практике в качестве централизованных лабораторий выступают как государственные учреждения

здравоохранения, так и частные. Функционирование централизованных лабораторий в системе ОМС связано с необходимостью решения целого ряда организационных и финансовых проблем [44]. Согласно письму ФОМС от 19 июля 2005 №3190/30-2 «Об организации работы централизованных лабораторий»: «Орган управления здравоохранением субъекта Российской Федерации, руководствуясь целевой установкой на достижение высокой доступности и качества медицинской помощи населению, вправе применять любые организационные формы (централизованные, децентрализованные, дистанционные, выездные и т.д.) медицинского обслуживания населения, обеспечивающие наиболее эффективное использование государственных ресурсов» [45]. Порядок оплаты исследований, выполняемых в централизованных лабораториях, устанавливается в тарифном соглашении в соответствии с приказом ФФОМС от 18.11.2014 № 200 «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения» [46].

При учете необходимости выполнения лабораторных исследований по месту взятия биоматериала, в экспресс-лабораториях и в локальных лабораториях удаленных территорий, они могут использоваться при формировании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, что позволяет обеспечить доступность высокотехнологичных методов исследования для населения всех территорий РФ, гарантировать надлежащий уровень их качества, снизить сроки и оптимизировать затраты на их выполнение [47].

Ошибки в лабораторных исследованиях существенно снижаются при введении в практику лабораторных информационных систем (ЛИС) и лабораторных информационных менеджмент систем (ЛИМС). Термин ЛИМС служит определением системы, которая предусматривает управление лабораторной информацией [48]. Одним из ключевых этапов внедрения современной ЛИМС является его интеграция с базами данных лабораторных приборов. Интеграция связывает различные медицинские информационными системы (МИС), связывает МИС с ЛИС, системами для хранения и работы с медицинскими изображениями (Picture Archiving and Communication System, PACS), а также с медицинскими приборами и инженерными системами, производители которых создают собственные протоколы обмена данными и управления [49]. В настоящее время ЛИМС применяются в лабораториях различного профиля (научно-исследовательские, контрольно-аналитические, экспертные, естественно-научные, включая медицинские лаборатории). ЛИС являются сетевыми программными системами, которые позволяют решить большинство вопросов автоматизации бизнес-процессов медицинских лабораторий и использовать достижения и преимуще-

щества современных информационных технологий [50]. Одним из преимуществ внедрения ЛИС является оптимизация работы КДЛ с внешними организациями, в которых лаборатория выступает в качестве заказчика услуг и товаров, и с организациями, в которых лаборатория играет роль внешнего исполнителя [51]. Кроме того, с помощью ЛИС можно успешно решать экономические задачи, оптимизировать работу сотрудников, оперативно регистрировать биологический материал пациентов, создавать типовые формы учета результатов лабораторных исследований, автоматически пересчитывать показатели исследований из одних единиц в другие с подстановкой референсных значений.

Благодаря технологии штрихкодирования и интеграции с ЛИС вся сохраненная информация становится доступной с рабочего места лечащего врача в электронной истории болезни [52]. Целями МИС является: объединение информационных систем (медицинских, финансовых, управленческих) в лечебном учреждении, получение данных для эффективного управления учреждением; объединение информационных потоков на уровне региона, обмен данными с федеральным уровнем единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ) [53, 54]. При покупке медтехники очень важно обращать внимание на наличие встроенных механизмов интеграции, иначе интерфейс некуда будет подключать. Одним из важных направлений развития новых методов является создание мультимедийного анализа, позволяющего определять несколько сотен параметров в одном исследовании. Например- мультибиочипы для диагностики инфекций, выявление резистентности бактерий к антибиотикам, определение генетических маркеров различных социально значимых заболеваний; метод иммунохроматографического анализа. Развитие новых принципов диагностики имеет важное значение для проведения биохимических анализов в отделениях реанимации. Преимуществом небольших электронных анализаторов является возможность измерять концентрацию аналита и передавать полученную аналитическую информацию по интернету лечащему врачу, т.е. дистанционно обеспечивать диагностику и медицинскую помощь. Важным направлением является создание новых диагностических тест-систем, реагентов, расходных материалов. Полностью готовые к употреблению реактивы, стабильные в течение длительного времени, удобство их доставки и хранения делают процедуру анализа менее трудоемкой и более доступной. Компьютерная обработка результатов анализов облегчает их интерпретацию, хранение в базе данных, позволяет проводить дистанционные консилиумы.

Дальнейшее развитие лабораторных методов диагностики различных заболеваний предусмотрено научными платформами медицинской науки в области онкологии, кардиологии, неврологии, эн-

докринологии и др. Основная цель платформ-создание отечественных импортозамещающих высокоинформативных средств диагностики и коррекции социально значимых заболеваний на молекулярном уровне [55, 56, 57].

Внедрение в практику высокотехнологичных методов исследований, в том числе в области генной инженерии, требует не только комплексов дорогостоящего оборудования и реактивов, но и подготовки высококвалифицированного персонала. Вопросы обучения, ординатуры, аспирантуры по специальности «клиническая лабораторная диагностика», сертификации персонала КДЛ были частично решены в периоды становления и совершенствования лабораторной службы: в 1995 г. в номенклатуру специальностей введена специальность врача клинической лабораторной диагностики, в 1997 г. в КДЛ введена должность биолога, начата подготовка специалистов новых квалификаций со средним профессиональным образованием - медицинских лабораторных техников и медицинских технологов. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» впервые утвержден Приказом Министерства образования и науки РФ от 25 августа 2014 г. № 1047 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика» [58]. Приказ представляет собой совокупность требований для профессиональных образовательных программ подготовки кадров в ординатуре по специальности «клиническая лабораторная диагностика». В 2014 г. организована профессиональная общественная организация «Федерация лабораторной медицины» с собственным научно-практическим журналом «Лабораторная служба». Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, (раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения") был утвержден в 2010 г., его действующая последняя редакция вступила в силу 01.07.2018 г. [59]. В 2018 г. Приказом Министерства труда и социальной защиты утвержден профессиональный стандарт «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» [60], в 2020 г. - профессиональный стандарт «Специалист в области лабораторной диагностики со средним медицинским образованием» [61], в 2023 г.- квалификационные требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием, в том числе по специальности клиническая лабораторная диагностика, бактериология, вирусология, биохимия, генетика, медицинская биофизика, медицинская кибернетика, лабораторная микология; впервые введена должность химика-эксперта [62]. С 2016 г. проводится аккредитация специалистов [63, 64]. В области ак-

кредитации в настоящее время остается еще много нерешенных вопросов. Очевидно, в перспективе эта деятельность будет совершенствоваться. Последнее по времени Положение об аккредитации специалистов утверждено в 2022 г. и должно действовать до 1 января 2029 г. [65].

Таким образом, произошли существенные изменения как в области квалификационных требований к специалистам клинической лабораторной диагностики, так и к их должностям. К периодической аккредитации в настоящее время допускаются специалисты КДЛ с немедицинским образованием, что обусловлено потребностями современной клинико-лабораторной диагностики и организации лабораторной службы.

Новые вызовы, связанные с прорывными технологиями в биологии и медицине, информатизацией и цифровизацией здравоохранения, появлением лабораторий различных форм собственности потребовали обновления и критического переосмысления нормативно-правовой базы лабораторной службы. Возможности и условия деятельности КДЛ, компетенции специалистов КДЛ существенно изменились с 1997 г., когда был утвержден действующий до настоящего времени Приказ Минздрава РФ от 25.12.1997 № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». Назрела необходимость разработки нового документа, регулирующего работу КДЛ в современных условиях. В 2021 году были разработаны и утверждены новые Правила проведения лабораторных исследований [66]. Правила устанавливают порядок организации и проведения лабораторных исследований, включая клинические лабораторные исследования и микробиологические исследования, при осуществлении медицинской деятельности по клинической лабораторной диагностике, лабораторной генетике, медицинской микробиологии, бактериологии, вирусологии, лабораторной микологии, паразитологии, лабораторной диагностике. В рамках аналитического и постаналитического этапов клинические лабораторные исследования подразделены на 4 категории сложности. По организационному характеру деятельности Правила подразделяют лаборатории на экспресс-лаборатории/отделы и плановые лаборатории. Плановые лаборатории, в свою очередь, подразделяются на 3 уровня, в зависимости от которых определен стандарт оснащения и рекомендуемые штатные нормативы.

Для оценки современного состояния лабораторной службы в различных субъектах Российской Федерации нами были проанализированы публикации, посвященные опыту работы клинико-диагностических лабораторий в крупных и средних городах России. В настоящее время свыше 50 регионов Российской Федерации прошли путь централизации.

Большинство регионов (Москва, Санкт-Петербург, Тюменская, Тверская, Ярославская области и др.) перестраивают лабораторные службы за счет регионального бюджета. В ряде других регионов заказы отдаются частной лаборатории на аутсорсинг. В одних регионах реформаторы ограничиваются объединением потока исследований всего из нескольких медучреждений, в других – отдают под централизацию лаборатории всех медицинских центров. [67].

Наиболее интересным, на наш взгляд, является опыт централизации в Москве, благодаря усилиям по информатизации лабораторной службы [68]. На первом этапе реорганизации проведено формирование 11 окружных ЦКДЛ и 5 централизованных бактериологических лабораторий. Формирование ЦКДЛ осуществлялось на базе крупных многопрофильных стационаров, диагностических центров, амбулаторно-поликлинических центров и поликлиник. Оптимизация работы лабораторной службы проходила поэтапно: 2011-2014 – централизация в рамках программы модернизации (проведено переснащение ЦКДЛ); 2015-2016 гг. – реорганизация лабораторной службы амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, оптимизация выполнения специализированных исследований, создание трехуровневой системы лабораторной службы медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь: КДЛ 1-го уровня с сетью пунктов приема биологического материала обеспечивают массовые рутинные тесты; ЦКДЛ 2-го уровня, сформированные на базе имеющихся окружных лабораторий, выполняют основную часть биохимических, коагулологических, иммунохимических, серологических и микробиологических исследований; ЦКДЛ 3-го уровня обеспечивают весь город редкими тестами. Утвержден перечень медицинских организаций государственной системы здравоохранения города, в которых организуются КДЛ 1-го уровня и пункты приема биологического материала. Сокращены малопродуктивные лаборатории, в некоторых из них сформированы пункты приема биологического материала; дополнительно организованы пункты приема в медицинских организациях, ранее не имевших лабораторий. На третьем этапе (2017-2018 гг.) оптимизирована работа лабораторной службы стационаров [69]. Например, в результате оптимизации лабораторной службы ГБУЗ КДЦ №6 ДЗМ сформирован лабораторный отдел (ЛО), включающий клинико-диагностическую и микробиологическую лаборатории, выполняющие исследования второго уровня (ранее лабораторная служба насчитывала 5 клинико-диагностических лабораторий). ЛО возглавляется единым заведующим и имеет в своем составе врача-ответственного по качеству, который поддерживает и развивает систему менеджмента качества лаборатории. Широко используется принцип ротации персонала, позволяющий сотрудникам расширять свои познания в

области лабораторной медицины и повышать свой профессиональный уровень. Установлена автоматизированная линия, внедрен лабораторный спектр исследований на госпитальный скрининг и расширение спектра исследований по диагностике инфекционных заболеваний с помощью плащечных ИФА-технологий и ПЦР-исследований [70]. Опыт ЦКДЛ ДКЦ №1 ДЗМ демонстрирует результаты реорганизации ЦКДЛ второго уровня: сокращение доли неквалифицированных и ручных манипуляций, минимизация ошибок регистрации и перераспределения потоков биоматериала, рациональное использование лабораторного оборудования, увеличение производительности лаборатории и спектра выполняемых исследований при сокращении неинформативных и излишних тестов; рациональное расходование бюджетных средств при сохранении качества исследований [71].

В Санкт-Петербурге по распоряжению Комитета по здравоохранению был утвержден перечень межрайонных централизованных клинико-диагностических лабораторий (МЦКДЛ) на базе 14 медицинских организаций и централизованных скрининговых лабораторий по диагностике ВИЧ-инфекции, а также централизованных лабораторий дерматовенерологической службы, осуществляющих серологическую диагностику сифилиса [72]. Успешный процесс централизации хорошо виден на примере МЦКДЛ, созданной на базе городской поликлиники № 107, выполняющей от 60 до 80 тысяч исследований ежедневно. Лаборатория обслуживает 11 районов Санкт-Петербурга. Биоматериалы из пунктов забора анализов свозятся в единый исследовательский центр. Выделен необходимый объем транспорта для доставки биоматериала, благодаря чему независимо от того, из какой точки города доставляется биоматериал, исследования выполняются в этот же день. После первичной сортировки пробирки попадают на трек – конвейерную ленту, куда интегрированы различные виды анализаторов. Каждой пробирке еще на этапе забора присваивается свой уникальный штрих-код. Введены жесткие требования к качеству исследований. Проводятся несколько этапов контроля, включая внутренний, что гарантирует высокую достоверность результатов. Полученные результаты исследований тут же попадают в ЛИС и становятся доступны лечащему врачу и пациенту через личный кабинет на госуслугах [73].

Весьма интересен, на наш взгляд, опыт работы ЦКДЛ в АО «Северо-Западный центр доказательной медицины» (АО «СЗЦДМ»). Это современный медицинский кластер. Лабораторный комплекс представлен тремя блоками: клинико-диагностическая лаборатория, микробиологическая лаборатория и испытательная лаборатория (расположены на 3-м и 4-м этажах 16-этажного здания, проектирование и строительство которого реализовано в период 2012-

2015гг. в соответствии с современными требованиями к проектированию помещений для клинико-диагностических лабораторий [74]). Данная площадка является центральной лабораторией компании. В состав компании входят 3 высокотехнологичные лаборатории в трех городах: Санкт-Петербург, Великий Новгород, Старая Русса. Кроме того, в пяти субъектах Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Ленинградская область, города Великий Новгород, Боровичи, Калининград) расположен 21 лабораторный терминал. Лаборатории компании способны полностью обеспечить замкнутый цикл производства лабораторной услуги по принципу аутсорсинга для разноплановых учреждений: хирургический стационар, учреждение родовспоможения, многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение, отделение онкологии. Имеется выездная служба для взятия биоматериала на дому. Лаборатория располагается вблизи основных транспортных магистралей города и аэропорта, что позволяет максимально быстро осуществлять доставку биоматериала из любых точек Северо-Запада. В основном зале клинико-диагностической лаборатории установлена трековая линия POWER EXPRESS производства Beckman Coulter, которая позволяет полностью автоматизировать процессы сортировки и центрифугирования пробирок, аналитического этапа и архивации проб. Линия трека соединяет анализаторы для выполнения биохимических, иммунохимических и гематологических исследований. Автоматизация процессов позволяет исключить возможность ошибок и минимизировать время выполнения исследований. Пробирке с биоматериалом присваивается уникальный штрих-код. Полученные результаты исследований попадают в ЛИС [75].

Проект централизации лабораторной службы в Костромской области действует с сентября 2015 г. Задачей проекта являлась организация новой лабораторной структуры, обеспечивающей доступность для населения города и области большого спектра качественных лабораторных услуг, дающей снижение себестоимости теста и экономию бюджетных средств региона на содержание лабораторной службы. В течении года лаборатория ОГБУЗ «Городская больница Костромы» оснащалась оборудованием, была инсталлирована ЛИС, разработаны экономические основы проекта, порядок взаимодействия между медицинскими организациями - участниками централизации. В течении двух лет в процессе централизации участвовали 36 медицинских организаций г. Костромы и Костромской области. В результате снизилась себестоимость тестов. Посредством интеграции ЛИС и РМИС создается единое информационное пространство для врачей и пациентов [76].

В Омской области стратегия централизации лабораторных исследований была принята в 2014 г.

Процесс централизации внедрен в БУЗОО «КМСЧ №9», где были централизованы все плановые биохимические и иммунохимические исследования. В 2017 году введены централизованные исследования в БУЗОО «КДЦ». В то же время, в соответствии с принципом медицинской целесообразности, была исключена возможность полного перехода на централизацию некоторых медицинских учреждений в связи с их профилем, предполагающим многократное определение уровня глюкозы в крови, биохимических параметров неотложной и экстренной медицинской помощи (исследования, связанные с оказанием экстренной и неотложной медицинской помощи, не могут быть подвергнуты принципу централизации) [77].

Логистика и информационное обеспечение – два важных условия успеха централизации [78]. Например, для областей с низкой плотностью населения характерно большое число удаленных малонаселенных территорий при невысоком качестве транспортной структуры. Это может представлять собой проблему в виде задержки выдачи результатов анализов, погрешностей в исследованиях и потери связи между лечащим врачом и врачом КЛД. Задержка возникает в связи с ненадлежащей организацией информационного обеспечения. Если централизация проводится без внедрения информационной системы, она заведомо обречена на неудачу.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о большом разнообразии условий деятельности КДЛ в различных регионах России (оборудование, логистика, информационные технологии, финансовые возможности региона и др.), что затрудняет создание нового единого документа по нормативно-правовому регулированию деятельности КДЛ России.

Оценивая исследования различных авторов за последние несколько лет, можно сделать вывод о том, что клиническая лабораторная диагностика значительно изменилась: модернизировалась, трансформировалась и продолжает совершенствоваться и развиваться. Решены многие серьезные задачи, возросла производительность КДЛ, повысилось качество результата. Отмечено значительное сокращение числа лабораторий вследствие централизации и сокращения части малопродуктивных лабораторий. За прошедшие годы качественным образом изменилось технологическое оснащение: интенсивно внедрялось цифровое диагностическое оборудование, лабораторные информационные системы. Вследствие информатизации и автоматизации лабораторной диагностики значительно увеличилось количество исследований, что существенно повысило доступность медицинской помощи. Оптимизация работы персонала на своих местах, внедрение в практику отдельных принципов бережливого производства, применение ротации персонала обеспечивают формирование широкопрофильных гра-

мотных специалистов. Тем не менее, остается еще много нерешенных вопросов как в нормативно-правовом регулировании деятельности лабораторной службы, так и в дальнейшем развитии лабораторного дела в России.

В частности, не решены вопросы нормативов рабочего времени и нагрузки персонала, ряд проблем, связанных с рациональным использованием и совершенствованием подготовки кадров, с разработкой и производством собственных реагентов, оборудования и ускорением процедуры внедрения их в практику. Поскольку предметом исследования в клинико-лабораторной диагностике является не человек, а его биоматериал (кровь, костный мозг, соскоб, мазок, отпечаток, фрагмент ткани и т.п.), необходимо, на наш взгляд, обеспечить нормативно-правовое регулирование возникающих при этом отношений, особенно в сфере безопасности, утвердить статус понятия «медицинское изделие», «диагностическая система» и т.п. Нет полной ясности в вопросе о том, как должна регулироваться работа с биомедицинскими клеточными продуктами. Если их рассматривать как лекарственное средство, то данная деятельность подлежит регулированию Федеральным Законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [79]; если же рассматривать их как технологию, то - Федеральным Законом от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [80] и Приказом МЗ РФ от 08.08.2018 № 512н «Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами» [81]. До недавнего времени было не ясно, в какой степени указанные технологии могут регулироваться также Федеральным законом от 05.07.1996 № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» [82]. В связи с этим в закон были внесены поправки, утвержденные Федеральным законом от 29.12.2022 № 643-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» [83], исключившие из сферы действия этого ФЗ геннодиагностику и генную терапию, поскольку данные виды деятельности должны относиться к сфере регулирования законодательства об охране здоровья граждан. Закон вступает в силу 01.09.2024 г. Не менее важна и этическая сторона вопроса, особенно в генетике. Возникают сложности в регулировании вопросов врачебной тайны и защиты персональных данных, так как полного обезличивания генетических данных добиться практически невозможно. Кроме того, генетическая информация не совсем персональна, так как затрагивает интересы третьих лиц (родственников пациента). [84]. Поскольку правовые механизмы регулирования генетических исследований пока несовершенны, необходим диалог между профессиональным сообществом и юристами, предлагается также создать специальный эти-

ческий комитет по биоэтике в генетике [85].

Заключение. Таким образом, лабораторная служба России прошла долгий путь развития, начиная от простых приспособлений для исследований и ручного приготовления реактивов до создания сложных диагностических систем с замкнутым контуром, интегрированных с лабораторными информационными системами, встроенными в контур медицинских информационных систем на уровне территорий и субъектов РФ. Существенно изменилась и организационная основа лабораторной службы: от отдельных маломощных разрозненных лабораторий до крупных централизованных высокотехнологичных лабораторных комплексов различных форм собственности. Проведенный анализ позволил выделить несколько периодов (этапов) в развитии лабораторной службы, каждый из которых характеризовался появлением и внедрением новых лабораторно-диагностических технологий и/или методов исследования, нормативно-правовым

регулированием, характерной практической реализацией на местах (Табл. 1).

На основании проведенного обзора и анализа данных литературы можно предположить, что дальнейшее развитие лабораторной службы будет идти по нескольким основным направлениям: 1) централизации, создания крупных лабораторных комплексов, интеграции информационных систем на уровне территорий и субъектов РФ, использования возможностей больших массивов данных и искусственного интеллекта; 2) углубления и дальнейшего развития специализации; 3) дальнейшей миниатюризации приборов и расширения возможности диагностики и коррекции лечения у постели больного. В связи с биологическими угрозами, очевидно, необходимо будет сохранять горизонтальную интеграцию как основу организации для специализированных вирусологических, бактериологических, микробиологических лабораторий.

Таблица 1

Периоды (этапы) развития лабораторной службы России

Периоды развития	Основные технологии, определяющие содержание периода (этапа)	Основные нормативные документы и организационные мероприятия, регулирующие деятельность лабораторной службы	Организационная структура лабораторной службы на местах	Основные результаты периода (этапа) развития
Период предпосылок	Апробация и применение в клинической диагностике различных методов лабораторных исследований, самостоятельное приготовление и использование различных реагентов; изобретение приспособлений и устройств, способствующих точности результатов (капилляры, сифоны, первые автоматические титраторы, первые рН-метры, спектрометры, центрифугирование, хроматография, электрофорез и др.).	1885 г. - лекции по лабораторному делу (Петербургский институт усовершенствования врачей). 1936 г. - первая кафедра клинической лабораторной диагностики, ЦИУВ, Москва). 1947 г. Научное общество специалистов лабораторного дела. 1955 г. Журнал «Лабораторное дело».	Первая лаборатория для химико-микроскопических исследований (Петербург, Медико-хирургическая академия, 1885г.). Отдельные лаборатории в амбулаториях и клиниках.	Накопление знаний и опыта в области клинической лабораторной диагностики, расширение возможностей лабораторной диагностики различных заболеваний, что способствовало изучению природы этих болезней.
Начальный период	Применение, в основном, ручных методов исследования, самостоятельное приготовление части реагентов; ручное внесение результатов исследования в бланк ответа. Использование рефрактометров, спектрофотометров, приборов для люминесцентной и фазово-контрастной микроскопии, магнитных мешалок, торсионных весов, приборов для электрофореза белков, оксигемометров, эритрогемометров и др. Внедрение более сложных методов: исследования: электрофорез белков плазмы, активность ферментов (холинэстеразы, сорбитдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы), определение аминокислот хроматографическим методом; новые технологии: цитохимическая диагностика лейкозов, цитологическая диагностика злокачественных новообразований, лабораторная диагностика гемоглобинопатий и др.	Приказ МЗ СССР № 63 от 25.01.1968 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинико-диагностической службы в СССР и функционирующих в составе больниц, поликлиник, диспансеров и других учреждений здравоохранения на правах их отделений» Приказ Минздрава СССР от 16.04.1975 N 380 "О состоянии и перспективах развития лабораторной клинико-диагностической службы в стране"	Небольшие лаборатории на правах отделений в составе больниц, поликлиник, диспансеров, обеспечивающие потребности лечебно-диагностического процесса в результатах лабораторных анализов по номенклатуре, качеству и объему (количеству).	Расширение диагностических возможностей лабораторий за счет внедрения более сложных приборов, оборудования, новых реагентов, новых лабораторно-диагностических технологий. Развитие лабораторной базы специализированной медицинской помощи. Осознание необходимости централизации и стандартизации исследований.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Период становления	Автоматизация исследований и соединение автоматических приборов с компьютером, замена трудоемких ручных методов на автоматизированные, выполняемые на различных типах анализаторов (биохимических, гематологических, иммунологических, коагулологических, бактериологических и др.). Внедрение в практику штрих-кодирования пробирок и их автоматической сортировки, лабораторного оборудования для точного и массового дозирования. Информатизация лабораторной службы и внедрение скрининговых лабораторных программ, технологий лекарственного мониторинга и др.	Приказ Минздрава СССР от 19.06.1986 № 868 «О совершенствовании централизации клинических лабораторных исследований». Приказ Минздрава РФ от 03.05.1995 № 117 «Об участии клинко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований». Приказ Минздрава РФ от 25.12.1997 № 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации»	Создание диагностических центров на базе многопрофильных больниц, организация единой службы клинической лабораторной диагностики, без дробления службы на мелкие направления.	Стандартизация методик, повышение точности и доступности клинических лабораторных исследований, централизация исследований и интеграция на основе появления компьютерных технологий. Создание общенациональной системы внешней оценки качества (ФСВОК). Начало создания банков данных о КДЛ.
Период совершенствования	Создание лабораторных автоматизированных производственных линий. Разработка отечественных систем разового взятия биопроб с использованием современных систем стабилизации, сепарирования и сохранения нативности биоматериала, использование биопроб меньшего объема. Новые методы кинетических измерений активности ферментов и концентрации субстратов, специфических белков, гормонов, витаминов, изоферментов, биологически активных метаболитов; широкое внедрение методов ИФА, нефелометрии, масс-спектрометрии и др. Внедрение иммунологических методов исследования в смежные виды лабораторной диагностики: цитологию (иммуноцитохимия), биохимию (ИФА), гистологию (иммуногистохимия), микробиологию, гематологию и др. Развитие коагулологии как специфического вида лабораторных исследований. Развитие молекулярно-биологических исследований: ПЦР-диагностика, биологические микрочипы. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.	Концепция развития службы клинической лабораторной диагностики РФ на 2003-2010 гг. Разработка принципов, на которых должна быть основана лабораторная служба. Приказ Министерства образования и науки РФ от 25 августа 2014 г. № 1047 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика» Создание профессиональной общественной организации «Федерация лабораторной медицины» (2014 г.) с собственным научно-практическим журналом «Лабораторная служба»	Клинко-диагностические лаборатории стационаров, поликлиник, лаборатории при отделениях интенсивной терапии, реанимации, искусственной почки и др. Централизованные лаборатории. Специализированные лаборатории.	Повышение эффективности организации лабораторной службы. Централизация исследований при особом внимании к преаналитическому этапу и клинической лабораторной диагностике в поликлинической службе: участие в скрининговых обследованиях, в первичном выявлении туберкулеза легких, сахарного диабета, кишечных и паразитарных заболеваний, гепатита и др.
Период развития	Развитие геномики. Использование методик CRISPR-Cas для направленного редактирования геномов. Новые методы мультианализа, позволяющего определять несколько сотен параметров в одном исследовании. Создание небольших электронных анализаторов, передающих полученную информацию по интернету лечащему врачу (дистанционная диагностика). Разработка новых диагностических тест-систем, расходных материалов, новых, готовых к употреблению реактивов, длительно сохраняющих стабильность.	Стратегия развития здравоохранения РФ на долгосрочный период 2015 - 2030 гг. Национальные стандарты РФ по лабораторной медицине. ВКК и ВОК, внедрение индикаторов качества, разработанных EFLM и IFCC. Приказ МЗ РФ от 07.04.2021 № 309 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров».	Внедрение современных финансовых механизмов в практику государственных медицинских учреждений; 4 базовые модели стратегии организации лабораторной службы, три направления организации лабораторного обеспечения медицинской помощи.	Лабораторная диагностика как часть индустрии оказания медицинских услуг высокого качества, подчиненная концепции развития здравоохранения России. Объединение информационных систем (медицинских, финансовых, управленческих) в лечебном учреждении, получение данных для эффективного управления учреждением;

	Компьютерная обработка результатов анализов, хранение их в базе данных, что позволяет проводить дистанционные консилиумы. Внедрение цифрового диагностического оборудования, лабораторных информационных систем ЛИС и МИС, создание научных платформ медицинской науки в области онкологии, кардиологии, неврологии, эндокринологии и др.	Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019 - 2027 гг. Приказ Мин. труда и соц. защиты от 14.03.2018 № 145н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области клинической лабораторной диагностики"». Приказ МЗ РФ от 18.05.2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Приказ МЗ РФ от 28.10.2022 г. № 709н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов».	Лаборатории и лабораторные комплексы различных форм собственности. Развитие прикроватной диагностики. Специализация лабораторных исследований в научно-диагностических комплексах; трехуровневая система организации работы в крупных ЦКДЛ.	объединение информационных потоков на уровне региона, обмен данными с федеральным уровнем единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ). Рост производительности КДЛ, повышение качества результата и доступности медицинской помощи.
--	---	--	---	---

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Информация о финансировании. Исследование не имело финансирования.

Вклад авторов.

Концепция и дизайн: Герасименко Л.Ю., Жигулева Л.Ю.

Сбор и обработка данных: оба автора.

Представление материалов исследования: оба автора.

Анализ и интерпретация: Жигулева Л.Ю., Герасименко Л.Ю.

Подготовка рукописи: оба автора.

Окончательное одобрение рукописи: Жигулева Л.Ю.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Клиническая лабораторная диагностика- современные представления [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedlab.ru> (дата обращения 01.12.2023).
2. Боголюбова-Кузнецова А., Боголюбова А., Панов А. История автоматизации: от сифона к лаборатории роботов. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.biomolecula.ru> (дата обращения 05.11.2023).
3. О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинико- диагностической службы в СССР: приказ Минздрава СССР от 25.01.1968 № 63 [Электронный ресурс]. URL: <http://lawru.info/dok/1968/01/25/n1190250.htm> (дата обращения 08.07.2023).
4. Иванец Н.В. Научное обоснование совершенствования управления деятельностью централизованной клинико-диагностической лаборатории: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.02.03 (общественное здоровье и здравоохранение). – Москва, 2015. – 24 с.
5. О состоянии и перспективах развития лабораторной клинико-диагностической службы в стране (вместе с "Положением о Всесоюзном научно-методическом и контрольном центре по лабораторному делу при Министерстве здравоохранения СССР", "Положением о республиканском, краевом, областном организационно-методическом и контрольном центре по лабораторному делу", "Методическими указаниями по осуществлению контроля качества работы клинико-диагностических лабораторий"): приказ Минздрава СССР от 16.04. 1975 № 380 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения 4.12.2023).
6. О совершенствовании централизации клинических лабораторных исследований: приказ Минздрава СССР от 19.06.1986 № 868 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.base.garant.ru> (дата обращения 4.12.2023).
7. Об участии клинико-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений России в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований: приказ Минздравмедпрома РФ от 03.05.1995 № 117 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.base.garant.ru> (дата обращения 14.11.2023).
8. О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации: приказ Минздрава РФ от 25.12. 1997 № 380 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.base.garant.ru> (дата обращения 02.11.2023).
9. О мерах по внедрению в лечебную практику метода трансплантации костного мозга: приказ МЗ СССР № 103 от 11.03.90 г. – М., 1990. – 17 с.
10. О внедрении в практику здравоохранения трансплантации костного мозга: приказ Минздрава РСФСР от 25.02.1991 № 31. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/4177233/> (дата обращения 1.09.2015).
11. Концепция развития службы клинической лабораторной диагностики Российской Федерации на 2003-2010 гг. [Электронный ресурс]. URL:<http://labdiag.ru>
12. Бражникова О.В., Гавеля Н.В., Майкова И.Д. Типичные ошибки на преаналитическом этапе проведения лабораторных исследований // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2017, № 4. – С. 84–90.
13. Ибрагимова Э.И. Ошибки в лабораторной медицине: обзор литературы/ Э.И. Ибрагимова, Г.Е. Аимбетова, В.Ю. Байсугурова, М.А. Рамазанова // Наука о жизни и здоровье. – 2020, № 3. – С. 103-109.
14. Кочетов А.Г. Лабораторные исследования в медицине / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, И.А. Жирова, О.О. Ивойлов // Терапевтический архив. – 2020, №4. – С. 4-8.
15. О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации: приказ МЗ РФ от 07.02.2000 № 45 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.base.garant.ru> (дата обращения 14.11.2023).

16. Лепехин А.А., Ильяшенко В.М. Формирование требований к IT - сервисам медицинских информационных систем, использующих технологии телемедицины / Неделя науки СПбПУ: материалы научной конференции с международным участием. СПб.– 2017. – С. 286-288.
17. Какорина Е.П. Динамика показателей деятельности лабораторной службы Российской Федерации за 2001–2017гг./ Е.П. Какорина, А.В. Поликарпов, Н.А. Голубева, Е.В. Огрызко и др. //Лабораторная служба. – 2018. – Т.7, №4. – С. 32-39.
18. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254. [Электронный ресурс] URL: <http://karpmed.ru> (дата обращения 12.01.2024).
19. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года: Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru/74404210/> (дата обращения 28.12.2023).
20. О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: Постановление Правительства Российской Федерации от 29 ноября 2022 г. № 2161. [Электронный ресурс] URL: <https://base.garant.ru> (дата обращения 28.12.2023).
21. Годков М.А. Принципы централизации лабораторных исследований//Лабораторная служба. – 2015, №4. – С. 3-10.
22. Волоотовский И., Полешко А. CRISP/CAS9 – система редактирования геномов. Прорыв в медицинской биологии и генной терапии? // Наука и инновации. – 2017. – Т.178, №12. – С. 59-64.
23. Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины: приказ МЗ РФ от 24.04.2018 № 186 [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 20.10.2023).
24. Гольдберг А.С. Организация служб лабораторной диагностики в России-текущий статус и перспективы развития. Обзорная статья. // Бюллетень Национального научно-исследовательского Института Общественного здоровья им. Н.А. Семашко. – 2022, № 1-2. – С. 26-35.
25. Гольдберг А.С., Александрова О.Ю., Кицул И.С. Стратегическое управление службой лабораторной диагностики: анализ моделей организации. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 473-478.
26. Сочкова Л.В. Оценка эффективности управления внутрилабораторными потоками на основе анализа времени выполнения исследования /Л.В. Сочкова, М. Г. Морозова, В. С. Берестовская, Е. С. Ларичева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №11. – С. 60-62.
27. ГОСТ Р ИСО 22870-2009 «Исследования по месту лечения. Требования к качеству и компетенции». Москва, ФГУП «Стандартинформ». 2010. [Электронный ресурс] http://www.bbc.com/Russian/Russia/2010/07/100723_healthcare_Russia.shtml. (дата обращения 23.09.2023).
28. Золотарев П.Н. Научное обоснование многофакторного подхода к оценке деятельности лабораторной службы субъекта Российской Федерации: дисс. д-ра мед. наук:14.02.03 (общественное здоровье и здравоохранение). – Санкт-Петербург: СПбГУ. – 2020. – 617 с.
29. ГОСТ Р ИСО 15189-2015 Национальный стандарт Российской Федерации Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетенции. [Электронный ресурс (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.04.2015 № 297-ст) URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 21.12.2023).
30. ГОСТ Р 53133.4-2008 Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения клинического аудита эффективности лабораторного обеспечения деятельности медицинских организаций. [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 21.12.2023).
31. ГОСТ Р 53079.3-2008 Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований. [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
32. ГОСТ Р 53079.4-2008 Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. Москва: Стандартинформ, 2009. – 65 с.
33. Шьяковелли Л., Плебани М. Рабочая группа IFCC по лабораторным ошибкам и безопасности пациентов. // Клинический акт. – 2009. – Т. 404, №1. – С. 79-85.
34. Гомес-Риоха Р. Рекомендации по планированию исследований стабильности проб пациентов / Р. Гомес-Риоха, М. Корнес, Ш. Костелло, П. Вермеерш и др.// Лабораторная служба. – 2023. – Т. 12., № 3. – С. 61-72.
35. Мошкин А.В. Индекс гемолиза как индикатор качества внелабораторной части преаналитического этапа лабораторного исследования. // Клиническая лабораторная диагностика – 2012. - № 11. – С. 63-64.
36. Суворова Н.В., Андреева Е.О., Корякина Л.Б. Сравнительная оценка уровней индикаторов качества внелабораторного преаналитического этапа. // Лабораторная служба. – 2021. – Т. 10, №3. – С. 7-14.
37. Хоровская Л.А. Гармонизация результатов лабораторных исследований на региональном уровне как один из инструментов улучшения качества лабораторного обслуживания // Справочник заведующего КДЛ. – 2015. – №1. – С. 9-17.
38. Бибикина В. В., Эммануэль В. Л. Современное положение специализированной клинико-диагностической лаборатории и её роль при переходе к персонализированной медицине. // Лабораторная служба. – 2020. – Т.9, №3. – С. 16-23.
39. Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров: приказ МЗ РФ от 13.03.2019 № 125. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 17.06.2023).
40. О развитии генетических технологий в Российской Федерации (вместе с Положением о совете по реализации Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019 – 2027 годы): Указ Президента РФ от 28.11.2018 № 680 (в редакции 28.03.2022 № 160). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения 10.06.2023).
41. Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019 – 2027 годы: Постановление Правительства РФ от 22.04.2019 № 479. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 20.04.2023).
42. Золотарев П. Н., Черкасов С.Н. Современное состояние клинической лабораторной диагностики (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – Т. 48, № 4. – С. 173–190.
43. Годков М.А. Принципы централизации лабораторных исследований (приглашение к дискуссии) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014, №4. – С.50- 51.

44. Кадыров Ф.Н. Вопросы создания и функционирования централизованных лабораторий в системе обязательного медицинского страхования. // Менеджер здравоохранения. – 2017. – № 7. – С. 70-78.
45. Об организации работы централизованных лабораторий: письмо ФОМС от 19 июля 2005 №3190/30-2 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения 20.04.2023).
46. Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения: приказ ФФОМС от 18.11.2014 №200. [Электронный ресурс] URL: <http://www.legalacts.ru> (дата обращения 5.12.2023).
47. Шибанов А.Н. Централизация лабораторной службы требует системного решения //Лабораторная медицина. – 2009. - № 3. – С. 73-78.
48. Пономаренко А.В. Проблематика внедрения лабораторных информационных медицинских систем в IT-инфраструктуру медицинских организаций // Информационно-компьютерные технологии в экономике, образовании и социальной сфере. – 2022. – Т.35, № 1. – С. 111-116.
49. Шеян И. Интеграция решений – скорая помощь медицине // Директор информационной службы. – 2014 – № 9. – С. 20-25.
50. Гусев А.В. Создание единого информационного пространства медицинских учреждений с применением мультисерверной распределительной архитектуры в комплексной медицинской информатизационной системе. // Врач и информатизационные технологии. – 2007. - №4. – С. 27-34.
51. Ильин И.В., Ильяшенко О.Ю., Рыбина Е. Формирование требований к IT-архитектуре региональной медицинской информационной системы./ Теория и практика развития территорий: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции, 23-24 ноября 2017 года. СПб: изд-во «Медиапапир», 2017. – С. 101-111.
52. Солоненко Т.А., Корогод М.А., Ялуплин М.Д. Механизм уведомления участкового врача в медицинской информационной системе при поступлении нового медицинского документа в региональную медицинскую информационную систему // Врач и информационные технологии. – 2020. – № 3. – С. 6-12.
53. Карпов О.Э. Архитектура медицинских информационных систем нового поколения / О.Э. Карпов, А.А. Никуличев, О.В. Пензин, С.А. Субботин и др. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2019. - Т.14, №3. – С. 126-134.
54. Шиян А.В., Митягин С.А. Исследование взаимодействия информационных систем города на примере IT-инфраструктуры Санкт-Петербурга. /Альманах научных работ молодых ученых Университета ИТМО: XLVII научная и учебно-методическая конференции Университета ИТМО, 31 января - 02 февраля 2018 года. СПб: Издательство Университета ИТМО – 2018. – С. 47-50.
55. Об утверждении научных платформ медицинской науки: приказ МЗ РФ от 30.04.2013 № 281 (ред. от 27.12.2019). [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru> (дата обращения 05.12.2023).
56. Егоров А.М. Основные направления развития лабораторной диагностики в современной медицине // Справочник заведующего КДЛ. – 2016, №8. – С. 3-6.
57. Тезина Н.Н. Платформенный подход к созданию региональных медицинских информатизационных систем. // Врач и информатизационные технологии. – 2020, № S1 – С. 35-38.
58. Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.05 Клиническая лабораторная диагностика: приказ Министерства образования и науки РФ от 25.08. 2014 № 1047. [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
59. Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.07.2010 № 541н (в редакции от 09.04.2018). [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
60. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики»:приказ Министерства труда и социальной защиты от 14 .03. 2018 № 145н. [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
61. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области лабораторной диагностики со средним медицинским образованием»: приказ Минтруда России от 31.07.2020 N 473н. [Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
62. Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием: приказ МЗ РФ от 02.05.2023 № 206н. [Электронный ресурс] URL: <http://publication.pravo.gov.ru> (дата обращения 15.01.2024).
63. Об утверждении положения об аккредитации специалистов: приказ МЗ РФ от 02.06.2016 № 334н[Электронный ресурс] URL: <http://base.garant.ru> (дата обращения 18.12.2023).
64. Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов: приказ МЗ РФ от 22.12.2017 № 1043н специалистов» [Электронный ресурс] URL: <http://publication.pravo.gov.ru> (дата обращения 15.01.2024).
65. Об утверждении положения об аккредитации специалистов: приказ МЗ РФ от 28.10.2022 г. № 709н. [Электронный ресурс] URL: <http://publication.pravo.gov.ru> (дата обращения 15.01.2024).
66. Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований: приказ Минздрава России от 18.05.2021 N 464н. [Электронный ресурс] URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения 20.04.2023).
67. Свещинский М.Л., Гольдберг А.С. Оценки проектов лабораторной централизации в регионах РФ (пилотное исследование). - Менеджер здравоохранения – 2018. - №5. – С. 20-30.
68. О мероприятиях по оптимизации деятельности клиничко-диагностических лабораторий медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, выполняющих лабораторные исследования населению, получающему первичную медико-санитарную помощь: приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 .12. 2014 № 1051[Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru> (дата обращения 05.12.2023).
69. Цибин А.Н., Годков М.А., Латыпова М.Ф., Ефимушкина О.А. Оптимизация лабораторной службы мегаполиса: опыт города Москвы. // Лабораторная служба. – 2016 – Т. 5, №4. – С. 15-20.
70. Ефимушкина О.А., Вошинкина Д.А. Организационные особенности централизованной лаборатории. Тезисы XI межрегиональной научно-практической конференции. //Лабораторная служба – 2018. – №2. – С. 94-95.
71. Распопова Т.Н. Модель организации деятельности лабораторной службы в КДЛ второго уровня. // Тезисы XI межрегиональной научно-практической конференции. Лабораторная служба – 2018. – №2. – С. 94.
72. Об утверждении перечня централизованных лабораторий: распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 27.01.2009 № 33-Р. [Электронный ресурс] URL: <http://docs.cntd.ru> (дата обращения 05.12.2023).
73. Щербук Ю.А., Карпищенко А.И., Козлов А.В., Тотолян А.А. Централизация клинических лабораторных исследований в амбулатор-

- но-поликлинических учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга (первые итоги): доклад председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. [Электронный ресурс]. URL: <https://mychared.ru>slide/65734/> (дата обращения 05.11.2023).
74. Корноухова Л.А., Зыбина Н.Н., Эмануэль В.Л. Современные требования при формировании технического задания на проектирование помещений клиничко-диагностической лаборатории. // *Лабораторная служба*. – 2021. – Т.10, № 1. – С. 38-44.
75. Северо-Западный Центр доказательной медицины. Лаборатория АО «СЗЦДМ». [Электронный ресурс] URL: <http://cdmed.ru> (дата обращения 05.12.2023).
76. Нечаев Е.В., Малахова Н.В. Опыт централизации лабораторной службы Костромской области. Тезисы III Российского конгресса лабораторной медицины. // *Лабораторная служба*. – 2017. – Т6, № 3 – С. 155.
77. Панюшкина И.И. Опыт централизации лабораторных исследований в БУЗОО «КМСЧ № 9» г. Омска / И.И. Панюшкина, Л.П. Полеева, Е.М. Генш, Н.А. Резаева и др. // *Лабораторная служба*. – 2016. – Т. 5, № 3. С. 20.
78. Централизация лабораторных исследований: модная тенденция или реальная необходимость? / Митрохин С.Д., Калачева О.С., Орлова О.Е., Шкода А.С., и др. // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – Т.62, №7. – С. 444-448.
79. Об обращении лекарственных средств: Федеральный Закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изменениями и дополнениями от 19.12.2022) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 23.07.2023).
80. О биомедицинских клеточных продуктах: Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ (ред. от 08.03.2022) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 17.06.2023).
81. Об утверждении Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами: Приказ МЗ РФ от 08.08.2018 № 512н [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 17.06.2023).
82. О государственном регулировании в области генно- инженерной деятельности: Федеральный закон от 05.07.1996 № 86-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 17.12.2023).
83. О внесении изменений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности»: Федеральный закон от 29.12.2022 № 643-ФЗ. [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru>. (дата обращения 17.12.2023).
84. Жигулева Л.Ю. Качество и безопасность медицинской помощи: правовые и организационные аспекты. Медицина и право в XXI веке: XIV ежегодная научно-практическая Конференция с международным участием «Медицина и право в XXI веке», 24-25 декабря 2022 года. Сборник трудов – СПб.: Нордмедиздат – СПб, 2023. – С.164-172.
85. Гребенщикова Е. Г. Биотика и генетика: вызовы XXI века. Всероссийская мультимедийная конференция // *Человек*. 2022. – Т. 33, № 1. – С. 182-185.

Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального-медико-биологического агентства»

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ (ЛЕКЦИЯ, ЧАСТЬ 1)

Резюме

Схема кроветворения, изучение гемопоэза – это динамический процесс, вносящий коррективы по мере внедрения новых методов и накопления данных множественных экспериментов. В лекции представлен современный взгляд на кроветворение и его регуляцию, строение и функции клеток крови у

человек. Совокупность полученных данных меняет устоявшиеся взгляды на гемопоэз и позволяет рассматривать его как процесс, происходящий в условиях динамического равновесия.

Ключевые слова: кроветворение, созревания клеток крови, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

Zenina M.N., Bessmeltsev S.S.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

SCHEME OF HEMATOPOIESIS

Abstract

The scheme of hematopoiesis, the study of hematopoiesis is a dynamic process that makes adjustments as new methods are introduced and data from multiple experiments are accumulated. The lecture presents a modern view of hematopoiesis and its regulation, the structure and functions of blood cells

in humans. The totality of the data obtained changes the established views on hematopoiesis and allows us to consider it as a process taking place in conditions of dynamic equilibrium.

Key words: hematopoiesis, maturation of blood cells, erythrocytes, leukocytes, platelets.

**«Кровь как зеркало отражает многое из того, что происходит в организме»
Н.А. Кассирский**

«Душа тела в крови» — так звучат слова Ветхого Завета. Во все времена люди понимали, какое большое значение для организма имеет кровь. Множество легенд, суеверий, надежд на здоровье и долголетие связывали с ней. Постепенно, с развитием науки, наши знания о функциях кровеносной системы в обеспечении жизнедеятельности всего человеческого организма пополнялись и стали основой

современного понимания физиологии крови.

Представление о крови, как системе, объединяющей непосредственно кровь, органы кроветворения, разрушения и аппарат регуляции органы кроветворения (костный мозг, селезенка, лимфоузлы, тимус), предложил в 1939 году наш соотечественник, Георгий Фёдорович Ланг — выдающийся терапевт прошлого века (рис. 1).



Рисунок 1. Ланг Г.Ф.



Рисунок 2. Профессор Максимов А.А.



Рисунок 3. Публикация статьи.

Задолго до этого, в 1906–1910 годах профессор А.А. Максимов (Рисунок 2) провел цикл исследований и завершил их работой «Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verhidenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben den Sugetiere» (Рисунок 3) – «Лимфоцит, как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих». Впервые в отечественной и мировой медицинской литературе был применен термин «стволовая клетка», предложенный Х. Шриде в 1907 году, и что самое главное – обосновано существование как в эмбриогенезе, так и во взрослом состоянии родоначальной (стволовой) клетки всех форменных элементов крови. По сути, была сформулирована концепция унитарной теории кроветворения, согласно которой все клетки крови развиваются из одной родоначальной стволовой кроветворной клетки (ГСК).

До Максимова существовало несколько теорий о гистогенезе крови как ткани. Так, дуалистическая теория, основателями которой являлись М. Нагели, Д. Тюрк, Т. Шридд и К. Паней (1900-1923), гласила, что существует две стволовые клетки крови: для миелопоэза и лимфопоэза. Для миелопоэза материнской (т.е. стволовой) клеткой считался эндотелиоцит кровеносных сосудов, дающий миелобласты, тогда как лимфобласты лимфатических узлов развивались из эндотелия лимфатических сосудов и обеспечивали лимфоидное кроветворение. Соглас-

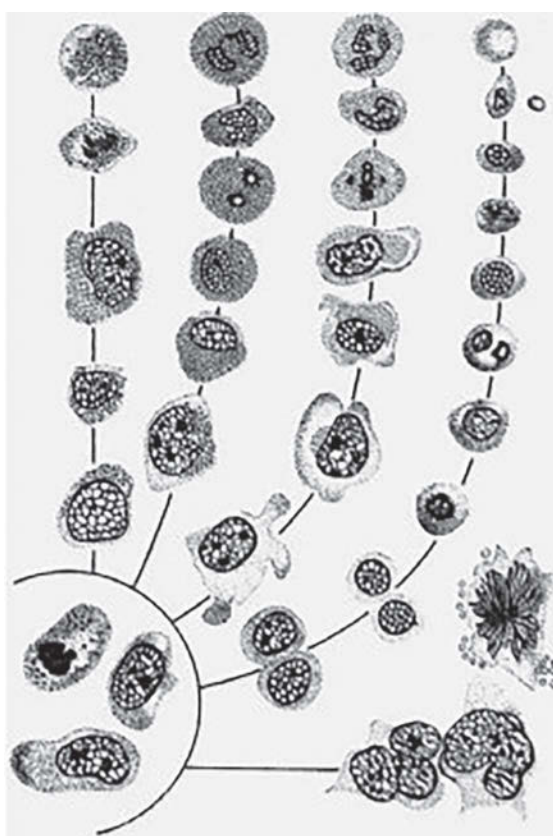


Рисунок 4. Схема кроветворения по Максиму А.А.

но полифилетической теории (основоположники П. Эрлих, Э. Розенталь и соавт., 1891-1920), каждая разновидность форменных элементов крови имеет свою стволовую клетку-предшественницу, но все они развиваются из единой мезенхимной клетки. И, наконец, триалистическая теория (сформулирована Л. Ашоффом, К. Шиллингом, Д. Волленбергом и др., 1914-1926) помимо стволовых клеток для миелопоэза и лимфопоэза предполагала наличие стволовой клетки для моноцитов-макрофагов. Они, по представлению авторов теории, развивались из клеток ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС).

Унитарная (монистическая) теория кроветворения, предложенная А.А. Максимовым, до сих пор является ведущей теорией и говорит о том, что в основе гемопоэза лежит одна-единственная клетка, дающая начало всем росткам кроветворной ткани (свойство полипотентности). Максимов был гистологом и пытался найти морфологические признаки ГСК. Он считал, что это лимфоцитоподобная, мезенхимная по своему происхождению клетка (рис. 4).

Экспериментальное же подтверждение существования ГСК было получено только в 1961 г. в опытах известных канадских исследователей J. Till и E. McCulloch. Исследователи вводили взвесь костного мозга внутривенно смертельно облученным мышам, у которых в селезенке на 7-14 сутки формировались колонии, состоящие из разного типа миелоидных элементов (гранулоциты, эритроциты, мегакарициты, смешанные колонии), впослед-

ствии обнаружены были и лимфоидные клетки.

Разделение клеток-предшественников лимфо- и миелопоэза обнаружили в 1960-61 гг. исследователи Ноуэл и Хунгерфорд (G.Nowell, D.Hungerford, США), когда в клетках костного мозга у 90-95 % обследованных больных ХМЛ обнаружили Ph-хромосому только в миелоидных клетках и выдвинули гипотезу, что есть отдельные клетки-предшественники миелопоэза и лимфопоэза. В дальнейшем культуральные работы подтвердили это утверждение и доказали наличие общего прекурсора миелопоэза. Последующее развитие культуральной техники этого направления исследований позволило уточнить схему кроветворения у ранних предшественников гемопоэза.

После многих лет исследований стало понятно, что клетки крови представляют собой сложную систему, жизнедеятельность которой состоит из нескольких этапов: рождение и созревание клеток

крови в костном мозге; пребывание и функционирование в кровеносном русле; пребывание и функционирование в тканях.

Основной задачей кроветворения является поддержание постоянства количественного и качественного состава отдельных звеньев системы крови. В основе этого процесса, в условиях постоянно меняющихся потребностей организма в клетках крови, лежит соблюдение основного закона кинетики кроветворения: «В единицу времени рождается и умирает одно и то же количество клеток». Соблюдение этого закона обеспечивается сложными механизмами регуляции кроветворения. Учитывая, что большинство форменных элементов крови имеет короткий жизненный цикл (скорость распада эритроцитов, например, составляет 10 млн в секунду), необходимо постоянное обновление различных клеточных популяций крови.

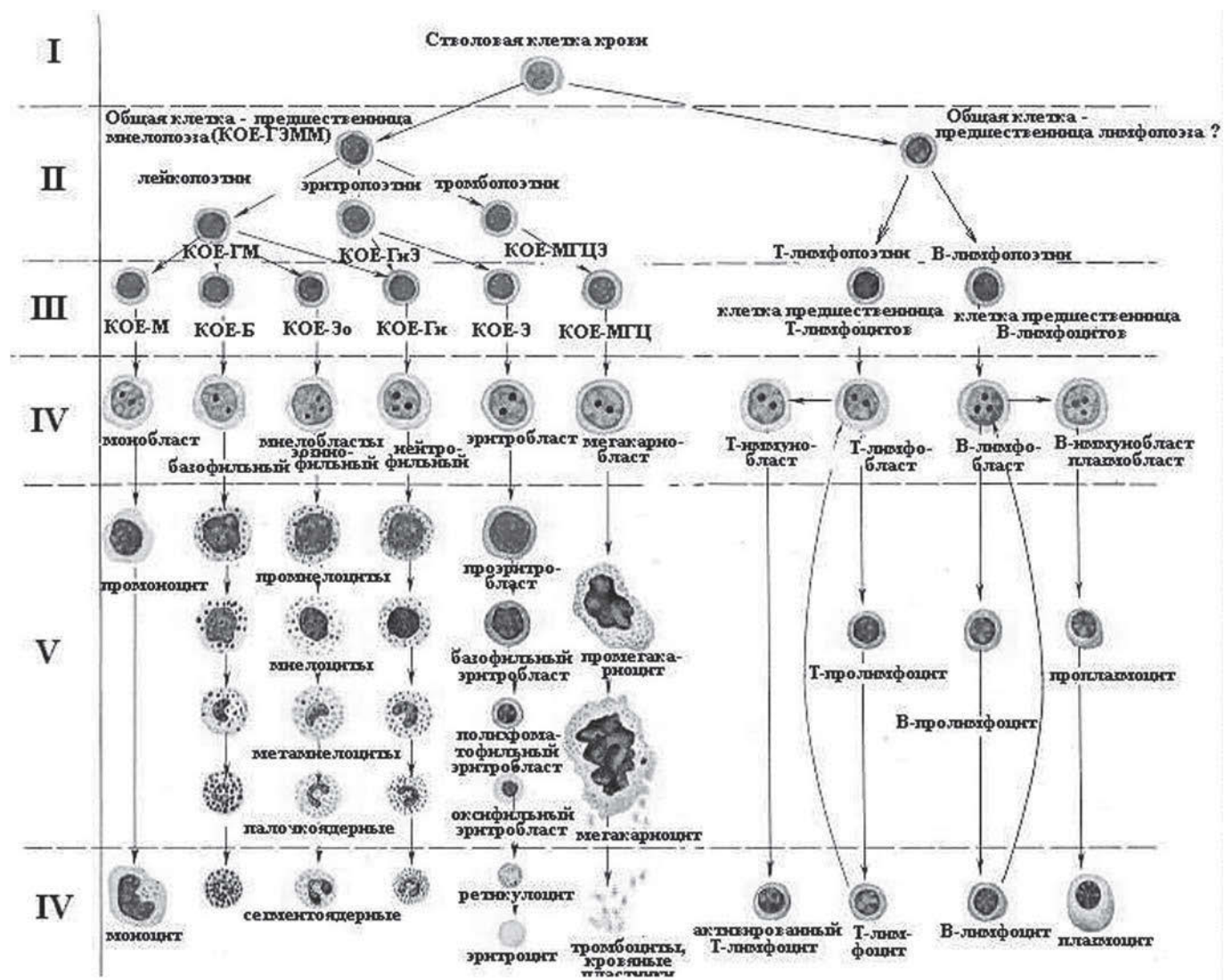


Рисунок 5. Схема кроветворения. Схема кроветворения и основные факторы транскрипции (Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. Под ред. А.И. Воробьева. 2002)

Таким образом, мы подошли к формулировке понятия кроветворения. **Кроветворение (гемопоз)** — это процесс образования, развития и созревания клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов).

Выделяют эмбриональный и постэмбриональный гемопоз. Эмбриональный гемопоз – это процесс образования крови как ткани. Постэмбриональный гемопоз – процесс образования форменных элементов крови в ходе физиологической и репаративной регенерации.

Признание существования единой полипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ПГСК) послужило основой для создания современной схемы кроветворения (Рисунок 5), представленной практически одновременно, в 1971-1973 гг., Mathe с соавт., И.Л. Чертковым и А.И. Воробьевым, Metcalf и Moore.

Принцип построения ее следующий:

- в каждом вертикальном ряду находятся клетки одного вида, последовательных стадий созревания
- в каждом горизонтальном ряду – клетки разных видов, одной стадии зрелости
- в верхних отделах – молодые клетки
- в нижних – зрелые
- в двух нижних горизонтальных рядах представлены зрелые клетки, совместно пребывающие в циркуляции.

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) дают начало прогениторным клеткам и клеткам предшественникам, которые делятся и дифференцируются в зрелые клетки определенного типа ткани. Такие клетки называют еще коммитированными.

Клетки предшественники образуют дифференцированные клетки через ряд поколений промежуточных клеток, становящихся все более зрелыми. Таким образом, гемопоэтические клетки подразделяются на 5 классов, в зависимости от уровня дифференцировки.

Разберем подробнее классы гемопоэтических клеток.

Класс I. Стволовая гемопоэтическая клетка (ГСК)

Особенность клеточного пула стволовых клеток заключается в том, что постоянство его количественного состава (у человека около 0,01 % ядросодержащих клеток костного мозга) обеспечивается функцией самих стволовых клеток — одновременной способностью как к самообновлению, так и к дифференцировке. Считалось, что более 90 % стволовых клеток находятся в покоящемся состоянии (G0-фазе). Во взрослом организме человека ГСК в норме локализованы в костном мозге (0,05% от всех клеток костного мозга), однако в низких концентрациях они присутствуют также в периферической крови (0,0001% от всех лимфоцитов). Богатым источником ГСК является пуповинная кровь и плацента.

Свойства ГСК:

Плюрипотентность. ГСК способна к дифференцировке в различных направлениях и даёт начало любому виду форменных элементов крови (эритроцитам, лейкоцитам, кровяным пластинкам), поэтому ГСК называют родоначальными клетками.

Способность к самоподдержанию. ГСК способны поддерживать постоянство численности своей популяции за счёт того, что после деления стволовой клетки одна из дочерних клеток остается стволовой, сохраняя все свойства родительской клетки; вторая дочерняя клетка дифференцируется в полустволовую (коммитированную) стволовую клетку. Такой митоз называется асимметричным

Способность к делению (пролиферации). ГСК – долгоживущая клетка; срок её жизни - жизнь индивидуального организма.

Устойчивость к действию повреждающих факторов. Вероятно вследствие того, что ГСК делятся редко, большую часть своей жизни они пребывают в состоянии покоя; при необходимости могут вновь вступать в клеточный цикл (например, при значительных кровопотерях и при воздействии факторов роста), кроме того, ГСК защищены своим местоположением.

Морфологически ГСК не идентифицируются. ГСК выглядит как любой малый лимфоцит, их нельзя различить обычными методами под световым, или электронным микроскопом, но они имеют свой фенотип (антигенный профиль) и отсутствие ряда маркеров, свойственных зрелым клеткам крови (Lin-негативность). Благодаря определенному фенотипу ГСК можно выявить методами иммуноцитохимии (с помощью меченых моноклональных антител). Основное место локализации ГСК – красный костный мозг.

Численность ГСК составляет 1 на 2000 клеток красного костного мозга, или 1 ГСК на 1 000 000 лейкоцитов периферической крови).

Класс II. Мультипотентные коммитированные, частично детерминированные (полустволовые) клетки

Мультипотентные коммитированные клетки дают начало форменным элементам крови нескольких, но не всех, видов.

Этот класс представлен 2 типами клеток:

– родоначальной клеткой миелопоэза – КОЕ-ГЭММ: эта клетка даёт начало гранулоцитам, эритроцитам, моноцитам и мегакарицитам,

– родоначальной клеткой лимфопоэза: эта клетка даёт начало В- и Т-лимфоцитам, натуральным киллерам и некоторым дендритным клеткам. Клетки этого класса способны к ограниченному самоподдержанию. Митотическая активность клеток этого класса по-прежнему низкая. Морфологически не идентифицируются (на вид малые лимфоциты).

Мультипотентные коммитированные клетки, как и клетки следующего класса, также называют

колониобразующими единицами (КОЕ), поскольку в экспериментах на летально облученных мышах они способны образовывать колонии кроветворных клеток в их органах (селезенке). Каждая колония возникает как результат деления одной клетки, поэтому анализируя клеточный состав колонии, можно сделать вывод о потенциальности клетки, давшей начало этой колонии. КОЕ-ГЭММ – означает, что эта клетка даёт селезеночную колонию, состоящую из гранулоцитов (Г), эритроцитов (Э), моноцитов (М) и мегакариоцитов (М).

Класс III. Унипотентные (коммитированные) родоначальные клетки (прогениторные)

Клетки этого класса унипотентны, т.е. детерминированы в направлении развития только одного вида форменных элементов (за исключением биопотентной КОЕ-ГМ) [детерминация – выбор направления развития]. У них низкий потенциал самоподдержания, митотическая активность выше, чем у клеток 2-го класса, морфологически не идентифицируются (малый лимфоцит) и образуют «чистые» колонии (из одного вида форменных элементов).

Класс IV. Клетки-предшественники (бласты)

Представляют отдельные линии развития форменных элементов, их пролиферативная активность ограничена, но выше, чем у 3-го класса. Бласты обладают способностью к самоподдержанию и, что особо ценно для морфологического анализа, распознаваемы. Несмотря на то, что клетки этого класса сходны друг с другом, их можно идентифицировать при использовании стандартных методов окраски, они имеют вид крупных клеток с крупным светлым овальным ядром, в котором хорошо определяются ядрышки, и базофильной цитоплазмой.

Класс V. Созревающие клетки

Клетки этого класса подвергаются структурной и функциональной дифференцировке, в ходе которой утрачивают способность к делению (за исключением лимфоцитов и моноцитов). Идентифицируются морфологически.

Мы разобрали «горизонтальные» линии схемы кроветворения. Если рассмотреть «вертикальные» линии созревания клеток, получим совокупность составляющих ту или иную линию дифференцировки от стволовых (наименее дифференцированных) клеток до терминально (наиболее зрелых) дифференцированных. И называются такие группы дифферонами. Многие ткани содержат несколько

различных дифферонов, которые взаимодействуют друг с другом.

Эритропоэз

Дифферон эритроцитарного ряда:

ГСК → КОЕ-ГЭММ → БОЕ-Э → КОЕ-Э → ПРОЭРИТРОБЛАСТ → БАЗОФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ → ПОЛИХРОМАТОФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ → ОКСИФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ → РЕТИКУЛОЦИТ → ЭРИТРОЦИТ

Начало эритроидного ряда – взрывообразующая единица эритропоэза – БОЕ-Э (BFU-E). При активации и делении БОЕ-Э образуется множество унипотентных КОЕ-Э, реагирует на интерлейкин 3, но в отличие от КОЕ-Э не чувствительна к эритропоэтину, образующемуся в почке. Из проэритробласта последовательно образуются: базофильный эритробласт (накопление рибосом и начало синтеза Hb); полихроматофильный эритробласт (накопление Hb); оксифильный эритробласт (высокое содержание Hb и остатки белоксинтезирующего аппарата, потеря способности к делению (Рисунок 6).

При дифференцировке предшественников эритроцитов в зрелые эритроциты происходят следующие процессы: уменьшение размеров клетки, выработка и накопление гемоглобина в цитоплазме, постепенное снижение числа органелл, изменение окраски цитоплазмы от базофильной (в связи с большим числом полирибосом) до оксифильной (обусловленной накоплением гемоглобина); снижение, а в дальнейшем утрата способности к делению, уменьшение размера, конденсация хроматина и выталкивание ядра из клетки.

Гранулоцитопоэз

Дифферон гранулоцитопоэза:

ГСК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-ГнМ → КОЕ-Гн → МИЕЛОБЛАСТ → ПРОМИЕЛОЦИТ → МИЕЛОЦИТ → МЕТАМИЕЛОЦИТ → ПАЛОЧКОЯДЕРНЫЙ НЕЙТРОФИЛ → СЕГМЕНТОЯДЕРНЫЙ НЕЙТРОФИЛ

Гранулоциты при развитии проходят следующие стадии: миелобласт (не имеет гранул), промиелоцит (первичные, азурофильные гранулы), миелоцит (появление специфических гранул, округлое ядро), метамиелоцит (бобовидное ядро), палочкоядерный и сегментоядерный нейтрофил (Рисунок 7).

По мере созревания гранулоцитов в зрелые клетки происходит уменьшение размеров клетки, изменение формы их ядер от округлой до сегментированной, накопление и изменение состава гранул

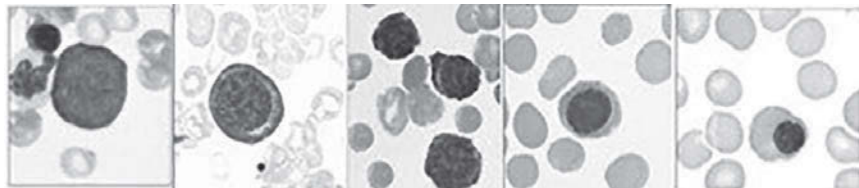


Рисунок 6. Эритробласт, проэритробласт, базофильный эритробласт, полихроматофильный эритробласт, оксифильный эритробласт.

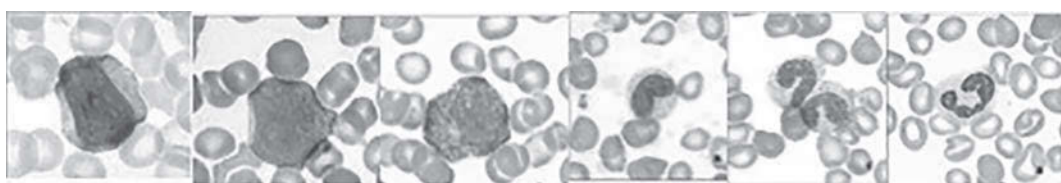


Рисунок 7. Развитие клеток нейтрофильного ряда: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный нейтрофил, сегментоядерный нейтрофил.

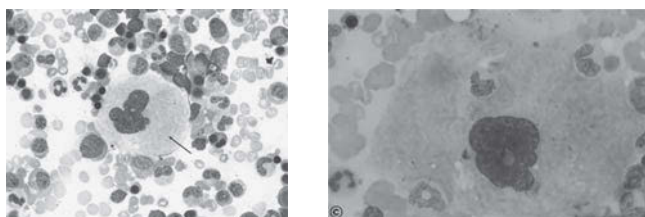


Рисунок 8. Мегакариоцит – очень крупная клетка (до 150 мкм в диаметре) имеет крупное, дольчатое полиплоидное ядро (до 64n), цитоплазму разной степени базофилии.

в цитоплазме (постепенное увеличение доли специфических гранул), утрата способности к делению, нарастание подвижности клеток и приобретение разнообразных рецепторов плазмолеммы, обеспечивающих выполнение главных функций клеток (фагоцитоз, хемотаксис и др.).

Тромбоцитопоэз

Последовательность дифференцировки можно представить следующим рядом клеток:

ГСК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-МГЦ → МЕГАКАРИОБЛАСТ → ПРОМЕГАКАРИОЦИТ → МЕГАКАРИОЦИТ → ТРОМБОЦИТЫ (кровяные пластинки) (Рисунок 8).

Процесс образования и созревания тромбоцитов происходит в миелоидной ткани. Тромбоциты (кровяные пластинки) образуются в результате частичной фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов.

Мегакариоцит – очень крупная клетка (до 150 мкм в диаметре); имеет крупное, дольчатое полиплоидное ядро (до 64n), базофильную цитоплазму. В ходе дифференцировки происходит образование и накопление гранул, характерных для тромбоцитов и содержащих специфические для них белки; формирование системы мембран (демаркационных каналов), разрезающих цитоплазму мегакариоцита на участки размером 2-4 мкм, соответствующие размерам будущих тромбоцитов; образование филоподий (протромбоцитов) – узких длинных отростков мегакариоцитов, которые через поры эндотелия синусов красного костного мозга проникают в их просвет и распадаются на отдельные кровяные пластинки (Рисунок 9).

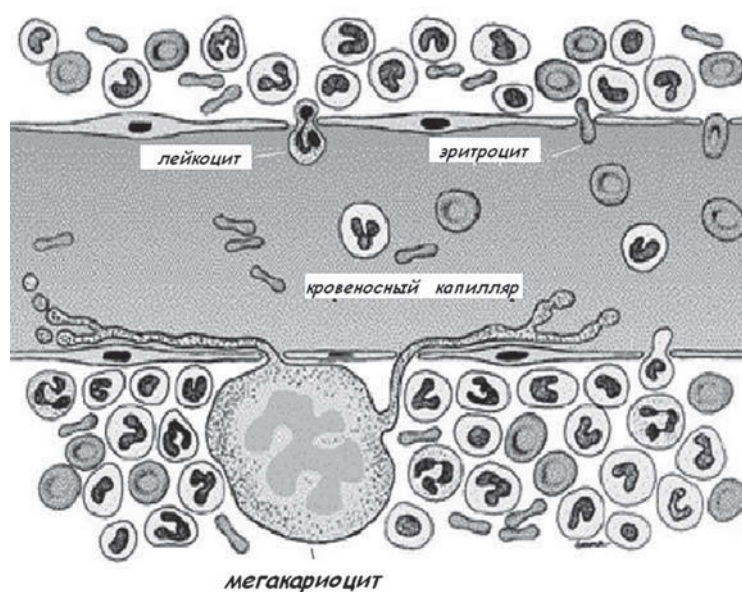


Рисунок 9. Образование тромбоцитов.

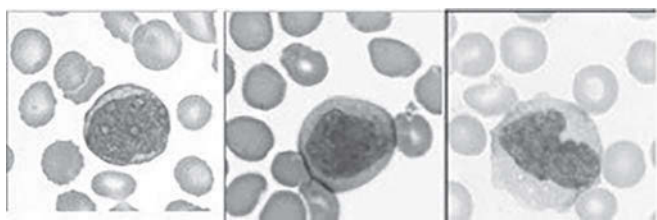


Рисунок 10. Монобласт, промоноцит, моноцит (слева направо).

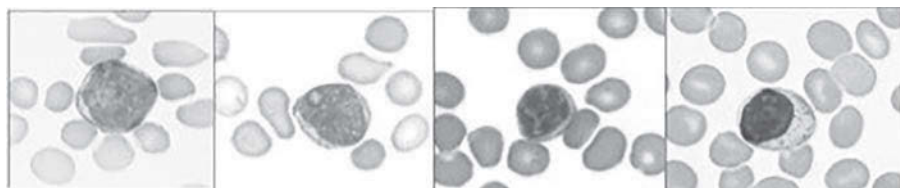


Рисунок 11. Лимфобласт, пролимфоцит, лимфоцит, широкоплазменный лимфоцит.

Моноцитопоз

Образование моноцитов происходит из стволовых клеток костного мозга по схеме: ГСК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-М → монобласт → промоноцит → моноцит (Рисунок 10).

Моноциты из крови поступают в ткани, где являются источником развития различных видов макрофагов.

Иммуноцитопоз

Лимфоидная ткань у человека имеется в составе лимфатических узлов, селезенки, миндалин, аппендикса и в других лимфоидных образованиях по ходу пищеварительного тракта. В лимфоидной ткани происходит лимфопоз (Рисунок 11).

Исходными клетками лимфопоза являются стволовые клетки красного костного мозга. Через стадию мультипотентных клеток (КОЕ-Л) они дифференцируются в родоначальные про-Т- и про-В-лимфобласты и далее в Т- и В-лимфобласты, Т- и В-пролимфоциты и Т- и В-лимфоциты. Процесс дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе приводит к образованию из унипотентных предшественников Т-бластов, из которых формируется эффекторная лимфоциты- киллеры, хелперы, супрессоры. В лимфоцитопозе в тимусе возникают субпопуляции Т клеток с различными рецепторами (так называемая антигеннезависимая пролиферация и дифференци-

ровка). Т-лимфоциты участвуют в формировании клеточного иммунитета.

Другой ряд дифференцировки в лимфопозе приводит к образованию из В-лимфоцитов через стадии плазмобласта и проплазмocyта — плазматических клеток (плазмocyтов) (Рисунок 12). Эти клетки вырабатывают антитела, обеспечивая гуморальный иммунитет.

В 2005 году схема кроветворения была дополнена и в нижних этажах кроветворного дерева появились еще три линии дифференцировки:

1) натуральные киллеры – с морфологией больших гранулярных лимфоцитов (обеспечивают естественный и противоопухолевый иммунитет);

2) дендритные клетки (профессиональные АПК) – имеют миелоидное (из моноцитов) и напрямую из ГСК происхождение (Рисунок 13);

3) тучные клетки (отдельно от базофилов).

Таким образом, мы разобрали классы гемопоэтических стволовых клеток, то есть «горизонтальные» линии схемы кроветворения. Кроме того, подробно рассмотрели «вертикальные» линии созревания клеток, получив, таким образом, совокупность составляющих ту или иную линии дифференцировки от стволовых клеток до терминально дифференцированных (продолжение лекции в следующем номере журнала).

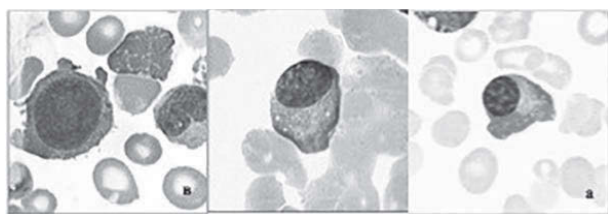


Рисунок 12. Плазмобласт, проплазмocyт, плазмocyт

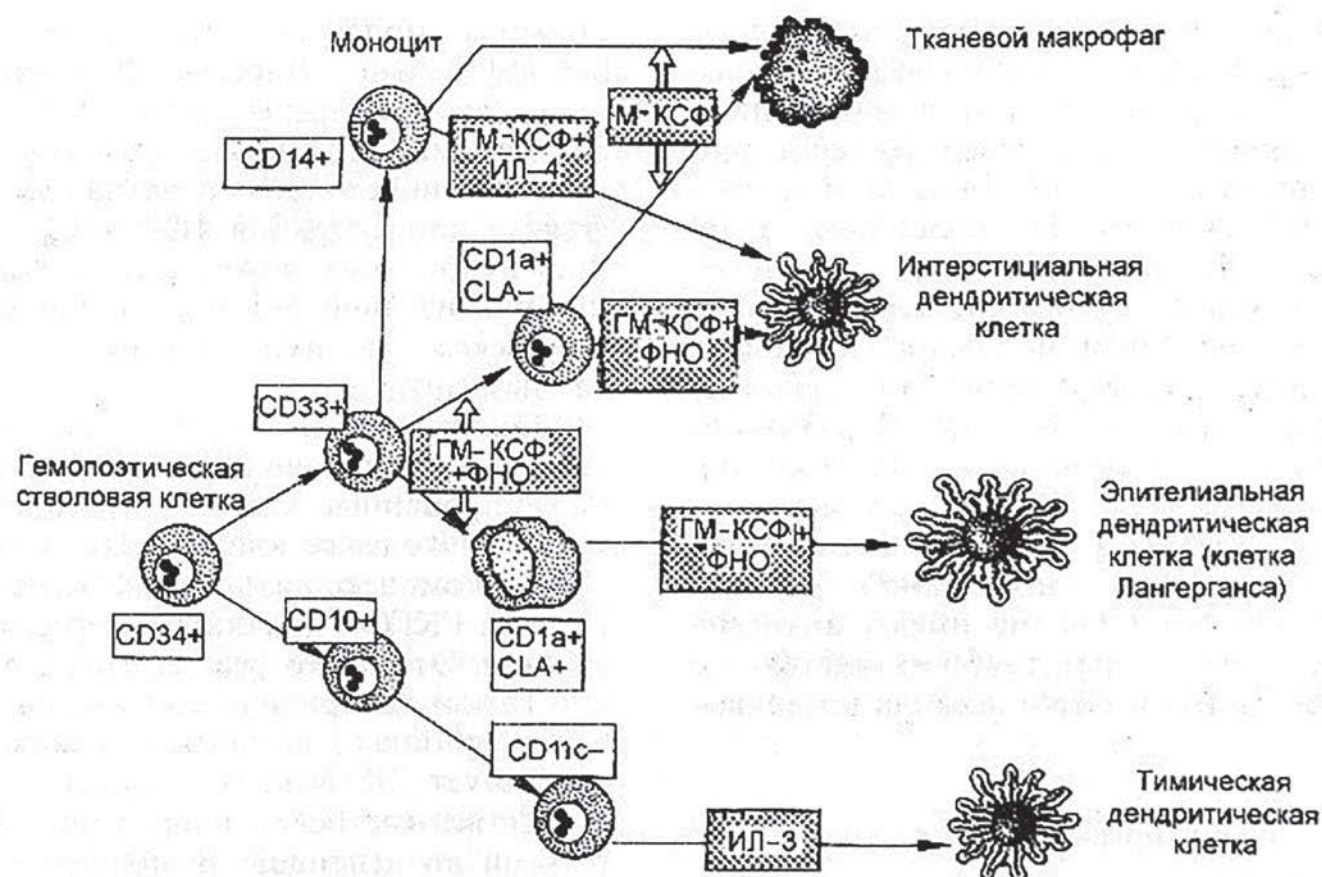


Рисунок 13. Происхождение дендритных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bryder D., Rossi D.J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell // Am. J. Pathol. - 2006. - Vol. 169, N 2. - P. 338–346.
2. Carreras P., González I., Gallardo M. et al. Long-term human hematopoietic stem cell culture in microdroplets // Micromachines (Basel). - 2021. - Vol. 12, N 1. - P. 90.
3. Шевелева О. Н., Лядова И. В. Гемопоэтическая стволовая клетка и начальные стадии гемопоэза: методы исследований и современные представления // Онтогенез. – 2022. – Т. 53, № 6. – С. 419–436.
4. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция // Клин. Онкогематол. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 109–119.
5. Дризе Н.И., Чертков И.Л. Стволовая кроветворная клетка. В кн.: Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. - Т. 1. М.: Медиум, 2011. – С. 11–20.
6. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. // Cell. – 2008. – Vol. 132. – P. 631–644.
7. Чертков И.Л., Воробьев А.И. Современная схема кроветворения. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1973. – Т. 18, № 10. – С. 3–13.
8. Чертков И.Л., Дризе Н.И., Воробьев А.И. Схема кроветворения: 2005. // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 7. – С. 5–12.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ
И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ» 20 – 21 ИЮНЯ 2024 ГОДА

Ананьева А.В.¹, Шагимарданова Е. И.^{1,2}

НОВЫЕ HLA-АЛЛЕЛИ, ОБНАРУЖЕННЫЕ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА ДОНОРОВ
КОСТНОГО МОЗГА ИМЕНИ ВАСИ ПЕРЕВОЩИКОВА

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, г. Москва

Введение. Типирование HLA-аллелей имеет важное значение для подбора доноров при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Метод секвенирования нового поколения (NGS) значительно улучшил процесс типирования HLA-генов, разрешая аллельные неоднозначности и обеспечивая высокое разрешение. Внедрение NGS в типирование HLA привело к увеличению темпов обнаружения новых HLA-аллелей. По данным на май 2024 года, Комитет по номенклатуре факторов HLA-системы и база данных IPD-IMGT зарегистрировали 27 301 аллель локусов I класса и 11 674 аллеля локусов II класса.

Цель. Цель настоящего исследования – выявление новых аллелей потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Национального регистра доноров костного мозга имени Васи Перевощикова.

Материалы и методы. В работе использованы образцы венозной крови потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток Национального регистра доноров костного мозга имени Васи Перевощикова, рекрутированных в 2018-2023 гг. Тотальная ДНК выделялась из 200 мкл крови с использованием автоматизированной станции QIAcube HT System (Qiagen, Германия). Процедура подготовки библиотек ДНК проводилась с использованием наборов трех производителей: NGSgo (GenDX, Нидерланды), Holotype (Omixon, Венгрия) и AlloSeq (CareDX,

США) в соответствии с протоколом производителя. Секвенирование проводили с использованием набора реагентов MiSeq v.2 и прибора MiSeq (Illumina, США). Результаты секвенирования проанализированы с помощью программного обеспечения NGSengine (GenDX, Нидерланды), HLA Twin (Omixon, Венгрия) и AlloSeq Assign (CareDX, США).

Результаты. Всего было идентифицировано 142 новых аллеля: по локусу -A – 62, по локусу -B – 28, по локусу -C – 26, по локусу -DQB1 – 23 и по локусу -DRB1 – 3. Все последовательности зарегистрированы в международной базе данных – GenBank и получили официальные названия от международного Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. Более 80% новых аллелей встречались только в одном образце. Некоторые аллели встретились несколько раз после первоначального обнаружения у нескольких доноров: A*25:68 – 7, A*11:362 – 6, A*02:1009 – 5, A*26:220 – 2, A*31:01:48 – 2, A*11:01:115 – 2, B*44:348 – 5, B*07:458 – 3, B*18:221 – 3, B*08:295 – 2, B*39:01:28 – 2, B*39:189 – 2, B*51:322 – 2, B*58:124 – 2, C*04:441:01:02 – 10, C*06:327 – 6, C*12:392 – 4, C*04:435 – 2, C*04:469 – 2, C*12:346 – 2, DQB1*06:384 – 6, DQB1*06:391 – 4, DQB1*03:445 – 3, DQB1*05:277 – 2, DQB1*05:02:29 – 2.

Выводы. Выполненная работа позволила определить новые HLA аллели, встречающиеся у жителей РФ.

Анисимова Н. Ю.¹, Киселевский М. В.¹, Ищенко Р. В.², Бакурова Е. М.³, Степко В. А.⁴

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ТЕСТ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ АНЕМИИ ПРИ РАКЕ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина», Москва

²ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака», Донецк

³ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

⁴ФГБУ «Онкологический диспансер», Мариуполь

Введение. «Синдром старения эритроцитов» значимый фактор патогенеза анемии, ассоциированной с опухолевым ростом. Патологические структурные изменения, усиление аутоокисления гемоглобина и спонтанный гемолиз обусловлены дисметаболическими процессами эритроцитов. Одним из механизмов повреждения клеточных структур является активация процессов свободнорадикального окисления. При этом крайне важна защитная функция ферментов антиоксидантов – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Специфическими регуляторами газообменной функции эритроцитов являются 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) и аденозин, уровни которого контролирует аденозиндеаминаза (АДА).

Цель: определение показателей, сопряженных с развитием анемии при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), карцино-

мах желудка и кишечника (КЖК).

Материалы и методы. Спектрофотометрически исследованы биохимические показатели эритроцитов у больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ, n=29), при крациномах желудка и кишечника (КЖК, n=45) Данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианного значения и интервала между 25-м и 75-м percentилями (первый и третий квартили).

Результаты. Развитие анемии регистрировали по снижению уровней гемоглобина (Hb) и значений гематокрита (HCT). Показатели распределяли согласно кластерному анализу в подгруппы с анемией и без. Для анемии характерно нарастание уровней 2,3-ДФГ, напряженность процессов газообмена: при НМРЛ 13,98 (12,33; 16,02) по сравнению с кластером без ане-

мии 6,88 (6,10;8,23); при КЖК 15,77 (14,07;16,68), без анемии 9,17 (8,22; 10,98) (контроль 3,76 (2,79;4,71) мкмоль/мл. Для всех локализаций характерен дисбаланс активностей СОД и ГПО – на фоне повышения активности СОД, выраженное снижение активности ГПО. Достоверных отличий для значений СОД между кластерами одной локализации не выявлено, при этом ГПО достоверно снижалась при анемии: при НМРЛ 2,62 (0,90; 3,22) по сравнению с кластером без анемии 5,28 (3,99; 7,65); при КЖК 1,58 (0,89; 2,54), без анемии 5,04 (4,55; 6,08); контроль 6,67 (5,87; 7,86) нмоль/мин-мг. Согласно критерию Вилкоксона снижение активности как ГПО (при НМРЛ $p=0,005$, при КЖК $p < 0,001$), так и АДА более выражены при анемии (при НМРЛ $p=0,010$, при КЖК $p < 0,001$). Активность АДА: при НМРЛ 6,46

(4,71; 8,95) по сравнению с кластером без анемии 10,02 (7,89; 12,58); при КЖК 4,28 (3,48; 6,84), без анемии 8,63 (7,43; 9,88); контроль 13,88 (9,42;16,65) нмоль/мин*мг. Согласно ранговой корреляции Спирмена снижение активности ГПО и АДА характерно для анемии, коррелирует со снижением Hb и НТС. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,76$ для ГПО и Hb; $\rho=0,74$ для ГПО и НТС; для ГПО и АДА $\rho=0,63$; для ГПО и 2,3-ДФГ $\rho=-0,77$.

Выводы. Чувствительными ферментативными тестами прогноза анемии, ассоциированной с опухолевым ростом, можно считать АДА и ГПО, для которых определялись корреляционные связи с уровнями метаболитов, определяющих дисфункцию эритроцита и развитие анемии.

Афиногенова А.Г.¹, Афиногенов Г.Е.², Матело С.К.³

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ БАКТЕРИЕМИИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ИНФЕКТА

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ ООО «Диарси Центр», Москва

Введение. Несмотря на достаточно широкий набор материалов для иммобилизации лекарственных веществ, наибольший интерес представляют биodeградируемые носители на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона (ПВП), обладающие сорбционными свойствами, обеспечивающие длительное присутствие антибактериальных веществ в ране, их местное использование как в целях профилактики при металлоостеосинтезе, так и для лечения хирургических инфекций.

Цель исследования состояла в создании антимикробной полимерной композиции для профилактики бактериемии и локализации инфекта в ране.

Материалы и методы. Исследования проводили в эксперименте *in vivo* на модели дермонекроза у кроликов. α -токсин (гемолизин) *S. aureus* обладает, наряду с гемолитическим действием, нейротоксическим и дермонекротическим эффектом, участвует в образовании биопленок. Кроликам вводили внутрикожно 0,1 мл гемолизина (надосадочная жидкость после центрифугирования суточной бульонной референс-культуры *S. aureus* 209 P «Оксфорд» на физрастворе) для проведения теста на дермонекроз. Через 48 часов животных выводили из эксперимента и проводили гистологическое исследование кожи в области поражения токсином стафилококка. В дальнейшем в опытах по оценке способности антимикробной полимерной композиции препятствовать проникновению условно-патогенных микроорганизмов из раны в кровь на модели дермонекроза кроликам вводили внутрикожно суточную взвесь бульонной культуры *S. aureus* 209 P «Оксфорд» в дозе 1×10^9 КОЕ/мл на физиологическом растворе. В опыте животным вводили взвесь культуры стафилококка на разработанной композиции на основе ПВП. Через 6 часов, 24 часа и 48 часов после введения микроба у всех экспериментальных животных забирали кровь из ушной вены и проводили микробиологический анализ гемокультур

для выявления роста тест-штамма стафилококка. Посевы осуществляли во флаконах для аэробных бактерий на микробиологическом анализаторе BacT/Alert фирмы bioMerieux, Франция. Выросший во флаконах стафилококк идентифицировали с помощью бактериологического анализатора Vitek2 фирмы bioMerieux, Франция.

Результаты. Разработана антисептическая композиция на основе высокомолекулярного ПВП, унитиола, антисептиков бензалкония хлорида, повидона, диоксида (патент RU2649785). В контроле после введения гемолизина на физрастворе гистологический препарат лоскута кожи свидетельствует о наличии острого гнойно-некротического воспаления со слабым отграничением от окружающей ткани молодыми грануляциями и признаками дистрофии, отека и некроза. В опыте после введения токсина на разработанной композиции гистологический препарат фрагмента кожи демонстрирует участок разрастания созревающей грануляционно-фиброзной ткани с мелкими очаговыми скоплениями макрофагов и плазмоцитов. Результаты патоморфологического исследования подтверждают высокий антиинфекционный (детоксицирующий) эффект композиции на высокомолекулярном поливинилпирролидоне. Анализ бактериологических посевов венозной крови животных через 6, 24 и 48 часов показал отсутствие роста тест-штамма стафилококка после введения микробной культуры на разработанной антисептической композиции с ПВП в отличие от контрольных животных, у которых наблюдали рост стафилококка в крови во всех случаях.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что антимикробная композиция на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона обладает антиоксидантным эффектом и способностью предупреждать бактериемию за счет локализации инфекта.

Барам Д.В.¹, Крысюк О.Б.^{1,3}, Криволапов Ю.А.²

КОМБИНИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Введение. Синдром генерализованной лимфаденопатии при ВИЧ-инфекции до настоящего времени остается недостаточно изученным. Снижение иммунного статуса у пациентов с ВИЧ ведет к многократному увеличению риска возникновения лимфолифферативных заболеваний, новообразований и социально значимых инфекций.

Цель исследования. Изучить причины возникновения генерализованной лимфаденопатии на примере трех пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции путем анализа результатов гистологических и иммуногистохимических исследований биопсий лимфатических узлов; оценить характер изменений в лимфатическом узле (реактивный процесс, наличие опухолевого поражения и его расположение в лимфоузле), наличие инфекционных агентов.

Материалы и методы. Проведен анализ 3-х случаев гистологических и иммуногистохимических исследований биопта-

тов лимфатических узлов у пациентов с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции.

Результаты. Р., женщина, 30 лет, с генерализованной лимфаденопатией, выполнена биопсия подмышечного лимфоузла; при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании в одной части лимфатического узла был обнаружен полиморфноклеточный пролиферат (полиморфноклеточное лимфолифферативное заболевание), а в другой части под капсулой – опухоль из веретенообразных клеток (саркома Капоши), занимающая около 20% площади биоптата.

С., мужчина, 26 лет – в биоптате около 2/3 площади занимают сливающиеся гранулемы, образованные эпителиоидными клетками, с крупными некрозами (при последующем окрашивании срезов по Циль-Нильсену выявлены кислотоустойчивые палочки), а в оставшейся лимфоидной ткани обнаружена классическая лимфома Ходжкина.

¹Бобоев К.Т., ²Жумабоева М.У., ²Тангрибердиев К.Р., ¹Махмудова М.М.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА RS2279115 ГЕНА РЕГУЛЯТОРА АПОПТОЗА BCL2 В РАЗВИТИИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

¹Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г.Ташкент

²Хорезмский областной многопрофильный медицинский центр

Введение. Миелолифферативные неоплазии (МЛН) — это группа новообразований кроветворной ткани, характеризующаяся клональными нарушениями пролиферации всех ростков гемопоэза. Помимо роли функциональных, драйверных мутаций (BCR/ABL, JAK2V617F, CALR, MPL), значительную долю в развитии и клиническом течении МЛН имеют также эпигенетические мутации и мутации генов регуляторов апоптоза, приводящие к нарушению баланса делящихся и погибающих клеток. К настоящему времени крайне актуальным и важным является понимание значимости этих генетических аномалий и их возможного вклада в развитии, прогноза и течения МЛН.

Цель. Изучить частоту встречаемости и влияние различных генотипических вариантов полиморфизма rs2279115 гена BCL2 на особенности формирования и прогноз МЛН, в том числе, в экологически неблагоприятных регионах республики.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 пациентов (от 18 до 73 лет) с клинически и генетически подтвержденными Rh-положительным и Rh-негативным МЛН. Из них 34 больных (ХМЛ – 26, ИП – 7, ИТ – 1) проживали в экологически неблагоприятных районах Приаралья Хорезмской области и 76 пациентов (ХМЛ – 40, ИП – 24, ИТ – 10 и ПМФ – 2) в относительно благоприятных регионах республики. В качестве контроля использовали образцы ДНК 105 условно здоровых доноров узбекской национальности. Детекцию мутации BCR/ABL, JAK2, CALR, MPL и rs2279115 гена BCL2 проводили с использованием тест-систем ООО НПФ Литех (Россия) и GenMAP (Турция) по описанному протоколу производителей. Амплификацию проводили с помощью термоциклеров Rotor-Gene Q (Quagen) и CFX96 C10000

Touch (BioRad).

Результаты. Согласно результатам исследования установлено статистически достоверное различие в частоте встречаемости аллелей и генотипов данного локуса между общей группой больных МЛН и контрольной выборкой. Среди больных неблагоприятные генотипические варианты С/А и А/А встречались с частотой 47,3% и 15,4%, а в контрольной выборке 36,2% и 8,6%, соответственно. При сопоставлении частот этих генотипов, выявлена тенденция к статистически значимому различию в их распределении, что свидетельствует о вовлечении этих генотипических вариантов локуса rs2279115 гена BCL2 в патогенез МЛН. Наиболее выраженное различие было обнаружено между сравнительной подгруппой проживающих в экологически неблагоприятных районах и контроля. Частота распределения генотипов С/С, С/А и А/А составила, соответственно, 26,5%, 55,9% и 17,6% в подгруппе больных и 55,2%, 36,2% и 8,6% в контрольной группе. Частота встречаемости генотипа С/С оказалась достоверно выше в группе контроля (55,2%), чем у больных (26,5%). Значение соотношения шансов составило OR=0,3 ($\chi^2=8,5$, $p=0,003$), что делает данный генотипический вариант благоприятным (протективным) маркером в отношении развития МЛН. Сравнительный анализ распределения частоты гетеро- и гомозиготных генотипов в обследованных группах также обнаружил статистически значимые различия ($p<0,05$). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов носительство этих генотипов достоверно увеличивает риск развития МЛН – более чем в 2,0 раза (OR=2,2 и OR=2,3, соответственно).

Вывод. Таким образом, функционально неблагоприятные

генотипические варианты полиморфизма rs2279115 гена BCL2 играют самостоятельную роль в патогенезе МПН и являются значимым прогностическим маркером риска развития данной патологии.

Бобоев К.Т., Курязов А.М.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ MDR1 (C3435T), GSTM1 И GSTT1 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОМ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г.Ташкент

Введение. Являющийся продуктом гена MDR1 гликопротеин-P представляет интерес как белок трансмембранного АТФ-зависимого переносчика ксенобиотиков. Также известно, что слабый полиморфизм C3435T гена MDR1 ассоциирован с более высоким риском развития онкологической патологии и развитием онкогематологических заболеваний: острых лейкозов и хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Данные об ассоциациях между частотами аллелей и генотипов полиморфных генов GST и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям весьма противоречивы.

Цель. Оценка частоты генотипических вариантов полиморфизма гена гликопротеина P – MDR1 (C3435T) и глутатион-S-трансферазы M1 и T1 среди больных ХМЛ и условно здоровых лиц.

Материалы и методы. В группу исследования вошли условно здоровые лица (n=50) и больные ХМЛ (n=25). Для верификации диагноза и установления формы гемобластоза методом стандартного цитогенетического исследования проводилось выявление генетических маркеров гемобластоза. Хромосомный анализ проводили стандартным (конвенциональным) цитогенетическим исследованием (СЦИ) с применением методики GTG-бэндинга. Поиск метафазных пластинок осуществляли при микроскопическом сканировании цитологических препаратов.

Результаты. Частота генотипа C/C составила 25,0%. В этом случае разница показателя в сравнении с контролем оказалась достоверной (контроль – 40,1%; $\chi^2=8,4$; $p=0,003$; OR=2,5; 95% CI 0,32-0,81). Частота гетерозиготного генотипа C/T достигала 46,9%, что было практически эквивалентно контрольному значению, а частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа T/T составила 28,1%, при этом разница с контролем также имела статистическую значимость (больные ХМЛ – 28,1%, кон-

троль – 14,5%; $\chi^2=13,16$; $p<0,05$; OR=2,6; 95% CI 1,54-4,45). Суммарная популяционная частота генотипов GSTM1+GSTT1, обеспечивающих нормальную функциональную активность ферментов глутатион-S-трансферазы класса M и T, составила 35,9%. При этом разница с контролем была недостоверной (контроль – 43,1%; $\chi^2=1,6$; $p=0,1$; OR=0,7; 95% CI 0,493-1,17). Суммарная частота гетерозиготных генотипов (GSTT1(del) + GSTM1«+» и GSTM1(del) + GSTT1«+») у больных ХМЛ достигала 51,8%, что также не имело достоверной разницы с контрольным значением (контроль – 53,2%; $\chi^2=0,1$; $P=0,8$; OR=0,9; 95% CI 0,621-1,439). Суммарная популяционная частота встречаемости полиморфизмов с делеционным генотипом в выборке этих пациентов составила 11,6%. Статистический анализ показал высоко достоверную значимость этих различий (больные ХМЛ – 11,5%, контроль – 3,6%; $\chi^2=8,6$; $p=0,003$; OR=3,4; 95% CI 1,445-8,205). Полученный результат может свидетельствовать о том, что сочетанное носительство делеционных генотипов полиморфных генов GSTM1 и GSTT1 с высокой вероятностью ассоциировано с развитием хронического миелоидного лейкоза, повышая риск возникновения Ph-положительного ХМПН в 3,3 раза. Дикий генотип MDR1 (C3435T) может обладать протекторным действием в отношении риска развития ХМЛ, тогда как гомозиготный мутантный генотип данного полиморфного гена ассоциирован с повышенным риском Ph-положительного ХМПН, достоверно увеличивая вероятность развития данной нозологической формы гемобластоза в 2,6 раза.

Выводы. Полученные при исследовании больных гемобластозами и условно здоровых лиц данные подтверждают данные мировой литературы о связи полиморфизма MDR1 (C3435T) и GSTM1 и GSTT1 с развитием лейкозов и дополняют их полученной нами информацией о существовании ассоциации полиморфизма с онкогенезом хронического миелолейкоза.

Буг Д.С., Жоголев Д.К., Садыков А.М., Петухова Н.В., Бархатов И.М., Моисеев И.С.

КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ TP53 У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) неоднородны по своей морфологии, клиническим характеристикам, выживаемости пациентов и вероятности трансформации: наличие мутации TP53 при МДС коррелирует с более высокой категорией риска, резистентностью к терапии, быстрой трансформацией и неблагоприятным исходом. Однако в настоящее время большее внимание уделяется не качеству, а количеству возникающих мутаций.

Цель. Разработка системы для классификации мутаций TP53 у пациентов с миелодиспластическим синдромом.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы результаты мутационного анализа гена TP53 2094 взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом при отсут-

ствии известной делеции гена TP53, полученные в ходе работы Международной рабочей группы изучения миелодиспластического синдрома в 2022 году. Сформированная когорта состояла из 1231 (58,8%) мужчин и 863 (41,2%) женщин, возраст пациентов варьировал от 19 до 98 лет, медиана составила 73,0 года (95% доверительный интервал 21,5 года). Для отбора пациентов с мутациями TP53 применялась классификация AMP/ASCO/CAP, в исследование взяты только пациенты с вариантами, соответствующими I, II или III категориям (варианты с высокой, потенциальной и неясной клинической значимостью). Для характеристики мутации использовалась информация из: 1. Базы данных онкогенных мутаций OncoKB; 2. Популяционной базы данных GnomAD; 3. Результатов собственного исследования по

изучению эволюции гена TP53.

Разработанный алгоритм был апробирован на выборке из 158 пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом НИИ ДО-ГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Результаты. На основе информации были выработаны следующие критерии:

1. Отсутствие варианта в базе данных OncoKB;
2. Популяционная частота варианта более 0,001%;
3. Наличие варианта среди последовательностей генов-ортологов TP53.

Варианты, для которых выполнялся критерий отсутствия

в базе данных OncoKB, а также хотя бы один дополнительный критерий, считались мутациями с частичным нарушением функции. Остальные варианты определялись как мутации с полным нарушением функции TP53. Выживаемость пациентов с единичными мутациями с частичным нарушением функции достоверно отличается от выживаемости пациентов с мутациями с полным нарушением функции TP53.

Выводы. Данное исследование демонстрирует возможность профилирования мутаций. Система классификации вариантов TP53 может быть использована для поддержки принятия врачебных решений в сложных случаях.

Будаева И.Г., Шатилова А.А., Бадаев Р.Ш., Сиордия Н.Т., Петров А.В., Точеная Е.Н., Кулемина О.В., Мирюлова Ю.В., Богданов К.В., Никулина Т.С., Ломаиа Е.Г., Алексеева Ю.А., Гиршова Л.Л.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕИНТЕНСИВНЫХ ТАРГЕТНЫХ РЕЖИМОВ В КАЧЕСТВЕ «БРИДЖ»-ТЕРАПИИ К АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ОМЛ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

Введение. Выбор оптимальной бридж-терапии к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для пациентов с рецидивным и рефрактерным (Р/Р) острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в эпоху новых таргетных агентов остается актуальным вопросом.

Цель. Оценить и сравнить эффективность, переносимость и показатели выживаемости в группах пациентов с Р/Р ОМЛ, получивших высокодозную химиотерапию (ВДХТ) (режим FLAG+/-Ida) и неинтенсивную терапию на основе гипометилирующего агента (азациитидина) в комбинации с ингибитором bcl-2 (венетоклакс) +/- ингибитором FLT3 (гилтеритиниб) +/- гемтузумабом озогамцином.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 64 пациента с Р/Р ОМЛ (33 мужчин и 31 женщина), пролеченных с 2018 по 2023 гг., из них 42,2% (27/64) имели рецидив заболевания и 57,8% (37/64) рефрактерное течение ОМЛ. Медиана возраста составила 42 года (18-65 лет). ВДХТ проведена у 51,6% (33/64) пациентов, неинтенсивная терапия (пациенты с Р/Р после ВДХТ, с мутацией в гене FLT3) – 48,8% (31/64). Данные режимы использовались в качестве бридж-терапии к алло-ТГСК. В группе ВДХТ 48,5% (16/33) пациентов отнесены к неблагоприятному риску (ELN2017), в группе неинтенсивной терапии – 61,3% (19/31), из них 84,2% (16/19) имели мутацию в гене FLT3.

Результаты. Ранняя летальность (до 30 дней курса) составила 7,8% (5/64), из них 80% (4/5) в группе ВДХТ, 20% (1/5) в группе неинтенсивной терапии. Ответ на терапию оценивался

среди 59 пациентов. Частота общего ответа не различалась в обеих группах и составила 75,8% (22/29) в группе ВДХТ и 80% (24/30) в группе неинтенсивной терапии, $p=0,472$. Медиана времени до достижения ответа в группе интенсивной терапии составила 0,85 мес., в группе неинтенсивной терапии – 0,95 мес., различия не были статистически значимыми ($p=0,448$). Медиана длительности нейтропении 3-4 степени и тромбоцитопении 3-4 степени составила 22 дн. против 29 дн., $p=0,209$; 25 дн. против 22 дн., $p=0,084$, в группе ВДХТ и неинтенсивной терапии, соответственно. Частота развития фебрильной нейтропении, пневмонии были выше в группе ВДХТ по сравнению с группой неинтенсивной терапии: 81,8% (27/33) против 51,6% (16/31), $p=0,016$; 36,4% (12/33) против 9,7% (3/31), $p=0,017$, соответственно. 72,7% (24/33) в группе неинтенсивной терапии перешли на этап алло-ТГСК, в группе ВДХТ этот показатель составил 93,5% (29/31), $p=0,045$. Медиана длительности ОВ и БРВ после алло-ТГСК статистически не отличалась в обеих группах и составила 21,4 мес. против 24,1 мес., $p=0,930$; медиана не достигнута против 27,9 мес., $p=0,461$, в группе ВДХТ и неинтенсивной терапии, соответственно.

Заключение. Режимы, основанные на неинтенсивной таргетной терапии, демонстрируют сопоставимую с режимами ВДХТ эффективность, гематологическую токсичность, меньшую частоту развития инфекционных осложнений, позволяя большему числу пациентов перейти на этап алло-ТГСК с аналогичными результатами выживаемости в посттрансплантационном периоде.

Васильева А.Н., Алешина О.А., Котова Е.С., Акежева К.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.

ДЕТЕКЦИЯ МУТАЦИЙ ГЕНА DNMT3A У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, г. Москва

Введение. Возрастные изменения гемопоэза – накопление генетических мутаций в стволовых клетках крови или их предшественницах, приводят к развитию клонального кроветворения, что может стать основой для развития злокачественных гемобластозов. Van Vlierberghe и др. впервые описали мутации гена DNMT3A преимущественно при ранних иммуновариантах острых Т-клеточных лимфобластных лейкозов (Т-ОЛЛ) в 2011

году. По данным мировой литературы данные аномалии встречаются у 5-15% больных Т-ОЛЛ и коррелируют с неблагоприятным прогнозом.

Цель. Изучить частоту встречаемости мутаций в гене DNMT3A, а также ее значение у больных Т-ОЛЛ, которые получили терапию в рамках протокола ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. В исследование было включено 54

больных, которые получали терапию по протоколу ОЛЛ-2016 [ClinicalTrials.gov ID NCT03462095]. Мутации гена DNMT3A были исследованы с помощью NGS. Амплифицированные ДНК фрагменты были преобразованы в библиотеки для секвенирования с использованием Nextera XT DNA Library Prep и Nextera XT Index Kit v2 (Illumina, США) согласно инструкции производителя.

Результаты. Патогенная мутация в гене DNMT3A была выявлена у 4 больных: у 1 больного в 23 экзоне p.R882H, у 2-го в 18 экзоне p.V716I, у 3-го больного в 19 экзоне p.R771X и p.R736H и 18 экзоне p.C710Y, у 4-го больного в 23 экзоне p.R882C и 19 экзоне p.F731Lfs*51. Статистических различий по следующим критериям – концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов и лейкоцитов, ЛДГ, частота поражения средостения, ЦНС – в группе с мутациями и без мутаций в гене DNMT3A получено не было. У больных с мутацией в гене DNMT3A комплексные перестройки кариотипа были зафиксированы у 1 больного с аномальным кариотипом, у больных без мутации в гене DNMT3A комплексный кариотип был детектирован у 14 больных (43,75%) (p=0,27). По данным иммунофенотипического исследования была отмечена

следующая особенность: все больные с мутацией были с ранними иммунофенотипическими вариантами (near-ETP, ETP, T1/P1), однако статистически значимых различий получено не было (p=0,3). У одного больного с выявленной мутацией через 2 года после достижения ремиссии было констатировано развитие миелодиспластического синдрома с моносомией 7 хромосомы, с последующей трансформацией в острый миелоидный лейкоз. 3-летняя общая выживаемость (ОВ) у больных с наличием мутации гена DNMT3A составила 0% (медиана выживаемости 16,9 мес), у больных без мутации – 75% (медиана выживаемости не достигнута) (p=0,0335). 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных с наличием мутации гена DNMT3A составила 0% (медиана выживаемости 11,1 мес), у больных без мутации – 69% (медиана выживаемости не достигнута) (p=0,0020).

Выводы. Детекция мутаций гена DNMT3A, ассоциированного с клональным кроветворением, коррелирует с ранними иммунофенотипическими вариантами, худшими результатами общей и безрецидивной выживаемости у больных Т-ОЛЛ, получивших терапию по протоколу ОЛЛ-2016.

Виноградов А.В., Анисимова И.В., Свешникова Ю.В., Константинова Т.С., Сазонов С.В.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ FLT3-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СНЯТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОГРАНИЧЕНИЙ ПО COVID-19

Министерство здравоохранения Свердловской области, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

Введение. В мае 2023 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о прекращении пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и завершении режима чрезвычайной ситуации международного значения. Системы здравоохранения начали перестраиваться с учетом новых задач, включая возобновление профилактических мероприятий и восстановление объемов специализированной помощи, в т.ч. по профилю «онкогематология». Это обусловило необходимость внедрения новых технологий диагностики и лечения больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в постковидный период. Министерством здравоохранения Свердловской области был издан приказ от 21.08.2023 №1955-п «О временной маршрутизации биологических материалов от взрослых больных онкогематологического профиля для генетических исследований», регламентирующий организацию диагностики ОМЛ с учетом рекомендаций ВОЗ и European LeukemiaNet.

Цель. Оценить организацию диагностики и лечения FLT3-позитивных ОМЛ у больных молодого и зрелого возраста в условиях снятия эпидемических ограничений, обусловленных пандемией COVID-19, в Свердловской области.

Материалы и методы. Исследовали 30 случаев ОМЛ у взрослых больных в возрасте моложе 60 лет, получавших медицинскую помощь в Свердловском областном гематологическом центре в 2023 году. Средний возраст обследованных составил 47,4 лет. Всем больным с диагностической целью проводилось цитологическое, цитохимическое исследование, иммунофенотипирование, цитогенетический анализ, детекция трансриптов химерных генов PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, MLLT3::KMT2A, DEK::NUP214, BCR::ABL1, мутаций FLT3 D835 и FLT3-ITD методом ПЦР. Исследования проводились в специ-

ализированных лабораториях ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» и ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» за счет средств Территориальной программы обязательного медицинского страхования Свердловской области.

Результаты. Частота выявления дупликаций FLT3 ITD составила 16,7%, мутации FLT3 D835 в исследуемой группе не выявлялись. Средний возраст больных ОМЛ с мутациями в гене FLT3 составил 45,2 лет, что было несколько ниже, чем в среднем по группе. Дупликации FLT3 ITD определялись в двух случаях при ОМЛ М2, соответственно, с трисомией хромосомы 8 и нормальным кариотипом. По одному случаю обнаружения зафиксировано при ОМЛ М1 с кариотипом 46, XX, der(7), t(4;7)(q25;q31), ОМЛ М3 с транслокацией t(15;17)(q22;q21) и экспрессией трансрипта PML::RARA, ОМЛ М4 с диплоидией. Среднее значение аллельной нагрузки FLT3 ITD составило 0,39. Схемы, включающие таргетный препарат мидостаурин, были использованы в 4 случаях FLT3 ITD-позитивных ОМЛ (за исключением ОМЛ М3). Результаты их применения были следующими: в одном случае зафиксирована первичная резистентность к проводимой химиотерапии и летальный исход на фоне попыток ее интенсификации, в 3 – достигнута ремиссия, из них в 2 наблюдениях она сохраняется более 6 месяцев, в 1 – зарегистрирован рецидив и летальный исход.

Вывод. Таким образом, в условиях снятия эпидемических ограничений по COVID-19, на территории Свердловской области реализованы нормативные и организационные возможности генодиагностики и таргетной терапии FLT3 ITD-позитивных ОМЛ у больных зрелого и молодого возраста, частота выявления которых составила 16,7%.

Воропаева Е.Н.^{1,2}, Карпова В.С.², Максимов В.Н.^{1,2}, Поспелова Т.И.²

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИГНАТУРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЦИДИВОМ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

¹НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Выявление специфических генетических сигнатур, связанных с рецидивом диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) в центральной нервной системе (ЦНС), позволит улучшить точность прогноза и отбор пациентов для профилактической терапии.

Цель. Изучить мутационный профиль ДВККЛ с рецидивами в ЦНС по доступным базам данных и в ходе собственного исследования.

Материалы и методы. Проведен анализ C-Bioporlal for cancer genomics database, содержащей данные на 355 пациентов без вовлечения ЦНС и 48 с рецидивом опухоли в ЦНС. Для валидации полученных данных на платформе Illumina проведен собственный эксперимент по полноэкзомному секвенированию первичных диагностических образцов 9 больных ДВККЛ с рецидивами в ЦНС.

Результаты. В ходе анализа базы данных в группе больных с рецидивами в ЦНС значимые различия от группы без вовлечения ЦНС были получены по частоте мутаций в генах MYD88 (p=0,019), PIM1 (p=0,025), CD79 (p=0,043), ARID1A (p=0,040) и INO80 (p=0,028); тенденция получена для гена SMARCA4 (p=0,087). При этом мутации в генах MYD88, PIM1 и CD79B сочетались друг с другом (p<0.001), тогда как мутации INO80, ARID1A и SMARCA4 чаще носили взаимно исключаящий характер.

Оценка панели из указанных 6 генов позволяет выделить, по меньшей мере, 2 подгруппы случаев: первая по спектру мутаций схожа с первичной ДВККЛ ЦНС и подтипом из активиро-

ванных В-лимфоцитов, вторая близка лимфоме Беркитта, при которой мутации в генах SMARCA4 и ARID1A занимают 4 и 5 место. Результаты собственного эксперимента подтверждают данные анализа C-Bioporlal for cancer genomics database. Можно выделить четыре основных типа находок: сочетанная активация NF-κB и JAK-STAT сигнальных путей (6/9 образцов с мутациями в генах MYD88, NOTCH1, CD79B, CARD11 и 5/9 – с мутациями в PIM1 и STAT6), аберрации TP53 (3/9 случаев) и мутации генов системы ремоделирования хроматина (5/9 образцов с мутациями в ARID1A, KMT2D, EP300 и SMARCA4). Среди других находок следует отметить мутации в генах CITA и CD58, имеющих значение в уклонении опухолевых клеток от иммунного надзора.

Выводы. Анализ литературных данных о роли выявленных мутаций свидетельствует, что, несмотря на кажущуюся гетерогенность мутационного профиля ДВККЛ с рецидивами в ЦНС, в большей части случаев для опухолевых клеток характерны генетические нарушения, приводящие к продукции злокачественными клетками провоспалительных цитокинов, а также аберрации, снижающие иммуногенность и способствующие избеганию опухоли иммунного надзора. Это, в свою очередь, позволяет опухолевым В-клеткам не только преодолевать гемато-энцефалический барьер, но и выживать и пролиферировать в крайне бедной на ростовые стимулы среде ЦНС.

Исследование выполнено за счет гранта Президента РФ молодым ученым № МД-2706.2019.7 и средств Государственного задания по бюджетной теме № FWNR-2024-0004.

Гарифуллин А.Д.^{1,2}, Линников С.Ю.¹, Кузьева А.А.¹, Шмидт А.В.¹, Зенина М.Н.¹, Юдина В.А.¹, Балашова В.А.¹, Моторин Д.В.¹, Кувшинов А.Ю.¹, Сидоркевич С.В.¹, Волошин С.В.^{1,3,4}

МЕТОД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ХРАНЕНИЯ НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург;

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург;

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург

Введение. Хранение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови без криоконсервации ограничено жизнеспособностью ГСК. Для оценки возможности улучшения сохранности некриоконсервированных ГСК (некрио-ГСК) и увеличения сроков хранения нами проведено исследование с использованием дополнительных растворов.

Цель. Определить жизнеспособность некрио-ГСК при 5-дневной (120-часовой) экспозиции и оценить протективный потенциал дополнительных растворов для создания оптимальных условий хранения.

Материалы и методы. В эксперименте использовались изготовленные ГСК от 10 больных множественной миеломой. Каждый из 10 образцов взвеси ГСК был разделен на 4 аликвоты по 3 миллилитра, которые помещались в пакет для хранения

ГСК объемом 50 мл. К аликвоте клеточной взвеси добавляли 9 мл дополнительного раствора (раствор на основе фумарата натрия без глюкозы (раствор №1), раствор на основе фумарата натрия с глюкозой (раствор №2), раствор НуроThermosol (раствор №3)). В качестве «контрольной группы» были некрио-ГСК, хранящихся по стандартной методике в присутствии раствора цитрата натрия и плазмы. Полученную взвесь ГСК хранили в холодильнике при t от +4 до +6 °C сроком до 120 часов. Оценка количества CD34+ клеток, показателя витальности (7-AAD-), колониеобразующей способности (КОС) проводилась трижды: в течение 24 часов после сбора ГСК, на 3-и и 5-е сутки хранения.

Результаты. Количество CD34+ клеток в течение первых суток оставалось прежним, к 3-м суткам снижалось на 4-14%. Показатель средней потери CD34+ клеток при использовании

раствора №1 составил 5,0%, №2 – 6,1%, №3 – 9,1%, в группе контроля – 4,8% ($p < 0,05$). К 5-му дню наилучшие характеристики ГСК были в образцах с раствором №1. Показатель средней потери CD34+ клеток на 5-е сутки при использовании раствора №1 составил 14,8%, №2 – 38,7%, №3 – 27,3%, в группе контроля – 17,2%. Показатель витальности (7-AAD-) в течение первых суток хранения составил 95–99% во всех образцах. К 3-му дню показатель снижался до 92–98%. На 5-й день средняя потеря витальных ГСК составила 9–12% от исходного значения без достоверных различий между группами сравнения. Достоверные

отличия по количеству и типу колоний в группах сравнения на протяжении хранения ГСК не выявлены. Показатель КОС на 5-е сутки с учетом разведения взвеси ГСК при использовании раствора №1 составил 63 ± 11 , раствора №2 – 47 ± 19 , раствора №3 – 49 ± 8 , группе контроля – 50 ± 13 колонии.

Выводы. Использование дополнительного раствора на основе фумарата натрия без глюкозы позволяет улучшить жизнеспособность некриоконсервированных ГСК в условиях 120-часового хранения.

Гармаева Т.С.^{1,2}, Зайцев Д.А.¹, Коновалова А.А.¹, Герасимова И.Р.¹, Мулин М.О.¹, Стаценко Т.П.¹, Менделеева Л.П.¹, Паровичникова Е.Н.¹

О ВОЗМОЖНОСТИ РЕЙТИНГОВАНИЯ НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ», ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО ИНДЕКСА НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ) ЗА 2021-2023 ГОДЫ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Введение. Актуальность, полнота и своевременность представления количественных и качественных показателей публикационной активности имеет ключевое значение для оценки периодического рейтинга результативности и эффективности научно-организационных работ авторов публикаций и организации в целом. В настоящее время доступным информационным инструментом рейтингования организаций является платформа РИНЦ (Научная электронная библиотека, eLibrary.ru). Использование в работе данных информационно-аналитической системы Science Index (SI) РИНЦ позволяет объективизировать оценки публикационной деятельности организаций по профилю «гематология».

Цель. Мониторинг рейтинга основных наукометрических показателей профильных и смежных организаций по данным РИНЦ за 2021-2023 годы.

Материалы и методы. Были выбраны 20 профильных/смежных медицинских организаций, федеральных центров и вузов, аффилированных, по ключевым словам, и поисковым запросам. Из них 16 организаций находятся в г. Москва и Санкт-Петербург, остальные в г. Киров, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону. В профиле РИНЦ каждой организации были отфильтрованы все типы полнотекстовых публикаций (статей), кроме материалов конференций/тезисов. Тестирование расширенных перечней специально подобранных ключевых слов выполняли на основе библиографического архива ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: по опухолевым заболеваниям системы крови вошли 134 ключевых слова, неопухолевые заболевания системы крови – 72; трансфузиология в гематологии – 132. Для каждой из 20 организаций путем последовательно примененных поисковых запросов по перечням ключевых слов были созданы подборки статей, которые затем были обработаны в формате название статьи, аннотация, текстовое содержание (более 4900 статей). В итоговые разделы включены 2609 статей.

Результаты. В рейтинге 20 организаций по общему количеству статей за 3 года на первой позиции НМИЦ гематологии (533

статьи), на второй – НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (335 статей), далее Первый МГМУ им. И.М. Сеченова – 323 статьи и РНИМУ им. Н.И. Пирогова (225 статей), затем НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова (НИИ им. Р.М. Горбачевой) – 200 статей и Институт онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова (169 статей). В рейтинге 20 организаций по количеству статей, входящих в международные базы данных (WoS/Scopus): НМИЦ гематологии – 332 статьи, НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева – 260 и Сеченовский университет – 244. По количеству статей, посвященных опухолевым заболеваниям системы крови, у НМИЦ гематологии – 357, НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева – 187, НИИ им. Р.М. Горбачевой – 123, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – 113. По количеству публикаций по неопухолевым заболеваниям системы крови: Сеченовский университет – 238 статьи, на втором месте РНИМУ им. Н.И. Пирогова (161), далее НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (143) и НМИЦ гематологии (138). В рейтинге числа статей по трансфузиологии в рамках гематологии лидирует НМИЦ гематологии (160), затем НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (109), далее Сеченовский университет и НИИ им. Р.М. Горбачевой (77 и 74 статьи, соответственно). По средневзвешенному импакт-фактору журналов, в которых были опубликованы статьи НМИЦ гематологии занимает 3 позицию среди 54 научных организаций, подведомственных Минздраву России (2,100), далее НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (1,985) и НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева (1,913), НМИЦ им. В.А. Алмазова (1,647). Индекс Хирша НМИЦ гематологии равен 131 единице.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют и подтверждают возможность использования инструментов информационно-аналитической системы SI РИНЦ для объективизации косвенных оценок рейтинга наукометрических показателей публикационной активности профильных медицинских организаций, федеральных центров и вузов при условии эффективно контроля, полноценного учета и непрерывной актуализации пополняемого массива данных портала НЭБ (eLibrary.ru).

Гаськова М.В., Пшонкин А.В., Лебедева С.А., Солдаткина О.И., Зеркаленкова Е.А., Казакова А.Н.,
Ольшанская Ю.В., Масчан А.А., Сметанина Н.С.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ RН-НЕГАТИВНЫХ ХМПЗ У ДЕТЕЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва

Введение. У детей ХМПЗ встречаются крайне редко (примерно 1-2 случая на 10 миллионов в год) и генетическая подоплека этих заболеваний изучена недостаточно. Известно, что в их патогенезе участвуют мутации в генах JAK2, MPL, CALR. Наиболее часто встречается точечная мутация в гене JAK2 (V617F). Для взрослых пациентов разработаны критерии диагностики, клинические рекомендации и подходы к терапии, в то время как для детей ни критериев, ни рекомендаций своих нет. Диагностика пациентов детского возраста является непростой задачей. Молекулярно-генетические исследования важны для установления правильного диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Цель. Охарактеризовать молекулярно-генетические особенности Rн-негативных ХМПЗ у детей, оценить значимость аллельной нагрузки драйверных мутаций.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 128 пациентов с Rн-негативным ХМПЗ, получивших инициальную диагностику в НМИЦ ДГОИ в период с 2014 по 2024 год. Для пациентов, имеющих мутации JAK2V617F и в гене CALR, провели аллель-специфическую ПЦР с применением коммерческого набора (Литех, Россия) для их количественной оценки в динамике.

Результаты. JAK2 V617F была обнаружена у 33 (26%) пациентов, CALR у 16 (12.5%) пациентов, MPL – у двух. Остальные пациенты отнесены к трипл-негативной группе (TN). Медиана возраста на момент установления диагноза 11 лет (от 4 месяцев до 21 года). Оценивались как кровь, так и костный мозг. В нашей когорте ни у одного из пациентов молекулярной ремиссии достигнуто не было. У 4 пациентов в результате длительного при-

ема пегилированного интерферона (более 5 лет) наблюдалось снижение аллельной нагрузки JAK2V617F (34% против 8%, 33% против 11%, 44% против 23%, 50% против 29%, соответственно). У части пациентов, получавших комбинированную терапию, аллельная нагрузка сохранилась на прежнем уровне.

Выводы. В большинстве случаев сложности изучения влияния мутаций при ХМПЗ у детей связаны с их редкостью. Пациенты с TN-статусом остаются наименее изученной категорией. В нашей выборке таких пациентов оказалось больше 50%. Изучение TN следует продолжить с целью выявить и описать новые специфические молекулярно-генетические маркеры клоности, что может способствовать более глубокому пониманию природы этого злокачественного миелопролиферативного заболевания. В настоящее время оценка эффективности терапии у детей с ХМПЗ основывается на достижении гематологического ответа, знания об изменении аллельной нагрузки могут быть полезными для коррекции терапии. Попытка соотнести подходы к терапии и оценить молекулярный ответ привела к оценке индивидуальной кинетики мутаций. Это может связано с отсутствием стандартизованных подходов к терапии. Для детей необходимо утверждение клинических рекомендаций с обязательным пунктом о визите раз в год для адекватной оценки минимальной остаточной болезни в динамике. Важным наблюдением является то, что для мониторинга аллельной нагрузки можно использовать не только костный мозг, но и кровь, что является малоинвазивным методом. В отношении детей это крайне важно, так как костномозговая пункция является сложной травматичной процедурой.

Герт Т.Н., Солдатенков В.Е., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Кустова Д.В., Леппянен И.В.,
Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А., Мартынкевич И.С.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА РИСКИ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Частота возникновения венозного тромбоза (ВТ) среди населения составляет по литературным данным 1-2%. Учитывая высокую распространенность и тяжелые последствия ВТ, своевременная диагностика является важной задачей, которая осложняется разнообразием возможных проявлений и часто бессимптомным течением болезни. На протяжении многих лет обсуждается роль генетической предрасположенности в развитии ВТ, и на сегодняшний день нет единого мнения относительно значимости отдельных видов полиморфизмов и их сочетаний. В связи с этим актуальной задачей является поиск сочетанных полиморфизмов генов системы гемостаза и изучение возможности влияния генотипа на риски, ассоциированные с развитием ВТ.

Цель. Изучить частоту встречаемости сочетанных полиморфизмов генов системы гемостаза для дальнейшей комплексной оценки влияния генотипа на возможные риски, ассоциированные с развитием ВТ у пациентов.

Материалы и методы. Проведено исследование генотипа

80 пациентов с подтвержденным диагнозом венозный тромбоз в возрасте от 18 до 83 лет (медиана возраста 51). Была выполнена молекулярно-генетическая диагностика 6 полиморфизмов системы гемостаза: FII (G20210A); FV (G1691A); FGB (G455A); PAI-1 (4G -675 5G); ITGB3 (T1565C); ITGA2 (C807T) и 2 полиморфизмов фолатного цикла: MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C). Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с инструкцией производителя («РеалБест-Генетика Гемостаз (12)» АО «Вектор-Бест») на приборе «CFX96». ДНК выделяли из цельной крови. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность и t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок с неизвестной дисперсией. Различия оценивали как статистически значимые при $p=0,05$.

Результаты. Для понимания значимости была определена частота встречаемости полиморфизмов отдельных генов и

всех возможных сочетаний двух и трех генов системы гемостаза в группе контроля и в группе пациентов с ВТ. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов отдельных генов не выявил статистически значимых отличий между группой контроля и группой пациентов с ВТ (FII (G20210A): 3,5% и 11,1%; FV (G1691A): 6,9% и 19,75%; FGB (G455A): 48,3% и 40,7%; PAI-1(4G -675 5G): 75,7% и 83,4%; ITGB3 (T1565C): 24,1% и 37,04%; ITGA2 (C807T): 69,0% и 70,4%; MTHFR (C677T): 55,2% и 35,8%, MTHFR (A1298C): 55,2% и 65,4%). В результате дальнейшего анализа были выявлены достоверно значимые отличия частоты встречаемости сочетанных полиморфизмов генов у 54% пациентов для двух и 59% пациентов для трех генов, соответственно. При этом, у более чем 20% исследуемых пациентов с ВТ встречались сочетания двух генов: ITGB3 (T1565C) + ITGA2 (C807T) – 28,8%; ITGB3 (T1565C) + MTHFR (A1298C) – 26,3%; ITGB3 (T1565C) + PAI-1 (4G -675 5G) – 31,3%; MTHFR (A1298C) + PAI-1 (4G -675 5G) – 58,8% и сочетание трех генов: ITGB3 (T1565C) + ITGA2 (C807T) + PAI-1

(4G -675 5G) – 23,8%; ITGA2 (C807T) + MTHFR (A1298C) + PAI-1 (4G -675 5G) – 43,8%; ITGB3 (T1565C) + MTHFR (A1298C) + PAI-1 (4G -675 5G) – 22,5%.

Выводы. Выявлено наличие достоверно значимых ($p=0,05$) отличий по частоте встречаемости сочетаний двух и трех полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла у пациентов с венозным тромбозом и контрольной группой - у 54% и 59% случаев, соответственно. При этом из них 4 сочетанных полиморфизмов двух генов и 3 сочетанных полиморфизмов трех генов были выявлены у более чем 20% группы пациентов с ВТ. Полученные данные позволяют сделать предварительный вывод о важности изучения максимального спектра полиморфизмов генов системы гемостаза для понимания возможного влияния генотипа на потенциальные риски, ассоциированные с развитием ВТ у пациентов, в том числе в зависимости от выявления отдельных видов полиморфизмов генов или их сочетаний.

Глаз Е.В.¹, Мишкова О.А.²

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАБОТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕЕСТРА ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ.

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский р-н, Беларусь

Введение. Республиканский Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток функционирует в республике с мая 2009 г. Начало было положено врачами отделений трансплантаций детской и взрослой клиник, к которым затем присоединились врачи других отделений и родственники пациентов. Идея получила распространение и поддержку, в результате чего была сформирована первая в стране база данных волонтеров – потенциальных доноров стволовых клеток периферической крови и костного мозга, разработаны направительные пути между станциями переливания крови, городскими, районными и областными больницами, а также научно-практическими центрами, оказывающими медицинскую помощь по гематологическому и трансфузиологическому профилям.

Цель. Основной целью данного исследования является анализ эффективности работы Центрального реестра доноров гемопоэтических стволовых клеток в Республике Беларусь, обсуждение и поиск потенциальных решений наиболее острых проблем.

Материалы и методы. Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток функционирует на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. Здесь обрабатываются и хранятся сведения, получаемые от подчинённых медицинских учреждений, а также Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, а также Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Результаты. По состоянию на 1 января 2018 года в базу данных Центрального реестра доноров гемопоэтических стволовых клеток было рекрутировано 46 тысяч человек. Совместимых доноров удалось подобрать для 9 пациентов как взрослого, так и детского возраста. За период с 2018 г. по 2023 г. количество зарегистрированных доноров выросло более чем в два раза и в настоящее время составляет более 100 тысяч человек, а число выполненных трансплантаций – 17. Однако очевидно, что этого недостаточно для удовлетворения потреб-

ностей страны с населением 9,5 млн человек. Имеются также сомнения в отношении актуальности уже имеющейся информации о потенциальных донорах в связи с общим ухудшением состояния здоровья населения из-за пандемии COVID-19, а также повышением уровня миграции.

Ещё одна существенная проблема работы регистра – это устаревшее программное обеспечение, которое вкуче с некачественными данными (неполные результаты типирования, типирование только в низком разрешении и т.д.) создаёт дополнительные сложности для координаторов и вынуждает осуществлять поиск совместимого донора фактически вручную. В настоящее время ведётся работа над модернизацией программного обеспечения для интенсификации процессов и контроля качества вносимых данных.

Качество данных является краеугольным камнем работы Центрального реестра. Большинство доноров (около 60%) типированы серологическим методом. При верификационном типировании таких доноров молекулярно-генетическими методами практически в 90% случаев HLA-совместимость потенциального донора и реципиента не подтверждается. Использование молекулярно-генетических методов и тем более NGS для типирования потенциальных доноров могло бы значительно снизить частоту таких событий. К тому же, типирование по методу NGS в высоком разрешении по 5-6 локусам позволило бы обходиться без повторной проверки достоверности результатов. Тем самым снизилась бы и продолжительность поиска на страновом этапе.

Ключевой недостаток перехода на высоко технологические методы типирования – необходимость закупки оборудования, расходных материалов и реагентов за рубежом, что может иметь фатальный характер для трансплантации в случае ухудшения политической и экономической ситуации в регионе.

Выводы. Очевидно, что столь серьёзные проблемы тормозят развитие Центрального реестра и вынуждают закрывать страновую потребность в неродственных трансплантациях посредством сотрудничества с зарубежными базами доноров, что значительно удлинит и удорожает процесс. Для интенсификации

фикации работы требуется существенная материальная поддержка со стороны государства, а также улучшение качества просветительской работы среди населения с целью привлечения новых волонтеров и расширения базы данных.

Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Ефремова Ю.С., Романенко Н.А., Бессмельцев С.С.

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Введение. Индивидуальное реагирование на инфекцию COVID-19, включая восприимчивость к ней и ответ в виде антителообразования, а также эффективность поствакцинального иммунного ответа могут значительно различаться как у относительно здоровых лиц, так и у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови. Особенности течения COVID-19 у онкогематологических больных могут быть обусловлены ослаблением иммунитета в результате специфики самих заболеваний и иммуносупрессивного воздействия противоопухолевой терапии.

Цель исследования: оценить особенности антителообразования после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Пациенты и методы. У 81 пациента с онкогематологическими заболеваниями (Me возраста – 66 лет), определяли содержание антител класса IgG к SARS-CoV-2 (BAU/мл) методом ИФА. Из числа обследованных выделены подгруппы: только болели – 27 человек, только вакцинировались – 17, болели и вакцинировались – 22, без документально установленного COVID-19 или вакцинации в анамнезе – 15. Распределение по диагнозам: ХЛПЗ – 52 пациента (из них с ММ – 33), лимфома Ходжкина – 6, миелоидные неоплазии – 8, острый лейкоз – 9 (ОЛЛ – 3 и ОМЛ – 6), МДС – 6 пациентов. Контрольная группа включала 109 человек без гематологических заболеваний, перенесших инфекцию COVID-19 (Me возраста – 53 года). Защитным считался уровень АТ от 150 до 500 BAU/ml, повышенным – >500 BAU/ml.

Результаты. Анализ подгруппы только болевших показал, что COVID-19 инфекция как таковая приводит к схожему характеру антителообразования: защитный и повышенный уровни антител наблюдались примерно с одинаковой частотой у онкогематологических пациентов и лиц без гематологических заболеваний: 32% и 43% против 27% и 42%, соответственно. Среди только вакцинированных защитный уровень АТ достигался у 6% онкогематологических пациентов и не достигался у 12%,

против 20% и 0% соответственно, у лиц без гематологических заболеваний. Среди болевших и вакцинированных онкогематологических пациентов доля лиц с низким уровнем АТ была более чем в 2 выше, а с гиперпродукцией – в 1,5 раза ниже, чем у лиц без гематологических заболеваний. Среди онкогематологических пациентов без COVID-19 и вакцинации у 2/3 уровень АТ был достаточным, и только у 1/3 низким. Видимо, это свидетельствует о наличии у большинства их них в прошлом контакта с вирусом SARS-CoV-2 без развития манифестной инфекции. При разделении по диагнозам: имелись группы, в которых не отмечено низкого уровня АТ – пациенты с ЛХ и ОЛ, а наибольшая доля лиц с низким уровнем АТ наблюдалась в группе ХЛПЗ. Выделение подгруппы ММ среди пациентов с ХЛПЗ не показало каких-либо отличий в антителообразовании (соотношении пациентов с разным уровнем АТ). В зависимости от характера полученного лечения уровень АТ <150 BAU/ml отмечен среди подвергшихся аутоТГСК – у 25%, среди получавших моноклональные антитела (МоАТ) – у 47%, на фоне химиотерапии – у 7%. То есть, наибольшее влияние на нарушение антителообразования оказывает терапия, включающая МоАТ, которая наиболее часто используется при ХЛПЗ.

Заключение. Низкий уровень АТ у онкогематологических пациентов чаще встречается при сочетании болезни и вакцинации и у 10% – после только вакцинации, а у лиц без гематологических заболеваний – наиболее часто у только болевших и практически отсутствует после вакцинации. Защитный уровень АТ по разным подгруппам достигается примерно с одинаковой частотой как у лиц без заболеваний системы крови, так и в общей группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Часть больных, даже с диагнозом ХЛПЗ, может активно вырабатывать АТ. У части же больных и без терапии даже перенесенное заболевание в сочетании с вакцинацией не приводит к адекватной продукции АТ.

Головина О.Г., Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Глазанова Т.В.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-1В И ИЛ-6 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) относится к классическим Ph-негативным миелолипролиферативным новообразованиям, характеризуется наличием аномальной пролиферации клеток миелоидного ростка кроветворения и соединительнотканых структур костного мозга. Частыми осложнениями являются тромбозы различной локализации. Клональная миелолипролиферация и вторичное воспаление сопровождаются изменениями стромы костного мозга и цитокинового профиля плазмы крови. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1β и ИЛ-6, оказывают выраженное активирующее

действие на клетки эндотелия, результатом чего является развитие дисфункции эндотелия и последующего гиперкоагуляционного состояния, повышающих риск тромботических осложнений. Изменение содержания провоспалительных цитокинов на фоне терапии может ассоциироваться с уровнем тромботического риска.

Цель. Оценить влияние терапии на уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 у пациентов с ПМФ.

Материалы и методы. Обследовано 37 пациентов с ПМФ. Среди них было 25 женщин и 12 мужчин, медиана возраста

составила 62,5 года. Из них 8 человек получали только антиагреганты, терапия 12 больных включала циторедуктивные препараты, 12 пациентов проходили таргетную терапию руксолитинибом и 5 человек – без лечения. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц. Определяли концентрацию интерлейкинов-1 бета (ИЛ-1 β) и 6 (ИЛ-6) согласно инструкции фирмы производителя («Вектор-Бест», Россия). Для статистической обработки использовали пакет STATISTICA 12.0. Определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1-Q3). Для сравнения результатов использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В общей группе обследованных пациентов с ПМФ содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 составило 5,30; 4,80-5,50 пг/мл и 2,80; 1,05-4,52 пг/мл соответственно, что значимо превышало контрольные параметры, составляющие 1,95; 1,68-2,53 пг/мл и 0,34; 0,11-0,56 пг/мл соответственно. Концентрация ИЛ-1 β у пациентов, получающих антиагреганты, циторедуктивные или таргетные препараты, а также не получающих лечения составила 4,75; 4,38-5,03 пг/мл, 5,10; 4,60-6,00 пг/мл, 5,40; 5,30-5,50 пг/мл и 5,30; 5,20-5,65 пг/мл соответственно. Попарное сравнение полученных результатов обнаружило значимое снижение

концентрации ИЛ-1 β у пациентов, получающих антиагреганты, относительно показателей больных, которые не получали терапию ($p=0,037$) или находились на циторедуктивной ($p=0,023$) или таргетной ($p=0,036$) терапии. Концентрация ИЛ-6 у пациентов, получающих антиагреганты, циторедуктивные или таргетные препараты, а также не получающих лечения составила 1,80; 0,90-4,00 пг/мл, 2,20; 1,00-2,30 пг/мл, 2,80; 1,35-3,75 пг/мл и 5,85; 4,43-8,72 пг/мл соответственно. Попарное сравнение результатов не обнаружило значимых различий в концентрации ИЛ-6 у пациентов разных групп. Однако отмечена выраженная тенденция к снижению данного параметра на фоне антиагрегантной ($p=0,111$), циторедуктивной ($p=0,143$) и таргетной ($p=0,149$) терапии относительно результатов пациентов, не получающих лечения.

Выводы. Концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с ПМФ значимо выше, чем в группе практически здоровых лиц. Антиагрегантная терапия ассоциируется с наиболее низким содержанием ИЛ-1 β у пациентов с ПМФ. Концентрация ИЛ-6 имеет тенденцию к снижению на фоне антиагрегантной, циторедуктивной или таргетной терапии относительно показателей больных, не получающих лечения.

Головина О.Г., Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Глазанова Т.В.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-1В И ИЛ-6 У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (ИП) относятся к классическим Rn-негативным миелопролиферативным новообразованиям, для которых характерно наличие аномального кроветворения клеток миелоидного ростка и соединительнотканых структур костного мозга. Тромбозы различной локализации являются наиболее частыми осложнениями, усугубляющими течение заболевания и смертность. Цитокиновый профиль плазмы крови в значительной мере определяется выраженностью клональной миелопролиферации и вторичного воспаления. Под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-6, развивается эндотелиальная дисфункция, которая ассоциируется с прокоагулянтными изменениями плазмы крови и способствует повышению риска тромботических осложнений.

Цель. Оценить влияние терапии на уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с ЭТ и ИП.

Материалы и методы. Обследовано 22 пациента с ЭТ и 33 больных ИП. Среди пациентов с ЭТ было 17 женщин и 5 мужчин, медиана возраста составила 52,5 года. Из них 6 человек получали только антиагреганты и 16 больных – циторедуктивные препараты. Среди больных ИП было 20 женщин и 13 мужчин, медиана возраста – 61 год. Из них 13 человек получали только антиагреганты, 15 больных – циторедуктивные препараты и 5 человек – без лечения. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц. Определяли концентрацию интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) согласно инструкции фирмы производителя («Вектор-Бест», Россия). Для статистической обработки использовали пакет STATISTICA 12.0. Определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1-Q3). Для сравнения результатов использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с ЭТ и ИП концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 значимо превышала нормальные показатели (1,95; 1,68-

2,53 пг/мл и 0,34; 0,11-0,56 пг/мл соответственно) и составляла 5,35; 5,18-6,00 пг/мл и 1,15; 0,57-2,10 пг/мл для больных ЭТ, и 5,45; 5,29-6,13 пг/мл и 2,20; 1,15-2,97 пг/мл для пациентов с ИП соответственно. На фоне приёма антиагрегантов или циторедуктивных препаратов концентрация ИЛ-1 β у пациентов с ЭТ составила 4,50; 4,10-5,60 пг/мл и 5,38; 5,20-6,00 пг/мл соответственно, обнаружив тенденцию к снижению уровня ИЛ-1 β у больных, получающих антиагреганты ($p=0,322$). У пациентов с ИП, принимающих антиагреганты или циторедуктивные препараты, концентрация ИЛ-1 β не различалась и составляла 5,40; 5,30-6,10 пг/мл и 5,36; 5,30-6,00 пг/мл соответственно. Однако приведенные параметры демонстрировали тенденцию к повышению относительно больных ИП, не получающих лечения, концентрация ИЛ-1 β у которых составила 5,30; 5,08-5,63 пг/мл ($p=0,282$ и $p=0,396$ соответственно). Концентрация ИЛ-6 у пациентов с ЭТ, получающих циторедуктивные препараты (1,90; 1,10-2,21 пг/мл) значимо превышала результаты тех, кто принимал антиагреганты (0,25; 0,24-0,82 пг/мл). Содержание ИЛ-6 у больных ИП, не получающих лечения (1,88; 1,00-3,09 пг/мл), не отличалось от такового при приёме антиагрегантов (2,10; 1,15-2,20 пг/мл) или циторедуктивных препаратов (2,20; 1,90-4,25 пг/мл). Концентрация ИЛ-6 у пациентов, находящихся на циторедуктивной терапии, имела тенденцию к повышению относительно содержания данного цитокина у больных, получающих антиагреганты ($p=0,289$).

Выводы. Концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с ЭТ и ИП значимо выше, чем в группе практически здоровых лиц независимо от терапии. Антиагрегантная терапия ассоциируется с наиболее низким содержанием ИЛ-1 β и ИЛ-6 у пациентов с ЭТ. У больных ИП терапия не оказывает значимого влияния на уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6.

Грачева Л. А., Петрова Л. В., Латышева М. Н., Скоробогатова Е. В.

ЧАСТОТА СОВПАДЕНИЙ ГАПЛОТИПОВ ГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ПРИ ПОИСКЕ РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ СРЕДИ СИБЛИНГОВ И РОДИТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ

Российская детская клиническая больница – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. В отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы производится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) больным с гематологическими и онкологическими заболеваниями, с первичными иммунодефицитами, наследственными дефектами обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями и другими врожденными и наследственными заболеваниями, протекающими с поражением кроветворной и иммунной систем.

Цель. Провести сравнительное выявление частоты совпадений пяти локусов HLA (Human Leukocyte Antigen): HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ при поиске родственных доноров ГСК по результатам молекулярно-генетических методов исследований аллелей HLA – генов в паре донор - реципиент с 2011 по 2023 год.

Материалы и методы. Генотипирование производили на мультиплексном флуоресцентном анализаторе проточном флуориметре «Luminex 200», в формате SSO (Sequence-

Specific Oligonucleotides) с использованием xMAP-технологии (x-biomarker, MAP-multianalite profiling) и на генетическом капиллярном анализаторе «Applied Biosystems 3500XL». Было обследовано 843 семьи. Поиск доноров производился среди сиблингов (707 человек) и родителей (978 человек)

Результаты. По результатам HLA-генотипирования в высоко-разрешающем формате (High Resolution) 5 локусов (HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ), идентичность 10 из 10 аллелей у сиблингов составила 208 человек и 9 из 10 аллелей была установлена у 3-х человек. У родителей совпадения с реципиентами были выявлены: 10 из 10 аллелей — у 17 человек и 9 из 10 у 1 человека. Процент совпадений по результатам нашего изучения составил: у сиблингов с пациентами 29% и у родителей с пациентами 2%.

Выводы. Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами данных литературы: 20% и 5%, соответственно.

Дурова С.Е., Волков Н.П., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – хроническое миелопролиферативное заболевание, характеризующееся дисплазией клеток периферической крови и костного мозга, избыточной продукцией и циркуляцией в периферической крови моноцитов и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Цель работы. Анализ группы пациентов с ХММЛ и оценка факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 98 пациентов с верифицированным диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2011 по 2024 год. Анализ ОВ произведен с помощью метода Каплана-Мейера, оценка факторов, влияющих на ОВ, выполнена методом регрессии Кокса.

Результаты. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (17-88). На момент постановки диагноза 28 пациентов (29%) входили в группу ХММЛ-0, 25 (25%) – ХММЛ-1 и 45 (46%) – ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. В соответствии с FAB-классификацией, 50 (51%) пациентов имели миелопролиферативный вариант заболевания, 48 (49%) – миелодиспластический. За время на-

блюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 30 пациентов (31%). Медиана времени до трансформации в ОМЛ составила 6,5 месяцев. Двухлетняя ОВ для всей популяции составила 53% (ДИ95% 42,7-65,3%), медиана – 16 месяцев. Двухлетняя ОВ для групп пациентов с установленной трансформацией в ОМЛ и без нее составила 34% (ДИ95% 19,8-57,7) и 64% (ДИ95% 51,6-78,1, p=0,027) соответственно. При проведении однофакторного кокс-регрессионного анализа, фактором значимо ухудшающим ОВ являлось наличие конституциональных симптомов (HR=2,18, p=0,02). Фактором, имеющим тенденцию к ухудшению ОВ, являлось наличие трансформации в ОМЛ (HR=1,80, p=0,06), однако статистическая значимость не была достигнута.

Выводы. ХММЛ – это клональное заболевание системы крови, характеризующееся сочетанием признаков МДС и МПН и неблагоприятным прогнозом. Полученные результаты подтверждают важность своевременной диагностики и определения прогностического варианта заболевания с целью выбора оптимальной терапевтической тактики. Требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей и предикторов прогрессирования заболевания.

*Жанзакова Ж.Ж., Турганбекова А.А., Баймукашева Д.К., Садуакасов Ж.К., Хамитова Д.А.,
Абдрахманова С.А.*

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-АНТИТЕЛ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии», Астана

Введение. Полиморфизм генов HLA, их иммуногенность и гетерогенность антител являются существенным барьером при трансплантации. Повышенный риск образования антител к HLA антигенам может быть связан с беременностью, переливанием крови и предыдущей трансплантацией. Кроме того, имеются данные об образовании антител после перенесенных инфекций, травм, вакцинации.

Цель. Изучить частоту выявления HLA-антител у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 37 пациентов (14 мужчин, 23 женщины) с онкогематологическими заболеваниями (8 – апластическая анемия, 2 – неходжкинская лимфома, 2 – МДС, 14 – ОЛЛ, 8 – ОМЛ, 1 – ПНГ, 1 – рефрактерная анемия, 1 – ХМЛ) за 2023 год в РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии». Медиана возраста составила 45 лет (диапазон 5–71 год). Определение HLA-антител I и II классов проводили на платформе Lumiplex (LabScan3D) с помощью наборов LABScreen Single Antigen фирмы One Lambda (США). Результаты анализировали с помощью программного обеспечения HLA Fusion.

Результаты. HLA-антитела выявлены у 37 онкогематологического пациента, из них у 36 (97,3%) взрослых пациентов (13 мужчин и 23 женщины) и у 1 (2,7%) ребенка. Всего выявлено HLA-

антител к 523 аллелям. Наиболее часто встречались антитела к локусу HLA-B – 54%, к локусу HLA-A – 23,3%, к локусу HLA-C – 2,5%, к HLA-DR – 16,4%, к HLA-DQ – 3,8%. По данным анализа частота HLA-антител к группам аллелей A*24 и A*23 была наиболее высокой: 11,5% и 9,8% соответственно. Среди HLA-антител к группам аллелей HLA-B локуса наиболее часто определялись антитела к V*57 с частотой 5%. Следующими по частоте были HLA-антитела к группам аллелей V*13, V*27, V*49, V*63, V*07, с частотой 3,5%, а их суммарная частота составила 17,5%. Среди HLA-антител к группам аллелей HLA-C локуса наиболее часто определялись антитела к C*07 (15,4%), с максимальным MFI 20735. Другие антитела встречались с частотой 7,7%.

Частота антител к антигену DR9 составила 10,5% (MFI - 13396). Максимальный MFI в HLA-DR локусе составил 23432 к DR16. В DQ наиболее часто встречались антитела к DQ8 (25%). Максимальный MFI 47625 был выявлен к DQ5.

Выводы. Полученные данные показали высокую частоту выявления HLA антител к HLA-B, что может быть обусловлено высокой полиморфностью данного локуса в нашей популяции. Данные о частоте и распределении аллелей HLA-антител имеют важное значение для выбора оптимального донора для сенсбилизированных пациентов, соответствия реципиента и донора при ТГСК и облегчают выбор подходящих доноров.

Жуков М.Ю.¹, Петров Д.О.¹ Щербуха А.В.¹ Митраков Н.Н.¹, Лайшева О.А.²

ОПТИМИЗАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНОГО РЕЖИМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЕРТИКАЛИЗАЦИИ И КАРДИО-ТРЕНИРОВОК В РАМКАХ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИОННОГО БОКСА ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТГСК)

¹НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России, г. Москва

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – один из важных этапов терапии пациентов с многими гематологическими, иммунологическими и онкологическими заболеваниями. Процедура ТГСК на разных этапах включает в себя большой объем химио- и лучевой терапии, а также длительный период изоляции в непосредственно трансплантационный период до момента приживления трансплантата и стабилизации соматического статуса пациента. Перечисленные факторы и период изоляции неблагоприятно влияют на двигательный статус пациента вне зависимости от его возраста, провоцируя развитие дефицита двигательной активности, серьезные моторные дисфункции у детей от 3 лет и старше, а также задержки темпов моторного развития у пациентов от 0 до 3 лет. Развитие двигательных нарушений в условиях изоляции возникают на фоне дефицита двигательной активности. Причины дефицита двигательной активности складываются из недостаточного пространства для реализации бытовой активности и базовых локомоторных стереотипов (таких как полноценная вертикализация, бег, ходьба по лестнице и так далее), и неоптимально построенного двигательного режима

пациента в условиях изоляционного бокса. Химио- и лучевая терапия, в совокупности с дефицитом двигательной активности будут неблагоприятно влиять на моторные навыки пациента, способствуя развитию серьезных моторных дисфункций. Таким образом, очевидна актуальность динамического наблюдения и использования подходов физической терапии в рамках профилактики и компенсации двигательных нарушений у пациентов всех возрастов на каждом из этапов проведения процедуры ТГСК.

Цель. Анализ эффективности оптимизации двигательного режима с использованием онтогенетически обусловленной вертикализации и кардио-тренировок в рамках профилактики развития дефицита двигательной активности у пациентов, находящихся в условиях изоляции во время проведения процедуры ТГСК.

Материалы и методы. Анализ медицинской литературы на соответствующую тематику, ретроспективный анализ первичной медицинской документации.

Результаты. В рамках исследования была взята статистика за год по пациентам, госпитализированным в изоляционный

бокс с целью проведения процедуры ТГСК без проявления моторных дисфункций. В ретроспективное исследование были включены 57 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Пациентам был проведен первичный осмотр в условиях изоляционного бокса. Всем пациентам после выписки из отделения ТГСК был проведен повторный осмотр. По результатам повторного осмотра 49 пациентам (86%) не понадобилось продолжение реабилитационных мероприятий. Из 8 пациентов, с которыми были продолжены активные занятия: с 2 пациентами (25%) с целью сокращения темпа задержки моторного развития, с 2 пациентами (25%) были продолжены занятия с целью разрешения симптомов лекарственной полинейропатии, с 2 пациентами (25%) продолжились занятия с целью обучения навыка вертикализации до положения стоя без использования вспомогательной опоры, с 1 пациентом (12,5%) продолжились реабилитационные мероприятия для увеличения толерантности к физической нагрузке и с 1 пациентом (12,5%) продолжились реабилитационные мероприятия с целью увеличения объема

движений в голеностопном суставе. Причины продолжения реабилитационных мероприятий с пациентами, после выписки из изоляционного бокса были обусловлены неполноценным соблюдением рекомендаций по организации двигательной активности в условиях изоляционного бокса на фоне осложнений основной терапии и комплаентности в соблюдении рекомендаций, а также особенностями целей и задач проведения реабилитационных мероприятий с пациентами в возрасте от 0 до 3 лет.

Выводы. Оптимизация двигательного режима с использованием онтогенетически обусловленной вертикализации и кардио-тренировок в рамках профилактики развития дефицита двигательной активности у пациентов, находящихся в условиях изоляции во время проведения процедуры ТГСК, продемонстрировала свою эффективность. В перспективе требуется проведение полномасштабного исследования с формированием методического пособия для специалистов и рекомендаций для родителей и сопровождающих лиц.

Жумабоева М.У.¹, Махмудова М.М.², Тангрибердиев К.Р.¹, Бобоев К.Т.²

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА С60Т ГЕНА SOD2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

¹Хорезмский областной многопрофильный медицинский центр

²Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент

Введение. За последние годы в мировой литературе опубликован ряд работ, в которых изучали роль гена фермента супероксиддисмутазы SOD2 (участвующего в нейтрализации свободных радикалов) в риске развития клональных опухолевых клеток. Учитывая значимую роль полиморфизма С60Т гена SOD2 в нарушении антиоксидантной защиты, нами был проведен анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов данного локуса в когорте пациентов с миелопролиферативными неоплазиями (МПН), проживающих в экологически неблагоприятном регионе Приаралья и других регионах республики, а также в контрольной выборке лиц узбекской национальности.

Цель. Оценить роль полиморфизма С60Т гена фермента антиоксидантной защиты SOD2 в развитии МПН в экологически неблагоприятном регионе Приаралья.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 больных с клинически, цитогенетически и молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МПН (Ph- позитивных и Ph- негативных). Из них 34 больных (ХМЛ – 26, ХМЛ – 26, ИП – 7, ИТ – 1) проживали в экологически неблагоприятных районах Приаралья – Хорезмской области (I подгруппа) и 76 пациентов (ХМЛ – 40, ИП – 24, ИТ – 10 и ПМФ – 2) в относительно благоприятных регионах республики (II подгруппа). В качестве контроля использовали образцы ДНК условно здоровых неродственных лиц узбекской национальности (n=105). ПЦР анализ Vcr/abl, Jak2, CALR, Mpl и rs2279115 гена BCL2 проводили с применением коммерческих наборов ООО НПФ Литех (Россия) и GenMAP (Турция). Амплификацию выполняли с использованием приборов RotorGeneQ (Quagen) и CFX96 C10000 Touch (BioRad). Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.2».

Результаты. Следует отметить, что в данной части работы

не было установлено четкой зависимости между полиморфизмом С60Т гена SOD2 и развитием МПН. Аллельные и генотипические варианты данного локуса в пределах исследованных групп и подгрупп больных и контроля были распространены практически равномерно. Аллельные варианты 60С и 60Т в группе больных МПН и выборке контроля идентифицировались с частотой 96,4% и 3,6% против 97,1% и 2,9%, соответственно ($\chi^2=0,2$; $p=0,6$; OR=1,3; 95% CI: 0,437- 3,76). Доля носителей С/С, С/Т и Т/Т генотипов в выборках больных МПН и контроля составила 93,6%, 5,4% и 0,9% против 94,3%, 5,7% и 0%, соответственно. При проведении статистического анализа установлено, что носительство неблагоприятного С/Т генотипа не увеличивало шанс развития патологии – OR=0,9 ($\chi^2=0,04$; $p=0,9$). Следует отметить, что частота гомозиготного генотипа Т/Т, ассоциирующегося с дестабилизацией нейтрализующей способности антиоксидантной системы, среди больных и контроля была очень низкой (0,9% против 0,0%, соответственно; $p>0,05$). Также следует отметить, что, генотипические варианты локуса С60Т гена SOD2 в пределах исследованных I и II подгрупп, а также в группе контроля были распространены равномерно ($p>0,05$). При сопоставлении частоты генотипов С/Т в подгруппе пациентов, проживающих в экологически неблагоприятных зонах, и в группе контроля, выявленные различия не были статистически достоверны и не позволяли обнаружить даже тенденций к различию в их распределении (8,8% против 5,7%, соответственно; $\chi^2=0,2$; $p=0,6$).

Вывод. Полиморфизм С60Т гена SOD2 не играет самостоятельной роли в патогенезе МПН и не является значимым прогностическим маркером для прогнозирования развития данной патологии в экологически неблагоприятном регионе республики.

Ильцова К.Р., Солдаткина О.И., Казакова А.Н., Зеркаленкова Е.А., Ольшанская Ю.В., Масчан М.А.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ГРУПП KMT2A-R И KMT2A-WT И ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МАРКЕРОВ ПРИ В-ОЛЛ У МЛАДЕНЦЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», Москва

Введение. В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) у младенцев представляет собой высокоагрессивное заболевание, характеризующееся перестройками гена KMT2A, которые встречаются до 80% случаев. Перестройки KMT2A в целом обуславливают плохой прогноз (БСВ <50%), однако конкретный транслокационный партнер может влиять на исход. Известно, что химерные гены KMT2A::AFF1, KMT2A::MLLT10, KMT2A::AFDN ассоциируются с особенно неблагоприятным прогнозом, в то время как KMT2A::MLLT1 и некоторые другие могут иметь менее агрессивное течение. Поскольку выявлено более 100 партнеров по транслокациям, всесторонняя характеристика каждой перестройки KMT2A и ее прогностическое влияние на картину В-ОЛЛ у младенцев особенно важна для стратификации риска и разработки новых терапевтических подходов. Группа без перестроек KMT2A (KMT2A-wt) отличается заметно более благоприятным прогнозом, а выживаемость без событий (БСВ) составляет от 60 до 74%. Эта подгруппа также демонстрирует гетерогенный ландшафт, при этом спектр и частота генетических перестроек у этих пациентов заметно отличается от пациентов с В-ОЛЛ старше 1 года, где преобладает высокая гипердиплоидия и t(12;21)/ETV6::RUNX1. Большинство перестроек в группе KMT2A-wt у младенцев затрагивают гены PAX5 и NUTM1, которые относятся к подгруппе «В-другие» ОЛЛ (В-other ALL). В то время как ранние исследования связывали перестройку PAX5 с неблагоприятным, а NUTM1 – с благоприятным прогнозом, последующие наблюдения выявили обратные случаи.

Цель. Учитывая редкость популяции пациентов и ограниченные данные, мы стремимся всесторонне охарактеризовать генетическую гетерогенность В-ОЛЛ у младенцев с перестройками KMT2A (KMT2A-g) и без (KMT2A-wt) и оценить прогностическую значимость специфических генетических маркеров для улучшения стратификации риска.

Методы. В настоящем исследовании мы провели анализ молекулярно-генетических aberrаций в большой когорте младенцев с В-ОЛЛ (n=186, в возрасте от 0 до 365 дней, проходивших первичную диагностику острого лейкоза с 2010 по 2023 год в НМИЦ ДГОИ). Для скрининга геномных aberrаций проводился интерфазный FISH-анализ с использованием зондов для определения прогностически значимых подгрупп по протоколам, описанным производителями. Детям младше 2 лет дополнительно проводили FISH-анализ на наличие перестроек генов NUTM1 и PAX5 с использованием зонда NUTM1 Break Apart FISH (Empire Genomics, США) и зонда PAX5 Break Apart FISH (Cytotest,

США) в соответствии с протоколами производителя. Перед RNA-seq на платформе Illumina подготовку библиотек осуществляли с помощью набора NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit for Illumina (New England BioLabs, Ipswich, MA). Чтения выравнивали на hg38 с помощью программы STAR, а слияния генов были обнаружены при помощи ARRIBA. Все химерные гены были валидированы секвенированием по методу Сэнгера.

Результаты. Среди общей когорты из 186 младенцев 84% случаев были идентифицированы как KMT2A-g (n=153), остальные были отнесены к группе KMT2A-wt (n=33; 17,8%). Группа KMT2A-wt включала как прогностически значимые подтипы: гипердиплоидию (n=4/33, 13,7%), TCF3::PBX1 (n=3/33, 10,3%) и ETV6::RUNX1 (n=2/33, 6,8%), так и подтипы, относящиеся к подгруппе «В-другие ОЛЛ» (n=24/33, 73%). Наиболее часто в этой группе встречались перестройки, связанные с генами PAX5 (n=10/24; 45,8%) и NUTM1 (n=10/24; 37,5%), а также были выявлены более редкие варианты: TCF3::ZNF384 (n=3/24; 12,5%) и ETV6::JAK1 (n=1/24; 4,1%). Анализ показателей выживаемости определил, что БСВ и ОВ были ниже у младенцев в группе KMT2A-g по сравнению с KMT2A-wt: 2-летняя БСВ составила 90,2% (95% ДИ 78-100%) в группе KMT2A-wt против 21% (95% ДИ 11-42%) в группе KMT2A-g (лог-ранг тест, p=0,001). 2-летняя ОВ составила 95% (95% ДИ 87-100%) и 44% (95% ДИ 29%-67%) для младенцев KMT2A-wt и KMT2A-g, соответственно (лог-ранг тест, p=0,025). Группы NUTM1-g и PAX5-g продемонстрировали отличные показатели выживаемости: 2-летняя БСВ составила 75% (95% ДИ, 43-100%) и 100% (95% ДИ, 100-100%) соответственно, однако следует отметить небольшой размер когорты, что может ограничивать статистическую мощность анализа (лог-ранг тест, p=0,7). Выживаемость в группе KMT2A-g в зависимости от генов-партнеров не различалась согласно нашим данным, в частности группа с KMT2A::AFF1 не отличалась худшим прогнозом: 2-летняя БСВ и ОВ составила 46% (95% ДИ, 30-71%) и 48,29% (95% ДИ, 29-80%) против 27% (95% ДИ, 13-54%) и 60% (95% ДИ, 42-86%) в группе с другими генами-партнерами KMT2A (лог-ранг тест, p=0,3).

Выводы. Нами проанализирована большая когорта младенцев с В-ОЛЛ и найден широкий спектр характерных генетических изменений. Несмотря на отличные показатели выживаемости в группах PAX5-g и NUTM1-g, необходимы дальнейшие исследования на более крупных когортах пациентов для подтверждения этих наблюдений и более точной оценки прогностической значимости.

Исламов А.С., Курязов А.М., Зоиров Г.З, Нурмуродов Б.У.

ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ СПЛЕНЭКТОМИИ ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент

Введение. В настоящее время возможности консервативной терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) значительно расширились. Несмотря на это, часто наблюдаются рецидивы заболевания, что вынуждает повторно и длительно проводить

различные схемы лечения. Длительные курсы терапии с глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами, рекомбинантным тромбопоэтином (ТРО), иммунодепрессивными препаратами сопряжено с серьезным отрицательным влиянием на другие ор-

ганы и системы организма. Несмотря на появление различных новых препаратов для лечения ИТП, спленэктомия (СЭ) остается патогенетически обоснованным и высокоэффективным методом лечения при этом заболевании. Полные и стойкие ремиссии у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой наступают в 60-70% случаев.

Цель исследования. Оценить ближайшие результаты и характер ответа на спленэктомию среди пациентов с ИТП при неудовлетворительных результатах применения препаратов первой и второй линии, включающих глюкокортикостероиды и рекомбинантный тромбopoэтин.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет (21 мужчина, 29 женщин) с хронической формой ИТП, неоднократно и длительное время применявшейся ГКС и ТРО терапии и отсутствием стойкой ремиссии. Произведена оценка ответа на СЭ в первые сутки после операции. Гемограмма выполнялась на аппарате Sysmex и ручным способом. Ответ на СЭ оценивали согласно клиническим рекомендациям: полный ответ > 100 x 10⁹/л, частичный ответ – увеличение количества тромбоцитов > 30 x 10⁹/л, но менее 100 x 10⁹/л или увеличение начального количества в 2 раза + отсутствие кровотечений, отсутствие ответа < 30 x 10⁹/л.

Результаты. Для исследования и анализа мы выбрали 50 больных, у которых давность заболевания составляла от одного года до пяти лет. Больные в среднем в год госпитализировались 3-5 раз и каждый раз получали ГКС в виде пульс-терапии или в другом режиме и продолжали принимать гормоны дома до 1-1,5 месяцев. Препараты ТРО применялись от 100-50 мг/сутки курсами 3-6 месяцев. Учитывая частые рецидивы и ос-

ложнения в виде выраженного геморрагического синдрома, больным произведена СЭ открытым способом (лапаротомия). Кровопотеря во время операции в среднем составляла до 100 мл. Во время операции и в послеоперационном периоде угрожающих жизни больных осложнений не наблюдалось. В первые сутки (3-7) после операции наблюдалось повышение тромбоцитов до 200 x 10⁹/л и выше у 35 (70%) больных (полный ответ), до 50 x 10⁹/л (20%) больных (частичный ответ). Тромбоциты оставались единичными у 5 (10%) больных (нет ответа). У двух больных с полным ответом тромбоциты увеличивались свыше 600 x 10⁹/л, при этом предпосылки или риска тромбоза не наблюдалось. Если сравнить результаты с группой больных на длительной гормонотерапии и получавших агонисты тромбopoэтина, а также с литературными данными, эффект от спленэктомии превышает 50%. По данным Ф.И. Гошарова и И.Н. Бокарева (1992) и других авторов, спленэктомия рекомендуется больным с длительностью заболевания более 1 года при наличии 2-3 обострений после глюкокортикоидной терапии. При этом эффект от спленэктомии составляет до 70%.

Выводы. В первые сутки после СЭ мы наблюдаем положительный результат у 90% больных, который выражается в повышении содержания тромбоцитов от первоначальных показателей и уменьшением геморрагического синдрома, так сказать, «на глазах». Появление новых препаратов для лечения ИТП расширяет возможности консервативной терапии. Несмотря на это, СЭ остается эффективным методом лечения ИТП с низкой частотой осложнений и возможностью достижения длительной стойкой ремиссии.

Итов А.Б.¹, Солдаткина О.И.¹, Казакова А.Н.¹, Матвеев Е.В.¹, Казанов М.Д.¹, Муранова Л.К.², Воронин К.А.¹, Калинина И.И.¹, Зеркаленкова Е.А.¹, Масчан М.А.¹, Масчан А.А.¹, Новичкова Г.А.¹, Ольшанская Ю.В.¹

АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ FLT3-ITD И ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ БЕЛКА FLT3 ПРИ ДУПЛИКАЦИЯХ РАЗНОЙ ДЛИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва

Введение. Внутренние тандемные дубликации являются наиболее распространенной мутацией в гене FLT3, встречаются в 15-18% случаев детского ОМЛ. Длина FLT3-ITD варьируется от 3 до 400 пар оснований. Данные о влиянии длины FLT3-ITD на прогноз ОМЛ весьма скудны и неоднозначны. Согласно некоторым исследованиям, у взрослых и детей с длинными FLT3-ITD статистически ниже показатели бессобытийной и общей выживаемости. Авторы других исследований показывают, что исход заболевания не зависит от длины ITD.

Цель. Изучить последовательность, длину и локализацию дубликаций, цитогенетический и молекулярно-генетический профиль ОМЛ с FLT3-ITD у детей и оценить влияние дубликаций разной длины на изменение структуры белка FLT3 и клинический исход заболевания.

Материалы и методы. В анализ вошли 50 пациентов с ОМЛ с FLT3-ITD, включенных в протокол ОМЛ-MRD-2018. Кариотипирование клеток костного мозга и FISH проводили по стандартным алгоритмам. Последовательность FLT3-ITD оценивали с помощью высокопроизводительного секвенирования с использованием QIASeg HMNP (Qiagen, Germany). Для анализа FLT3-ITD применяли алгоритм Pindel. Деление на группы с длинными

(≥45п.о.) и короткими (<45п.о.) FLT3-ITD проводилось с помощью максимально подобранной статистики логранг, кривые выживаемости были построены по методу Каплана-Мейера для двух исследуемых групп, а показатели выживаемости сравнивали с помощью непараметрического логранг теста. Анализ структуры белка FLT3 при дубликациях различной длины проводили в программе AlfaFold2.

Результаты. У пациентов с длинными (≥45п.о.; n=29) и короткими (<45п.о.; n=21) дубликациями не отличались клинико-гематологические показатели. При сравнении цитогенетического профиля было выявлено, что короткие FLT3-ITD чаще возникают у пациентов с перестройками гена NUP98 (n=7; 33,7%) по сравнению с пациентами с длинными FLT3-ITD (n=3; 10%; p=0,0727). Длинные FLT3-ITD были ассоциированы с трисомией 8. Короткие FLT3-ITD располагались преимущественно в JMD (n=18; 85,7%) по сравнению с длинными (n=11; 37,9%; p=0,0012). Дубликации в пределах JMD и HR наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах (14,3 и 17,2% соответственно; p=1,0000). Длинные FLT3-ITD в половине случаев выходили за пределы JMD и HR, затрагивая beta1-sheet TKD1 (n=13; 44,9%; p=0,0002). Дубликации хотя бы одной ключевой аминокислоты

(Y589, Y591), являющейся сайтом стыковки со STAT5, чаще наблюдались при длинных FLT3-ITD (89,6% и 19% соответственно; $p=0,0001$). Анализ пространственной структуры белка FLT3 показал, что дубликации любой длины в пределах JMD приводят к формированию крупной бесструктурной петли и нарушают локальную структуру аминокислот VQV YFY в области JMD-S. При дубликациях, затрагивающих JMD, HR и beta1-sheet TKD1, изменяется локальный фолд, одна из бета-складок LEFGK пропадает. Двухлетняя бессобытийная выживаемость в группе с длинными FLT3-ITD достоверно ниже по сравнению с группой с короткими

FLT3-ITD (13% и 33% соответственно; $p=0,035$). Двухлетняя общая выживаемость пациентов с длинными FLT3-ITD составила 39% против 79% ($p=0,005$) в группе с короткими FLT3-ITD.

Выводы. 1. Короткие FLT3-ITD локализованы в основном в JMD; 2. Длинные FLT3-ITD доходят до домена beta1-sheet TKD1, дублицируя активаторы STAT5 (Y589, Y591); 3. FLT3-ITD, расположенные в JMD, и дубликации, выходящие за пределы JMD, поразному изменяют структуру белка FLT3; 4. Показатели БСВ и ОБ у пациентов с длинными FLT3-ITD достоверно ниже по сравнению с пациентами с короткими FLT3-ITD.

Кизина Е.А.¹, Асатрян Т.Т.¹, Зенина М.Н.^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МИНИМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Гемоглобинопатии (ГП) – группа наследственных заболеваний, являющихся одной из наиболее распространенных генетических патологий во всём мире, при которых происходят нарушения синтеза гемоглобина. В частности, особый интерес вызывают варианты течения заболеваний без анемического синдрома. В ходе исследования рассмотрен клинический пример пациента с минимальной формой гемоглобинопатии.

Цель. Диагностика гемоглобинопатии (минимальной формы) у пациента без проявления анемического синдрома.

Материалы и методы. Анализ эритроидных показателей проведен с использованием гематологического анализатора SYSMEX XN; мазки крови окрашены по методу Паппенгейма: фиксация красителем-фиксатором по Май-Грюнвальду с последующей окраской в 10% растворе красителя Романовского-Гимза в забуференной воде с pH 6,8-7,2.

Результаты. Пациент Н. (36 лет) обратился в консультативно-поликлиническое отделение по направлению врача ведомственной поликлиники после планового медосмотра. Жалоб не предъявляет. В клиническом анализе крови получены следующие показатели: HGB (гемоглобин, г/л) – 129,0; RBC (эритроциты, $10^{12}/л$) – 6,04; MCV (средний объем эритроцитов, фл) – 71,9; MCH (среднее содержание гемоглобина, пг) – 21,4; RDW – 18,5%. Таким образом, изменения эритроидных показателей можно охарактеризовать, как микроцитоз и гипохромия эритроцитов при сохранении гемоглобина и эритроцитов в пределах референтных значений.

Для первичной дифференциальной диагностики были использованы интегральные индексы Урречаги, Ментцера, Сривастава и Сирдах. Индекс Урречаги (MicroR% – HYP0-He% – RDW-

CV%) составил –6,9 (отрезное значение для дифференциальной диагностики гемоглобинопатии и железодефицитного состояния составляет –5), Ментцера (MCV/RBC) составил 11,9 (отрезное значение 13), индекс Сривастава (MCH/RBC, отрезное значение 4) составил 3,54, индекс Сирдах (MCV – RBC – $0,3 \times Hb$, отрезное значение 25) 27,16. Полученные показатели с большой долей вероятности свидетельствовали в пользу диагноза гемоглобинопатия. Также было проведено морфологическое исследование эритроцитов и выявлены следующие изменения: умеренный анизоцитоз, соответствующий показателю RDW 17,5%, микроцитоз, гипохромия, выделены эритроциты с базофильной пунктацией (1-2 в поле зрения) и единичные мишеневидные эритроциты (3-5 в поле зрения). Для оценки регенераторной способности эритроидного ростка проведено исследование ретикулоцитов, в результате которого получены следующие результаты: RET (ретикулоциты, %) 1,74%, RET# (ретикулоциты, абсолютное значение) $105,5 \times 10^9/л$. Индекс продукции ретикулоцитов (RPI) 1,7. Для подтверждения предполагаемого диагноза был проведен электрофорез гемоглобина, в результате которого были получены следующие данные: гемоглобин А – 92,1% (N=96-99%), А2 – 5,2% (N=1-3%), F – 2,7% (N=0-2). Таким образом, с учетом всех полученных лабораторных данных, был выставлен диагноз: гемоглобинопатия, талассемия, минимальная форма.

Выводы. В большинстве случаев малые формы талассемии проявляются практически бессимптомно, однако главной опасностью является то, что носители дефектных генов могут передать ее детям в более тяжелой форме. Своевременная диагностика малых форм талассемии позволит своевременно выявить наличие патологии и уведомить пациента.

Кириенко А.Н.¹, Мотыко Е.В.¹, Кустова Д.В.¹, Лепянен И.В.¹, Герт Т.Н.¹, Ефремова Е.В.¹, Шуваев В.А.^{1,2}, Мартынкевич И.С.¹

ПАТОГЕННЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ – ОТ ДИАГНОСТИКИ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба, Обнинск

Введение. Геномный ландшафт пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями

очень широк и включает в себя не только мутации в «драйверных» генах. Мутации в различных генах могут инициировать

заболевание, изменять его фенотип и служить причиной прогрессии. Метод секвенирования последнего поколения (NGS) позволяет одновременно провести анализ обширной панели генов и выявить различные типы патогенных мутаций.

Цель. Проанализировать влияние выявленных с помощью метода NGS патогенных мутаций на выживаемость пациентов и эффективность лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 118 пациентов (44 мужчины и 74 женщины) в возрасте от 19 до 85 лет (медиана Me=54 года). Диагноз Ph-MПН был ранее установлен у всех больных: ПМФ (59/118), ИП (30/118), ЭТ (29/118). В 76/118 (64%) случаях у пациентов обнаруживалась мутация в гене JAK2 (V617F), 13/118 (11%) CALR, 7/118 (6%) MPL. Группа пациентов с «тринегативным» статусом была искусственно расширена до 22 пациентов (19%). Секвенирование выполнялось с использованием миелоидной панели из 118 генов со средней глубиной прочтения 1000x на приборе MiSeq (Illumina). При анализе полученных данных применялся 3% порог частоты встречаемости аллеля. Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC и Gbank. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана-Мейера с оценкой статистической значимости с помощью теста Кокса-Мантела.

Результаты. У 47% пациентов (56/118) обнаруживались от 1 до 5 патогенных мутаций (Me=1). Было показано, что наличие любой дополнительной патогенной мутации достоверно ($p=0,0001$) ассоциируется со снижением БСВ и ОБ. При этом количество патогенных мутаций также влияет на прогноз: у пациентов с ≥ 2 мутациями достоверно снижается БСВ и ОБ ($p<0,0001$) по сравнению с пациентами с меньшим количеством. Патоген-

ные мутации наиболее часто встречались в генах ASXL1 (у 18% пациентов) и TET2 (у 14% пациентов). Все выявляемые патогенные мутации в данных генах (как нонсенс, так и мутации сдвига рамки считывания) приводили к образованию стоп-кодона и обрыву синтеза белка. Мутации в данных генах снижали ОБ и БСВ. Кроме того, было показано, что аллельная нагрузка ASXL1 $>30\%$ и TET2 $>45\%$ снижала БСВ по сравнению с пациентами с меньшей аллельной нагрузкой ($p=0,0396$ и $p=0,0475$). Для 9 из 22 пациентов с «тринегативным» статусом были найдены патогенные мутации в следующих генах – SRSF2 (4/9), ASXL1 (3/9), IDH1 (2/9), TET2 (2/9), RUNX1 (1/9), NF1 (1/9), HRAS (1/9). Выявление патогенных мутаций у этих пациентов позволило подтвердить клональность заболевания и диагноз. Для пациентов с мутацией JAK2 было показано, что аллельная нагрузка $\geq 50\%$ (Me по группе) (25/76) коррелирует с патогенными мутациями и отрицательно влияет на БСВ ($p=0,0296$). В группе пациентов 42/118, когда-либо принимавших руксолитиниб, было показано снижение ОБ и БСВ для тех, кто имел 2 и более патогенные мутации ($p=0,0376$ и $p=0,0046$). При этом в группе пациентов с 2 и более патогенными мутациями прием руксолитиниба ассоциирован с повышением ОБ и БСВ по сравнению с любой другой доступной терапией ($p=0,0118$ и $p=0,04$).

Заключение. В ходе выполнения данного исследования показано, что NGS метод позволяет выявлять у больных Ph-MПН патогенные мутации в различных генах. Выявленные мутации, а также их аллельная нагрузка оказывают значимое влияние на ОБ и БСВ пациентов и на эффективность лечения, в том числе таргетным препаратом руксолитинибом.

Кобиланская В.А., Матвиенко О.Ю., Морозова Т.В.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА ВОЛЧАНОЧНОГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. Новая коронавирусная инфекция вовлекает в патологический процесс многие органы и системы, такие как дыхательная, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, кровеносная и иммунная. Тяжелое и среднетяжелое течение COVID-19 часто осложняется развитием тромботических событий как в венозном, так и в артериальном русле. Согласно опубликованным литературным данным, у пациентов с COVID-19 наблюдается высокая распространенность антифосфолипидных антител (аФА), однако влияние их уровня на возникновение тромбозов и исход заболевания остается дискуссионным. Такие антитела обычно являются транзиторными, и изучение влияния их наличия или отсутствия на клинические исходы у пациентов с COVID-19 дали противоречивые результаты. Рядом исследователей было отмечено, что во время острой фазы COVID-19 часто появляется волчаночный антикоагулянт (ВА). По данным авторов Nosrati, Siguret и других, тест на наличие ВА был положительным у 60% – 90% пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией. Через несколько месяцев после выписки у подавляющего большинства пациентов (94%), с ранее выявленным положительным результатом на наличие ВА, повторный тест был отрицательным.

Цель. Определить наличие аФА волчаночного типа у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 77 человек, 28 мужчин и 49 женщин (средний возраст 59 лет),

перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме. Срок после перенесенного заболевания до момента проводимого обследования составлял от 1 до 4 месяцев. Больше половины обследованных пациентов (56%) получали антитромботическую профилактику прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК): 23 человека получали ривароксабан, 16 – апиксабан, 4 – дабигатран. Остальные пациенты (44%) находились без антикоагулянтной профилактики, треть из них (29%) принимала антиагрегантные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту. Для исключения ложноположительного результата при исследовании ВА прием антикоагулянтов был исключен минимум за 1 сутки до лабораторного тестирования. Выявление аФА волчаночного типа проводилось согласно рекомендациям Международного Комитета по тромбозу и гемостазу на бедной тромбоцитами плазме с помощью функциональных методов, основанных на способности ВА in vitro ингибировать фосфолипидзависимые коагуляционные реакции в плазме, с использованием трехэтапной системы тестирования (Саппоро), реактивами фирмы Instrumentation Laboratory на приборе ACL ELIT PRO. ВА считали положительным, если хотя бы в одной тест-системе был получен положительный результат (нормализованное отношение $> 1,2$) в 3-х ступенчатой процедуре – комплексе из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов (screen-mix-confirm).

Результат. Только у одного пациента из обследованной

группы был выявлен ВА, при этом показатель нормализованного отношения составлял 1,21, что соответствует сомнительному результату. Согласно рекомендациям, при выявлении аФА, требуется подтверждение их наличия через 12 недель от первого исследования. При проведении повторного исследования на наличие ВА у данного пациента был получен отрицательный результат.

Выводы. Таким образом результаты проведенного нами анализа согласуются с данными, полученными другими исследователями, и свидетельствуют об отсутствии аФА волчаночного типа у пациентов, перенесших COVID-19. Влияние транзиторных аФА на течение и исход заболевания в остром его периоде требует дальнейшего изучения.

Комиссаров К.А., Солдатенков В.Е., Силина Н.Н., Бураков В.В., Солдатенкова О.В., Крысюк О.Б., Герт Т.Н., Бессмельцев С.С.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. Патогенез заболеваний периферических артерий тесно связан с активацией системы гемостаза и формированием гиперкоагуляционного состояния. Результаты стандартных коагуляционных тестов не отражают истинный уровень гиперкоагуляции и чаще всего остаются неизменными даже при возникновении тромбоза. Кроме этого, исследование отдельных показателей также не позволяет определить риски развития атеротромбоза и дать комплексную оценку гемостатического потенциала крови пациента. Комплексный подход к оценке состояния свертывания крови позволит решить задачу диагностики причин развития атеротромбоза и неудач реконструктивных вмешательств у пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей.

Цель работы. Изучить изменения показателей системы гемостаза при заболеваниях артерий нижних конечностей.

Материалы и методы. В исследование включено 94 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, которые наблюдались в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период с 2018 по 2023 гг. Для визуализации атеросклеротических стено-окклюзирующих поражений аорты и артерий нижних конечностей пациентам выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование с измерением лодыжечно-плечевого индекса. Медиана возраста составила 64 года. Хроническая артериальная недостаточность варьировалась от IIб до III стадии по классификации Покровского-Фонтейна. Методами лабораторной диагностики выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма, расширенная коагулограмма. В плазме крови определяли уровень гомоцистеина и наличие антифосфолипидных антител волчаночного типа. Молекулярно-генетическое исследование факторов системы гемостаза выполнено с помощью ПЦР (фактора II, фактора V, фактора I, PAI-1, MTHFR). Интегральный тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли методом калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме на планшетном флюориметре по Hemker.

Результаты. У 44 (46,8%) обследуемых выявлено увеличение активности FVII и FVIII при нормальном уровне активности естественных антикоагулянтов: протеина C, S и антитромбина III. Наиболее эксплицированное течение заболеваний периферических артерий, потребовавшее ампутации конечности,

наблюдалось у 4 пациентов (4,25%), имеющих в генотипе сочетание гетерозиготной мутация в гене FII (G20210A). Наличие мутации FV G1691A в генотипе выявлено у 8 (8,51%) пациентов, из них 4 случая осложнились ранними послеоперационными тромбозами зон реконструкции в ранние сроки, потребовавшими повторного вмешательства. Гипергомоцистеинемия оказалась характерным признаком для 27 пациентов (28,7%), при этом средний показатель плазменного гомоцистеина у обследованных пациентов составил 13,6 мкмоль/л. Вторичная проходимость зон реваскуляризации в отдаленные сроки до 12 месяцев составила 81% в общей группе. В когорте пациентов, имеющих мутацию в гене протромбина (G20210A) или мутацию FV G1691A, вторичная проходимость составила 61%. Показатели, характеризующие генерацию тромбина и свидетельствующие о повышении гемостатического потенциала крови, наблюдались у всех пациентов, перенесших оперативные вмешательства. В группах пациентов, перенесших оперативные вмешательства, определялось значимое повышение максимального уровня генерации тромбина (PT), а также эндогенного потенциала тромбина (ETP) в постановке теста без ТМ. Процент падения показателей ETP и PT в постановке теста с тромбомодулином оказался значительно сниженным в группе больных, перенесших тромбоз зон артериальной реконструкции, по сравнению с контролем и больными без оперативного вмешательства.

Заключение. Наличие тромбофилических факторов риска тромбоэмболических осложнений является предиктором прогностически неблагоприятных исходов заболеваний периферических артерий. Повышенная концентрация фибриногена, активности и антигена фактора фон Виллебранда, фактора VIII отражают гиперкоагуляционный статус и выраженность эндотелиальной дисфункции. Наличие мутации в гене протромбина (G20210A) повышало риск тромбоза после оперативного вмешательства на артериальном бассейне. Использование теста генерации тромбина в комплексе с определением активности фактора VIII, концентрации фибриногена, уровня гомоцистеина, активности и антигена фактора Виллебранда повысит прогностическую значимость оценки гемостатического потенциала крови и улучшит исходы заболеваний периферических артерий нижних конечностей.

Константинова В.Н., Андреева Т.А., Залепухина О.Э., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А., Позднякова В.А.

ОПЫТ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ А

Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника №37»,
Городской центр по лечению гемофилии (ГЦЛГ), г. Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время первичная профилактика эпизодов кровотечения является стандартом лечения пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Регулярное профилактическое введение пролонгированных концентратов факторов свертывания крови позволяет поддерживать значительно более высокие уровни остаточной активности фактора VIII, по сравнению с препаратами со стандартным периодом полувыведения, что значительно снижает бремя заболевания. Пациентам с тяжелой формой гемофилии А Всемирная Федерация Гемофилии (WFH) рекомендует проводить индивидуализированную профилактику с учетом фенотипа кровотечений, состояния суставов, индивидуальной фармакокинетики, самооценки пациентом своего состояния и его предпочтений.

Цель. Провести оценку индивидуальных фармакокинетических показателей у пациента, получающего эфморктокога альфа, с целью оценки эффективности лечения и выбора наиболее рационального режима дозирования и частоты введения препарата.

Материалы и методы. Для оценки индивидуальной фармакокинетики был использован сервис WAPPS-HEMO, который позволяет произвести расчет индивидуальных фармакокинетических параметров на основе малой выборки образцов плазмы, взятых во время профилактического лечения. Пациент С. 19 лет, рост 170 см, вес 43 кг, тяжелая форма гемофилии А (активность фактора VIII – менее 1%), группа крови АВ (IV), активность фактора Виллебранда – 149%, антиген фактора Виллебранда – 155%. Проводит профилактическое лечение 2 раза в неделю. После инъекции эфморктокога альфа 2000 МЕ (46,5 МЕ/кг) в воскресенье утром, в среду утром, через 72 часа, одностадийным (клотинговым) методом была определена активность FVIII –

13,7%, ингибитор к фактору VIII методом Бетесда – 0 БЕ. Через 30 минут после внутривенного введения эфморктокога альфа 2000 МЕ (46,5 МЕ/кг), активность FVIII составила 107,8%, прирост восстановления (IR) – 1,88. Через 25 часов после введения 2000 МЕ эфморктокога альфа была проведена повторная лабораторная оценка активности фактора VIII – результат составил 56,1%.

Результаты. По результатам, полученным из WAPPS-HEMO, период полувыведения эфморктокога альфа (T_{1/2}) у данного пациента составил 25 часов. Кроме того, 78% (131 час) времени в неделю активность фактора свертывания крови VIII будет выше 15%. Согласно расчетам WAPPS-HEMO, при режиме профилактического введения эфморктокога альфа 2 раза в неделю (среда и воскресенье), остаточная активность фактора свертывания VIII перед следующим введением – через 96 часов после предыдущего, составляет не менее 7,1%. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о надежной защите пациента от спонтанных кровотечений и гемартрозов в течение всей недели. Пациенту предложено установить приложение myWAPPS, для возможности отслеживать расчетный уровень FVIII в реальном времени, с целью планирования своей физической активности.

Выводы. Данный клинический пример показывает, что современная заместительная терапия гемофилии А основывается на индивидуальном подходе, с учетом фармакокинетического профиля препарата, а также предпочтений самого пациента. Использование сервиса WAPPS-HEMO позволило нам персонализировать терапию, подобрать индивидуальный режим дозирования и частоту введения эфморктокога альфа для конкретного пациента.

Корсакова Н.Е.¹, Капустин С.И.², Силина Н.Н.¹, Ефремова Е.В.¹, Головина О.Г.¹, Романенко Н.А.¹

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА ПРОТЕИНА С SER219GLY В РАЗВИТИИ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ РН-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

Введение. Тромботические осложнения занимают одну из наиболее значимых позиций среди клинических проявлений Рн-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН), включая эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), истинную полицитемию (ИП) и первичный или вторичный миелофиброз. Важную роль в развитии протромботических изменений играет недостаточность естественных антикоагулянтов, в частности системы протеина С. Активации протеина С (РС) способствует его связывание с эндотелиальным рецептором РС (EPCR) на эндотелиальных клетках при взаимодействии с комплексом тромбин-тромбомодулин. Аллельный полиморфизм EPCR Ser219Gly ассоциирован с повышением уровня растворимой формы этого рецептора, подавляющей активацию РС.

Цель. Оценка частоты встречаемости аллельного полиморфизма EPCR Ser219Gly и его взаимосвязи с активностью протеина С у пациентов с МПН.

Материалы и методы. В исследование было включено 86 больных МПН, в том числе 31 пациент с ИП, 25 с ЭТ, 20 с первичным миелофиброзом (ПМФ), 10 со вторичным миелофиброзом (ВМФ). Контрольную группу для генетических исследований составили 254 донора крови, для исследования активности РС – 32 практически здоровых добровольца без тромботических проявлений в анамнезе. Активность РС определяли хромогенным методом с помощью набора реагентов HemosIL и автоматического коагулометра ACL TOP 300 CTS (Instrumentation Laboratory, США). Идентификацию аллельных вариантов осуществляли методом ПЦР-ПДРФ. Параметры активности РС представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, для сравнения групп применяли U-тест Манна-Уитни. Для оценки степени различий частоты встречаемости генотипов между группами использовали двусторонний точный критерий Фишера и коэффициент «отношения шансов» (OR) с 95% доверитель-

ным интервалом (CI). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (STATISTICA 10.0).

Результаты. Среди обследованных больных гетерозиготное носительство аллельного полиморфизма EPCR Ser219Gly выявлено у 17 (19,8%) человек, в том числе 6 (19,4%) пациентов с ИП, 5 (20,0%) с ЭТ, 3 (15,0%) с ПМФ и 3 (30,0%) с ВМФ. Значимых отличий больных МПН от здоровых доноров по частоте встречаемости данного генотипа не обнаружено: 19,8% против 17,7%; OR=0,144; 95% CI 0,615-2,129; $p=0,747$. Тромботические осложнения отмечены у 6 (33,3%) пациентов, гетерозиготных по EPCR Ser219Gly, и 21 (30,0%) гомозиготного носителя аллельного варианта Ser219 EPCR [OR=1,273; 95% CI 0,416-3,895; $p=0,772$]. Активность PC у больных МПН была значимо ниже, чем в контрольной группе здоровых лиц [93,0 (78,0-106,0) %

против 102,0 (89,5-114,3) %; $p=0,011$]. При этом более высокие значения данного параметра были характерны для пациентов, гетерозиготных по EPCR Ser219Gly [102,0 (82,0-125,0) % против 90,0 (76,0-105,3) % у гомозигот Ser219 EPCR, $p=0,032$].

Выводы. Протромботические изменения у больных Rh-негативными МПН в значительной степени могут определяться нарушением естественного антикоагулянтного потенциала, а именно, снижением активности протеина С. Гетерозиготное носительство EPCR Ser219Gly выявлено у 19,8% пациентов и ассоциировалось с более высокими значениями активности PC в обследованной когорте. Полученные результаты могут отражать как наличие определенных компенсаторных эффектов, так и влияние дополнительных факторов, что требует дальнейшего изучения.

Корсакова Н.Е., Шилова Е.Р., Павлова И.Е., Глазнова Т.В., Ласточкина Д.В., Романенко Н.А.

ОЦЕНКА СВЯЗИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ С РАЗВИТИЕМ АНЕМИИ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Провоспалительные цитокины участвуют в иммунном ответе организма на воспаление или опухолевый процесс. Повышение их уровня в крови свидетельствует об активности иммунной системы. Однако эти цитокины могут не только подавлять рост опухолевых клеток, но и оказывать негативный эффект на гемопоэз с развитием цитопении.

Цель. Оценить влияние отдельных провоспалительных цитокинов на возникновение анемии при лимфопролиферативных новообразованиях (ЛПН).

Материалы и методы. Исследованы образцы крови больных ЛПН с анемией (1-я группа) и здоровых людей (доноры) – контрольная группа (2-я группа). Лица первой группы – пациенты с анемией (уровень Hb (Me) 89 г/л; $n=39$) в возрасте от 21 до 82 лет; по нозологии: больные множественной миеломой II и III стадии ($n=19$), неходжкинскими лимфомами III и IV стадии ($n=9$), В-клеточным хроническим лимфолейкозом III и IV ст. ($n=11$). Вторая группа – здоровые люди (содержание Hb > 120 г/л) в возрасте от 19 до 56 лет ($n=16$). Исследовали содержание фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферона- γ (ИНФ- γ). Методом корреляционного анализа оценена связь между уровнем гемоглобина и содержанием цитокинов.

Результаты. В ходе исследования показано, что содержание всех оцениваемых цитокинов воспаления в исследуемой группе выше, чем содержание их в контрольной группе доноров. Концентрация ФНО- α у пациентов с анемией составила $130,8 \pm 36,2$ пг/

мл ($n=39$), в контрольной группе – лишь $42,1 \pm 13,0$ пг/мл ($p<0,01$; $n=16$); содержание ИЛ-1 β у пациентов составило $484,1 \pm 66,5$ пг/мл ($n=30$), в контрольной группе – $177,0 \pm 43,7$ пг/мл ($p<0,01$; $n=15$); ИЛ-6 – $466,2 \pm 42,9$ пг/мл ($n=19$) у пациентов против $128,2 \pm 36,1$ пг/мл ($p<0,01$; $n=16$) у доноров; ИНФ- γ – $604,5 \pm 57,4$ пг/мл ($n=30$) у больных против $47,7 \pm 6,6$ пг/мл ($p<0,0001$; $n=15$) – у доноров. Исследование связи между уровнями отдельных цитокинов в сыворотке крови получено: статистически значимая связь ФНО- α и ИНФ- γ ($r=+0,41$; $p<0,05$; $n=25$), ФНО- α и ИЛ-1 β ($r=+0,62$; $p<0,01$; $n=18$), ИНФ- γ и ИЛ-1 β ($r=+0,49$; $p<0,01$; $n=30$), что позволяет сделать вывод о возможном синергизме этих цитокинов, в то время как между ИЛ-6 и ФНО- α , ИНФ- γ и ИЛ-1 β достоверной связи не получено ($p>0,05$). Кроме того, установлена существенная обратная корреляция между уровнем гемоглобина (степенью тяжести анемии) и провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β ($r=-0,46$; $p<0,01$; $n=30$) и ФНО- α ($r=-0,58$; $p<0,01$; $n=21$), что указывает на их негативное влияние на кроветворение – эритропоэз, а следовательно, и их участие в патогенезе анемии при ЛПН. В то же время в исследуемой сыворотке крови лиц контрольной группы не выявлено связи ни между отдельными видами цитокинов (между собой), ни между содержанием гемоглобина и отдельных цитокинов ($p>0,05$; $n=16$), в отличие от пациентов с анемией.

Выводы. Выявленный синергизм провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИНФ- γ позволяет предположить негативное их влияние на эритропоэз и участие в патогенезе анемии при лимфопролиферативных новообразованиях.

Красильникова М.В., Карамьян Н.А., Манн С.Г., Литвин Е.А., Бондар Е.А., Воропаева В.А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИАНОЗОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Цианоз – синюшная окраска кожных покровов и слизистых, симптом накопления железа в трехвалентном состоянии, приводящий к нарушению транспортной функции переноса кислорода. Проведение дифференциальной диагностики цианозов современными лабораторными методами позволяет выявить врожденные и приобретенные формы метгемоглоби-

немий, серьезные жизнеугрожающие состояния, избежать тяжелых осложнений.

Цель. Выявление врожденных форм цианоза, обусловленных двумя патологическими состояниями: дефицитом фермента метгемоглобинредуктазы (MetHb-R) и изменением структуры гемоглобина (Hb).

Материалы и методы. Было обследовано 20 детей с цианозом в возрасте от 11 месяцев до 15 лет. Проведено исследование: гематологических параметров на анализаторе Sysmex-XN-550 и Sysmex XN-1000 (SYSMEX CORPORATION, Япония); определение относительного количества метгемоглобина (MetHb) с использованием анализатора газов крови, параметров оксиметрии и метаболитов (ABL FLEX 800); спектральный анализ Hb при длинах волн 632, 502, 600 с расчетом коэффициентов Бетке; электрофорез гемоглобинов (капиллярный) на аппарате NEONAT FAST (SEBIA) с использованием набора реагентов Sebia Capillarys Hemoglobin (E); исследование глобиновых цепей методом ВЭЖХ (УФ-хроматограф, WATER-ACQUITY UPLC H CLASS system, США); проба на нестабильность гемоглобина; ДНК-диагностика методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформе Next Seq illumina, панель «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемахроматозы».

Результаты. У 16 детей выявлено повышение MetHb (от 5,8% до 36,6%). Дефицит фермента MetHb-R был выявлен у 8 детей (40% обследованных), двое из которых родные братья. У 5 из 8 пациентов активность фермента была очень низкой (0-0,6%). У 4 детей коэффициенты Бетке были снижены (20%),

что позволило предположить присутствие патологических гемоглобинов, которые были выявлены во всех четырех случаях. При проведении электрофореза гемоглобинов в двух случаях были обнаружены патологические фракции в зоне E, в двух других – в зонах F10 и F8. ВЭЖХ в трех случаях показала наличие аномальных β-цепей, в одном – α-цепи. Тест на нестабильность у всех пациентов был слабо положительным. Результаты молекулярно-генетического анализа подтвердили наличие аномальных гемоглобинов группы M: Hb Saskatoon (n=2), Hb Iwate (n=1). Кроме того, на территории РФ был впервые выявлен редкий аномальный Hb с пониженным сродством к кислороду – Hb Kansas (n=1). Остальным пациентам с повышенным метгемоглобином не удалось выявить гематологическую причину цианоза.

Выводы. Последовательное использование методов высокотехнологичной биохимической диагностики, молекулярно-генетического исследования позволяет проводить эффективную поэтапную дифференциальную диагностику генетически обусловленных цианозов, дает возможность избежать дополнительных дорогостоящих диагностических процедур.

Е.П. Кузьмина, С.П. Хижинский, Е.А. Леонов, И.Ю. Урыбин, Е.Г. Хамаганова

ЧАСТОТЫ ГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Как известно, только 15-20% пациентов имеют HLA-идентичного родственного донора, и только для 60-70% пациентов Российской Федерации, нуждающихся в аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), существует вероятность нахождения полностью совместимого неродственного донора. В связи с этим в последнее время широкое распространение получила трансплантация от гаплоидентичных родственных доноров (гапло-ТГСК). Для расширения понимания о том, для пациентов с какими вариантами HLA-генов сложнее всего найти полностью совместимого неродственного донора в регистре, стоит проанализировать частоты встречаемости генов гистосовместимости в данной группе пациентов.

Цель. Оценить частоты встречаемости HLA-генов среди пациентов с проведенной гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В качестве исследуемого материала использовалась ДНК, полученная из образцов цельной крови. Всего было проанализированы 139 образцов пациентов, которым была выполнена гапло-ТГСК, и 1510 образцов потенциальных доноров костного мозга в качестве группы сравнения базы данных «НМИЦ гематологии». ДНК выделяли наборами DNA Mini Kit (Qiagen) с использованием станции QIAcube. Типирование образцов проводили коммерческими наборами для секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) AllType FASTplex (One Lamda), NGSgo-MX6 (GenDx), AlloSeq Tx (CareDx) на секвенаторе MiSeq. Все образцы типировались по локусам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 до второго и третьего поля и общие данные были приведены до второго поля. Для статистического анализа полученных данных и оценки частот аллелей пользовались программой Aglequip, достоверность различий оценивали с помощью критерия Пирсона (хи-квадрат).

Результаты. В результате сравнения частот встречаемости генов гистосовместимости у пациентов, которым выполнена гапло-ТГСК и здоровых доноров были выявлены следующие особенности. В локусе A среди пациентов оказались повышены частоты аллелей A*02:05 (p=0,001), A*24:03 (p=0,003), A*31:01 (p=0,01), A*33:01 (p=0,009), A*66:01 (p<0,0001). В локусе B среди пациентов повышены частоты аллелей B*35:03 (p=0,006), B*35:08 (p<0,0001), B*51:01 (p=0,0006), B*51:05 (p=0,03), B*52:01 (p=0,04), B*58:01 (p=0,04). В локусе C в группе пациентов были повышены частоты аллелей C*15:13 (p=0,003), C*16:02 (p=0,02). В локусе DRB1 у пациентов повышены частоты аллелей DRB1*04:02 (p=0,03), DRB1*04:07 (p=0,002), DRB1*15:02 (p=0,03) и в локусе DQB1 повышена частота аллеля DQB1*06:01 (p=0,02). В группе пациентов встречались аллели, которых не наблюдалось среди доноров – HLA-B*44:06, B*56:25, DRB1*08:10, DRB1*11:42, DRB1*14:06.

В то же время среди пациентов оказались снижены частоты встречаемости таких распространенных аллелей, как HLA-B*07:02 (p=0,02), HLA-C*07:02 (p=0,01), DRB1*15:01 (p=0,0006), DQB1*06:02 (p=0,0007).

Выводы. Таким образом, иммуногенетический профиль пациентов с гапло-ТГСК имеет свои особенности по сравнению с выборкой потенциальных доноров костного мозга. В частности, что вполне логично, у реципиентов гаплоидентичных трансплантатов наблюдается высокая частота аллелей, которые редки среди доноров, и напротив, пониженная частота аллелей, широко распространенных в общей популяции. Для пополнения генетического разнообразия регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток, возможно, имеет смысл привлекать в регистр членов семей таких пациентов.

Кузьева А.А., Гарифуллин А.Д., Раджабова А.М., Овчинникова Т.В., Шмидт А.В., Кувшинов А.Ю.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ВЕНЕТОКЛАКСА, КЛАДАРБИНА И ЦИТАРАБИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» г. Санкт-Петербург

Введение: Пациенты с рецидивирующим/рефрактерным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) почти всегда резистентны к химиотерапии и имеют неблагоприятный прогноз. В недавнем исследовании MD Anderson Cancer Center добавление венетоклакса (Вен) к кладрибину (CdA) и низкодозному цитарабину (МДЦ) у впервые диагностированных пожилых/ослабленных пациентов с ОМЛ частота общего ответа составила 93%.

Цель. Оценить эффективность применения данной схемы лечения у пациентов ОМЛ с рецидивами или рефрактерностью к комбинации венетоклакса с гипометилирующими агентами (ГМА).

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный поиск в базе данных института для выявления пациентов с ОМЛ, которые рецидивировали, либо не достигли ремиссии при лечении комбинацией Вен+ГМА, которые впоследствии прошли как минимум один цикл терапии с применением комбинации Вен-CdA-МДЦ: Венетоклакс в дозе 100-400 мг, с 1 по 21 день; CdA 5 мг/м² 5 дней (3 дня в последующих циклах); цитарабин 20 мг дважды в день с 1 по 10 день. Цитогенетические и молекулярные исследования были проведены до начала терапии Вен-CdA-МДЦ, с применением стандартного кариотипирования и качественного ПЦР. Для определения группы риска и ответа на терапию использовались критерии ELN 2022.

Оценка общей выживаемости была рассчитана с момента начала лечения Ven-CdA-МДЦ до последнего контакта или смерти.

Результаты. Всего 7 пациентов с рецидивирующим ОМЛ (медиана возраста 68 лет, 28% мужчин, 57% ОМЛ из предшествующего миелодиспластического синдрома), прежде проходивших терапию Вен-ГМА, получили Вен-CdA-МДЦ в последующих ли-

ниях (медиана количества проведенных линий - 3; диапазон 1-5 линий). Исследуемые пациенты получили две (n=3), три (n=1), пять (n=3) линий терапии, включая Вен-ГМА. 72% пациентов (n=5) относились к промежуточному и 28% (n=2) к высокому цитогенетическому риску по критериям ELN. Комплексный кариотип у 2 пациентов (28%). Выявленные мутации включали TP53 у 2 пациентов (28%), ASXL1 у 1 (14%).

Токсичность развившаяся во время терапии: инфекции (28%, n=2): пневмония, сопровождавшаяся Гр (-) сепсисом (n=2); а также тошнота 2 ст. (28%, n=2).

Полная ремиссия с полным гематологическим восстановлением после 1-го цикла терапии достигнута у 5 пациентов (72%). 1 пациент - не ответил на терапию.

Смертность, связанная с лечением, не была зафиксирована. 1 пациент - ранняя смерть в индукции (причина смерти - осложнения COVID-19 инфекции).

Среди пациентов, достигших полной ремиссии продолжительность жизни, составила от 1 до 24 месяцев (медиана 9 месяцев) от старта терапии Вен-CdA-МДЦ.

Выводы. Данное исследование подтверждает, что режим лечения с применением комбинации Вен-CdA-МДЦ может быть эффективным методом для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ, кто прежде получал терапию с использованием комбинации Вен+ГМА. Этот метод обеспечивает эффективность и приемлемую токсичность у ослабленных и пожилых пациентов.

Дополнительные исследования и клинические наблюдения могут позволить подробнее изучить эффективность данного режима лечения и его потенциальное место в лечебной стратегии для пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ.

Кулешова А.В., Бессмельцев С.С.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России» г. Санкт-Петербург

Введение. Системные инфекции кровотока являются жизненно опасными осложнениями у онкогематологических пациентов. Их микробиологическая диагностика, основанная на выявлении патогенов в крови, занимает не менее 24 часов и позволяет высевать возбудитель только в 40-60% случаев. Известно, что инфекции кровотока у больных гемобластозами при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) значительно чаще наблюдаются при аллогенной, чем при аутологичной ТГСК. Это, а также указанные выше трудности микробиологической диагностики бактериемий, значительно затрудняют выявление инфекций именно у больных при аутологичной ТГСК и диктуют необходимость разработки методов их прогнозирования. В настоящее время показано, что в развитии грамотрицательных инфекций кровотока ведущую роль играет эндогенное инфицирование из кишечника. Было

установлено, что доминирование типа Proteobacteria в спектре кишечной микробиоты является независимым фактором развития грамотрицательных инфекций кровотока у онкогематологических больных при аллогенной ТГСК.

Цель. Определить количественные и качественные характеристики кишечной микробиоты, способствующие развитию инфекций у пациентов с множественной миеломой при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование было включено 42 пациента с множественной миеломой в возрасте 49-68 лет (медиана 60 лет), в период с 2020 по 2023 годы, после аутологичной ТГСК. Протокол исследования включал сбор, замораживание и хранение образцов кала, полученных от больных до проведения аутологичной ТГСК и в разные сроки - от 7 до 35 дней

после ее проведения. Всего было получено 139 образцов биоматериала. В каждом из биологических образцов выполнялась ПЦР-амплификация V5 региона гена 16S рРНК с помощью модифицированных универсальных бактериальных праймеров. Очищенные ПЦР-продукты секвенировали с помощью платформы MiSeq Illumina. Филогенетическая классификация до видового уровня выполнялась на основании базы данных Illumina. Наряду с секвенированием в эти же сроки проводили ПЦР-РВ с использованием набора «Колонофлор» (ООО «АльфаЛаб»), позволяющего выявлять ДНК облигатных представителей микрофлоры толстого кишечника (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки), а также условно-патогенных и патогенных микроорганизмов включая Clostridium difficile, Enterobacter spp., Salmonella spp и др.

Результаты. Разнообразный кишечный микробиом имеет защитный эффект против ряда инфекций, включая способность предотвращать колонизацию кишечника высокоустойчивыми

патогенами. Ранее было установлено, что снижение индекса разнообразия является независимым предиктором развития инфекционных осложнений при аллогенной ТГСК. Наши исследования показали, что достоверное ($p=0,0217$) снижение индекса разнообразия наблюдается и при аутологичной ТГСК. Как было указано выше, доминирование типа Proteobacteria в спектре кишечного микробиома является независимым фактором развития грамотрицательных инфекций кровотока.

Выводы. Состав микробиома кишечника значительно влияет на частоту развития инфекций у пациентов с множественной миеломой после проведения аутологичной ТГСК. Увеличение типа Proteobacteria в спектре кишечного микробиома выше уровня 30% является независимым предиктором развития системной грамотрицательной инфекции кровотока. При мониторинге состава микробиома следует оценивать образцы как до, так и после проведения ТГСК.

Куневич Е.О.¹, Кувшинов А.Ю.¹, Кулешова А.В.¹, Чебыкина Д.А.¹, Сидоркевич С.В.¹, Волошин С.В.^{1,2,3}

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

Введение. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями подвержены более высокому риску смерти от COVID-19. Учитывая прогностически неблагоприятное влияние COVID-19 на течение данных заболеваний, был проведен анализ влияния инфекции на течение фолликулярной лимфомы (ФЛ).

Цель. Оценить эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 в эпоху пандемии COVID-19 и изучить влияние инфекции на выживаемость пациентов с ФЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 123 пациента с морфологически подтвержденной ФЛ, среди которых 40 (32,5%) включено проспективно в период пандемии (с марта 2020 г.). Средний возраст составил 53,6±14,1 лет, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,9. У 103 пациентов была оценена перестройка BCL2/18q21, частота которой равнялась 37,8%.

Результаты. Против SARS-CoV-2 было вакцинировано 45 (36,6%) человек, 82 (66,7%) пациента перенесли COVID-19 инфекцию, выявленную методом ПЦР в мазках из зева или носа. Среди них 35 (42,7%) переболели COVID-19 в легкой форме, у 31 (37,8%) пациента отмечалось заболевание средней степени тяжести, у 13 (15,9%) разилась тяжелая форма, у 3 (3,7%) – крайне тяжелая, $n=82$. Двустороннее поражение легких отмечалось у 28 (57%), $n=49$, медиана объема поражения легких составила 42% ($n=23$). Общая выживаемость (ОВ) привитых от COVID-19 пациентов составила 94,5% (95% ДИ 81,7–98,6), что достоверно выше, чем у непривитых – 62,2% (95% ДИ 51,1–73,5), $p=0,023$. Перенесенная COVID-19 инфекция не оказывала достоверного влияния на ОВ, у переболевших COVID-19 ОВ составила 67,8% (95% ДИ 57,1–78,1) против 82,8% (95% ДИ 67,9–92,9) у не переболевших, $p=0,985$. Прогрессирование заболевания в первые 24 месяца (POD24) развилось у 28 (22,8%) пациентов. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе привитых равнялась 87,6% (95% ДИ 73,2–95,0), а в группе непривитых – 68,9% (95% ДИ 57,8–79,2), $p=0,029$. Также показано, что течение COVID-19 инфекции не оказывало значимого влияния на 2-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ), которая у привитых

пациентов составила 80,6% (95% ДИ 65,4–90,4), у непривитых – 66,1% (95% ДИ 55,1–76,9), $p=0,117$. Двухлетние показатели ВБП и БСВ значимо не отличались у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении с контрольной группой, $p=0,141$ и $p=0,429$ соответственно. Ни вакцинация против SARS-CoV-2, ни перенесенная инфекция не оказывали влияния на частоту общих ответов (ОО). Для фактора «вакцинация» отношение шансов составило 0,56 (95% ДИ 0,12–2,69), $p=0,357$, для «COVID-19 инфекции» – 1,11 (95% ДИ 0,21–5,77), $p=0,599$. Также оба фактора значимо не были связаны с частотой рецидивов и прогрессий ФЛ. Однако у привитых пациентов среднее время до достижения ОО составило 49,2 месяцев, у непривитых – 59,0 месяцев, $p=0,126$. В двухфакторном регрессионном анализе ($\chi^2=5,15$, $p=0,076$) отношение рисков (HR) для фактора «вакцинированный» в отношении ОВ составило 0,21 (95% ДИ 0,05–0,93), $p=0,039$. Для фактора «перенесенная COVID-19 инфекция» HR равнялась 1,02 (95% ДИ 0,38–2,73), $p=0,963$, что подтверждает отсутствие влияния COVID-19 на ОВ пациентов с ФЛ. Аналогичные данные были получены при прогнозировании 5-летней БСВ ($\chi^2=6,518$, $p=0,038$). Значение HR для фактора «вакцинация» составило 0,4 (95% ДИ 0,19–0,83), $p=0,014$, для фактора «COVID-19 инфекция» – 1,03 (95% ДИ 0,55–1,91), $p=0,936$. Таким образом было подтверждено, что вакцинация против SARS-CoV-2 значимо снижала вероятность наступления неблагоприятного события (прогрессирование, рецидив, трансформация, смерть). Худшая ОВ в нашей когорте была характерна для не вакцинированных пациентов без перестройки BCL2/18q21, ОВ составила 28,2% (95% ДИ 21,5–55,1, медиана 107,3 мес) и была ниже, чем у вакцинированных пациентов как без, так и с перестройкой BCL2/18q21, $p=0,047$ и $p=0,161$ соответственно.

Выводы. Показано, что COVID-19 значимо не влияет на показатели выживаемости пациентов с ФЛ, однако вакцинация против SARS-CoV-2 достоверно улучшает прогноз в данной группе больных. Наихудшие показатели выживаемости отмечены у не вакцинированных пациентов без перестройки BCL2/18q21.

Курязов А.М., Бобоев К.Т.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ GSTM1, GSTT1 К РИСКУ РАЗВИТИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент

Введение. Многочисленными исследованиями доказано, что гены глутатион-S-трансферазы M1 и T1 вносят значительный вклад в формирование соматической и онкологической патологии, что связано с наличием полиморфизмов, обусловленных делецией, которая приводит к практически полному отсутствию синтеза белкового продукта с энзиматической активностью. Данные о положительных ассоциациях между частотами аллелей и генотипов полиморфных генов GST и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям весьма противоречивы. В отношении гемобластозов такие исследования крайне малочисленны. По этой причине изучение связи полиморфных вариантов генов GST с развитием гемобластозов среди населения является весьма актуальным.

Цель исследования: изучение связи полиморфных вариантов генов GST с предрасположенностью к развитию гемобластозов.

Материалы и методы. ДНК выделяли из венозной крови больных ХМПЗ (n=60), находившихся на обследовании и лечении в клинике, вошедших в основную группу, и условно здоровых лиц (n=50) – группы контроля. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью наборов АмплиСенс Лейкоз Квант (Интерлабсервис, Россия). Молекулярно-генетическая работа включала следующие этапы: подбор и оптимизация работы олигопраймеров, забор биоматериала, проведение ПЦР, электрофореза и визуализация результатов.

Результаты. Исследование показало, что суммарная популя-

ционная частота генотипов GSTM1 и GSTT1, обеспечивающих нормальную функциональную активность ферментов глутатион-S-трансферазы класса M и T, составила 43,1%. Суммарная частота гетерозиготных генотипов (GSTT1 0/0 + GSTM1 «+» и GSTM1 0/0 + GSTT1 «+») достигала 52,8%, а суммарная популяционная частота встречаемости полиморфизмов с нулевым генотипом составила только 3,6%. В общей группе больных гемобластозами (n=50) суммарная популяционная частота генотипов GSTM1+GSTT1, обеспечивающих нормальную функциональную активность ферментов глутатион-S-трансферазы класса M и T, составила 35,6%. При этом разница с контролем была недостоверной (контроль – 43,1%; $\chi^2=2,1$; p=0,1; OR=0,7; 95% CI 0,5148-1,104). Суммарная частота гетерозиготных генотипов (GSTT1(del) + GSTM1«+» и GSTM1(del) + GSTT1«+») достигала 53,5%, что было практически эквивалентно контрольным значениям, а суммарная популяционная частота встречаемости полиморфизмов с нулевым генотипом составила 10%. В последнем случае разница с контролем имела статистическую значимость (основная группа – 10%, контроль – 3,6%; $\chi^2=7,1$; p=0,01; OR=2,9; 95% CI 1,288-6,736).

Выводы. Полученный результат может свидетельствовать о том, что сочетанное носительство делеционных генотипов полиморфных генов GSTM1 и GSTT1 ассоциировано с развитием гемобластозов, повышая риск возникновения заболевания в 2,9 раза.

Кустова Д.В.¹, Кириенко А.Н.¹, Мотыко Е.В.¹, Леппянен И.В.¹, Герт Т.Н.¹, Шуваев В.А.^{1,2}, Ефремова Е.В.¹, Сидоркевич С.В.¹, Мартынкевич И.С.¹

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск

Введение. Мутации киназного домена гена BCR::ABL – ключевой фактор определяющий развитие резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Однако также существуют дополнительные генетические aberrации, ухудшающие прогноз заболевания и приводящие к развитию резистентности к терапии ИТК.

Цель. Используя метод высокого производительного секвенирования (NGS) выявить генетические aberrации и оценить их влияние на развитие устойчивости к ИТК.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов, разделенных на группы. Группа 1 включала 32 пациента с BCR::ABL-независимой резистентностью (18 мужчин и 14 женщин), медиана возраста 44 года, группа 2 – 11 пациентов, ответивших на лечение (5 мужчин и 6 женщин), медиана возраста 58 лет, группа 3 – 7 пациентов с BCR::ABL-зависимой резистентностью (3 мужчин и 4 женщины), медиана возраста 34 года. Всем пациентам проведено цитогенетическое исследование, анализ относительной экспрессии BCR::ABL, исследование мутационного

статуса BCR::ABL, а также NGS исследование миелоидной панели, состоящей из 118 генов. Клиническую значимость выявленных мутаций оценивали по базам данных VarSome и Franklin. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана-Мейера.

Результаты. Патогенные и вероятно патогенные мутации обнаружены в группах с BCR::ABL-зависимой и -независимой резистентностью у 28% и 25% пациентов соответственно. В группе с BCR::ABL-зависимой резистентностью мутации в киназном домене гена BCR::ABL обнаружены у всех пациентов. В контрольной группе патогенные и вероятно патогенные мутации не обнаружены. Клинически значимые мутации в группе с BCR::ABL-независимой резистентностью выявлены в генах: PTPN11 (участник сигнального пути Ras/MAPK), EZH2 и ASXL1 (гены эпигенетической регуляции), RUNX1 (транскрипционный фактор), DNMT3A (участвует в метилировании ДНК) и RHOA (протоонкоген). В группе с BCR::ABL-зависимой резистентностью патогенные и вероятно патогенные мутации обнаружены в генах: RUNX1 (транскрипционный фактор) и ASXL1 (ген эпигенетической

регуляции). Наличие клинически значимых мутаций достоверно снижает общую выживаемость в группах 1 и 3 ($p < 0,001$). У пациентов с BCR::ABL-зависимой и -независимой резистентностью наличие мутаций в генах ASXL1 и RUNX1 ассоциировано с прогрессией заболевания и развитием бластного криза ($p < 0,05$). Однако, нет значимых различий ($p > 0,05$) в общей выживаемости пациентов с патогенными и вероятно патогенными мутациями группы с BCR::ABL-независимой резистентностью и пациентов с мутациями в киназном домене BCR::ABL. При цитогенетическом исследовании дополнительные хромосомные aberrации (ДХА) выявлены у 23% пациентов в группе 1, у 18% пациентов в

группе 2 и у 28% пациентов в группе 3 ($p > 0,05$). Сочетание ДХА с клинически значимыми мутациями достоверно снижает общую ($p < 0,05$) и бессобытийную ($p < 0,05$) выживаемости в группе пациентов с BCR::ABL-независимой резистентностью.

Выводы: Молекулярные механизмы, лежащие в основе развития резистентности к ИТК связаны не только с наличием мутаций в киназном домене BCR::ABL, а также возможно связано с наличием у пациентов ДХА и клинически значимых мутаций в BCR::ABL-независимых генах. Применение метода NGS позволяет выявить возможные пути развития BCR::ABL-независимой резистентности и оценить прогноз заболевания.

Лебедева С.А., Борковская А.Н., Дадаханова Э.Р., Калинина И.И., Ольшанская Ю.В. Масчан А.А., Новичкова Г.А., Зеркаленкова Е.А.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИРОДЫ ГЕНА-ПАРТНЕРА У ДЕТЕЙ С КМТ2А-ПОЗИТИВНЫМ ОМЛ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) составляет около 15% всех острых лейкозов (ОЛ) у детей. В 20-25% случаев у детей с ОМЛ наблюдается перестройка гена KMT2A (lysine methyltransferase 2A, ранее MLL). Перестройки данного гена представляют собой крайне гетерогенную группу и встречаются не только при ОМЛ, но и при других типах ОЛ. Пациентов с различными вариантами транслокаций с участием гена KMT2A традиционно относят к группе высокого риска. Тем не менее, в ряде исследований было показано, что прогноз выживаемости у таких пациентов может варьировать в зависимости от природы гена-партнера, вовлеченного в транслокацию. Так, в нескольких исследованиях, включавших пациентов взрослого и детского возраста, было продемонстрировано, что более благоприятным прогнозом характеризуются ОМЛ с t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A-MLLT1 и t(9;11)(q21;q23.3)/KMT2A-MLLT3. Однако в других исследованиях данные результаты не были воспроизведены.

Цель. Оценка влияния характера перестройки гена KMT2A на прогноз выживаемости у детей с ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование был включен 91 пациент детского возраста с ОМЛ с доказанным наличием перестройки гена KMT2A. Всем пациентам проводилась первичная диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2018 по 2022 гг: перестройки гена KMT2A подтверждали методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Природу гена-партнера определяли методами FISH, мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на 8 основных генов-партнеров и длинной инвертированной ПЦР

(ДИ-ПЦР) либо мультиплексной якорной ПЦР (МЯ-ПЦР) в случае редких перестроек гена KMT2A. Специфическая терапия проводилась согласно протоколу ОМЛ-MRD-2018. Пациенты с t(9;11)/KMT2A-MLLT3 с морфологией M5 по FAB классификации или t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A-MLLT11 были стратифицированы в группу промежуточного риска (n=31), пациенты с другими вариантами перестроек гена KMT2A или t(9;11)/KMT2A-MLLT3 не с морфологией M5 – в группу высоко риска (n=60).

Результаты. Наиболее частыми вариантами перестроек гена KMT2A являлись t(9;11)/KMT2A-MLLT3 (n=36) и t(10;11)/KMT2A-MLLT10 (n=29). У 11 пациентов были выявлены редкие варианты перестроек гена KMT2A, в том числе с t(1;11)(q21;q23.3)/KMT2A-MLLT11 (n=4). Медиана общей выживаемости (OS) в исследуемой когорте составила 1,5 года. Группа пациентов промежуточного риска характеризовалась более длительной общей и бессобытийной выживаемостью в сравнении с группой пациентов высокого риска (OS 27 мес. vs 16 мес.; EFS 16 мес. vs 8 мес.), однако статистически достоверных различий при сравнении получено не было. Летальность в группе пациентов высокого риска была достоверно выше, чем в группе промежуточного риска (52% vs 26%, $p=0,018$). Частота рецидивов у пациентов с t(9;11)/KMT2A-MLLT3 составила 36% и значимо не отличалась от частоты рецидивов у пациентов с другими вариантами перестроек гена KMT2A.

Выводы. Таким образом, по нашим данным достоверных различий в результатах терапии ОМЛ с различными вариантами перестроек гена KMT2A получено не было.

Линников С.Ю.¹, Гарифуллин А.Д.^{1,2}, Шмидт А.В.¹, Мартынкевич И.С.¹

ПЕРСОНАЛИЗИЦИЯ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Введение. Несмотря на достижения в разработке новых эффективных стратегий лечения, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием с неизбежным рецидивом у большинства пациентов. Внедрение в клиническую практику

новых препаратов с уникальным механизмом действия, активных при рецидивирующей/рефрактерной ММ, позволит расширить спектр терапевтических опций, доступных пациентам. ММ – гетерогенное заболевание с различными показателями выжи-

ваемости в зависимости от наличия определенных генетических аномалий. Распространенность транслокации t(11;14)(q13;q32) среди больных ММ составляет примерно 20% (а в случае плазмноклеточного лейкоза – 40%), что позволяет отнести данную мутацию к наиболее частым хромосомным aberrациям. Данные клиники Мауо продемонстрировали более низкие показатели общей выживаемости при проведении стандартной химиотерапии, даже несмотря на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в ранние сроки, у больных с ММ, ассоциированной с t(11;14), по сравнению с пациентами стандартного риска. За последние несколько лет было разработано множество высокоселективных ингибиторов семейства BCL2, что привело к одобрению первого препарата этого класса, венетоклакса, для лечения таких гемобластозов, как хронический лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, а также мантийноклеточная лимфома, при которой аномалия t(11;14)(q13;q32), встречается, в среднем в 87%. Венетоклак в ходе клинических исследований показал многообещающие результаты при лечении пациентов с ММ, имеющих транслокацию t(11;14).

Цель. Определить возможность проведения и эффективность таргетной терапии у больных ММ при выявлении t(11;14).

Материалы и методы. Пациент П, возраст на момент постановки диагноза (Множественная миелома, IgA, lambda, III-B ст. (DSS); ISS III; делеция гена RB1 (13q14) (24%) /18.09.2012/; стандартный риск) – 53 года. 1 линия терапии: VD#4 (с 05.04.2012) с достижением частичного ответа, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 15.02.2013, полный ответ от 22.04.2023, поддерживающая терапия леналидомидом до 2019 года. Рецидив от 17.10.2019, FISH: Перестройка локуса гена IGH/14q32- в 3,0% плазматических клеток (ПК). Терапия 2 линии:

CVD#4 (с 05.12.2019) с достижением очень хорошего частичного ответа. Прогрессирование от 07.10.2020. Рестадирирование: ISS III, R-ISS II, перестройка локуса гена IGH/14q32 (1,0%) /19.11.2020. Терапия 3 линии: salvage аутологичная ТГСК 23.11.2020, поддержка леналидомидом, частичный ответ от 02.03.2021. Прогрессирование от 25.10.2022. Цитогенетическое исследование: 46, XY[20]. FISH: Перестройка локуса гена IGH/14q32 выявлена в 8,5% ПК. В 12,5% клеток – транслокация t(11;14)(q13.3;q32.3). В 4,5% ПК – амплификация локуса гена IGH/14q32 (1 дополнительный сигнал). В качестве сдерживающей терапии – CVD#1 с 16.12.2022. FISH (14.02.2023): транслокация t(11;14)(q13.3;q32.3) – в 30% ПК. С учетом выявленной генетической аномалии, двойной рефрактерности к леналидомиду и бортезомибу, инициирована терапия 4 линии (с 16.02.2023): венетоклак+даратумумаб+дексаметазон, проведено 10 циклов терапии.

Результаты. У пациента с рецидивирующей ММ на фоне терапии 4 линии достигнуто выраженное клиническое улучшение в виде купирования болевого синдрома, расширения двигательной активности, редукция М-компонента с 16,97 до 0 г/л (полный ответ), МОБ-негативный статус. Значимая клиническая, биохимическая и гематологическая токсичность отсутствует.

Выводы. Венетоклак является эффективным средством для лечения ММ, ассоциированной с t(11;14) и приводит к быстрому и глубокому ответу у пациентов, в том числе сильно предлеченных. Тем не менее, в настоящее время остается несколько нерешенных вопросов, касающихся практических аспектов использования венетоклакса, таких как влияние на возможность заготовки стволовых клеток, эффективность у пациентов с t(11;14) с другими сопутствующими цитогенетическими аномалиями высокого риска, включая del(17p), оптимальной продолжительности терапии и отдаленных эффектов.

Лозовая М.В.², Гармаева Т.Ц.^{1,3}, Дрозд Н.Н.¹, Менделеева Л.П.¹

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛУЖЕБНЫХ ИЗОБРЕТЕНИЙ НА СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФИЛЬНЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

Введение. Одним из ключевых направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Центр) является разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения заболеваний системы крови. При выполнении ряда научно-исследовательских работ (НИР) создаются инновационные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), которые используются при оказании медицинских услуг в клинико-диагностической практике и иной деятельности Центра в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Разрабатываемые технологии и инновации представляют особый интерес для патентования, учитывая их потенциал в изменении подходов к диагностике и лечению. Особенности подтверждения использования служебных изобретений могут различаться в зависимости от профиля и специфики научных организаций, поэтому в связи с возникновением исключительных прав на РИД, необходимо на этапах планирования НИР и РИД учитывать, что объем правовой охраны определяется формулой изобретения.

Цель. Разработка и обоснование процедур подтверждения

использования служебных изобретений, в том числе на способы диагностики.

Материалы и методы. Патенты на служебные изобретения, формулы изобретений, медицинские услуги, работа экспертных групп по аналитической оценке, организационно-распорядительных документов и сведений о непосредственном использовании в клинической практике изобретений.

Результаты. Процедура подтверждения фактического использования изобретения в деятельности Центра включает анализ документации и практического использования изобретения, чтобы установить соответствие указанным (или эквивалентным) в независимом пункте формулы патента признакам. Это требует наличия документально оформленных организационно-распорядительных документов, детальных описаний действий, инструкций по использованию оборудования и реагентов, видов и перечня документации, которая должна быть заполнена после выполнения процедуры или вмешательства, а также результатов и отчетов о непосредственном практическом использовании способа диагностики, защищенного патен-

том на изобретение или включающего таковой в своем составе, для подтверждения соответствия формуле изобретения. Для подтверждения факта непосредственного использования целесообразно привлечение профильных экспертов разных специальностей для оценки медицинских и технологических сторон описаний способа диагностики, а также для получения экспертных заключений о том, насколько признаки способа соответствуют или отличаются от запатентованного метода. Запатентованное решение может быть основой оказываемой услуги или сочетаться с другими РИД, не подлежащими правовой охране, техническими данными и другой информацией. Детальный анализ патента начинается с изучения и тщательного анализа патентной формулы, описания изобретения и графических материалов, чтобы максимально точно определить, какие именно аспекты способа защищены и какова технологическая основа применения данного изобретения. Далее проводится техниче-

ский анализ используемого способа диагностики для выяснения его точного механизма, сравнение технологических особенностей, сопоставление признаков и характеристик используемого способа с запатентованным решением. Эффективное использование патента на способ диагностики в деятельности Центра имеет большое преимущество, включая коммерческую выгоду, повышение научной репутации с целью привлечения дополнительных средств и установления партнерских межведомственных взаимосвязей для улучшения качества оказываемых услуг и клинико-диагностических результатов.

Выводы. Полученные результаты экспертных работ по подтверждению использования РИД в работе Центра позволили разработать методические подходы к формированию предварительных комплектов локальных документов с учетом специфических особенностей структурных подразделений и предпосылок создания системы управления запатентованными РИД.

Луцкович Д.В., Мелешко А.Н.

ВЫБОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ АНТИ-GD2 ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. Минск, Республика Беларусь

Введение. Нейробластома — редкий тип рака, который поражает преимущественно младенцев и детей раннего возраста. Традиционные методы лечения, такие как химиотерапия и лучевая терапия, показали ограниченный успех в лечении этого агрессивного заболевания. Новый подход клеточной иммунотерапии, известный как терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) открывает новые возможности терапии лейкозов и солидных опухолей. Наиболее изученной мишенью для CAR-T терапии нейробластомы и ряда других опухолей является диссиалоганглиозид GD2.

Цель. Получение анти-GD2 CAR-T клеток, функционально активных в отношении нейробластомы человека.

Материалы и методы. Синтетические последовательности ДНК рецептора (Synbio, Китай) были клонированы в лентивирусный вектор rWPXL методом рестрикции и лигирования. Получение псевдотипированных лентивирусных частиц проведено путем ко-трансфекции клеток HEK293T. Выделение Т-клеток производили коммерческим набором EasySep (ThermoFisher) из периферической крови донора путем отрицательной селекции. Активацию Т-клеток производили частицами CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher). Трансдукцию активированных Т-клеток производили при помощи RetroNectin (TakaraClontech, США) с множественностью инфекции 10. Т-клетки культивировали в среде RPMI с L-глутамином с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 300U ИЛ-2. Для постановки функционального (цитотоксического) теста (ЦТТ) использовали GD2 положительные клетки-мишени LAN-1 и GD2 отрицательные клетки-мишени 143В, окрашенные CellTrace™ для отделения мишеней от эффек-

торов, с добавлением витального красителя 7AAD для окраски мертвых клеток. ЦТТ анализировался в трех соотношениях 2:1, 1:1 и 1:2 эффектор:мишень.

Результаты. Было получено три варианта CAR-T второго поколения с дополнительными внеклеточными CH2-CH3 доменами и с тремя разными антигенсвязывающими антительными доменами (14g2a, 8B6 и hu3F8) к мишени GD2. Функционально активный титр псевдотипированных лентивирусных частиц на 1 мл вирусного супернатанта составил: для 14g2a – 5*10⁷, для 8B6 – 2,3*10⁷, для hu3F8 – 6,2*10⁷. Количество изолированных Т-клеток составило 7,3 млн с чистотой 99%. Популяционный состав исходного Т-клеточного продукта составил: Tnaive+Tscm – 60%, Tcm – 42,5%, Tem+TeffRA – 7,5%. Соотношение CD4 и CD8 – 50%. Эффективность трансдукции составила: 14g2a – 33,7%, 8B6 – 20%, hu3f8 – 21%. Эффективность цитотоксического теста против клеток LAN-1 составила: для рецептора 14g2a – 64%, 75% и 71% при соотношениях 2:1, 1:1 и 1:2, соответственно. С рецептором 8B6 – 38%, 34% и 31%. С рецептором hu3F8 – 81%, 81% и 82% соответственно. Эффективность цитотоксического теста против клеток 143В составила: для 14g2a – 3%, 7% и 8%, для рецептора 8B6 – 8%, 5% и 7%, для рецептора hu3F8 – 8%, 2% и 0% соответственно.

Выводы. Наиболее высокой цитотоксической активностью обладают два варианта CAR-T клеток с рецепторами на основе антител 14g2a и hu3F8 против GD2+ клеточной линии LAN1 (различия не достоверны). Рецептор на основе антитела 8B6 обладает GD2 специфической активностью, но уступает в эффективности лизиса мишеней двум альтернативным рецепторам (p < 0,001).

Маркелов В.В., Пятиизбянцев Т.А., Лебединова Н.М., Бархатов И.М., Федорова Л.В., Шакирова А.И., Лепик К.В., Кулагин А.Д.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ВЫДЕЛЕНИЯ СВОБОДНОЙ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ИЗ ПЛАЗМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Введение. Свободная циркулирующая ДНК (сцДНК), содержащая фракцию циркулирующей опухолевой ДНК, представляется все более перспективным инструментом для мониторинга эффективности терапии лимфом. Вопросы методологии выделения сцДНК остаются актуальными на сегодняшний день, а протоколы пробоподготовки образцов плазмы крови больных установлены не окончательно.

Цель. Определить влияние протокола центрифугирования (ПЦ) для отделения плазмы и удаления клеток и клеточного дебриса перед экстракцией сцДНК, а также наличия этапа заморозки плазмы на эффективность и качество выделения сцДНК у пациентов с лимфомами.

Материалы и методы. В анализ включены 5 пациентов с лимфомами в активном статусе заболевания. Образцы периферической крови (ПК) отбирали в пробирки Cell-Free DNA BCT (Streck, США), плазму выделяли в течение 1 часа после взятия крови. Оценивали следующие ПЦ образцов при +4°C: двойное (1 – 1600g, 10 мин; 2 – 1600g, 10 мин) и тройное (1 – 800g, 20 мин; 2 – 800g, 20 мин; 3 – 1300g 20 мин). Выделение сцДНК проводили из 1 мл плазмы с использованием набора MagPure Circulating DNA Maxi Kit (Magen, Китай) без добавления РНК-носителя. Для 3 из 5 больных выделение сцДНК дополнительно произвели из замороженной при –80 °С плазмы. Оценку концентрации и качества выделенной сцДНК производили на флуориметре Qubit, а также с помощью набора Agilent High Sensitivity DNA Kit (Agilent, Германия).

Результаты. Среднее значение концентрации сцДНК по данным флуориметрии составило 305,1±137,5 пкг/мкл при двойном центрифугировании и 328,1±157,9 пкг/мкл при трой-

ном ПЦ (p=0,807). Анализ образцов, выделенных из замороженной плазмы, также не выявил влияние ПЦ на выход сцДНК (p=0,658), который при двойном центрифугировании составил 308,1±174 пкг/мкл, а при тройном – 249,1±120,9 пкг/мкл. Была выявлена тенденция к более высокому уровню выхода сцДНК при использовании свежеподготовленных проб по сравнению с замороженной плазмой: 353,8±165,8 пкг/мкл vs 238,5±137,7, хотя разница была статистически не значима (p=0,394). Данные, полученные с использованием биоанализатора Agilent свидетельствуют об успешном выделении сцДНК размером 175±6 п.о (n=3). Значения концентрации сцДНК при капиллярном электрофорезе в исследуемом диапазоне длин ДНК оказались ниже, чем при флуориметрическом исследовании, и составили 206,4±123,8 пкг/мкл при двойном ПЦ, и 143,1±131,9 пкг/мкл при тройном. Влияния ПЦ на выход сцДНК по данным Agilent также не наблюдалось (p=0,700). Результаты измерений флуориметра и биоанализатора демонстрировали сильную корреляционную связь (r=0,833, p=0,010).

Выводы. Оценка эффектов варибельности протоколов пробоподготовки плазмы ПК в плане выхода сцДНК является дополнительным шагом к стандартизации процедуры сбора образцов жидкостной биопсии. В аспекте лимфом полученные нами данные и алгоритм оценки качества экстракции сцДНК позволяют оценивать ее пригодность не только в качестве инструмента для уточнения ответа на терапию, но и для дальнейшей пробоподготовки к анализу методами глубокого секвенирования с целью молекулярного профилирования и мониторинга минимальной остаточной болезни.

Махмудова А.Дж., Курязов А.М.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский гематологический центр МЗ РУз, г.Ташкент

Введение. При иммунной тромбоцитопении (ИТП) базисная и патогенетическая терапия включает назначение глюкокортикоидов, выполнение спленэктомии и использование иммунодепрессантов. Начинать лечение пациентам с впервые диагностированной ИТП рекомендуется при геморрагическом синдроме и тромбоцитах менее $30-50,0 \times 10^9/\text{л}$ или при отсутствии геморрагического синдрома при тромбоцитопении $<20,0 \times 10^9/\text{л}$ для достижения эффекта терапии (Provan D.2019г., МасчанА.А.2010г. и др.).

Цель. Оценить результаты и характер ответа и нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии препаратами первой линии – глюкокортикостероидной (ГКС) терапии и внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ) среди пациентов с впервые диагностированной формой ИТП, определить длительность ремиссии, частоту рецидивов и возникновения нежелательных явлений (НЯ).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с впервые диагностированной формой ИТП. Контроль гемограммы в после курса лечения проводился каждый месяц, а через год от начала заболевания – каждые 3-6 месяцев. Гемограмма выполнялась на аппарате Sysmex и ручным способом.

Результаты. Ретроспективно проанализировали 30 больных впервые диагностированной формой ИТП, наблюдавшихся до пяти лет. Больные впервые диагностированной формой ИТП получали ГКС в виде пульс-терапии (метилпреднизолон 1000

мг/сут в/в капельно 1-2 ч 3 дня, 1-4 цикла с интервалом 10-20 дней) или дексаметазон 40мг/сутки внутривенно. По окончании пульс-терапии больные продолжали принимать ГКС в другом режиме и принимали гормоны дома до 1-1,5 месяцев. Эффективность после первого курса ГКС терапии наблюдалась у 21 больных (70%), однако только у 6 больных (20%) наблюдалась стойкая ремиссия и в течение последующих наблюдений рецидива не наблюдалось, а у 9 (30%) больных не было реакции на ГКС. 15 больным (50%), у которых наблюдалось временное или краткосрочное повышение тромбоцитов, проводились повторные курсы лечения ГКС – до 4 циклов в течение первого года и была получена ремиссия ещё у 7 (23%) больных. У остальных 8 больных (27%), у которых не удалось получить стойкой ремиссии, применяли препараты второй линии. У 9 (30%) больных, у которых не было ответа на ГКС терапию после первого курса, применяли иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения и препараты второй линии, была получена ремиссия у 4 (13%) больных. Из НЯ в период лечения чаще всего наблюдалась функциональная диспепсия, характеризующаяся чувством дискомфорта, болью в эпигастральной области – у 8 (27%), нарушение моторики кишечника (вздутие кишечника, запоры) – у 3(12%), кушингоидные признаки – у 10 (40%) больных. У больных, получавших ВВИГ, НЯ не наблюдалось. Таким образом, стойкий ответ достигнут у 43% пациентов с впервые выявленной ИТП после проведения от одного до четырех курсов терапии высокими дозами ГКС. У остальных 13% больных получена

ремиссия после применения иммуноглобулина для внутривенного введения. С применением препаратов первой линии для лечения ИТП получена стойкая ремиссия у 56% больных.

Выводы. Применение препаратов первой линии ГКС пациентам с впервые выявленной ИТП является эффективным

способом лечения. После применения от одного до четырех циклов высокодозной ГКС терапии стойкий ответ достигается у 45- 50% пациентов с впервые выявленной ИТП. Возникшие НЯ в период лечения и в последующие периоды не привели к серьезным осложнениям.

Минаев М.С., Дьяконов Д.А., Росин В.А., Ванеева Е.В., Глубоковских Н.В., Минаева Н.В.

ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ НОДУЛЯРНОГО СКЛЕРОЗА КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина (НС кЛХ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание с уникальными гистологическими, иммунофенотипическими и клиническими проявлениями. Существующие прогностические модели не позволяют в полной мере оценить характер течения заболевания у каждого конкретного пациента. Вероятно, это обусловлено тем, что они опираются преимущественно на клинические показатели, но не учитывают биологические характеристики опухолевого субстрата и связанного с ним реактивного микроокружения. Связь биомаркеров CD163, CD68 (макрофагально-гистиоцитарные элементы), CD15 (гранулоциты), CD20, CD4, CD8 (В- и Т-клетки) с прогнозом течения НС кЛХ неоднозначна, а результаты исследований противоречивы.

Цель. Оценить взаимосвязь иммуногистохимических биомаркеров, экспрессирующихся на клетках опухоли-ассоциированного микроокружения с характером течения НС кЛХ.

Материалы и методы. С применением иммуногистохимических методов оценены гистологические срезы архивных образцов лимфатических узлов у 70 больных НС кЛХ в возрасте от 18 до 77 лет (медиана – 35 лет), среди которых 36 (51,4%) женщин и 34 (48,6%) мужчины. Выбранная когорта включала в себя 39 (55,7%) пациентов, достигших полного ответа после I линии стандартной полихимиотерапии, а также объединенную группу из 31 (44,3%) больного с отсутствием полной ремиссии; с первично-резистентной, рефрактерной/рецидивирующей формой заболевания; после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Статистический анализ проводили с использованием следующих методов: ROC-анализ, χ^2 Пирсона, Log-rank тест, одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Пороговые уровни содержания клеток микроокружения в лимфатических узлах больных НС кЛХ составили: для CD163+ и CD68+ макрофагально-гистиоцитарных элементов – 7,9% и 12,1% соответственно, для CD15+ гранулоцитов – 8,5%, для CD20+ В-лимфоцитов – 17,2%. Надпороговое значение CD163+ макрофагов ассоциировано с распространенной стадией заболевания, неудачами химиотерапии I линии, низкими показателями 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ), увеличением риска развития рефрактерных/рецидивирующих форм заболевания более чем в 10 раз ($p < 0,05$). В результате многофакторного анализа выявлено, что фактором, независимо влияющим на риск возникновения неблагоприятного события в отношении БСВ, является содержание CD163+ экспрессирующих макрофагов $\geq 7,9\%$ ($p < 0,05$). Увеличение количества CD68+ клеток ($\geq 12,1\%$) взаимосвязано только с низкой частотой полного ответа на лечение ($p < 0,05$). Надпороговый уровень CD15+ гранулоцитов связан с наличием В-симптомов, распространенной стадией НС кЛХ, высоким риском не достижения полного ответа, снижением 5-летней ОВ и БСВ ($p < 0,05$). Подпороговое значение CD20+ В-лимфоцитов в опухолевом микроокружении ассоциировано с В-симптомами, распространенностью патологического процесса, низкой 5-летней БСВ больных ($p < 0,05$). Взаимосвязи особенностей распределения и содержания CD4+, CD8+ субпопуляций Т-клеток реактивного опухолевого фона с характером течения НС кЛХ не выявлено.

Выводы. Количественное содержание CD163+, CD68+, CD15+ и CD20+ клеток микроокружения в пораженных лимфатических узлах можно использовать в качестве предикторов течения НС кЛХ. Независимым фактором прогноза заболевания является биомаркер CD163.

Михайлов А.М.¹, Семёнова Н.Ю.², Бессмельцев С.С.²

ПЛОЩАДЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ ПРИ УНИЦЕНТРИЧЕСКОМ ГИАЛИНОВО-ВАСКУЛЯРНОМ И ИДИОПАТИЧЕСКОМ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

*¹ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург
²ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург*

Введение. Болезнь Кастлемана (БК) относится к редким заболеваниям, которое встречается в любом возрасте, однако окончательные сообщения о детской заболеваемости недоступны, а распространенность составляет менее 1/100 000. Также как и у взрослых, БК у детей подразделяют на уницентрическую БК (УБК) и многоцентровую/мультицентрическую БК (МБК) и гистопатологические варианты: гиалиново-васкулярный, плазмноклеточный и смешанный. Подтверждение диагноза зависит

от гистопатологических результатов. Ранее мы публиковали исследования, посвященные патологии сосудистого русла при различных вариантах БК у взрослых. Представляет интерес изучение площади сосудов в биопсированных лимфатических узлах у детей с БК.

Цель. Изучить сосудистый компонент при болезни Кастлемана у детей на примере плотности развития сосудистой сети в ткани прижизненно удаленных лимфатических узлов при раз-

личных морфологических типах болезни.

Материал и методы. Исследован материал биопсированных лимфатических узлов от детей с болезнью Кастлемана, который был любезно предоставлен нам патологоанатомическим отделением ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва. Всего в исследование включены 24 ребенка с БК в возрасте от 6 мес. до 15 лет, из них 13 мальчиков и 11 девочек. Диагноз болезни Кастлемана устанавливался на основании гистологического исследования биоптата периферического лимфатического узла или опухолевого образования иной локализации и других рекомендуемых критериев. Во всех случаях определялась площадь сосудистого русла в ткани прижизненно удалённых лимфатических узлов. Использовался метод цифровой гистоморфометрии: срезы лимфоузла обрабатывали антителами к CD34 (Dako) с последующим сплошным цифровым сканированием на сканере Zeiss. Расчёт площади сосудов в препарате лимфоузла проводили по программе Viuwer и выражали в квадратных микрометрах с расчётом % площади сосудов во всём срезе. Данный подход позволял математически точно определять площадь сосудов, а не констатировать «больше или меньше». Сформировать контрольную группу из детей чрезвычайно сложно. Поэтому, учитывая литературные данные об отсутствии существенных различий в классификации, симптоматике и патогенезе БК у детей и взрослых, нами для сравнительной оценки развития сосудистой сети использовались препараты резецированных лимфатических узлов от больных раком молочной железы без микроскопических проявлений метастазов (контрольная группа). Площадь сосудов резецированных лимфатических узлов в контрольной группе составила $10,6 \pm 1,0\%$. Для решения вопроса о принадлежности морфологических изменений в узле к гиалиново-васкулярному, плазматическому или смешанному типу ставили реакцию с антителами к CD138+ на выявление плазматических клеток.

Результаты. Полученные результаты исследования позволили выделить 2 группы детей с БК. В 1 группу вошли 22 (92%) ребенка, у которых был зарегистрирован гиалиново-васкулярный уницентрический тип болезни Кастлемана. Определение

площади сосудистого русла в ткани прижизненно удалённых лимфатических узлов у больных этой группы позволило нами разделить их на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 8 (36%) детей с площадью сосудов $12,2 \pm 1,7\%$, что существенно не отличалось от лиц контрольной группы, а вторую – 14 (64%) детей с гораздо более низкими значениями – $4,4 \pm 1,3\%$ ($p \leq 0,01$). Вторую группу составили 2 (8%) ребенка мужского пола с диагнозом – идиопатическая МБК гиалиново-васкулярный вариант, с вовлечением множества узлов, образующих конгломерат. Площадь сосудистого русла в ткани лимфатических узлов у них составила $31,2\%$ и $30,9\%$, то есть значимо выше, чем в контроле и среди детей 1 группы.

Таким образом, нами обнаружено сбалансированное соотношение полов при БК в детском возрасте. Правда, оба пациента с идиопатической МБК были мужского пола, но это можно объяснить их небольшим количеством. У большинства детей доминировал гиалиново-васкулярный уницентрический тип болезни Кастлемана, что согласуется с литературными данными. Проведённое исследование материала биопсированных лимфатических узлов показало, что в детском возрасте при гиалиново-васкулярном варианте УБК не наблюдалось увеличения васкуляризованности ткани лимфатического узла. Более того, неожиданным оказался факт пониженной плотности сосудистого русла в ткани лимфоузла при моно-узловом гиалиново-васкулярном типе БК, что дало нам основание выделить 2 подгруппы больных детей с статистически значимыми различиями в площади сосудов: нормальным и крайне низким. Данный факт, можно объяснить отсутствием плазматических клеток в ткани узла и различием в интенсивности выработки факторов ангиогенеза у этой категории больных. Возможно, это стоит учитывать при формулировке диагноза: «гиалиновый», а не «гиалиново-васкулярный». Два случая идиопатической МБК проявили более интенсивную васкуляризацию ткани узла у детей.

Выводы. Сосудистый компонент в ткани лимфатического узла, с одной стороны, отражает глубинные процессы патогенеза болезни Кастлемана у детей, а с другой – свидетельствует о гетерогенности ее гистопатологических вариантов.

Мишкова О.А.¹, Глаз Е.В.²

ОСОБЕННОСТИ КООРДИНАЦИИ ДОНОРСКОГО ПОИСКА И АКТУАЛЬНЫЕ ЛОГИСТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ: ОПЫТ ОДНОЙ СТРАНЫ

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский район, Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Беларусь

Введение. Только 30% пациентов, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) имеют полностью совместимого родственного донора. Для оставшейся группы пациентов решением является поиск полностью совместимого или частично несовместимого неродственного донора. Критически важной задачей является поиск наилучшего варианта и организация доставки «под ключ», то есть от вены донора до вены реципиента, в связи с чем координаторы вынуждены активно и максимально эффективно взаимодействовать с донорскими регистрами других стран, а также мировыми базами данных, развивая полноценный логистический цикл.

Цель. Основной целью данного исследования является анализ эффективности работы координаторов донорского поиска на примере централизованной гематологической службы для педиатрических и взрослых пациентов в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Аллогенные ТГСК взрослым пациентам с гематологическими диагнозами выполнялись на базе

Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, где также функционирует единственный в стране Центральный реестр доноров гемопоэтических стволовых клеток. Высокотехнологическая медицинская помощь пациентам детского возраста, подросткам и молодым взрослым (до 30 лет) с гематологическими, онкологическими, иммунологическими, а также некоторыми генетическими заболеваниями оказывалась в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Результаты. Хотя общее количество аллогенных ТГСК в течение последних шести лет (2018-2023 гг.) оставалось стабильным и составляло 40-50 процедур в год, доля неродственных трансплантаций имела тенденцию к снижению в 2020 г. (38%) и 2023 г. (48%) по сравнению с 2018 (62,5%), 2021 (61,5%) и 2022 (64,3%) годами.

В 2020 году основной причиной осложнения логистических процессов стала пандемия COVID-19: изменения в работе всех

видов транспорта, карантинные меры, вакцинация и гармонизация санитарных требований в разных странах. Начиная с 2022 года акцент сместится на политически и экономически обусловленные ограничения: закрытие отдельных авиамаршрутов, ужесточение пограничного контроля, визовые проблемы, банковские санкции и т.д. В некоторых случаях излишне длительный временной период, необходимый для доставки трансплантата (с учетом личных причин донора и возможностей коллекционного центра), вынуждает медицинскую бригаду искать другие решения. Этим фактом можно объяснить заметное увеличение доли гаплоидентичных трансплантаций с 10-15% в 2018-2022 гг. до 28% в 2023 г.

Важно отметить, что доля белорусских доноров, хоть и имеет тенденцию к увеличению относительно прошлых лет, но всё

равно остаётся незначительной и составляет 10,8% (n=17) от общего количества выполненных аллогенных неродственных ТГСК (n=157), в то время как на долю Польши и Германии приходится 23,6% (n=37) и 63,1% (n=99) соответственно. В 2024 г. уже выполнено 12 доставок стволовых клеток от неродственных доноров (6 – Германия, 5 – Польша, 1 – Нидерланды), ещё 10 (все доноры из регистра DKMS) находятся на разных этапах реализации.

Выводы. Каждая доставка представляет собой сложный логистический процесс, требующий участия многих заинтересованных сторон и быстрых и инновационных решений. Накопленный опыт позволяет увеличить долю аллогенных неродственных ТГСК, поскольку необходимость сохраняется и даже возрастает с расширением круга показаний.

Морозова Г.А., Лебедева Л.Л., Мамедова А.А., Шубина Ю.Ф., Курманов Б.М., Бронин Г.О.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ХИМЕРИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

Введение. Талассемии – это группа наследственных заболеваний, при которых отмечается анемия вследствие дефицита синтеза глобиновых цепей. Основными методами лечения пациентов являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия, которые купируют симптомы заболевания, но не излечивают его. В настоящее время в нашей стране единственной доступной куративной технологией лечения талассемии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Проведение ТГСК у этой группы пациентов ассоциировано с высоким риском неприживания и отторжения трансплантата в связи с наличием экстрамедуллярного кроветворения, высокой степенью аллоиммунизации из-за большого количества гемотрансфузий, которые пациенты получают в течение всей жизни на этапе до проведения ТГСК. Для того, чтобы спрогнозировать риски отторжения трансплантата и предупредить его, особенно важное значение имеет развитие технологии мониторинга донорского химеризма.

Цель. Оценить значение мониторинга донорского химеризма для определения риска развития отторжения трансплантата и возможности его предупреждения при проведении ТГСК при талассемии.

Материалы и методы. За период с 2019 по 2024 год в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» было проведено 34 ТГСК пациентам в возрасте от 1 до 14 лет (медиана 7 лет) с трансфузионно-зависимой формой бета-талассемии. 14 пациентам была проведена родственная ТГСК, в том числе, от HLA-идентичных сибсов (n=4; 11,8%), HLA-идентичных родителей (n=4; 11,8%), гаплоидентичных родителей (n=6; 17,6%). 20 больным проведена неродственная ТГСК от полностью 10/10 совместимого донора (n=9; 26,5%) и от неполностью (9/10) совместимого донора (n=11; 32,4%). В процессе подготовки к ТГСК проводилась иммуносупрессивная терапия с использованием флударабина и моноклональных антител, трансфузии в нормотрансфузионном режиме и хелаторная терапия. Всем больным было проведено миелоаблативное кондиционирование. Источником трансплантата явились периферические стволовые клетки крови для 31 пациента (91,2%) и костный мозг – для 3 (8,8%). Приживление трансплантата констатировано у 33 (97%) больных. У одного

пациента отмечалось восстановление собственного кроветворения после ТГСК, от повторной ТГСК родители отказались. Мониторинг донорского химеризма проводился с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени путем определения маркеров InDel (Insertion/Deletion - инсерции/делеции) на реагентах GenDX (Нидерланды). Полный донорский химеризм (ПХ) верифицировали при обнаружении менее 5% собственных клеток в костном мозге или периферической крови реципиента. Смешанный химеризм (СХ) определяли при наличии более 5% собственных клеток. При снижении числа донорских клеток менее 30% констатировали отторжение трансплантата. Определение химеризма выполнялось на 30, 60, 100, 180, 365 сутки после ТГСК. Кроме того, у 6 пациентов со СХ проводили исследования в дополнительные контрольные точки.

Результаты. На +30 день после ТГСК у 25 (71,4%) пациентов отмечен ПХ, у 9 (26,5%) – СХ. 7 пациентам с целью коррекции СХ и профилактики отторжения проводились трансфузии донорских лимфоцитов (ТДЛ) в дозе от 1x10⁶/кг до 1x10⁷/кг. У 2 больных проведение ТДЛ осуществить не удалось в связи с недоступностью клеточного материала от неродственных доноров. Из них у одного пациента сохраняется СХ до 38% при нормальном уровне гемоглобина более 120 г/л спустя 2,5 года после ТГСК, у другого отмечалось спонтанное восстановление химеризма, которое сопровождалось развитием кожной формы реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) 3 степени, потребовавшей проведения иммуносупрессивной терапии. Из 7 пациентов, получавших ТДЛ, у 4 отмечалось восстановление ПХ. У 2 из них отмечалась кожная форма РТПХ 1-2 степени. У 3 пациентов было констатировано отторжение трансплантата. Из них у одного была проведена успешная повторная ТГСК со сменой донора, у другого на фоне ТДЛ отмечалось восстановление ПХ, а у третьего в процессе ТДЛ сохраняется СХ.

Выводы. Мониторинг химеризма позволяет оценить эффективность ТГСК, предсказать риск развития отторжения трансплантата, что при своевременно проведенной терапии ТДЛ позволяет восстановить функцию трансплантата и предотвратить необходимость повторной ТГСК.

*Морозова Т.В., Тарковская Л.Р., Кобилянская В.А.***НАРУШЕНИЯ В ТРОМБОЦИТАРНОМ ЗВЕНЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДИФТЕРИИ**

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. Снижение охвата профилактическими прививками приводит к возникновению эпидемий, что и наблюдалось в нашей стране при вспышке дифтерии в 2000 годах. Отечественными учеными было установлено, что нарушения в системе гемостаза являются существенным звеном патогенеза многих инфекционных заболеваний, независимо от возбудителя. В патогенезе дифтерии ключевая роль принадлежит дифтерийному экзотоксину. Нарушения системы гемостаза, в частности её тромбоцитарного звена, при дифтерии до настоящего времени изучены недостаточно в связи с редкостью выявления данного заболевания и отсутствием возможности для проведения развернутых исследований.

Цель. Изучить особенности нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза у больных дифтерией в динамике заболевания.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила богатая тромбоцитами плазма крови 46 больных дифтерией (14 мужчин и 32 женщин) и 30 практически здоровых лиц. Токсическая форма дифтерии I-III степени была диагностирована у 26 (56,5%) человек, из которых комбинированная форма (ротоглотки, гортани и носа) у 11, субтоксическая – у 7 (15,2%), локализованная – у 13 (28,2%) пациентов. Больные находились на лечении в инфекционной больнице № 30 им. С.И. Боткина. У всех больных геморрагический синдром развивался со 2–4 дня болезни в виде кровоизлияний в слизистые полости рта и носа, экхимозов в местах инъекций, геморрагического пропитывания налетов. Наиболее выраженные проявления геморрагического синдрома наблюдались у больных с токсическими II-III степени формами. Каждый пациент был обследован 1–4 раза, полученные результаты оценивались в течение 25 дней в динамике. Некоторые пациенты обследовались до 49 дня в связи с тяжелым течением болезни. Агрегация тромбоцитов изучалась на оптическом агрегометре AP 2110 (СОЛАР, Белоруссия) по методу Борна. В качестве индукторов использовались: АДФ в конечных

концентрациях 1 и 5 мк М, коллаген в концентрации 2 мкг/мл. Оценка индуцированной агрегации проводилась по максимальной амплитуде первичной и вторичной волн агрегации (МА, %). Данные были обработаны статистически с использованием параметрического метода Стьюдента-Фишера.

Результаты. Во все сроки заболевания МА достоверно отличалась от нормы. Так при записи с минимальной дозой АДФ (1 мкМ) она составляла $12,4 \pm 2,0\%$ против $16,8 \pm 1,1\%$ в контроле. К 25 дню заболевания этот показатель оказался еще более сниженным и составлял всего $7,4 \pm 1,63\%$ ($p \leq 0,001$). При исследовании с оптимальной дозой АДФ (5 мкМ) максимальная амплитуда первой волны агрегации также была снижена во все сроки болезни и составляла $18,0 \pm 2,77\%$ против $32,8 \pm 2,2\%$ ($p \leq 0,001$), что в 2 раза ниже нормы. Наиболее значительное снижение МА наблюдалось на 11–15 дни заболевания. Вторая волна агрегации во все сроки заболевания у всех больных отсутствовала, что характеризует нарушение реакций высвобождения из тромбоцитов и доказывает развитие тромбоцитопатии высвобождения. Агрегация с коллагеном была также достоверно снижена во все сроки заболевания и составляла $26,9 \pm 5,2\%$ против $43,6 \pm 2,1\%$ ($p \leq 0,001$).

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном повреждающем воздействии дифтерийного токсина на тромбоцитарное звено гемостаза с первых дней болезни, сохраняющемся до конца наблюдения. В результате этого происходит выброс активных субстанций из тромбоцитарных гранул с последующим образованием дефицита пула хранения и возникновением тромбоцитопатии. Развитие дефицита пула хранения тромбоцитарных гранул являлось основной причиной тромбоцитопатии высвобождения, сохраняющейся на поздних сроках от начала заболевания, клинические проявления которой, в виде геморрагического диатеза, утяжеляли течение заболевания.

*Морозова Т.В., Тарковская Л.Р., Кобилянская В.А.***СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК=аспирин) остается наиболее широко применяемым антиагрегантным препаратом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными исследованиями. Основной механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов, одного из ключевых ферментов простагландин-тромбоксанового пути их активации, следствием которого является снижение продукции тромбоксана А₂. Тромбоксан А₂ – один из основных индукторов агрегации, высвобождающегося из тромбоцитов при активации. Проблема подбора адекватной дозы аспирина продолжает обсуждаться. Используются так называемые «малые дозы», однако различные авторы подразумевают дозы от 50 до 150 мг препарата в сутки. Предварительные исследования

показали широкий размах колебаний чувствительности здоровых людей к АСК, что предполагает индивидуальный подход к назначению этого препарата больным, нуждающимся в анти-тромбоцитарной терапии.

Цель. Изучить степень ингибции агрегации тромбоцитов при воздействии различных доз АСК в группе здоровых лиц и больных с посттромботической болезнью (ПТБ).

Материалы и методы. Исследована венозная кровь 20 пациентов, средний возраст $45 \pm 0,5$ с диагнозом ПТБ и 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Изучалась агрегация тромбоцитов на агрегометре AP 2110 (СОЛАР, Белоруссия) по методу Борна. В качестве индуктора использовался коллаген в концентрации 2 мкг/мл. Богатая тромбоцитами плазма предварительно инкубировалась при температуре 37°C в течение 10

минут с добавлением физраствора и 3-х различных доз АСК в конечной концентрации 0,001, 0,15 и 5 мМ. Процент ингибции аспирином коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов вычисляли по отношению максимальной амплитуды (МА, %) агрегации при инкубации тромбоцитарной плазмы с различными дозами АСК к МА без АСК. Воздействие аспирина было разделено на 3 группы по степени ингибции: менее 50% – слабая чувствительность к аспирину, от 50 до 80% – нормальная чувствительность, ингибция от 90 до 100% – повышенная чувствительность к АСК.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе больных ПТБ и здоровых лиц отмечается различная реакция на воздействие АСК. Так, у 13,3% больных и 12,5% здоровых лиц выявлена чрезвычайно высокая чувствительность к аспирину, о чем свидетельствует полная ингибция коллагеновой агрегации в ответ на очень слабую дозу препара-

та (0,001 мМ). Столько же обследованных пациентов (13,3%) и 16,1% здоровых лиц практически не реагировали на действие высокой дозы лекарства (5 мМ). Средняя концентрация аспирина (0,15 мМ) оказывала выраженное действие на агрегацию тромбоцитов у 92,9% обследованных больных и 85,7% здоровых лиц. Сравнение этих показателей свидетельствует о том, что чувствительность к аспирину у больных выше, чем у здоровых лиц.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии большого диапазона чувствительности к аспирину у больных ПТБ и здоровых лиц, что предполагает индивидуальный подход к назначению этого препарата при помощи исследования агрегации тромбоцитов до и в процессе лечения в целях назначения безопасной и эффективной терапии. Это поможет избежать тромботических и геморрагических осложнений, которые могут быть связаны с назначением некорректной дозы препарата.

Мотыко Е.В.¹, Кириенко А.Н.¹, Кустова Д.В.¹, Леппянен И.В.¹, Герт Т.Н.¹, Карягина Е.В.², Сидоркевич С.В.¹, Мартынкевич И.С.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОМЛ ВЫСОКОГО РИСКА

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург

Введение. Частота острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), наиболее распространенного острого лейкоза у взрослых, увеличивается с возрастом, при этом его исход ухудшается. Стратификация риска подразделяет пациентов с ОМЛ на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза в отношении длительности общей выживаемости (ОВ). Наличие опухолеспецифических генетических модификаций серьезно влияет на прогноз, однако их роль в отношении влияния на ответ на терапию изучена недостаточно хорошо. Наиболее тщательный анализ патогенетических механизмов дает представление о новых прогностических маркерах, включая мутации, которые потенциально приведут к разработке новых таргетных препаратов для больных ОМЛ, особенно из группы высокого риска.

Цель. Определить виды и частоту встречаемости генетических aberrаций у пациентов с ОМЛ из группы высокого риска с помощью метода секвенирования нового поколения (NGS) на таргетной панели генов и оценить их влияние на прогноз течения заболевания.

Материалы и методы. Исследовано 30 пациентов с ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза (по критериям ELN 2022). Возраст больных составил от 27 до 79 лет (медиана 60 лет). Среди них было 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин. У 14 больных (46,7%) верифицирован de novo ОМЛ и у 16 (53,3%) – вторичный ОМЛ из предшествующих МДС или МПН. Цитогенетическое исследование выполняли на G-дифференциально окрашенных хромосомах и показали наличие у 5 пациентов комплексного кариотипа, у 3 – моносомного, del(7) – у 1 больного, +8 – у 1, -7 – у 2 и 18 больных имели нормальный кариотип. Пробы анализировали методом высокопроизводительного секвенирования на приборе MiSeq с использованием набора TruSight Myeloid Sequencing Panel (Illumina, США) для создания библиотек ампликонов. Разработана таргетная панель, состоящая из 118 генов. Клиническая значимость мутаций устанавливалась по базам данных COSMIC, ClinVar, Varsome.

Результаты. Найдены 137 мутаций в 58 из 118 генов-мишеней. В 34 генах мутации были обнаружены 2 и более раз. У 100%

больных выявили по крайней мере 1 мутацию (от 1 до 9). При сопоставлении мутационного статуса и функциональных кластеров генов обнаружено следующее: 21,9% мутаций в 15 генах-регуляторах сигнальных путей, 17,5% – в 10 транскрипционных факторах, 13,1% – в 7 модификаторах хроматина и 6 генах, участвующих в метилировании ДНК, 8,0% – в 5 опухолевых супрессорах и 3 генах, отвечающих за сплайсинг РНК, 5,1% – в 3 регуляторах клеточного цикла, дифференцировки, пролиферации, 0,7% – в 1 факторе когезии и 12,4% – в 9 генах с другими функциями. Наиболее часто (более двух раз) мутации выявлены в следующих генах: ASXL1 (34,5%), DNMT3A (27,6%), PTPN11 и SRSF2 (20,7%), TP53 (17,2%), RUNX1, SF3B1, IDH2, APC, BCR, FAT1, CUX1 (13,8%), IDH1, NF1, BCOR, KMT2C/D (10,3%). Мутации в PTPN11 чаще встречались вместе с мутациями в DNMT3A и характеризовались более высоким уровнем лейкоцитов ($p=0,063$ и $p=0,037$, соответственно). Наличие мутаций в гене TP53 ассоциировалось с комплексным кариотипом ($p=0,004$). Найдена сочетанная встречаемость мутаций в ASXL1 с IDH1, SRSF2 ($p=0,029$ и $p=0,051$, соответственно). При анализе корреляции между мутационным статусом и прогнозом течения заболевания выявили, что пациенты с мутационным статусом из шести и более мутаций имеют значительно более низкую общую выживаемость (ОВ) по сравнению с пациентами с <6 мутациями (10 мес. против 29 мес., соответственно, $p=0,052$). У пациентов с мутациями в генах ASXL1 и SRSF2 ОВ была ниже по сравнению с больными без мутации ($p=0,09$ и $p=0,04$, соответственно).

Заключение. Пациенты с ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза имеют высоко гетерогенный молекулярно-генетический профиль, со своими характерными генетическими особенностями. Наиболее часто при ОМЛ высокого риска встречаются мутации в генах, активирующих внутриклеточные сигнальные пути. Высокая мутационная нагрузка (более 6 мутаций) и ASXL1мут+ и SRSF2мут+ статус негативно влияют на выживаемость больных. Использование метода NGS позволяет наиболее полно охарактеризовать индивидуальную молекулярную природу для больных с ОМЛ и подобрать эффективную терапию.

Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Трегубова Е.В., Осипова Е.С.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Генетические маркеры и цитогенетические аберрации могут быть определены уже в дебюте заболевания, когда еще отсутствуют клинические показания к началу лечения, и поэтому они являются наиболее ценными факторами прогноза течения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В качестве маркеров прогноза описаны del17p, комплексный кариотип, мутации генов TP53, IGHV, SF3B1, ATM, BIRC3 и NOTCH1. Использование нескольких показателей снижает риск некорректной прогностической оценки, именно поэтому так важен поиск новых маркеров. Вариации генов, связанных с врожденной иммунной системой, приводят к повышенному риску возникновения различных заболеваний, их осложнений и дифференцированному ответу на лечение. Однако большая часть исследований, направленных на их изучение, являются предварительными, их результаты противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Цель. Определить дополнительные молекулярно-генетические маркеры эффективности использования режимов FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и RB (ритуксимаб, бендамустин) в лечении больных ХЛЛ на основании полиморфизма генов иммунного ответа.

Материалы и методы. Всего обследован 121 пациент с ХЛЛ, из них – 65 (53,7%), у которых в 1 линии терапии использовалась комбинация FCR, и 56 (46,3%), у которых оценена эффективность режима RB. Среди обследованных с FCR у 60 (92,3%) достигнута ремиссия заболевания. Терапия RB была эффективна у 34 больных (60,7%). Определение полиморфизма генов иммунного ответа (IL4, TLR3, TLR4 1196C>T, TLR9 2848G>A, FCGR2A, TGFβ) осуществляли методом аллель-специфичной ПЦР до начала лечения. Оценку прогностической значимости генетических маркеров проводили методом логистической регрессии, а анализ межгенных взаимодействий – с использованием непараметрического метода сокращения многофакторной размерности. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ межгенных сочетаний генотипов позволил оценить особенности взаимодействий полиморфных генов-кандидатов и установить наиболее патогенетически значимые межгенные сочетания, детерминирующие эффективность терапии ХЛЛ. Показано, что статистически значимыми генетическими маркерами эффективности режима FCR у больных ХЛЛ является полиморфизм генов TLR3 ($p = 0,011$), IL4 ($p = 0,009$) и FCGR2A ($p = 0,011$). Получена модель сочетания полиморфных вариантов этих генов. В рамках данной модели значимым предиктором эффективности терапии FCR являлось сочетание FCGR2A × TLR3 ($p < 0,001$). На долю данной комбинации приходилось 0,3% фенотипической энтропии, которая демонстрировала выраженный синергичный эффект указанных генов. Полиморфизм локуса IL4 обладал наибольшим прогностическим значением (7,6%) в полученной модели. Наиболее значимым межгенным взаимодействием при эффективности режима RB являлось сочетание генов TGFβ, TLR9 2848G>A и TLR4 1196C>T ($p < 0,001$). Значимым предиктором эффективности терапии FCR являлось сочетание TLR9 2848G>A × TLR4 1196C>T ($p < 0,001$), на долю которого приходилось 16,3% фенотипической энтропии, демонстрирующей выраженный антагонистичный эффект указанных генов. Наибольшим прогностическим значением (10,6%) в указанной модели обладал полиморфизм локуса TLR4 1196C>T.

Выводы. Определение мутационного статуса генов IL4, TLR3, TLR4 1196C>T, TLR9 2848G>A, FCGR2A, TGFβ может быть рекомендовано в качестве дополнительных маркеров прогнозирования ответа при использовании режимов программной терапии FCR и RB у больных ХЛЛ до начала лечения.

Нечай О.В., Дзюба Е.В., Морозова О.М., Стронгин Ю.С., Талако Т.М., Миланович Н.Ф., Усс А.Л.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Введение. В Республике Беларусь ежегодно в среднем выполняется 24 аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам старше 18 лет. Одним из наиболее значимых осложнений после аллотГСК остается реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Частота развития острой РТПХ составляет 30-70%, а летальность от РТПХ и осложнений, сопряженных с ее лечением, достигает 20-50%. Первой линией терапии является назначение высоких доз системных кортикостероидов (ГКС). Однако почти половина пациентов (до 40%) не отвечает на терапию ГКС, выживаемость этой категории пациентов остается низкой, а расширение терапевтических возможностей во второй линии до сих пор актуально.

Цель. Изучить эффективность терапии острой РТПХ с применением аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (аллотМСК) от неродственного донора.

Материал и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало анализ данных 115 пациентов старше 18 лет, которым была выполнена аллотГСК в гематологическом отделении трансплантации костного мозга в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2018 по 2023 гг. Острая РТПХ развилась у 47 пациентов (40,9%). Все пациенты в первой линии терапии получили глюкокортикостероиды. Стероидрезистентная РТПХ была констатирована у 16 пациентов (34%).

Результаты. 9 (56,3%) пациентов имели изолированную кожную форму РТПХ, кишечная форма развилась у 2х пациентов (12,5%), печеночная форма у 1 пациента (6,3%). Поражение 2 и более систем зафиксировано у 4 пациентов (25,0%). У 6 пациентов (37,5%) констатирована РТПХ II ст., у 8 пациентов (50,0%) – III ст., и у 2 (12,5%) – IV ст. Все пациенты во второй линии терапии получили аллотМСК из жировой ткани от неродственного донора. Количество аллотМСК составило от 2 до 8 с периодично-

стью 1 в неделю. У 5х пациентов (31,3%) констатирована полная ремиссия заболевания. У 7 пациентов (43,8%) удалось достичь значимого регресса клинических проявлений РТПХ до понижения степени тяжести РТПХ (III в II и I, II в I). 2 пациента (12,5%) не ответили на терапию аллоТМСК, однако и не усугубили имеющиеся симптомы. Один пациент (6,25%) с IV ст. РТПХ скончался в рецидиве основного заболевания. В последующем 6 пациентов (37,5%) из данного исследования развили хроническую РТПХ.

Вывод. Исследования показало, что стероидрезистентная острая РТПХ остается значимой проблемой посттрансплантационного периода аллоТГСК. Добавление к основной иммуносупрессивной терапии аллоТМСК позволяет уменьшить проявления РТПХ (43,8%) до полного регресса симптомов у части пациентов (31,3%), ранее резистентных к терапии первой линии.

Павлова А.В., Федорова Д.В., Райкина Е.В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ СИНДРОМАМИ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», г. Москва

Введение. Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (ВСКМН) – это гетерогенная группа заболеваний, включающая в себя более 25 нозологических форм, для которых характерна редукция одной или нескольких гемопоэтических клеточных линий в костном мозге. Пациенты с ВСКМН находятся в группе высокого риска развития миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) вследствие первоначального наличия у них герминального дефекта, нарушающего гемопоэз. Единственной потенциально терапевтической опцией является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Приобретенные соматические варианты способствуют возникновению клонального гемопоэза за счет повышения жизнеспособности конкретного клона гемопоэтических стволовых клеток с помощью различных механизмов, таких как: реверсивная мутация, генная конверсия, потеря гетерозиготности, возникновение второго события в том же гене или в гене того же сигнального пути, появление хромосомных аномалий.

Цель. Описать спектр приобретённых соматических вариантов среди разных групп пациентов с ВСКМН и оценить вклад выявленных вариантов в течение заболевания.

Материалы и методы. В ходе работы было протестировано 56 образцов костного мозга и 4 образца периферической крови от 57 пациентов с ВСКМН в возрасте от 9 месяцев до 18 лет. Для оценки клонального гемопоэза у данной группы пациентов была разработана таргетная панель на основе секвенирования нового поколения, включающая в себя 98 генов, участвующих в регуляции гемопоэтической функции. Для обогащения образцов ДНК целевыми фрагментами и приготовления библиотеки использовалась панель праймеров Prep&Seq U-panel и система модулей Prep&Seq U-target (PaqSeq Lab, Россия). Секвенирование проводи-

лось на приборе MiSeq (Illumina, США).

Результаты. В группе пациентов с МДС у 3 из 7 были выявлены по одному соматическому варианту в генах TET2, BCOR, SAMD9L и у одного несколько замен с высокой прогностической и диагностической значимостью в генах ETV6, EZH1, RTPN11, SETBP1. Среди пациентов с конституциональной апластической анемией клональный гемопоэз был выявлен у 3 из 9 обследуемых. У пациентки с GATA2-дефицитом выявлен вариант в гене STAG2 с высокой прогностической и диагностической значимостью, для которого отмечалось увеличение аллельной нагрузки при мониторинге в костном мозге. Среди 23 пациентов с синдромом Швахмана-Даймонда характерными находками были варианты с неблагоприятным прогнозом в гене TP53, корректирующие герминальный дефект гемопоэтических клеток замены в гене EIF6, а также соматический вариант в гене SBDS в дис-положении с гипоморфным герминальным аллелем в сайте сплайсинга. В группе из 13 пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, а также у 4 больных с диагнозом врожденной тромбоцитопении не было выявлено каких-либо клинически значимых соматических замен.

Выводы. Феномен клонального гемопоэза достаточно хорошо охарактеризован и изучен для таких состояний, как приобретенная апластическая анемия и возраст-ассоциированный клональный гемопоэз, в то время как пациенты с ВСКМН с герминальной предрасположенностью к МДС/ОМЛ требуют более тщательного изучения данного явления. Тщательный анализ соматических вариантов и их вклад в потенциальную злокачественную трансформацию с учетом различных патогенетических механизмов первоначального герминального дефекта может помочь в понимании механизмов возникновения клонального гемопоэза и в выборе стратегии лечения для пациентов с ВСКМН.

Пастухов Н.К., Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Аюбова Б.И., Смыкова О.Г., Жоголев Д.К., Волков Н.П., Мусеев И.С., Кулагин А.Д.

ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ С НЕПОЛНЫМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ВЕНЕТОКЛАКСА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА. АНАЛИЗ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ ОТВЕТА И ЕГО ВЛИЯНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Применение венетоклакса (Вен) в сочетании с гипометилирующими препаратами или низкими дозами цитарабина (НДЦ) при впервые выявленном остром миелоидном

лейкозе (ОМЛ) позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов, которым не показана интенсивная химиотерапия. Эти комбинации характеризуются высоким риском

длительной цитопении, что приводит к более частому достижению полных ремиссий с неполным восстановлением (ПРн). Необходимо исследование факторов, связанных с достижением такого типа ответа, и оценка его влияния на выживаемость.

Цель. Оценка влияния отдельных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических факторов на вероятность достижения ПРн. Сравнение показателей выживаемости в группах пациентов, достигших полной ремиссии (ПР) и ПРн.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с впервые выявленным ОМЛ, наблюдавшихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой с 2020 по 2023 гг. Медиана возраста составила 57,0 (19,5-86,6) лет. Генетические аномалии, соответствующие промежуточной группе риска, имели 40 (57,1%) пациентов, неблагоприятной (НБГ-ELN) – 24 (34,3%), благоприятной – 6 (8,6%). Вторичный ОМЛ (вОМЛ) имели 29 (41,2%) пациентов. 55 пациентов (78,6%) получали терапию Вен с азациитидином, в том числе 4 в комбинации с мидостаурином (Мидо), 8 (11,4%) – Вен с НДЦ, из них 4 с Мидо, 7 (10%) – Вен с децитабином, среди них 2 с Мидо. В качестве возможных предикторов ПРн оценивались: возраст, уровень лейкоцитов и процент бластов в костном мозге на момент постановки диагноза, группа риска ELN, моноцитарный фенотип бластов (M4-M5 ФАБ), вОМЛ, наличие мутаций в генах FLT3 (FLT3+), NPM1, гиперэкспрессия генов BAALC и/или WT1 (WT1/BAALC). Связь факторов с вероятностью ПРн оценивалась с помощью логистической регрессии нелинейной модели. ОВ, БСВ были проанализированы с использованием метода Каплана-Мейера и лог-ранг теста.

Результаты. Медиана срока наблюдения за пациентами составила 9,5 (1,0 – 36,2) мес. ПР достигнута у 32 (45,7%) пациентов, ПРн у 28 (40,0%). Рефрактерное течение отмечалось у 9 (12,9%), ранняя летальность – у 1 (1,4%) пациента. В дальнейшем анализ включены 60 пациентов, достигших ответа. При проведении логистического регрессионного анализа в наибольшей степени ассоциативные связи с ПРн выявлены для показателей: НБГ-ELN (ОШ 3,8; 95%ДИ 1,2-12,7; p=0,03), WT1/BAALC (ОШ 2,7; 95%ДИ 0,9-6,8; p=0,09), возраст (ОШ 1,03; 95%ДИ 0,99-1,08; p=0,1). Напротив, шанс ПРн был ниже при FLT3+ (ОШ 0,23; 95%ДИ 0,03-1,03; p=0,08). По результатам многофакторного анализа связь с ПРн сохранялась для НБГ-ELN (ОШ 5,1; 95%ДИ 1,5-20,6; p=0,01), FLT3+ (ОШ 0,23; 95%ДИ 0,03-1,16; p=0,1), возраста (ОШ 1,04; 95%ДИ 1,0-1,09; p=0,1). Однолетняя общая выживаемость составила 83% (95%ДИ 61-93) в группе ПР и 77% (95%ДИ 50-91) в группе ПРн, p=0,7, выживаемость без рецидива составила 58% (95%ДИ 37-74) в группе ПР и 58% (95%ДИ 34-76) в группе ПРн, p=0,9.

Выводы. У пациентов с впервые выявленным ОМЛ, получавших комбинированную терапию с использованием Вен, выявлена связь между НБГ-ELN, а также старшим возрастом и достижением ПРн. Наличие мутации в гене FLT3 ассоциировалось с уменьшением вероятности ПРн. Необходимо отметить, что из 11 пациентов с мутацией в гене FLT3, 10 получали тройную терапию с включением Мидо, что могло дополнительно влиять на полученный результат. Тип ответа не оказывал влияния на показатели выживаемости.

Поспелова Т.И.¹, Воропаева Е.Н.^{1,2}, Чуркина М.И.¹, Максимов В.Н.^{1,2}

ЗНАЧЕНИЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ ОНКСУПРЕССОРНЫХ МИКРО-РНК И МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Введение. В настоящее время полностью не раскрыты механизмы нарушения функционирования при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) различных участков сигнальной цепи белка p53. Противоопухолевые эффекты p53 опосредуются за счет miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, уровень которых при лимфомах снижен. Нарушение экспрессии данных микроРНК может быть связано как с мутационным статусом TP53, так и другими механизмами, наименее изученными из которых является абберрантное метилирование.

Цель. Изучить частоту, сочетанность и клиническое значение метилирования генов микроРНК MIR-203, MIR-129-2, MIR-34A и MIR-34B/C и мутационного статуса гена TP53 в опухолевой ткани больных ДВККЛ.

Материалы и методы. Проанализировано 136 образцов ДНК из опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ и 11 – больных с реактивным лимфаденитом. Выявление мутаций в гене TP53 проводилось методом прямого секвенирования по Сенгеру. Определение статуса метилирования генов микроРНК осуществляли методами метил-специфичной ПЦР и метил-чувствительного анализа кривых плавления высокого разрешения.

Результаты. Частота метилирования MIR-129-2, MIR-203, MIR-34A и MIR-34B/C и мутаций TP53 в опухолевой ткани ДВККЛ составила 65%, 66%, 23%, 55% и 21%, соответственно. Метилирование генов микро-РНК носило опухоль-специфичный характер. Анализ метилирования всех 4-х генов позволял отличить опухолевые образцы лимфоузлов от реактивных со специфичностью 100% и чувствительностью 89% (p<0,001). В

подавляющем большинстве образцов лимфомы метилирование MIR-129-2, MIR-203, MIR-34A и MIR-34B/C было сочетанным: в 15/136 (11,1%) случаев имело место метилирование всех 4-х, а в 60/136 (44,1%) – 3-х и в 33/136 (24,3%) – 2-х из проанализированных генов. Тогда как метилирование анализируемых генов микро-РНК и мутации в гене TP53 в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ являлись независимыми событиями (p>0,05). Метилирование гена MIR-34A было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, согласно Международному прогностическому индексу (МПИ) (p=0,002), метилирование MIR-34B/C (p=0,026) и MIR-203 (p=0,011) – с высокой пролиферативной активностью опухоли (экспрессией маркера Ki-67). Была отмечена тенденция к снижению частоты достижения ремиссии (p=0,060) после первой линии терапии и показателей 5-летней общей выживаемости (p=0,162) в подгруппе больных с метилированием MIR-34A.

Выводы. Таким образом, абберрантное метилирование изучаемых генов микро-РНК при ДВККЛ может являться независимой от мутаций в гене TP53 причиной снижения экспрессии miR-34a, miR-34b, miR-34c, miR-129 и miR-203, служит маркером для дифференциальной диагностики с реактивными изменениями в лимфоузле, имеет потенциальное прогностическое значение и требует дальнейшего изучения в качестве мишени для таргетного лечения лимфомы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00222 и средств Государственного задания по бюджетной теме № FWNR-2024-0004.

Решетова А. И.^{1,3}, Грозов Р. В.¹, Трофимов П. Н.², Самцов А. В.², Хайрутдинов В. Р.²,
Хомченко А. В.^{1,3}, Головкин А. С.¹, Моторин Д. В.³

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) является одной из основных причин смерти пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК), несмотря на проводимую профилактическую иммуносупрессивную терапию. Кожа является наиболее часто поражаемым органом при оРТПХ (40-60% случаев). В настоящее время диагностика острой кожной РТПХ основана только на клинических признаках, подтвержденных в части случаев гистологическим исследованием. Поиск новых иммунологических маркеров оРТПХ кожи является ключевым условием оптимизации терапии оРТПХ и эффективности гапло-ТГСК. Одним из перспективных биомаркеров, связанных с диагностикой кожной оРТПХ, является элафин (Tgarrin-2, SKALP) – эпителиальный белок, секретируемый кератиноцитами при воспалении.

Цель. Оценить диагностический потенциал оценки уровня экспрессии эпидермального элафина как маркера острой кожной реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследовании было включено 15 пациентов с развившейся острой РТПХ кожи I-IV степени после аллогенной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК). Биопсия кожи выполнялась всем пациентам в день развития клинических проявлений оРТПХ с помощью одноразовых биопсийных игл («Dermo Punch», диаметр 5 мм). Материал использовали для обычного гистопатологического анализа со стандартным окрашиванием гематоксилином/эозином, а также для иммуногистохимического окрашивания на элафин. В качестве отрицательного контроля были проанализированы 3 образца здоровой кожи добровольцев. В качестве положительного контроля проанализирован 21 образец кожи от пациентов с псориазом. Клинический диагноз оРТПХ устанавливался в соответствии

с модифицированными критериями Глюкберга (Gluckberg 1974; Przepiorka et al., 1995), а гистопатологическая классификация оРТПХ основывалась на критериях Лернера (Lerner et al., 1974). Для оценки уровня экспрессии элафина в кератиноцитах кожи использовали ранее опубликованные критерии: сильноположительный – 90% позитивных клеток; положительный 50-89%; слабоположительный 20-49%; отрицательный <20%.

Результаты. Частота острой РТПХ 0-I степени составила 27% (n=4), II степени 33% (n=5) и III-IV – 40% (n=6). Медиана развития кожной оРТПХ после алло-ТГСК составила 21 день (11-26 дней). Гистологический диагноз оРТПХ был поставлен в 14 случаях (93%). У пациентов с легкой (n=9) и тяжелой степенью (n=6) оРТПХ были выявлены различные уровни экспрессии элафина. В образцах здоровой кожи была выявлена слабая экспрессия элафина (<10%), а в коже пациентов с псориазом экспрессия была высоко положительной (≥90%). У пациентов с оРТПХ кожи I и II степени экспрессия элафина незначительно превышала данный показатель здоровых доноров (<20%, p=0,02), в то время как при оРТПХ кожи III-IV степени она приближалась к таковой при псориазе (>80%, p=0,03). Дискератоз, вакуолизация и утолщение эпидермиса (среднее количество слоев) не ассоциировались с уровнями экспрессии элафина при различной тяжести поражения кожи в рамках оРТПХ.

Заключение. Уровень экспрессии элафина кератиноцитами достоверно выше у пациентов с оРТПХ III-IV степени, что позволяет рассматривать его как дополнительный диагностический биомаркер тяжелой оРТПХ. При этом, уровни экспрессии элафина в коже здоровых доноров и в коже пациентов с легкой оРТПХ имели минимальные отличия, что ставит под сомнение возможность использования данного метода для диагностики начальных проявлений оРТПХ кожи.

Романенко Н.А.

ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Центральная венозная катетер (ЦВК) позволяет обеспечить непрерывную терапию онкологическим, гематологическим, хирургическим пациентам, нуждающимся в гемоконцентрированной, инфузионной, антибактериальной, химиотерапии. Однако манипуляция и уход за ЦВК нередко ассоциирован с различными осложнениями.

Цель. Определить частоту различных осложнений, связанных с техникой постановки и особенностями ухода за ЦВК.

Материалы и методы. В исследование включен 3161 больной заболеваниями системы крови после катетеризации центральных вен. Осуществлено 2600 катетеризаций в v. subclavia

dextra, 552 – в v. subclavia sinistra, 9 – в v. jugularis interna dextra. После катетеризации всем пациентам проводили УЗИ или рентгенконтроль. Появление лихорадки – подозрение на инфекционное осложнение кровотока, поэтому исследовали прокальцитонинный тест, проводили бактериологический посев крови и сегмента катетера для идентификации возбудителя с последующим определением его чувствительности к антимикробным препаратам.

Результаты. В ходе исследования выявлены механические осложнения, ассоциированные с техникой катетеризации: 1) гематома констатирована в 3,9% случаев, 2) пункция артерии

– в 2,7%, 3) кровотечение – в 2,6%, 4) лимфорей – в 1,4%, 5) рентгенологически подтвержденный пневмоторакс – в 0,19%, 6) кровохарканье – в 0,06% (n=2), 7) боль, парестезии верхней конечности документированы в 1,6% случаях, 8) слабость, аллергический отек Квинке, коллапс, связанные с анестезией, – в 1,2%. Кроме того, установлены отсроченные (через 1-14 дней) осложнения в виде тромбоза, инфильтрата с тромбозом подключичной вены у 2,6% пациентов. При подозрении на инфекцию кровотока изучалась культура крови для верификации микробного агента. В целом по группе идентифицирована микробная контаминация у 2,4% (n=76) пациентов, при этом у части из них (n=13) выявлялись ≥ 2 микробных агентов, что составило 94 случая позитивных культур (приняты за 100%). Среди инфекций кровотока преобладали грамположительные возбудители – 61,8%: *S. epidermidis* – в 50,0% случаев, *S. aureus* – 8,5%, *Streptococcus viridans* – в 1,1%, *Enterococcus spp.*

– в 1,1%, *Micrococcus spp.* – в 1,1%. Грамотрицательные бактерии выявлены в 29,7% случаев: *Escherichia coli* – у 14,9% пациентов, *Enterobacter spp.* – у 9,5%, *Acinetobacter spp.* – у 1,1%, *Pseudomonas aeruginosa* – у 2,1%, *Neisseria spp.* – у 2,1%. Грибковые патогены выделены в 8,5% случаев: рода *Candida spp.* – в 6,4%, *Rhodotorula spp.* – в 1,1%, *Aspergillus spp.* – в 1,0%.

Выводы. Установлено, что осложнения, ассоциированные с постановкой ЦВК, чаще носили механический характер, обусловленный техникой катетеризации или анатомическими особенностями пациента, а кроме того, особенностями заболевания – коагулопатией, тромбоцитопенией. Наиболее частыми инфекциями кровотока, обусловленными глубокой нейтропенией и дефектами ухода за ЦВК, были грамположительные микробы – коагулазопозитивные стафилококки (*S. epidermidis*), реже – грамотрицательными (*E. coli*). Инфекции кровотока были выявлены у пациентов с тяжелой нейтропенией IV степени.

Романенко Н.А., Корсакова Н.Е., Павлова И.Е., Ласточкина Д.В., Шилова Е.Р., Глазанова Т.В.

ЧАСТОТА ПОСТТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗОМ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. У некоторой категории больных заболеваниями системы крови для коррекции анемии проводятся множественные трансфузии эритроцитов (ТЭ), что может приводить к перегрузке железом с развитием гемосидероза внутренних органов, их дисфункции и недостаточности, что может сокращать жизнь пациента.

Цель. Определить частоту перегрузки железом и ассоциированные с ней осложнения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с апластической анемией (АА) в возрасте (Me) 36 лет (n=117), миелодиспластическим синдромом (МДС), в возрасте 66 лет (n=239), первичным миелофиброзом (ПМФ), в возрасте 67 лет (n=35) и β -талассемией 28 лет (n=78), получивших множественные ТЭ (не менее 4 доз в сумме). Оценена связь количества ТЭ с уровнем сывороточного ферритина (СФ) и частотой осложнений.

Результаты. ТЭ больным АА проведены в количестве (суммарно доз) 5–134 единиц, ≥ 20 переливаний получили 70,9% пациентов. Перегрузка железом (СФ ≥ 1000 нг/мл) выявлена в 55,4% случаев. Уровень СФ был ниже у больных, получивших менее 20 доз эритроцитов – 319 ± 56 нг/мл против пациентов, получивших ≥ 20 доз – 2950 ± 208 нг/мл ($p < 0,001$). Больные МДС получили 4–164 ТЭ, более ≥ 20 перелито 59,4%. Перегрузка железом наблюдалась у 63,5% больных. Пациенты, получившие менее 20 доз, имели СФ 590 ± 67 нг/мл, а у получивших ≥ 20 ТЭ уровень ферритина составил 2920 ± 79 нг/мл ($p < 0,001$). Больным ПМФ проведено 5–181 ТЭ, более 20 доз перелито 62,9% больным. Перегрузка выявлена у 65,8%

больных. Пациенты, получившие менее 20 доз эритроцитов, имели СФ 612 ± 99 нг/мл, пациенты, получившие ≥ 20 доз – значительно выше: 2808 ± 287 нг/мл ($p < 0,001$). Больным β -талассемией проведено 4–764 переливаний эритроцитов: ≥ 20 ТЭ получили 57,7% пациентов. Перегрузка железом отмечалась у 57,6% больных. У пациентов, получивших < 20 доз, СФ составил 1978 ± 187 нг/мл, у получивших ≥ 20 доз – 3290 ± 44 нг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с АА существенно чаще наблюдались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (24,8%) и печени (22,2%) по сравнению с патологией иммунной (12,8%) и эндокринной систем (7,7%) ($p < 0,05$). У больных МДС нарушения иммунной (30,4%) и сердечно-сосудистой системы (20,1%) преобладали над патологией печени (14,0%) и эндокринной системы (5,8%) ($p < 0,05$); аналогично при ПМФ – чаще были нарушения со стороны сердечно-сосудистой (62,9%) и иммунной системы (40%) по сравнению с печеночной (22,9%) и эндокринной дисфункцией (20,0%) ($p < 0,05$). При β -талассемии чаще имела место печеночная дисфункция (54,7%) ($p < 0,05$) по сравнению с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой (35,9%), эндокринной (30,8%) и иммунной систем (19,2%).

Выводы. Перегрузка железом констатирована преимущественно у пациентов, получивших более 20 ТЭ. При АА количество больных с перегрузкой железом было меньше, хотя они получили более 20 доз, что обусловлено частыми проявлениями геморрагического синдрома. Чаще преобладали осложнения, ассоциированные с перегрузкой железом, в виде дисфункции сердечно-сосудистой, иммунной системы и печени, реже – эндокринной системы.

Рыднова Л.В.¹, Зенина М.Н.², Козлов А.В.¹, Слепешева В.В.¹, Бессмельцев С.С.²

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ МОЧИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение. Протеинурия – классический маркер заболеваний почек, и ее обнаружение несет диагностическое и прогностиче-

ское значение. Однако использование протеинурии в качестве надежного лабораторного показателя нередко затрудняется

недостаточной чувствительностью и специфичностью основных лабораторных методов определения концентрации белка в моче. В частности, это обусловлено присутствием в моче патологических белков, существенно отличающихся от присутствующих в моче здорового человека. Примером такого рода белков могут служить свободные легкие цепи иммуноглобулинов при множественной миеломе, присутствие которых в моче может меняться в ходе лечения пациентов.

Цель. Сравнить чувствительность различных методов при определении белкового состава мочи у пациентов с множественной миеломой на разных этапах лечения.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 61 пациент с парапротеинемическими вариантами множественной миеломы, разделенных на 2 группы. В первую группу вошли 26 пациентов среди которых выделены 2 подгруппы: 1) 17 больных ММ, достигших ремиссии после проведения индукционной терапии и планируемых на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК); 2) 9 пациентов в фазе полной ремиссии после выполнения АутоТГСК. Во вторую группу были включены 35 пациентов с рецидивом ММ, также разделенных на 2 подгруппы: 1) 9 пациентов перед началом противорецидивной терапии и 2) 26 пациентов в фазе полной ремиссии после завершения противорецидивной терапии и выполнения АутоТГСК.

Концентрацию белка в моче определяли тремя стандартными методами, основанными на различных химических реакциях: связывания красителя (пирогаллоловый красный, ПГК), биуретовой реакции (БИУ), белковой ошибки индикатора (бромфенолового синего, БФС). Статистическую обработку проводили в программе STATISTICA 10.0. Числовые значения представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Ме (25-75%)).

Результаты. У 17 больных ММ 1 подгруппы, достигших ре-

миссии после проведения индукционной терапии (1 группа), концентрация белка в первой утренней порции мочи, измеренная тремя методами составила: БИУ (0,49 (0,01;0,51)), ПГК (0,41 (0,01;0,26)) и БФС (0,24 (0,07;0,39)), достоверно не различалась ($p>0,05$).

У 9 пациентов 2 подгруппы в фазе полной ремиссии после выполнения АутоТГСК (1 группа) концентрация белка в первой утренней порции мочи составила: БИУ (0,19 (0,13;0,71)), ПГК (0,16 (0,18;0,77)) и БФС (0,19 (0,11;0,41)), также достоверно не различалась, однако была гораздо ниже соответствующих значений у пациентов 1 подгруппы (перед выполнением АутоТГСК), что указывает на достижение более качественного ответа.

Во 2-й группе пациентов (9 пациентов с рецидивом ММ) концентрация белка в моче была следующей: БИУ (0,12 (0,05;0,96)), ПГК (0,15 (0,13;0,32)) и БФС (0,05 (0,04;0,27)). То есть, результаты биуретового метода были достоверно выше по сравнению с результатами методов ПГК и БФС.

У 26 пациентов в фазе полной ремиссии после завершения противорецидивной терапии и АутоТГСК (2-я подгрупп) концентрация белка в моче, измеренная тремя методами, была следующей: БИУ (0,23 (0,15;0,47)), ПГК (0,19 (0,14;0,42)) и БФС (0,12 (0,04;0,24)). Результаты биуретового и пирогаллолового метода не различались, в то время как показатели метода с БФС были достоверно ниже результатов метода БИУ и ПГК.

Выводы. Выявление белка в моче больных ММ свидетельствует о глубине противоопухолевого ответа. Полученные данные о чувствительности трех методов определения концентрации белка в моче у пациентов с ММ указывают на то, что наиболее чувствительными являются биуретовый и пирогаллоловый методы. Именно эти методы целесообразнее использовать для подтверждения и уточнения качества достигнутого ответа у больных ММ.

Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Ванеева Е.В., Росин В.А., Соколова А.Н., Самарина С.В., Карпачева О.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕЛЕЦИИ CDKN2A (9P21) И ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНОВ P16INK4A, P14ARF, P53 ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – наиболее распространенная и агрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома. Гены-супрессоры опухолевого роста CDKN2A и TP53 часто подвергаются аберрациям, их белковые продукты (p14ARF, p16INK4a, p53) являются значимыми компонентами путей апоптоза и клеточного цикла. Мутации TP53 определены независимыми предикторами низкой выживаемости больных ДВКЛ. Вопрос о прогностической роли иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии протеина p53 продолжает обсуждаться. Сведения об ассоциации делеции гена CDKN2A, локализованного в регионе 9p21, с прогнозом заболевания противоречивы, данные о значении экспрессии его белковых продуктов p16INK4a и p14ARF в опухолевых клетках немногочисленны. Актуальность исследования значимости генетических нарушений в локусе 9p21, а также маркеров биологических путей апоптоза и клеточного цикла не вызывает сомнений.

Цель. Определить прогностическое значение делеции CDKN2A (9p21) и экспрессии протеинов p16INK4a, p14ARF, p53 при ДВКЛ.

Материалы и методы. Для анализа использован биоматериал (парафиновые блоки) 103 пациентов с впервые установленной ДВКЛ. Все больные получали первую линию терапии по схеме R-CHOP. Делецию хромосомного региона 9p21 определяли

с помощью флуоресцентной in situ гибридизации (FISH). Экспрессию p16INK4a, p14ARF, p53 изучали ИГХ и морфометрическими методами. Статистическую обработку данных выполняли, используя программное обеспечение SPSS Statistic 26. Риск наступления события вычисляли регрессионным анализом Кокса, отбор переменных осуществляли методом обратного исключения (Вальд). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Делеция локуса 9p21 обнаружена у 16,5% больных. Относительное количество опухолевых клеток, позитивных в реакциях с антителами к p16INK4a, p14ARF, p53, варьировало в диапазонах от 0 до 89% (Ме – 2%; Q1-Q3:0-6), от 0 до 96% (Ме – 76%; Q1-Q3:26-84), от 0 до 91% (Ме – 35%; Q1-Q3:13-59) соответственно. Согласно однофакторному анализу Кокса, при увеличении количества p14ARF-положительных опухолевых клеток на каждые 10% в биопсийных образцах пациентов с ДВКЛ риск летального исхода возрастал на 19% ($p=0,003$; OR=1,019; 95% ДИ=1,006-1,033), риск прогрессии заболевания – на 14% ($p=0,009$; OR=1,014, 95% ДИ=1,003-1,025). Другими факторами прогноза в отношении прогрессии неоплазии определены делеция 9p21 ($p=0,043$; OR=2,02, 95% ДИ=1,02-4,00) и повышение уровня p53-экспрессирующих опухолевых клеток ($p=0,055$; OR=1,011, 95% ДИ=1,001-1,023). В многофакторном

анализе установлено, что число p14ARF-положительных клеток является независимым предиктором, ассоциированным с повышением риска летального исхода ($p=0,030$; OR=1,019; 95% ДИ=1,002-1,036). Независимое прогностическое значение в отношении риска прогрессии ДВКЛ обнаружено для количества p53-экспрессирующих опухолевых клеток ($p=0,007$; OR=1,016;

95% ДИ=1,004-1,028). Ассоциации ИГХ экспрессии p16INK4a с течением заболевания не выявлено.

Выводы. Содержание p53- и p14ARF-экспрессирующих клеток в биопсийном материале является независимым прогностическим фактором, ассоциированным с риском прогрессии заболевания и летального исхода соответственно.

Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Обухова Т.Н., Чабаева Ю. А., Судариков А. Б.

АНАЛИЗ СПЕКТА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ RUNX1 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В соответствии с классификацией ELN 2022 года мутации в гене RUNX1 (RUNX1m) относят к группе негативных прогностических факторов при первичном остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Этот вывод подкреплён данными крупных когортных исследований, в которых возраст участников варьировался от 18 до 85 лет, при медиане возраста свыше 60 лет. Во многих работах не проводился анализ патогенности мутаций. Данные последних исследований (Quesada AE, 2022; Rungjirajittanon T. 2022) свидетельствуют об отсутствии значимых различий в показателях безрецидивной (PFS) и/или общей выживаемости (OS) у первичных больных ОМЛ, имеющих мутацию в RUNX1, и без нее.

Цель. Проанализировать спектр и оценить патогенность выявленных соматических мутаций в гене RUNX1 у взрослых больных острым миелоидным лейкозом.

Материалы и методы. Исследование включало 137 больных с впервые выявленным ОМЛ, с медианным возрастом 45 лет (диапазон от 18 до 59 лет), которым проводилась диагностика и/или лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2021 по 2024 годы, за исключением больных острым промиелоцитарным лейкозом. Диагностика включала клиническое обследование образцов костного мозга, стандартное цитогенетическое и FISH-исследования, иммунофенотипирование с использованием многопараметрической проточной цитометрии, молекулярное тестирование на наличие мутаций в генах FLT3-ITD, NPM1, SEBPA методом фрагментного анализа, FLT3-TKD (p.D835Y/H) методом ПЦР в реальном времени и исследование методом секвенирования нового поколения гена RUNX1 (экзоны 2-9, NM_001754). Пациенты получали различные схемы химиотерапии в соответствии показаниями и группой риска по ELN2016.

Результаты. Изменение последовательности гена RUNX1 относительно референсной обнаружено у 20% (28/137) пациентов, только 18 из 28 (64%) классифицированы как неблагоприятные (патогенные/вероятно патогенные или онкогенные/вероятно онкогенные) согласно критериям ClinGen-CGC-VICC с помощью он-лайн сервиса <https://franklin.genoox.com>. Остальные варианты – 9/28 (32%) были определены как VUS (7%) или полимор-

физмы (29%). Медианная частота вариантного аллеля (VAF) для RUNX1m в крови и костном мозге составила 45% (диапазон 22-78%). У 7/28 (25%) исключен герминальный характер мутации при исследовании буккального эпителия. Экзонные мутации были расположены в доменах RHD (77-204 аминокислота; 9/18 (50%) и TAD (269-438 аминокислота; 6/18 (33%)), вне структурно важных доменов 2/18 (10%), 1/18 (11%) мутация была в области канонического сайта сплайсинга. 39% мутаций являлись однонуклеотидными заменами (6 миссенс-замен и 1 нонсенс), 11% дубликаций, 11% делеций и 39% вставок. В домене RHD 70% составили точечные мутации (60% миссенс и 10% нонсенс), в то время как в TAD все 8 мутаций были вставками со сдвигом рамки считывания, в отличие от таковых 20% в RHD ($p < 0,05$). Обнаружена обратная корреляция мутаций в гене RUNX1 с мутациями в гене NPM1 ($p < 0,01$), прямая ассоциация с возрастом (медианный возраст 50 лет против 42 у больных с диким типом RUNX1 (RUNX1wt), $p=0,07$). Не найдено ассоциации RUNX1m с полом и мутациями в генах FLT3 и SEBPA. Пациенты с нормальным кариотипом (НК) и RUNX1m 4/6 (67%) показали тенденцию к снижению безрецидивной выживаемости (14,9 месяцев против недостижимой медианы у 17/86 (20%) пациентов с RUNX1wt) при $p=0,11$. Различия в общей выживаемости не выявлены.

Заключение. Изменения последовательности RUNX1 в 64% (18/28) случаев классифицированы как патогенные, однако оценка затруднена в виду отсутствия четких рекомендаций по интерпретации вариантов при ОМЛ. Небольшое число пациентов с RUNX1m, а также короткий период наблюдения ограничивают возможности для анализа ассоциаций с клиническими параметрами заболевания на данный момент. Однако формальные оценки показали тенденцию к снижению беспрогрессивной выживаемости у больных с нормальным кариотипом и патогенными вариантами RUNX1m при ОМЛ ($p=0,11$). Требуется исследование более крупных выборок для уточнения ассоциации различных типов мутаций (сдвиг рамки считывания, миссенс-вариант, преждевременный стоп кодон) и их локализации с прогнозом и клиническим течением заболевания.

Сергеев И.И.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ЭРИТРОЦИТОЗОМ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Введение. Семейный наследственный эритроцитоз представляет собой редкое генетическое заболевание аутосомно-рецессив-

ного типа наследования, развивающееся вследствие мутации в экзоне 3 гена VHL, известной как мутация VHLR200W или Arg200Trp.

Данная мутация нарушает функцию белка VHL (pVHL), который играет важную роль в регуляции уровня эритропоэтина. В результате нарушения функции этого белка у пациентов наблюдается повышенная продукция эритропоэтина, что приводит к высокому уровню эритроцитов при нормальном количестве лейкоцитов и тромбоцитов. Типичные симптомы представлены головной болью, головокружением, утомляемостью и другими симптомами, связанными с нарушением микроциркуляции из-за повышенной вязкости крови. У пациентов отмечается багово-цианотичное окрашивание кожи, наиболее выраженное на лице, ладонях и стопах. Верификация генетических факторов тромбогенного риска – это процесс идентификации мутаций в генах, которые могут приводить к повышенному риску тромбообразования (как например, F5, F2, и MTHFR). Это имеет значение для идентификации пациентов с семейным наследственным эритроцитозом, которые могут получить профилактическое лечение или специальный мониторинг, с целью снижения риска тромботических событий.

Цель. Анализ генетических факторов риска развития тромбозов у детей с СНЭ в Чувашской Республике.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 188 пациентов с мутацией с.598 С>Т в гене VHL, с проведенными генетическими и гематологическими анализами.

Результаты. Выявлены конкретные протромботические ге-

нотипы у детей с мутацией в гене VHL R200W. Достоверно установлено, что мутация в гене PAI-1 связана с повышенным риском тромбоза (P=0,002). Обнаружено, что более высокий уровень гематокрита не является независимым предиктором тромботического риска у детей и взрослых с семейным наследственным эритроцитозом.

Выводы. Определение генетических факторов риска тромбозов у детей с СНЭ позволяет персонализировать подходы к профилактике и лечению, что улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

В результате проведенного обследования детей и подростков с семейным наследственным эритроцитозом: 1. Впервые определена частота генотипов генов факторов свертывания крови. 2. При анализе коагулограмм выявлена тенденция к гипокоагуляции (повышение АЧТВ у 54%, повышение ПВ у 62%, повышение ТВ у 30% пациентов). 3. У 23% пациентов отмечено снижение свободного протеина S, как предиктора развития тромбоза. 4. У 54% пациентов установлена гипагрегация тромбоцитов с коллагеном, у 31% – с адреналином. 5. У 92% пациентов отмечается повышение уровня гомоцистеина. 6. У всех пациентов с СНЭ повышен уровень гомоцистеина. На фоне саплементирующей терапии фолатами уровень гомоцистеина снизился до границ нормы в течение 3-х месяцев от момента начала лечения.

Соболева Е.В., Попонина Е.А., Попова С.В., Пестрикова А.О., Кудрявцева Т.Л., Караваева А.В., Рыболовлева Т.Н., Воробьев К.А.

КОРРЕЛЯЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КАПСИДНОГО БЕЛКА P24 МЕТОДОМ ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ПСЕВДОЛЕНТИВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Адоптивная клеточная иммунотерапия основана на введении в организм пациента аутологичных или аллогенных Т-лимфоцитов, генетически модифицированных ex vivo и экспрессирующих на своей поверхности химерные антигенные рецепторы (Chimeric Antigen Receptor, CAR) к опухоль-ассоциированным антигенам. Для доставки генетического материала в Т-лимфоциты используются различные векторные системы, в том числе вирусные векторы на основе лентивирусов. Поверхностный антиген p24 (белок вирусного капсида внешней оболочки вируса) применяется для оценки количества лентивирусных частиц с CAR, используемых для дальнейшей трансдукции Т-лимфоцитов. Для определения концентрации лентивирусов существуют наборы для иммуноферментного анализа (ИФА), но они зачастую неудобны, т.к. требуют для одновременной постановки большого количества опытных образцов, в настоящее время имеют высокую стоимость и ограниченную доступность на территории РФ. Возможным методом определения p24 является иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА), позволяющий исследовать единичные образцы, не требующий использования технически сложных методик и обеспечивающий быстрое и воспроизводимое получение результата физического титра лентивируса (общая продолжительность анализа не более 30 мин).

Цель. Оценить взаимосвязь результатов исследования капсидного белка p24, определенного методом ИХЛА, и концентрации псевдолентивирусных частиц, получаемых при трансфекции.

Материалы и методы. Псевдолентивирусные частицы получали путем трансфекции клеток НЕК 293Т смесью плазмид для сборки лентивируса третьего поколения, включая плазмиду с CAR. Клетки культивировали в среде ДМЕМ (Dulbecco's

Modified Eagle Medium) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки при 37 оС и 5% CO₂ до конфлюэнтности 70-80%. В исследование включено 55 экспериментальных образцов псевдолентивирусных частиц. Наличие капсидного белка p24 оценивали методом ИХЛА с применением комплекта реагентов «HIV combi PT ELECSYS» («Roche», Германия), используя прибор «COBAS e 411» («Roche», Германия), предназначенных для качественного определения антигена ВИЧ-1 p24 и антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в сыворотке и плазме крови человека. Определение концентрации псевдолентивирусных частиц осуществляли методом ELISA (ИФА) с использованием набора «Lenti-X p24 Rapid Titer Kit» («Takara Bio Inc.», Япония) с применением прибора «Infinite F50» («Tecan», Австрия). Результаты представлены в виде диапазона индексов COI для ИХЛА и концентраций в пг/мл для ИФА. Для определения корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена. Зависимость признаков считалась статистически значимой при p < 0,05.

Результаты. Результаты, полученные ИХЛА, находились в диапазоне от 0,491 до 9682 COI. Концентрация лентивируса в образцах, исследованных методом ИФА, варьировала от 3,2 пг/мл до 107218,5 пг/мл. При первой замене культуральной среды через 24 часа показатели ИХЛА составили от 0,491 до 889,9 COI, концентрация лентивирусных частиц, определенная с помощью ИФА – от 3,2 до 1704,5 пг/мл (коэффициент Спирмена, r=0,95, p<0,001). При последующих сборах через 72-144 часа концентрация белка p24, оцененная методом ИХЛА, увеличивалась до значений от 0,513 до 9682 COI, содержание псевдолентивирусных частиц, определенное ИФА, от 3,48 до 107218,46 пг/мл соответственно (r=0,99, p<0,001). Таким образом, была установлена статисти-

чески значимая прямая корреляционная связь сигнала ИХЛА с результатом ИФА-определения концентрации лентивирусных частиц.

Выводы. Сигнал COI, полученный методом ИХЛА, отражаю-

щий количество капсидного белка p24, напрямую коррелирует с концентрацией псевдолентивирусных частиц, определенной ИФА, что может быть использовано в дальнейшем для быстрого мониторинга результатов трансфекции.

Соколова Н.Е., Вайнюнская Н.И., Маларева Е.В.

СПЕКТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

СПБ ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», г. Санкт-Петербург

Введение. Наследственные гемолитические анемии (НаслГА) – группа заболеваний эритрона, вызванных генетическими дефектами и приводящих к ускоренной деструкции эритроцита. НаслГА относятся к группе редких болезней, распространенность которых менее 5 случаев на 10 000 человек. В связи с разнообразием клинических проявлений, малодоступностью специфических методов обследования, регулярными заместительными трансфузиями донорских эритроцитов, большинство пациентов сталкивается с длительным процессом постановки диагноза. В настоящее время в СЗФО, на территории которого проживает около 10% населения РФ, как и в России в целом, отсутствуют данные по заболеваемости, распространенности и нозологическом спектре НаслГА.

Цель. Оценить структуру и распространенность НаслГА в СЗФО, оптимизировать алгоритм диагностики и выбора тактики ведения больных с учетом эпидемиологических данных.

Материалы и методы. В регистр наследственных гемолитических анемий региона были включены пациенты, которые постоянно проживают на территории СЗФО и наблюдаются в гематологическом центре при ДГМ КСЦ ВМТ г. Санкт-Петербурга или НМИЦ им. Д. Рогачева г. Москва. Всем детям проводилось лабораторное обследование для верификации диагноза. Основные методы обследования: исследование гемограммы с обязательным определением числа ретикулоцитов на автоматических гематологических анализаторах экспертного класса (SYSMEXXS 1000 или SYSMEXXN 1000), биохимическое исследование крови, а также необходимые дополнительные исследования для диагностики формы наследственных гемолитических анемий (осмотическая резистентность эритроцитов, морфометрия эритроцитов, ЭМА-тест, электрофорез фракций гемоглобина, проба на нестабильность гемоглобина, исследование активности ферментов эритроцитов (Г-6-ФД, пируваткиназы). В случаях невозможности окончательной верификации диагноза на основании проведенного обследования, проводилось молекулярно-генетическое исследование. Генетическая верификация заболевания проводилась двумя методами – высоко-

производительное секвенирование ДНК (NGS) и прямое секвенирование по Сэнгеру.

Результаты. В настоящее время в исследование включено 350 пациентов. Возраст детей на момент старта заболевания варьировал от рождения до 18 лет. Чаще всего диагноз был верифицирован в течение первых трех лет жизни – у 83,1% детей. 6% всех пациентов составляют дети дошкольного возраста (3-6 лет). 4,2% – младшие школьники (6-9 лет). Небольшую долю первичной диагностики составляют дети от 9 до 12 лет – 3,7% и подростки (12-18 лет) – 2,8% соответственно. В данной группе пациентов незначительно преобладали девочки (179 человек) над мальчиками (171 человек), что соответственно составляет 1,04:1,0. Дети, страдающие НаслГА, проживают на всей территории округа, в то же время прослеживается смещение территориальной приверженности в сторону урбанистически развитых субъектов. Наибольшее количество пациентов зарегистрировано и проживает в городе федерального значения Санкт-Петербурге (219 человек), что может быть обусловлено не только доступностью специализированного обследования и численностью населения в федеральном центре, но и низкой приверженностью пациентов и медиков первичного звена на местах к проведению объемного и затратного обследования, особенно у трансфузионно-независимых больных. На момент формирования, в регистр включен 131 ребенок, проживающий вне федерального административного центра СЗФО. На территории округа выявлены больные всех групп НаслГА, кроме серповидно-клеточных нарушений. Больше всего верифицировано больных с талассемиями – 162 ребенка и наследственным сфероцитозом – 150 человек. Пациенты с ферментопатиями и аномальными гемоглобинами по выявляемости находятся на третьем (26 детей) и четвертом месте (12 пациентов).

Выводы. Регистр НаслГА позволяет провести анализ спектра этих заболеваний у детей и подростков, проживающих в СЗФО. На территории округа преобладают пациенты с количественными гемоглобинопатиями и наследственным сфероцитозом. В городе федерального значения отмечена наибольшая выявляемость больных с НаслГА.

Солдатенкова О.В., Комиссаров К.А., Бураков В.В., Силина Н.Н., Солдатенков В.Е., Герт Т.Н.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МАРКЕРОВ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Развитие современной терапии гемофилии позволило не только увеличить среднюю продолжительность жизни пациентов, но и проводить обширные оперативные вмешательства с сопутствующей массивной гемостатической терапией. Все более важная роль в индивидуализации гемостатиче-

ской терапии отводится маркерам гиперкоагуляции. В мировой литературе существуют противоречивые сведения о влиянии подобных маркеров при гемофилии. Некоторые работы свидетельствуют об их вкладе в развитие тяжелых тромботических осложнений при проведении массивной гемостатической тера-

пии. Другие работы описывают протективный эффект маркеров гиперкоагуляции на клиническое течение гемофилии.

Цель. Оценить взаимосвязь основных групп маркеров гиперкоагуляции и клинического течения заболевания у пациентов с гемофилией А и В.

Материалы и методы. Изучены истории болезни пациентов с диагнозом гемофилия А или В (n=73), находившихся на обследовании и лечении в клиническом отделении хирургической гематологии в 2022 – 2023 гг. Из них 62 пациента (84,93%) с гемофилией А, 11 (15,07%) – с гемофилией В. Методы исследования включали: клинические, коагулологические, молекулярно-генетическое типирование факторов системы гемостаза, а также инструментальные методы диагностики состояния суставов.

Результаты. Выявлено 38 маркеров тромбофилии у 28 пациентов. Мутация FV Leiden была выявлена у 7 пациентов (18,42%). Гипергомоцистеинемия была выявлена у 15 пациентов (39,47%). Дефицит протеина С обнаружен у 4 пациентов (10,53%), дефицит антитромбина у 8 пациентов (21,05%), дефицит протеина S у 1 пациента (2,63%). Антифосфолипидные антитела были выявлены у 3 пациентов, что составило 7,89%. Мутации в гене протромбина (FII) G20210A выявлено не было. Частота встречаемости гетерозиготной мутации FV Leiden составила 9,59%. Это значительно превысило аналогичный показатель в средней популяции Северо-Западного региона России, составивший 4,4%. Всего у пациентов с мутацией FV Leiden было выявлено 46 поражённых суставов. Среднее число поражённых суставов составило 6,57. Большую часть поражённых суставов (47,83%) у пациентов данной группы составили остеоартрозы

1 стадии. Тромботических событий в данной группе выявлено не было. Наиболее часто встречающимся фенотипическим маркером тромбофилии была гипергомоцистеинемия. Частота ее встречаемости составила 20,55% (n=15). Всего в группе пациентов с гипергомоцистеинемией выявлено 102 поражённых сустава. Среднее число поражённых суставов составило 6,8. Частота встречаемости антифосфолипидных антител составила 4,11% (n=3). Всего в группе пациентов с антифосфолипидными антителами выявлен 21 поражённый сустав. Среднее число поражённых суставов – 7. Частота встречаемости дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С, протеина S) составила 15,07% (n=11). Дефицит протеина С обнаружен у 4 пациентов (10,53%), дефицит антитромбина у 8 (21,05%), дефицит протеина S у 1 пациента (2,63%). Всего в группе с дефицитом естественных антикоагулянтов выявлено 76 поражённых суставов. Среднее число поражённых суставов – 7. В группах с выявленными фенотипическими маркерами тромбофилии тяжёлые стадии поражения суставов (остеоартрозы III и IV стадии, состояния после ТЭП) преобладали над лёгкими.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод о протективном эффекте генетических маркеров гиперкоагуляции при гемофилии, что может быть связано с умеренной компенсацией гипокоагуляционного дефекта с детства. Данных за протективный или же протромботический эффект фенотипических маркеров гиперкоагуляции получено не было. Требуется продолжение исследования для оценки влияния маркеров гиперкоагуляции при применении различных препаратов заместительной и нефакторной терапии гемофилии.

Солдаткина О.И., Итов А.Б., Казакова А.Н., Гегелия Н.В., Козеев В.А., Зеркаленкова Е.А., Ольшанская Ю.В.

МЕТОД MLPA ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМПЛИФИКАЦИИ ГЕНА RUNX1 ПРИ В-ОЛЛ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», г. Москва

Введение. Амплификация гена RUNX1 (iAMP) встречается в 2% случаев детских В-ОЛЛ, выделяется в подгруппу с неблагоприятным прогнозом, характеризующуюся высоким риском рецидивов и снижением общей выживаемости, в том числе по собственным данным НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. В новой стратификации ОЛЛ-МБ-2024 пациентов с iAMP относят к терапевтической группе высокого риска. Основным методом детекции iAMP является FISH (флуоресцентная in situ гибридизация). В настоящее время принято следующее определение iAMP – 3 и более дополнительных копии гена RUNX1 на одной aberrантной хромосоме (5 и более сигналов на клетку) в митозе и/или кластеризация сигналов в интерфазном ядре. Таким образом, на четкие критерии для определения iAMP можно опираться только в случае наличия метафазных хромосом. Интерпретация результатов FISH в отсутствие кариотипа может быть затруднена, поскольку в интерфазных ядрах зачастую сложно отличить увеличение копийности RUNX1 на одной aberrантной хромосоме от полисомии 21. В ряде случаев требуется проведение дополнительных FISH-исследований с пробамми к локусам 21q22 и 21qter, либо с зондами для определения полисомии по другим хромосомам при гипердиплоидном клоне. Несколькими группами авторов поднимается вопрос об обязательности увеличения копийности гена внутри одной aberrантной хромосомы, а также вводится термин «необычная амплификация» (unusual amplification) для тех случаев, когда по результатам хромосомного микроматричного анализа выявляется iAMP при несоот-

ветствии цитогенетическим находкам. В связи с высокой клинической значимостью при неоднозначных диагностических критериях, важной задачей становится надежное выявление iAMP на этапе первичной диагностики В-ОЛЛ.

Цель. Определить возможности метода MLPA (мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) в качестве контрольного метода для оценки iAMP.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 4 парных образца костного мозга (в дебюте и в рецидиве В-ОЛЛ) с увеличением копийности RUNX1 и неявной кластеризацией сигналов по результатам FISH. Кариотипирование и FISH проводилось по общепринятым методикам, результаты описывали в соответствии с номенклатурой ISCN 2020. В качестве контролей были взяты пациенты с три- и тетрасомией 21 (n=3) и с классической iAMP (n=10). Исследование методом MPLA выполняли с набором SALSA MLPA P327 iAMP21-ERG (MRC Holland, Нидерланды).

Результаты. При стандартном кариотипировании из 4-х пациентов у двух были обнаружены дериваты хромосомы 21, у двух – по два изодеривата 21 (i(21q)). При FISH-исследовании сигналы от локуса RUNX1 выявлялись в количестве от 3 до 6 в интерфазных ядрах и надежно кластеризовались только в метафазах. По результатам MLPA для всех анализируемых образцов среднее значение коэффициента дозы исследуемого локуса составило 2,44 (2,125-2,76), что соответствовало среднему значению при классической iAMP: 2,251 (1,96-2,76) и превышало

среднее значение в образцах с три- и тетраасомиями 21: 1,58 (1,39-1,92). При удвоенных $i(21q)$ увеличивалась копийность всего анализируемого участка, в случаях с дериватами 21 копийность проксимального и терминального участков не увели-

чивалась.

Выводы. Таким образом, метод MLPA является информативным в сочетании с цитогенетическими методами для надежного выявления амплификация гена RUNX1.

Сухарева А.С., Бабич Е.Н., Каракальчева С.С., Гагарин А.В., Власова Е.В., Разумов А.С., Зиновьева А.В.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В ХМАО-ЮГРЕ

Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

Введение. Внедрение в клиническую практику высокодозных режимов с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет достигнуть полного противоопухолевого ответа и улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с гемобластомами. Проведение ауто-ТГСК невозможно без организации сбора аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК), транспортировки до Криобанка, криоконсервации, сохранения жизнеспособности во время хранения, и эффективной подготовки для трансплантации. В ХМАО-Югре ауто-ТГСК проводится в двух территориально удаленных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) – БУ «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск (ОКБ) и БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут (СОКБ), а хранение ауто-ГСК только в одном Криобанке. В связи с этим является актуальным организация логистики ауто-ГСК между ЛПУ ХМАО-Югры.

Цель. Представить собственный опыт организации оказания ауто-ТГСК на территории ХМАО-Югры и оценить влияние территориальной удаленности ЛПУ на результат ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Врачи-гематологи использовали режим химиомобилизации (циклофосфамид, цитарабин), после высокодозной химиотерапии с последующим введением Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг в течение 4 суток. Плериксафор применялся в 14% случаев в ОКБ и 31% случаев в СОКБ. Врачи-трансфузиологи получали ауто-ГСК у гематологических больных методом афереза на Spectra Optia, транспортировали, криоконсервировали и хранили ауто-ГСК в Криобанке. Замораживали ауто-ГСК с использованием криопротектора на основе диметилсульфоксида в конечной концентрации 7-10%. После программного замораживания хранили в жидком азоте. Размораживали ауто-ГСК

перед трансплантацией при температуре +370С. В лаборатории клинической биохимии и иммунологии (КЛД) определяли количество CD34+ методом проточной цитометрии до и после криоконсервации ауто-ГСК.

Результаты. В период с 2011 по 2023 гг. в ЛПУ ХМАО-Югры выполнено 229 ауто-ТГСК: 182 ауто-ТГСК в СОКБ и 47 ауто-ТГСК в ОКБ. Характеристика пациентов была сопоставима в обоих ЛПУ: медиана возраста пациентов ОКБ и СОКБ составила 51 год и 50 лет соответственно, ауто-ТГСК проводилась преимущественно пациентам с диагнозом множественная миелома в 68% случаях в ОКБ и в 72% случаях в СОКБ, достаточный объем ауто-ГСК был получен за 1,7 аферезов. Время транспортировки ауто-ГСК из ОКБ и СОКБ до Криобанка наземным транспортом не превышало 24 часов. Сохранность ауто-ГСК после криохранения, заготовленных в ОКБ – 84%, в СОКБ – 77,6%. Доза CD34+ в ауто-ГСК для трансплантации пациентам в ОКБ – 10,5x10⁶/кг, в СОКБ – 8,6x10⁶/кг.

Выводы. Территориальная удаленность ЛПУ ХМАО-Югры значимо не усложняет проведение ауто-ТГСК гематологическим больным. Обеспечение достаточной сохранности клеточного материала после размораживания, позволяет выполнить все этапы лечения, включая индукционный, с последующим проведением эффективных ауто-ТГСК пациентам ХМАО-Югры. Совместная согласованная работа врачей гематологов и трансфузиологов ЛПУ, Криобанка и КЛД является залогом успеха заготовки, длительного хранения ауто-ГСК и трансплантации. Таким образом, метод MLPA является информативным в сочетании с цитогенетическими методами для надежного выявления амплификация гена RUNX1.

Талако Т.М., Стронгин Ю.С., Дзюба Е.В., Морозова О.М., Нечай О.В., Кахнович Н.Н., Смольникова В.В., Миланович Н.Ф., Усс А.Л.

НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск

Введение. В Республике Беларусь ежегодно в среднем регистрируется 126 новых случаев острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) среди пациентов старше 18 лет. Согласно действующему в стране клиническому протоколу, профилактика нейролейкемии проводится по показаниям: при М4 и М5 вариантах ОМЛ (по FAB классификации), а также при всех формах ОМЛ с лейкоцитозом более 30x10⁹/л на момент постановки диагноза, поэтому многие бессимптомные случаи поражения центральной нервной системы (ЦНС) могут остаться не диагностированными.

Цель. Оценить частоту выявления нейролейкемии у взрослых пациентов с ОМЛ в реальной клинической практике.

Материал и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало анализ данных 276 пациентов с ОМЛ, госпитализированных в гематологические отделения ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2018 по 2023 гг. Всем пациентам с М4 и М5 вариантами ОМЛ, с лейкоцитозом более 30x10⁹/л в дебюте, с клиническими проявлениями поражения ЦНС при любых вариантах ОМЛ выполнена люмбальная пункция (ЛП). Диагностическая ЛП также проведена всем пациентам перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Морфология клеток и цитоз в ликворе оценены микроскопически, наличие бластных клеток – методом проточной цитоф-

луориметрии.

Результаты. Диагноз нейролейкемии верифицирован в 10 из 276 случаев (3,6%): у 6 пациентов с М2 вариантом ОМЛ, у 2 – с М4 вариантом ОМЛ и по 1 пациенту с М3 вариантом ОМЛ и с бифенотипическим лейкозом. Нейролейкемия в дебюте заболевания с клиническими проявлениями (асимметрия лица, онемение губ, односторонний прозопарез) выявлена у 1 пациента. В рецидиве ОМЛ нейролейкемия подтверждена лабораторно у 4 пациентов, при этом клинические проявления (диплопия, косоглазие, асимметрия лица, головокружение, потеря сознания) отмечены у 3 человек. У 1 пациента имел место рецидив ОМЛ в виде изолированной нейролейкемии, у 3 – комбинированный рецидив (костно-мозговой и нейролейкемия). Наибольший интерес представляет группа из 5 пациентов, у которых нейролейкемия (статус поражения ЦНС IV) выявлена лабораторно при диагностическом исследовании перед алло-ТГСК при отсутствии клинических симптомов поражения ЦНС.

Среди них 3 пациента с М2 вариантом ОМЛ, по 1 пациенту – с М4 вариантом ОМЛ и с бифенотипическим лейкозом. Только у 1 из них на момент постановки диагноза наблюдался лейкоцитоз $>30 \times 10^9 / \text{л}$. Всем пациентам проведено лечение в соответствии с клиническим протоколом с интратекальным введением цитарабина, метотрексата и дексаметазона и после санации ликвора выполнена алло-ТГСК. Двоим пациентам после алло-ТГСК проведено краниальное облучение (суммарная доза 24 Гр). Тем не менее, рецидив заболевания с вовлечением ЦНС после алло-ТГСК развился у 1 пациента, что послужило причиной его гибели.

Выводы. Исследование показало, что нейролейкемия при ОМЛ чаще встречается у пациентов с рецидивами заболевания, нежели в его дебюте, что свидетельствует о необходимости проведения исследования ликвора пациентам с рецидивами ОМЛ даже без клинических проявлений поражения ЦНС.

Тимошкова О. В., Борисова В.Я., Колядко М.Г., Русских И.И.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Беларусь

Введение. Трансплантация сердца на сегодняшний день для части пациентов является единственной возможной альтернативой лечению терминальной стадии хронической сердечной недостаточности. Однако подавление защитных механизмов реципиента в результате хронической иммуносупрессии приводит к более высокому риску инфекционных осложнений и является одной из основных причин смертности. В настоящее время в клинической практике находят применение различные лабораторные маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин, интерлейкины и др. Но возможность применения этих маркеров ограничены временными и прежде всего экономическими затратами. В то же время современные гематологические анализаторы и лабораторные информационные системы позволяют без дополнительных материальных вложений произвести подсчет различных гематологических индексов на основании общего анализа крови.

Цель. Исследовать перспективность использования гематологических индексов: NLR (отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов), PLR (отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов), MLR (отношение абсолютных количеств моноцитов и лимфоцитов) – для оценки наличия воспалительного ответа в сравнении с другими маркерами воспаления (ПКТ, СРБ) и возможность использования данных индексов для динамического наблюдения за пациентами после трансплантации сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 пациентов после трансплантации сердца (временной диапазон после проведения трансплантации 6-12 месяцев). Все пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию (такролимус и микофенолат мофетил). Возрастной контингент ис-

следуемых от 25 до 70 лет: мужчины составили 89%, женщины – 11%. Исследование периферической венозной крови выполнено на гематологическом анализаторе Unicel DxH 800 Coulter (Beckman Coulter, США). Расчет гематологических индексов сделан с помощью автоматизированной информационно-аналитической системы «Клиника» (Национальная академия наук Беларуси). Определение СРБ проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000, ПКТ – на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott, США).

Результаты. В результате исследования установлено, что повышение индекса NLR выявлено у 7 пациентов (25%), повышение индекса PLR – у 3 пациентов (11%), индекса MLR у 24 пациентов (85%). Изолированное повышение ПКТ наблюдалось у 8 пациентов (29%). СРБ был повышен у всех пациентов.

Выводы. Полученные результаты подтверждают, что исследованные нами индексы могут быть использованы в динамическом наблюдении за пациентами после трансплантации сердца. Наш опыт показал, что наибольшей значимостью для оценки неспецифических воспалительных реакций обладают индексы MLR и NLR. Отсутствие материальных затрат, легкость вычисления на основании показателей общего анализа крови делают эти показатели доступными для выявления пациентов, которым показаны более углубленные и экономически затратные лабораторные исследования. Однако исходно тяжелое состояние пациентов, наличие коморбидного фона, а также небольшая выборка для проведения статистической обработки требуют дальнейшего детального изучения данного направления и подтверждения полученных результатов на большем количестве пациентов.

Флоринский Д.Б. Жарков П.А.

ДЕФИЦИТ ФАКТОРА XIII У ДЕТЕЙ

ФГБУ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Дефицит фактора XIII является одной из крайне редко встречающихся коагулопатий с приблизительной распространенностью около 1 случая на 2 миллиона. Он характеризуется выраженными проявлениями кровоточивости, в том числе потенциально летальными кровотечениями. Особенностью диагностики является необходимость проведения отдельного теста активности/антигена фактора XIII, доступного лишь в нескольких лабораториях нашей страны.

Цель: анализ клинических проявлений у детей с подтвержденным дефицитом фактора XIII, наблюдавшихся в нашем центре на базе консультативного отделения и стационара кратковременного лечения за 2017 – 2023 годы.

Материалы и методы. Было проанализировано общее число пациентов с дефицитом фактора XIII с января 2017 года по декабрь 2023 года, анализ проявлений геморрагического синдрома, локализация кровотечений, время постановки диагноза, корреляция выраженности геморрагического синдрома с помощью опросника детской кровоточивости PBQ и степени снижения фактора XIII.

Результаты. За 7 лет наблюдения было диагностировано 13 пациентов с дефицитом фактора XIII. Большинство составили девочки – 10 человек (77%). Возраст дебюта геморрагических проявлений варьировал от первых суток до 5 лет, в 92% случаев дебют геморрагических проявлений был отмечен в первом полугодии жизни. Антиген дефицитного фактора минимально составил 0,7%, самая высокая значение было 47,8%. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости PBQ составил 6 баллов, максимальный – 16 баллов. Медиана возраста постановки диагноза составила 5 лет (минимальный возраст 2

года, максимальный 17 лет). У пациентов с дефицитом фактора XIII обращает на себя внимание выраженный геморрагический синдром с тяжелыми проявлениями. На первом месте находится кожный геморрагический синдром, который наблюдался почти у всех пациентов (12 из 13 детей), и был представлен гематомным типом кровоточивости, который в ряде случаев требовал госпитализации и введения СЗП. Далее у 70% наблюдалось достаточно редкое проявление геморрагического синдрома, представленное кровотечениями из пуповинного остатка, требовавшими повторного введения СЗП и хирургических манипуляций. Особняком стоит наличие у 60% пациентов (у всех антиген менее 5%) внутричерепных кровоизлияний, данные кровотечения были неспровоцированными и при этом у 3 пациентов внутричерепные кровоизлияния были повторными. При анализе проявлений выраженности геморрагического синдрома и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла была выявлена значимо высокая негативная корреляция. Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.675 ($p=0.008$).

Выводы. Несмотря на достаточно низкую распространенность и небольшое количество пациентов дефицит фактора XIII является крайне тяжелой коагулопатией с наличием жизнеугрожающих кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний. Учитывая трудности диагностики, необходимо повышение осведомленности врачей, в том числе гематологов о данной патологии. Наиболее эффективным препаратом для профилактики и купирования кровотечений у пациентов с данным дефицитом является концентрат фактора XIII.

Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Омарова Ф.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю.

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ НЕСОВПАДЕНИЙ ПО HLA-ЭПЛЕТАМ МЕЖДУ РЕЦИПИЕНТОМ И ДОНОРОМ ПРИ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Новые режимы кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) позволили значительно снизить частоту развития острой РТПХ и несостоятельности трансплантата (НТ) после гаплоидентичной трансплантации (гапло-ТГСК), что расширило показания к этому виду терапии. НТ – группа осложнений, которую характеризует двух- или трёхростковая цитопения в сочетании с гипо/аплазией костного мозга. Первичная НТ – отсутствие приживления трансплантата к +28 дню после трансплантации (неприживление трансплантата). Факторы риска развития НТ многочисленны, среди них высокий уровень несоответствий по системе HLA. Каждый антиген HLA является уникальным набором эпитопов, способных стимулировать образование специфических антител. Наименьшей функциональной единицей эпитопа является эплет. Оценить степень несовпадения реципиента и донора по HLA-эплетам можно с помощью программы HLAMatchmaker (www.epitopes.net). При трансплантации солидных органов меньшее несовпадение по HLA-эплетам ассоциируется с уменьшением антителообразования и увеличением времени функционирования трансплантата. Данные о влиянии HLA-эплетов на результаты гапло-ТГСК противоречивы, имеется наблюдение, что высокое число несовпадений по эплетам HLA-специфичностей класса II в направлении graft-versus-host (GVH – трансплантат

против хозяина) сопровождается замедлением времени восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов.

Цель. Изучить влияние степени несовпадений по HLA-эплетам между реципиентом и донором при гапло-ТГСК на развитие первичной НТ.

Материалы и методы. В исследование включены 139 пациентов с острыми лейкозами, которым в 2020-2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была проведена гапло-ТГСК. HLA-типирование пациентов и доноров выполняли методом секвенирования следующего поколения. Для оценки степени несовпадения реципиента и донора по HLA-эплетам применяли HLAMatchmaker. Сравнения групп проводили с помощью критериев хи-квадрат и при необходимости с помощью точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Не выявлено влияния степени несовпадений между реципиентом и донором по эплетам HLA специфичностей класса I в обоих направлениях: GVH и HVG (host-versus-graft – хозяин против трансплантата) и развитием первичной НТ. Установлено статистически значимое повышение частоты развития первичной НТ у пациентов с высокой степенью несовпадений с донором по эплетам HLA специфичностей класса II в направлении GVH. Медиана несовпадающих эплетов=13 (разброс

0-35). Первичная НТ развилась у 10 пациентов (14,5%) с числом несовпадающих эплетов под медианой (69 пациентов) и у 21 пациента (30,0%) с числом несовпадающих эплетов над медианой (70 пациентов), $p=0,04$. Степень несовпадений по направлению НТ не влияла на частоту развития первичной НТ.

Выводы. Высокая степень несовпадений донора и реципиента по эплетам HLA специфичностей класса II в направлении GVH ассоциируется с повышением частоты развития первичной НТ после гапло-ТГСК. Полученные результаты требуют подтверждения на более значительной когорте пациентов.

Цыбакова Н.Ю.^{1,2}, Кобзев Ю.Н.¹, Лобань А.П.¹, Мальцева Ю.С.¹, Виноградова О.Ю.¹, Птушкин В.В.¹

ДЕЛЕЦИИ ГЕНА IGH КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР СТРАТИФИКАЦИОННО ЗНАЧИМЫХ IGH ТРАНСЛОКАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Транслокации с участием гена IGH учитываются при стратификации риска пациентов с множественной миеломой (ММ) во всех прогностических шкалах – mSMART, R-ISS, R2-ISS, MASS. Обычно для выявления данных перестроек используют метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH): первым этапом выявляют наличие транслокации с вовлечением гена IGH, а затем при положительном результате продолжают поиск по идентификации гена-партнёра из пяти основных генов кандидатов. На первом этапе исследования нередко выявляются делеции гена IGH (5' и 3'), которые могут быть признаком несбалансированных IGH транслокаций.

Цель. Определить частоту делеций IGH и прояснить их значение как маркера стратификационно значимых IGH транслокаций у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Материал для исследования – мононуклеары и (или) CD138+ клетки, полученные от 445 пациентов с ММ с 2021 по 2023 годы в ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ. Первым этапом выполнялось FISH кариотипирование всей группы пациентов с помощью ДНК-зондов на хромосомы/хромосомные участки 1p/1q, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 13q, 15, 17p, 19, 21 и на перестройки IGH и cMYC генов. Вторым этапом, в группе пациентов со сбалансированной транслокацией IGH или видимой делецией гена IGH определяли партнёров транслокаций с участием IGH из пяти основных генов-кандидатов – FGFR3 (4p16.3), CCND3 (6p21), CCND1 (11q13), MAF (16q23), MAFB (20q12).

Результаты. В целом хромосомные нарушения были выявлены у 414 (93%) пациентов, среди них перестройки (в т.ч. видимые делеции) гена IGH были обнаружены у 239 (54%) паци-

ентов. Делеция варибельной области IGH (5'-IGH, теломерная) была выявлена в 79/414 (19%) случаях, делеция константной области (3'-IGH, центромерная) в 4/414 (0,97%) случаях, вероятная транслокация с вовлечением гена IGH с потерей второго аллеля встретилась в 35/414 (8%) случаях. В 3 из 4 случаев с 3'-делецией IGH был выявлен один и тот же партнёр по транслокации, ген FGFR3 – транслокация высокого риска t(4;14). У пациентов с 5'-делецией IGH транслокации были идентифицированы в 36/79 (45,6%) случаях, из них 30 формально относились к категории стандартного риска: t(11;14) – 25 случаев и t(6;14) – 5 случаев. Пять транслокаций относились к группе высокого риска: t(4;14) – 2, t(14;16) – 2, t(14;20) – 1; и в одном случае была выявлена t(8;14) (MYC::IGH) с формально неустановленным риском. Таким образом, транслокации высокого риска выявлены у 8/83 (9,6%) пациентов с делецией IGH. У 2 пациентов с выявленной t(4;14) других сочетанных цитогенетических аномалий высокого риска обнаружено не было. Важной представляется и частая идентификация транслокации t(11;14), что связано не только с появлением всё большего числа исследований, которые ставят эту аномалию между стандартным и высоким цитогенетическим риском или вовсе относят её к высокому цитогенетическому риску; но и с успешным применением у пациентов с t(11;14) BCL2 ингибиторов как таргетной терапии.

Выводы. При ММ определения методом FISH делеции IGH как таковой недостаточно. Необходимы дополнительные FISH исследования для дальнейшей возможной идентификации IGH транслокаций (несбалансированных) со всеми вытекающими клинико-диагностическими последствиями.

Чайникова К.С.¹, Асатрян Т.Т.¹, Борзых С.А.¹, Коваль Н.С.¹, Зенина М.Н.^{1,2}, Гайковая Л.Б.¹

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ MSCV И MCV-MSCV ДЛЯ СКРИНИНГА НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Наследственный сфероцитоз (НС) – это группа наследственных гемолитических анемий, характеризующихся появлением эритроцитов с измененной формой (микросфероцитов). Диагностика НС включает семейный анамнез, клинические проявления и лабораторные исследования. В настоящее время отсутствует единый подход диагностического скрининга НС. Гематологические анализаторы типа 5-diff широко используются в лабораториях, что формирует возможность использования дополнительных параметров для выявления НС.

Цель. Оценить возможность использования ретикулоцитарных индексов MSCV и MCV-MSCV для выявления наследственного сфероцитоза.

Материалы и методы. В исследование были включены 16 пациентов. Основную группу составили 8 пациентов с НС, в группу сравнения вошли 8 пациентов с другими типами гемолитических анемий (ГА). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинический анализ крови (КАК) выполняли на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США).

Оценивались следующие параметры: MCV, MSCV, MCV-MSCV.

Результаты. По результатам исследования выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым параметрам. Параметр MSCV для основной группы составил 66,022 (стандартное отклонение 7,229), для группы сравнения – 76,700 (стандартное отклонение 10,902), ($p=0,039$). Параметр MCV-MSCV для основной группы составил 23,875 (стандартное отклонение 7,634), для группы сравнения – 12,95 (стандартное отклонение 8,52) ($p=0,027$). ROC-анализ выявил для MSCV чувствительность 100%, специфичность 50%, пороговое значение

≤ 80 фл, индекс Юдена 0,5, LR+ 2,00, LR- 0,5. Для параметра MCV-MSCV чувствительность 87,5%, специфичность 83,3%, пороговое значение $>13,5$, индекс Юдена составил 0,7083, LR+ 5,25, LR- 0,15.

Выводы. Изучаемые параметры обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, что делает возможным их использование для скрининга НС. Однако для подтверждения заболевания необходимо проводить дополнительные исследования.

Чебыкина Д.А.¹, Куневич Е.О.¹, Кувшинов А.Ю.¹, Шмидт А.В.¹, Волошин С.В.^{1,2,3}, Мотыко Е.В.¹, Мартынкевич И.С.¹, Сидоркевич С.В.¹

ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ЛАНДШАФТА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

Введение. За последние десятилетия методы диагностики генома претерпели настоящую эволюцию: от анализа хромосомных aberrаций до полногеномного секвенирования единичных клеток, углубив знания о клеточном происхождении ММ, ее микроокружении, молекулярном ландшафте. Каждый год регистрируются и внедряются новые препараты и схемы лечения, создание которых стало возможным благодаря лабораторным данным, полученным при мультимиксных молекулярно-генетических исследованиях с применением секвенирования нового поколения (NGS).

Цель. Изучить прогностическую значимость мутаций генов у пациентов с ММ с применением NGS-анализа.

Материалы и методы. Проведено исследование у 39 пациентов с ММ с медианой возраста 59 (51–68) лет. Длительность наблюдения составила 33 месяца с максимальным периодом наблюдения 12,5 лет. Всем пациентам проведен мутационный скрининг с использованием NGS-панели зондов к 118 генам на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения. Для определения прогностической значимости всех найденных мутаций у каждого пациента была рассчитана опухолевая мутационная нагрузка (ТМВ), которая определялась как количество мутаций на 1 мегабазу (Mb) последовательности. Количественные переменные представлены в виде Me (Q3–Q1). Данные анализировались с использованием Jampvi 2.4.8.0 (macOS).

Результаты. К группе высокого цитогенетического риска согласно классификации mSMART3.0 были отнесены 20% больных. Медиана количества плазматических клеток, определяемых при проточной цитометрии, составила 15,8% (3,9–31), а по данным трепанобиопсии и миелограммы – 30% (17–60) и 32,6% (16,5–54,5) соответственно. Медиана значения M-компонента была 28,7 г/л (6,65–41,4). В качестве режима терапии 1-й линии были проведены курсы CVD – 42,1%, VD – 21,1%, VMP – 7,9%, DaraVMP – 5,3%, PAD – 5,3%, другие режимы – 18,3%. Большинство пациентов после проведения 1-й линии терапии достигли частичного ответа – 51,6% (частота объективного ответа составила 79,3%), рецидив после проведенного лечения отмечался у 27,3% пациентов, прогрессирование – у 34,8%. При проведе-

нии NGS было выявлено 484 аллельных варианта, мутировано 57 из 118 исследуемых генов. Медиана VAF составила 45,91% (10,0–50,38), медиана ТМВ – 5,0 мутаций/Mb. Проведенный анализ в отношении 2-летней БСВ в зависимости от величины ТМВ (≤ 5 мутаций/Mb и >5 мутаций/Mb) продемонстрировал достоверные различия в группах: у пациентов с высокой ТМВ (>5) 2-летняя БСВ составила 69,6% (95% ДИ 50,3–96,5), у больных с низкой ТМВ (≤ 5) – 95,0% (95% ДИ 85,9–100), $p=0,046$. С другой стороны, при проведении анализа БСВ для количественных переменных (в нашем случае значение ТМВ для каждого пациента) точка отсечения составила 6,63 мутации/Mb, что также продемонстрировало прогностическую значимость ТМВ у пациентов с ММ. Трехлетняя БСВ в группе с высокой ТМВ ($\geq 6,63$) составила 42,8% (95% ДИ:22,6–81,0), у пациентов с низкой ТМВ ($<6,63$) – 76,7% (95% ДИ:22,6–81,0), $p=0,041$. Наличие патогенных мутаций является неблагоприятным прогностическим параметром: 1-летняя (медиана наблюдения 12,9 месяцев) БСВ у пациентов с патогенными мутациями составила 66,7% (95% ДИ 42,0–100,0), 2-летняя БСВ у больных без патогенных мутаций – 88,2% (95% ДИ 76,3–100,0), $p=0,078$. Наибольшая частота мутаций отмечалась в генах: KMT2C (31%), KMT2D (18%), APC (15%), RYR1 (15%), DNMT3A (13%), BCR (13%), MGA (13%), ARID1A (13%), FAT1 (10%), ATM (8%). Среди всех выявленных мутаций, неблагоприятное влияние на течение ММ оказывали мутации в генах FAT1, NRAS и ATM. При анализе выживаемости 3-летняя ОВ у пациентов с мутацией FAT1 составила 37,5% (95% ДИ 8,4–100,0), в группе дикого типа – 77,6% (61,6–97,7), $p=0,0039$. У пациентов с мутацией гена NRAS 3-летняя ОВ составила 50,0% (95% ДИ 12,5–100), в группе дикого типа – 74,8%, $p=0,0043$. А для пациентов с мутацией гена ATM 5-летняя ОВ составила 33,6% (95% ДИ 6,7–100,0) и была значимо ниже, чем в группе дикого типа – 76,9%, $p < 0,0001$.

Выводы. Высокая опухолевая мутационная нагрузка является негативным фактором молекулярного риска ММ, а наличие хотя бы одной патогенной мутации ухудшает прогноз у больных с ММ. Мутации в генах FAT1, NRAS и ATM оказали неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов с ММ.

Яковлева Ю. С., Маркелов В. В., Цвирко К. С., Власова Ю. Ю., Бабенко Е. В., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Морозова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Прогноз пациентов с бластным кризом (БК) хронического миелолейкоза (ХМЛ) остается крайне неблагоприятным в эру ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) с медианой общей выживаемости (ОВ) не более 12 месяцев. Согласно данным литературы, на прогноз данной группы пациентов влияют биологические характеристики заболевания, такие как иммунологический вариант БК ХМЛ, дополнительные хромосомные аномалии (ДХА) и мутации внутри и вне BCR::ABL1 домена.

Цель. Оценить клинико-лабораторные характеристики пациентов с БК ХМЛ и их влияние на прогноз.

Материалы и методы. В ретроспективную когорту включены 102 пациента (74% мужчин и 26% женщин) с БК ХМЛ, находившихся под наблюдением в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2006 по 2024 годы. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 39 лет (18-71). У 69 (67,6%) пациентов заболевание развилось с хронической фазы (ХФ), у 15 (14,7%) – с фазы акселерации (ФА), у 18 (17,7%) – с БК de novo.

Результаты. Миелоидный БК наблюдался у 81 (79%) пациента, лимфоидный – у 14 (14%), БК со смешанным иммунофенотипом – у 2 (2%), у 5 (5%) пациентов имелось изолированное экстрамедуллярное поражение. ДХА встречались у 32 (40%) пациентов с миелоидным БК и у 4 (29%) пациентов с лимфоидным БК. При миелоидном БК наиболее часто наблюдалась трисомия хромосомы 8 (11%), повреждения локуса 3q26.2 (9%). При лимфоидном БК – моносомия 7-й (15%) и 11-й хромосомы (15%). Во всех случаях лимфоидного БК с ДХА был комплексный кариотип (n=4). Мутация T315I была наиболее часто встречаю-

щейся мутацией (24%) с одинаковым распределением среди пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (28% и 25%, соответственно, p=0,84). Медиана ОВ от первого БК во всей когорте пациентов составила 10,2 месяцев (95% ДИ, 7,9–13,9). При этом не было получено статически значимых различий ОВ у пациентов с миелоидным и лимфоидным БК (медиана ОВ 10 и 13 месяцев, соответственно, p=0,67). Худший прогноз был у пациентов с повреждением локуса 3q26.2 и/или комплексным кариотипом по сравнению со всеми остальными пациентами (медиана ОВ 8 и 11 месяцев, соответственно, p=0,005).

Выводы. Прогноз пациентов с БК ХМЛ остается крайне неудовлетворительным с медианой ОВ менее 1 года. На ОВ данной группы пациентов влияют ДХА. Учитывая агрессивное течение заболевания, несмотря на проведение активной терапии, необходимо раннее направление пациентов на консультацию в трансплантационные центры.



ЭРАЛЬФОН®

эпоэтин альфа

ЭРА НОВОЙ ЖИЗНИ!

препарат рекомбинантного
эритропоэтина человека



**патогенетическое
лечение анемии
В ОНКОЛОГИИ
И ГЕМАТОЛОГИИ**

РУ: ЛСР-008793/10 от 26.08.2010, РУ ЛП-008414 от 03.08.2022
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 115201, Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 495 231-15-12. Факс: +7 495 231-1509; www.sotex.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ