



НАУКА, ОБРАЗОВАНИЕ И ПРАКТИКА: 20 ЛЕТ ВМЕСТЕ



Материалы научно-практической конференции,
приуроченной к 20-летию кафедры лабораторной диагностики
Института дополнительного профессионального образования
Башкирского государственного медицинского университета
Минздрава России

Уфа, 20 октября 2023 г.



Институт дополнительного профессионального образования
Башкирского государственного медицинского университета

НАУКА, ОБРАЗОВАНИЕ И ПРАКТИКА: 20 ЛЕТ ВМЕСТЕ

Материалы научно-практической конференции,
приуроченной к 20-летию кафедры лабораторной диагностики
Института дополнительного профессионального образования
Башкирского государственного медицинского университета
Минздрава России

Уфа, 20 октября 2023 г.

 **SCIENTIA**
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Санкт-Петербург
2023

УДК 616-07(063)

ББК 53.45я431

НЗ4

Организаторы конференции
Ассоциация «Федерация лабораторной медицины»
Башкирский государственный медицинский университет
Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
ООО «Дикейд»

Рецензенты

Суплютов С. Н., д.м.н., проф., Институт фундаментальной медицины Тюменского
государственного медицинского университета;
Цвиренко С. В., д.м.н., проф., Уральский государственный медицинский университет.

Редакционная коллегия

Гильманов А. Ж., д.м.н., проф.; Билалов Ф. С., д.м.н., доцент;
Вавилова Т. В., д.м.н., проф.; Иванов А. М., д.м.н., член-корреспондент РАН, проф.;
Щербо С. Н., д.б.н., проф.; Долгих Т. И., д.м.н., проф.; Цвиренко С. В., д.м.н., проф.;
Тартаковский И. С., д.б.н., проф.; Соснин Д. Ю., д.м.н., проф.; Белевитин А. Б., д.м.н., проф.

НЗ4 **Наука, образование и практика: 20 лет вместе** [Электронный ресурс]:
Материалы научно-практической конференции, приуроченной к 20-летию
кафедры лабораторной диагностики Института дополнительного профессио-
нального образования Башкирского государственного медицинского универ-
ситета Минздрава России (Уфа, 20 октября 2023 года) / под ред. А. Ж. Гиль-
манова [и др.]; Институт дополнительного профессионального образования
Башкирского государственного медицинского университета. — Электронные
данные. — Санкт-Петербург : Сциентиа, 2023. — 2,25 Мб; 86 с. — Режим доступа:
<https://scientia-pub.org/index.php/Sci/catalog/book/54> — Загл. с экрана.

ISBN 978-5-6050494-1-8.

*Сборник охватывает актуальные темы в области клинической лаборатор-
ной диагностики, включая методы диагностики инфекционных и онкологических
заболеваний, а также эндокринных расстройств и пренатальной диагностики.
Конференция направлена на повышение образовательного уровня специалистов
лабораторной службы и предоставляет информацию о современных методах иссле-
дований, нормативных вопросах и обеспечении качества лабораторных анализов.*

УДК 616-07(063)

ББК 53.45я431

© Коллектив авторов, 2023 г.

© ИДПО БГМУ, 2023 г.

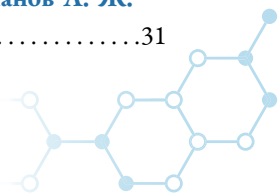
ISBN 978-5-6050494-1-8

© Оформление. ООО ИД «Сциентиа», 2023 г.



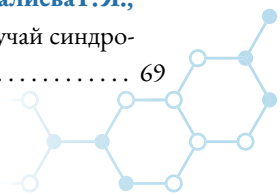
Содержание

Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю., Ахметова Л. Р., Гниятуллина Г. А., Каримов С. С., Ленкова К. В. Распространенность ALK-транслокации у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и бронхов, проживающих на территории Республики Башкортостан	6
Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А. Вариабельность гематологических параметров при химиотерапевтическом лечении женщин с раком молочной железы	11
Валеева Р. А., Абдуллина Г. Р., Кильдибаева Р. Г., Ситдикова Э. Р., Насипова Г. А. Преимущества использования автоматических анализаторов измерения скорости оседания эритроцитов в условиях централизованной лаборатории ЦКДЛ ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова.	14
Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А. Изменение параметров ретикулоцитов у женщин с раком молочной железы при химиотерапевтическом лечении	16
Масалимова Р. Ф., Аралбаева Г. А., Исмагилов Р. Р. Опыт внедрения лабораторной информационной системы в крупной централизованной клинико-диагностической лаборатории	19
Лукьянова Т. М., Исмагилов Р. Р. Автоматизация иммуногематологических исследований в централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова	21
Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю., Нургалиева Л. Р., Тимофеева Е. А., Сагдинов И. Х., Байкучкарова А. М. Неонатальный скрининг и Расширенный неонатальный скрининг	24
Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А. Определение частоты анемического синдрома у больных с раком молочной железы в условиях межрайонной централизованной клинико-диагностической лаборатории.	26
Путков С. Б., Давыдова Н. В., Казаков С. П. Лабораторные показатели при различных формах повреждения легких у пациентов с COVID-19	29
Гайнцев В. А., Кузнецова М. В., Хайруллина Р. Р., Гильманов А. Ж. Распределение групп крови среди пациентов Клиники БГМУ	31





Азнабаева Л. Ф., Шайгарданова А. М., Вагапова Д. Р., Насырова А. Ф., Исмагилов Р. Р. Динамика выявляемости РНК коронавируса SARS-2 в биологических материалах верхних дыхательных путей за период 2020–2023 года	34
Самсонова Я. Е., Демкина Л. С., Азнабаева Л. Ф., Исмагилов Р. Р. Клинический случай висцерального лейшманиоза в Республике Башкортостан	37
Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю., Нургалиева Л. Р., Тимофеева Е. А., Загитова Г. Н., Минникаева Э. В., Кутлубаев Р. Р. Внедрение расширенного неонатального скрининга в Республике Башкортостан	40
Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю., Сангизова В. В., Тимофеева Е. А., Ахметова Л. Р., Байбурина Л. Г., Пилипенко Т. С. Пренатальный скрининг в Республике Башкортостан	43
Пожиткова О. А. Коагулологические исследования в КДЛ РМГЦ	46
Рогозина Е. А., Богатенкова Ю. Д., Сорокоумов В. А., Белевитин А. Б., Жигунова А. С. Результаты диагностического поиска и лечения пациентов с криптогенным подтипом ишемического инсульта в ходе наблюдения в Центре профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»	48
Садвакас А. С., Рустемов С. А. Необходимость внедрения методов хроматографии и спектрометрии для проведения терапевтического лекарственного мониторинга в Казахстане	51
Панова М. В., Билалов Ф. С., Байбулатова А. Ф., Брагина А. С. Некоторые результаты неонатального скрининга в Республике Башкортостан	55
Нафикова А. А., Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю., Ахметова Л. Р., Сандакова Л. В., Усаева А. Н. Стандартное цитогенетическое исследование как метод, позволяющий детектировать сбалансированные хромосомные перестройки	59
Магадеева Р. Р., Сандакова Л. В., Бикмухаметова А. А., Ахметова Л. Р., Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю. Клиническая и прогностическая значимость выявления комплексного кариотипа у пациентов с множественной миеломой	62
Миргалиева Р. Я., Ахметова Л. Р., Сандакова Л. В., Усаева А. Н., Сарбаева Л. Ю., Нургалиева Л. Р., Билалов Ф. С. Хромосомный микроматричный анализ. Опыт применения в Республике Башкортостан	65
Бикмухаметова А. А., Сандакова Л. В., Магадеева Р. Р., Миргалиева Р. Я., Ахметова Л. Р., Билалов Ф. С., Сарбаева Л. Ю. Семейный случай синдрома Дауна	69





Панова М. В., Хакимова А. М., Билалов Ф. С., Нургалиева Л. Р. Вопросы ведения пациентов, выявленных в ходе неонатального и расширенного неонатального скрининга.	72
Имельбаева Э. А., Гильманов А. Ж., Билалов Ф. С. Лабораторная иммунология в Республике Башкортостан	76
Валиахметова Ч. Х., Грабарь А. Ю., Ахметова Л. Р., Сандакова Л. В. Практическая значимость мультидисциплинарного подхода к диагностике хронического лимфолейкоза (региональный опыт)	78
Саляхова Р. М., Ласынова Г. Х., Гильманов А. Ж., Ахмадуллина Ю. А., Исмагилов Р. Р., Гарипова З. Р., Хасанова Г. Ф. Об информативности лабораторных показателей при чрезкожном коронарном вмешательстве у пациентов с инфарктом миокарда.	81
Авторский указатель	84





Распространенность ALK-транслокации у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и бронхов, проживающих на территории Республики Башкортостан

Билалов Ф. С.¹, Сарбаева Л. Ю.², Ахметова Л. Р.²,
Гниятуллина Г. А.², Каримов С. С.², Ленкова К. В.²

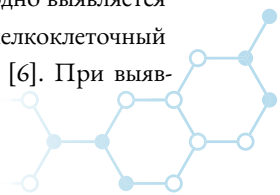
¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. Немелкоклеточный рак легкого составляет 80% всех случаев рака легкого и является одним из самых распространённых типов опухолей в структуре злокачественных новообразований во всем мире [6]. Согласно клиническим рекомендациям от 2021 года, пациентов, с подтвержденным диагнозом Немелкоклеточный рак легкого, необходимо направлять на исследования мутаций в генах EGFR и BRAFV600, транслокаций ALK и ROS1 и исследование PD-L1 статуса. Данные исследование проводятся для выбора необходимой тактики лечения и назначения необходимой таргетной или иммунотерапии, позволяющих существенно поднять уровень жизни пациентов и улучшить показатели пятилетней выживаемости. В данной работе авторы описывают алгоритмы обследования пациентов с данной нозологией в Республике Башкортостан и анализируют распространенность ALK-транслокаций, выявленных на базе лабораторий Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский медико-генетический центр» у пациентов с Немелкоклеточным раком легкого данного региона.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ALK, ALK-транслокация, Киназа анапластической лимфомы, мутация, диагностика, таргетная терапия.

Введение. Рак легкого на протяжении долгого времени является одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований среди всей структуры онкологических заболеваний и является причиной около 1,8 млн смертей в год во всем мире. На территории Российской Федерации ежегодно выявляется более 50000 новых случаев возникновения рака легкого [7]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80% всех случаев рака легкого [6]. При выяв-

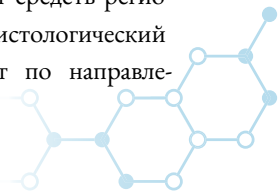




лении в опухолевой ткани драйверных мутаций, назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего терапевтического ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только около у 25%-30% пациентов с НМРЛ выявляются эти мутации [3].

Одной из молекулярных мишеней для терапии НМРЛ является перестройка в гене *ALK*. *ALK*-транслокации относительно неоднородны. В настоящее время описано по меньшей мере 27 вариантов слияния *ALK*. Наиболее распространенным из которых является инверсия в коротком плече хромосомы 2, которая сопоставляет 5'-конец белка EML4 (echinoderm microtubule associated protein like 4), связанного с микротрубочками, с 3'-концом гена *ALK*, что приводит к слиянию EML4-*ALK* тирозинкиназы. Однако неясно, существует ли различная чувствительность к *ALK* ингибиторов тирозинкиназы в зависимости от конкретного варианта слияния *ALK* [5], *ALK*-транслокацию выявляют примерно в 3–7% случаев НМРЛ. Средний возраст *ALK*-положительных пациентов составляет 55 лет и около 70% из них не курят [2]. По данным Демидовой и соавторов, встречаемость перестроек гена *ALK* в селективной популяции российских больных НМРЛ составила 6,3% [1]. При выявлении *ALK* — транслокации в тканях аденокарциномы легкого эффективно назначать препарат кризотиниб, направленный на подавление активности тирозинкиназы *ALK*/MET/ROS1. Рандомизированные исследования 3 фазы подтвердили высокую эффективность кризотиниба по сравнению с химиотерапией в качестве второй линии (кризотиниб против доцетаксела или пеметрекседа) и первой линии (кризотиниб против пеметрекседа и препаратов платины), для использования при данных типах опухолей. Также существует второе поколение *ALK* тирозинкиназ, разрешенное к применению при наличии кризотиниб-резистентных *ALK*-перестановок, и родственное соединение алектиниб (alectinib), также потенциально эффективное при данных формах мутаций. Остальные ингибиторы тирозинкиназ показывают различную эффективность и возможность применения при аденокарциномах легкого с иными генотипами [8].

Материалы и методы. Пациентам из Республики Башкортостан доступны все необходимые молекулярно-генетические и иммуногистохимические исследования в рамках стандартов оказания медицинской помощи за счет средств регионального Фонда обязательного медицинского страхования. Гистологический материал с верифицированным диагнозом НМРЛ поступает по направле-

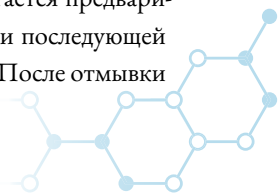




нию из ГБУЗ «Республиканский Клинический Онкологический Диспансер». Исследования проводятся на базе лабораторий ГБУЗ «Республиканского медико-генетического центра».

Исследования проводятся из парафинового блока, в котором находится опухолевая ткань пациента с НМРЛ. Перед тем как выбрать таргетный блок для исследований, врач-патологоанатом проводит отбор предоставленного биоматериала для выбора наиболее информативного образца. Важным условием качественного результата исследований является наличие в материале 100 и более жизнеспособных опухолевых клеток. Молекулярно-генетические исследования проводятся «каскадом»: сначала определяется PD-L1 статус и осуществляется поиск *EGFR*-мутаций. Данный алгоритм исследования является наиболее удобным и информативным, потому что выявление химерного *ALK*, как правило, исключает наличие мутаций *EGFR* и *KRAS* [4]. В случае отсутствия *EGFR*-мутации блок обследуют на наличие экспрессии *ALK*. Для этого с парафинового блока делается срез толщиной 2–4 микрона и проводится иммуногистохимическая реакция с помощью иммуногистостойнера Ventana BenchMark ULTRA и антитела anti-*ALK* (D5F3, Roche-Ventana), системы детекции OptiView DAB IHC Detection Kit с докрасиванием Hematoxylin II (Ventana) и Bluing Reagent (Ventana). Контролем качества реакции является позитивное, выраженное гранулярное цитоплазматическое окрашивание в ганглионарных клетках тканей человеческого аппендикса, смонтированном на том же стекле, что и исследуемая ткань. Оценка *ALK*-статуса как позитивного или негативного проводится квалифицированным врачом-патологоанатомом с помощью светового микроскопа. В случае получения сомнительного результата окрашивания, материал направляется на молекулярно-генетическое FISH-исследование в Цитогенетическую лабораторию.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) проводится с использованием реагентов Poseidon (Kreatech) и наборов для пробоподготовки POSEIDON Tissue Digestion Kit II, согласно протоколу к инструкции набора и ДНК-зонда для диагностики солидных опухолей: ON *ALK* (2p23) Break (KBI-10747). Исследование проводится из того же блока, в котором было выявлено сомнительное иммуногистохимическое окрашивание *ALK*. На предметное стекло с адгезивным покрытием переносится срез толщиной 2–3 микрона, который подвергается предварительной пробоподготовке с нанесением ДНК-зонда на препарат и последующей денатурации и гибридизации препаратов на предметных стеклах. После отмычки





по протоколу осуществляется контр-окрашивание. Анализ результатов осуществляет специалист в области молекулярно-генетической диагностики при помощи флуоресцентного микроскопа.

В случае отрицательного результата поиска мутаций в гене *ALK* иммуногистохимическим и/или методом FISH-исследования материал отправляется на FISH-исследование транслокации в гене *ROS1*.

Выводы и обсуждения. За период 2022 года в лаборатории ГБУЗ РМГЦ было обследовано 174 пациента с целью поиска *ALK*-транслокации. Возрастная группа пациентов была представлена людьми 1938–1978 г.р. В предоставленном материале из 174 образцов 13 имело выраженное позитивное иммуногистохимическое окрашивание, что составило — 7,4%. 8 образцов в результате иммуногистохимического анализа продемонстрировали сомнительное качество окрашивания и были отправлены на FISH-исследование (4,5%). Лишь у 1 пациента из 8 была выявлена транслокация. Таким образом, у 8% поступивших образцов была выявлена *ALK*-транслокация. Это демонстрирует то, что у пациентов с НМРЛ из Республики Башкортостан частота выявления *ALK* перестройки коррелирует с данными литературных источников, где она варьируется в пределах 3–7%.

Алгоритм выявления молекулярных мишеней для терапии НМРЛ, применяемый специалистами ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», является наиболее экономически выгодным и эффективным, что помогает персонифицировать терапию данного злокачественного новообразования.

Литература

1. Демидова И.А., Цепенщикова Е.О., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Тюляндин С.А. Определение перестроек гена *ALK* в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого. Злокачественные опухоли. 2013. 3 (7):3–8.
2. Колесник А.П., Шевченко А.И., Каджоян А.В., Кузьменко В.А., Кечеджиев В.В. Ингибиторы *ALK* при лечении *ALK*-положительного немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы). Клиническая онкология. 2018, Т. 8, № 4 (32): 254–257.
3. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016. № 3 (19):17–22. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-XX-XX.





4. Маринов Д.Т., Маргарян А.Г., Назлиев П.Б. Роль тонкоигольных пункций в морфологической верификации и молекулярно-генетическом тестировании рака легкого. *Инновации и инвестиции*. 2016. 11:168–171.
5. Сакаева Д.Д., Булавина И.С. Таргетная терапия метастатического поражения головного мозга у пациентов с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Современная онкология*. 2021. 23(4): 685–694. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201344.
6. Сибилева О.Ю., Ромашкина Н.В. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в тераностике заболевания (Краткий обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2023.30(2):92–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-92-96.
7. Слугин Е.Н., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н., Лопушанская О.О. Оценка роли мутации EGFR при определении тактики хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2021. 67(3): 315–321. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-315-322.
8. Усачев В.С., Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А. Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика рака легкого: методики и проблемы. // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020. 7(3):51–62. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-5.





Вариабельность гематологических параметров при химиотерапевтическом лечении женщин с раком молочной железы

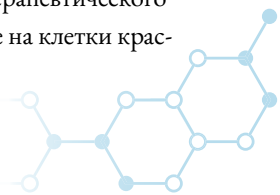
Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А.

Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Результаты лабораторных гематологических исследований позволяют определять изменения величины красного кровяного ростка на ранних этапах лечения больных с раком молочной железы (РМЖ) с учетом рисков анемического синдрома (АС), представляя актуальную проблему современной онкологии. АС, являясь одним из ведущих факторов клинической картины РМЖ, негативно влияет на качество жизни больного и результаты химиотерапии. Изменения показателей клеточного состава красной крови при РМЖ имеют ряд диагностических критериев течения заболевания и оценки эффективности химиотерапевтического лечения, определяя важную прогностическую роль в определении продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: анемия, анемический синдром, злокачественные новообразования, рак молочной железы, ретикулоциты, тканевая гипоксия, эритроциты, эритропоэз.

Результаты и обсуждения. При химиотерапевтическом лечении 89 женщин (от 26 до 89 лет) с РМЖ на высокоточных гематологических анализаторах выполнены 943 лабораторных исследований (в среднем — 10,6 на 1 больную) по определению уровня эритроидного ростка кроветворения: гемоглобина (HGB) и эритроцитов (RBC) со средним содержанием в них гемоглобина (MCH), среднего объема (MCV), распределения по объему (RDW), ретикулоцитов в процентах и абсолютных числах (RTC# или RTC%) и концентрации в них HGB (RET-He), дельта-HGB (Delta-He), ретикулоцитарные индексы и др. с прогнозом развития АС и прогрессирования опухолевого процесса, оценкой ремиссии заболевания и выживаемости больных. Отрицательным фактором химиотерапевтического лечения больных с РМЖ является его патологическое воздействие на клетки крас-





ной крови с развитием АС [1; 2] при разных патогенетических вариантах анемии [3; 4; 5], определяющих прогноз и дальнейшую тактику лечения.

Патологическое снижение эритроцитов выявлены в 24,53%, а гемоглобина — в 75,47% исследований. Низкий уровень гемоглобина при нормальных показателях эритроцитов определен у 50,94% больных РМЖ. Снижение величины гематокрита определены в 54,72%, среднего объема эритроцитов — в 5,67%, а увеличение их количества в — 22,64% исследований. Параметры среднего содержания гемоглобина в эритроците в 49,06% исследований и ширина распределения эритроцитов в 79,25% превышали нормативные величины, без снижения референсных значений в обоих показателях. Величина нормоцитов в 3,77% и их процентный уровень в 18,87% исследований имели превышение нормальных показателей нормы.

Для определения активности гемопоэза и динамического контроля результатов химиотерапевтического лечения у каждой больной в среднем выполняли до 3,6 исследований ретикулоцитов. Их абсолютное содержание находилось ниже референсного предела в 11,11% и превышало в 22,22%, а незрелые формы имели превышение в 33,3% исследований. Показатели ретикулоцитов с низкой флюоресценцией ниже референсного значения определены в 72,22%, увеличение параметров выявлено в 16,67% со средней и в 33,33% с высокой флюоресценцией. Величина гемоглобина в ретикулоците снижена в 5,56% и повышена в 61,11% исследований. Определение ретикулоцитов являлось диагностически значимым и корректным показателем при АС у больных с РМЖ. Их снижение определено патологическим влиянием факторов химиотерапевтического лечения, а высокие значения — возможными осложнениями основного заболевания [3].

Результаты клинико-лабораторных исследований у больных с прогрессирующим РМЖ определяли патологические изменения морфологии эритроцитов и их индексов с корреляцией количественно-качественных величин эритроцитов, ретикулоцитов низкой степени зрелости, концентрации в них гемоглобина, что позволило разработать критерии прогноза течения злокачественного процесса и предполагаемую продолжительность жизни пациентов с оценкой тяжести их клинического состояния и своевременной разработкой эффективных лечебных мероприятий.





Литература

1. Бредер В.В. Анемия при раке молочной железы // Маммология. 2006. № 3. С. 48–53.
2. Edge S., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual. 7-е изд. New York: Springer. 2010. 730 с.
3. Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2012. № 1. С. 77–82.
4. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. Pp. iv96–iv110.
5. Rodgers G.M., Becker P.S., Blinder M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy-induced Anemia // JNCCN. 2012. Vol. 10. Pp. 628–653.





Преимущества использования автоматических анализаторов измерения скорости оседания эритроцитов в условиях централизованной лаборатории ЦКДЛ ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова

Валеева Р. А., Абдуллина Г. Р., Кильдибаева Р. Г.,
Ситдикова Э. Р., Насипова Г. А.

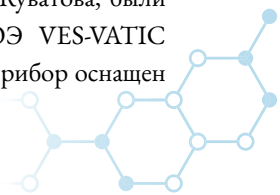
Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

Аннотация. В работе освещены преимущества использования анализаторов измерения скорости оседания эритроцитов в условиях централизованной лаборатории для оптимизации рабочего процесса, автоматизации процесса лабораторных исследований, снижения экономических затрат.

Ключевые слова: оптимизация процессов гематологических исследований, автоматизация гематологических исследований, снижение экономических затрат.

В 2021 году в ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова была создана централизованная клиничко-диагностическая лаборатория 3 уровня, выполняющая лабораторные исследования (клиничко-гематологические, биохимические, коагулологические, иммунологические) с использованием передовых технологий в области диагностики, профилактики и мониторинга заболеваний. В связи с этим значительно увеличилось количество проводимых исследований. Основной задачей оптимизации в ЦКДЛ является, в первую очередь, автоматизация измерений и анализа данных, что в свою очередь, приводит к уменьшению количества ошибок, повышению качества, увеличению количества проводимых в единицу времени исследований, сокращению сроков выдачи результатов, рациональному использованию рабочего времени персоналом, а также снижению финансовых затрат на проводимые исследования.

Одним из видов исследований, проводимых в ЦКДЛ, является исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Для оптимизации рабочего процесса, в условиях централизованной лаборатории ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова, были приобретены два автоматических анализатора измерения СОЭ VES-VATIC CUBE 200 (DIESSE Diagnostica Senese S.p.A., Италия). Данный прибор оснащен





функцией непрерывной и произвольной загрузки проб, он позволяет исследовать до 190 проб крови в час. Принцип работы анализатора основан на оптическом методе измерения кинетики агрегации эритроцитов. Анализ выполняется в автоматическом режиме, это позволяет интегрировать результаты с лабораторной информационной системой (ЛИС). Встроенный считыватель штрих-кодов обеспечивает быструю идентификацию проб.

Используемый ранее метод исследования СОЭ по Панченкову имеет ряд принципиальных недостатков: необходимость использовать для анализа только капиллярную кровь, многократная обработка используемых капилляров (что ведет к увеличению ошибок), отсутствие стандартизации раствора цитрата натрия для разведения крови, высокий риск инфицирования персонала при работе с открытой пробой, ограниченные условия температурного режима для выполнения исследования, увеличение трудозатрат персонала. В связи с этим, данный метод исследования неприемлем в условиях централизованной лаборатории.

Анализаторы измерения скорости оседания эритроцитов VES-VATIC CUBE 200 обеспечили возможность выполнения исследования в закрытых пробирках, что исключило необходимость в разделении пробы или дополнительном заборе и привело к существенному снижению экономических затрат, исключило необходимость прямого контакта персонала с пробой (что предотвращает риск инфицирования), а также необходимость регулярного сервисного обслуживания по очистке систем анализатора.

Благодаря высокой точности оптического метода измерения СОЭ с помощью анализаторов VES-VATIC CUBE 200 и возможности применения контрольных материалов минимизировалось количество ошибок, встречающихся при проведении исследования методом Панченкова, повысилось качество результатов анализов.

Таким образом, преимущества автоматизированного измерения СОЭ с помощью анализаторов VES-VATIC CUBE 200 стандартизация условий исследования, возможность проведения контроля качества, сокращение сроков выдачи результатов, уменьшение числа ручных манипуляций, снижение экономических затрат, делают его использование в условиях централизованной лаборатории ГБУЗ РКБ имени Г. Г. Куватова более предпочтительными, по сравнению с методом Панченкова.





Изменение параметров ретикулоцитов у женщин с раком молочной железы при химиотерапевтическом лечении

Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А.

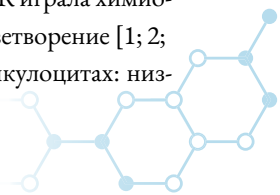
Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Исследование ретикулоцитов периферической крови получило широкое распространение в лабораторной онкогематологической практике при диагностике анемического синдрома (АС) у большинства больных с раком молочной железы (РМЖ), получающих химиотерапевтическое лечение. Лабораторная диагностика имеет одно из ведущих значений для верификации диагноза, определяя тактику ведения больных с РМЖ, контроль и оценку эффективности химиотерапии, адекватность результатов лечения АС. Определение ретикулоцитов в периферической крови является достоверным показателем интенсивности эритропоэтической активности кроветворения.

Ключевые слова: анемия, анемический синдром, злокачественные новообразования, рак молочной железы, ретикулоциты, эритроциты, эритропоэз.

Результаты и обсуждения. За период 2022–2023 гг. выполнено автоматизированное определение динамики изменения лабораторных показателей ретикулоцитов (в среднем до 4 раз у каждой больной) и их фракций с оценкой активности восстановления эритропоэза у 45 женщин (от 33 до 67 лет) с РМЖ, находящихся на химиотерапевтическом лечении.

Современные гематологические анализаторы позволяют получить относительные (RET%) и абсолютные (RET#) величины ретикулоцитов, характеристики их клеточного объема (MRV, MSCV), степень их зрелости (IRF, HLR%, HLR#), их число в процентах и абсолютных величинах (RTC# или RTC%), концентрацию в нем HGB (RET-He), низкую (LFR), среднюю (MFR) и высокую флуоресценцию (HFR), обеспечивая информативность контроля количества и морфологию клеточного состава. Важную роль в развитии АС у больных с РМЖ играла химиотерапия, со временем усиливающая подавляющее действие на кроветворение [1; 2; 3]. Для диагностики АС определяли уровень гемоглобина в ретикулоцитах: низ-





кое значение — предполагали дефицит железа, витамина B12 или фолиевой кислоты при патологическом влиянии факторов химиотерапии; высокий уровень — выявляли гемолитическую анемию, как осложнение основного заболевания [4; 5; 6].

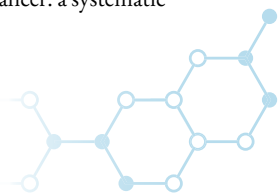
При первичном обращении у больных с РМЖ в 52% АС выявлялся снижением уровня эритроцитов (гипо- или нормохромные). В период лечения в 40% ретикулоциты интенсивно повышались с последующим снижением за нижнюю границу нормы. Изменения процентного числа незрелых форм связано с их абсолютным и процентным содержанием. Патологические отклонения ретикулоцитов с низкой флуоресценцией (LFR) составили 59.09% имея тенденцию референсного уменьшения в 72.22% исследований, со средней (MFR) в 13.64% с референсным увеличением в 16.67% и с высокой флуоресценцией (HFR) в 27.27% с превышением в 33.33% исследований. Их количество в абсолютном содержании (RET%) выявлено ниже границы нормы в 11.11%, а в 22.22% исследований превышали референсные значения. Патологическое превышение незрелых ретикулоцитов (IRF) наблюдали в 33.33% исследований. Содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He) снижено в 5.56% исследований и повышено в 61.11%.

Низкий уровень абсолютной величины ретикулоцитов с малым числом незрелых форм определял снижение скорости продукции эритроцитов в костном мозге, отражая активность эритропоэза при апластической анемии, миелодиспластическом синдроме, дефиците витамина B12, а увеличение фракции незрелых форм возникало при ускоренном выбросе в кровь в качестве компенсаторной реакции в ответ на тканевую гипоксию.

Определение количества ретикулоцитов в периферической крови у больных с РМЖ на фоне химиотерапии позволили оценить их величины, уровень восстановления и активность эритропоэза, разработать прогностические признаки и своевременную диагностику АС с внедрением эффективной тактики лечения тканевой гипоксии, определяющей улучшение качества жизни и повышения выживаемости больных с РМЖ.

Литература

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 2004; 116 (suppl. 7A): 11S-26S.





2. Tas F., Eralp Y., Basaran M., Sakar B., Alici S., Argon A. et al. Anaemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2004; 2 (suppl. 1): 11–26.
3. Ludwig H., Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. *Haematologica.* 2011; 96: abstr. 982.
4. Aapro M., Osterborg A., Gasco P., Ludwig H., Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann. Oncol.* 2012. doi:10.1093/an-nonc/mds112.
5. Ludwig H., Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. *Haematologica.* 2011; 96: abstr. 982.
6. Моисеев С. В. Анемия при онкологических заболеваниях // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012. № 1. С. 77–82.





Опыт внедрения лабораторной информационной системы в крупной централизованной клиничко-диагностической лаборатории

Масалимова Р. Ф., Аралбаева Г. А., Исмагилов Р. Р.

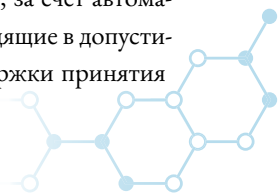
Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

Аннотация. Лабораторная информационная система (ЛИС) в современной клиничко-диагностической лаборатории является незаменимым инструментом. Внедрение данной системы является важным шагом к повышению качества исследований и производительности лаборатории. В централизованную клиничко-диагностическую лабораторию (ЦКДЛ) ГБУЗ РКБ имени Г. Г. Куватова ежедневно поступает до 10 тысяч проб биоматериала в день от различных медицинских учреждений министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Для решения разнонаправленных задач, поставленных перед клиничко-диагностической лабораторией, выбор ЛИС, который полностью соответствует ее потребностям, является важным решением.

Ключевые слова: лабораторная информационная система, ЛИС, централизованная клиничко-диагностическая лаборатория.

С 1 июля 2023 года ЦКДЛ ГБУЗ РКБ имени Г. Г. Куватова впервые была установлена лабораторная информационная система qMS (ЗАО СП.АРМ, Россия), которая осуществляет комплексную информационную поддержку деятельности клиничко-диагностической лаборатории. Главным критерием выбора и работы в данной системе является сокращение времени выполнения исследований, снижение нагрузки на персонал, увеличение производительности лаборатории при неизменном составе оборудования и персонала.

На сегодняшний день в повседневной практике ЦКДЛ РКБ имени Г. Г. Куватова накоплен положительный опыт работы лабораторной информационной системы: уменьшение количества ошибок на аналитическом этапе, в ходе авторизации результатов лабораторных исследований от 0,3% до 0,01% ($p < 0,05$), за счет автоматизированной выдачи результатов исследований (показатели, входящие в допустимые референсные пределы), появление функции «система поддержки принятия





врачебных решений», а именно: автоназначение на лабораторные исследования, при заранее прописанных критериях (повышенный уровень общего холестерина, далее автоназначение фракций холестерина (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды)), мониторинг показателей в динамике, контроль за назначениями (экономический эффект за счет минимизации количества повторных необоснованных и дублирующих исследований), автоматический учет и списание реактивов, расходных материалов, сокращение времени получения отчетов по любым видам исследований, получение уведомлений о критических значений пациента на телефон лечащего врача в автоматическом режиме и др.

Таким образом, ЛИС qMs является актуальной информационной системой, которая отвечает всем передовым требованиям к анализу медико-экономической информации в современной лабораторной медицине.





Автоматизация иммуногематологических исследований в централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова

Лукьянова Т. М., Исмагилов Р. Р.

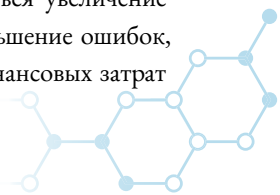
Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

Аннотация. В работе освещены преимущества автоматизации процесса проведения иммуногематологических исследований в условиях централизованной клинико-диагностической лаборатории с использованием современных высокочувствительных и высокоспецифичных иммуногематологических методов лабораторных исследований для обеспечения высокого уровня трансфузионной безопасности, минимизации риска посттрансфузионных реакций, экономической выгоды и оптимизации рабочего времени.

Ключевые слова: автоматизация иммуногематологических исследований, трансфузионная безопасность, оптимизация процессов лабораторных исследований.

В 2020 г. в Республике Башкортостан произошла централизация лабораторной службы. На базе ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова была создана централизованная клинико-диагностическая лаборатория 3 уровня (ЦКДЛ). В ЦКДЛ ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова выполняется широкий спектр иммуногематологических исследований, включая расширенное фенотипирование антигенов эритроцитов, определение титра и идентификации антиэритроцитарных антител, индивидуальный подбор компонентов крови, диагностику посттрансфузионных осложнений и гемолитической болезни новорожденных и др.

В условиях централизации лабораторной службыкратно увеличилось количество проводимых иммуногематологических исследований. Это требует оптимизации процессов проведения лабораторных исследований. Главными критериями успешности оптимизации этих процессов будет являться увеличение количества проводимых исследований в единицу времени, уменьшение ошибок, повышение точности результатов исследований, уменьшение финансовых затрат





на обеспечение проведения исследований, рациональное построение рабочего дня сотрудников.

Наиболее перспективным путем решения указанных проблем представляется возможным в автоматизации процессов проведения иммуногематологических исследований и внедрение современных методов исследований.

В ЦКДЛ ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова для этих целей был приобретен автоматический иммуногематологический анализатор Ortho Vision Max (Ortho Clinical Diagnostics, Великобритания), использующий метод колоночная агглютинации. По сравнению с традиционными методами исследований, колоночная агглютинации обеспечивает стандартизацию и повышение качества результатов иммуногематологических исследований благодаря большей чувствительности и специфичности метода. Снизилась риски ошибок и посттрансфузионные осложнения, встречающиеся при использовании традиционных методик. Все это привело к повышению иммунологической безопасности в трансфузиологии.

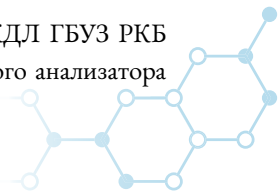
Кроме того, появилась возможность проведения исследований при минимальных объемах крови, в случаях, когда получение достаточного количества биоматериала затруднено, например, при заборе биоматериала у новорожденных и недоношенных детей.

Автоматический иммуногематологический анализатор обеспечил документируемую прослеживаемость выполнения тестирования (результатов, алгоритмов и используемых реагентов), а также позволил в автоматическом режиме передавать результаты исследований в лабораторную информационную систему (ЛИС).

Благодаря использованию минимальных доз реагентов и точности их дозирования, а также отсутствию необходимости использовать специфические брендовые растворы для обслуживания иммуногематологического анализатора и исключению дублирования исследований существенно сократились финансовые затраты.

Кроме того, в условиях загруженности персонала и дефицита высококвалифицированных кадров, автоматизация процесса проведения иммуногематологических исследований дала возможность удаленного просмотра и валидации результатов для специалистов лаборатории, что позволило оптимизировать время работы персонала.

Подводя итоги, можно отметить, что внедрение в работу ЦКДЛ ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова автоматизированного иммуногематологического анализатора





Ortho Vision Max способствовало эффективной оптимизации процессов лабораторных исследований. Дальнейшая оптимизация процессов функционирования клинико-диагностической службы, путём автоматизации процессов проведения лабораторных исследований, приведет к повышению качества и доступности оказания медицинской помощи населению.





Неонатальный скрининг и Расширенный неонатальный скрининг

Билалов Ф. С.¹, Сарбаева Л. Ю.², Нургалиева Л. Р.²,
Тимофеева Е. А.², Сагдинов И. Х.², Байкучкарова А. М.²

¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. В Республике Башкортостан в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г. Уфа проводится неонатальный скрининг новорожденных на 5 наследственных заболеваний: адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия. Фенилкетонурия — одно из наиболее распространенных тяжелых аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленное нарушением обмена фенилаланина и приводящее, без своевременно начатого лечения безфенилаланиновой диеты, к умственной отсталости.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, фенилкетонурия.

Массовое обследование (скрининг) новорожденных — комплекс мероприятий, включающий формирование группы риска по определенным нозологиям и выявление на ранней доклинической стадии наследственного заболевания обмена. Частота заболевания в разных популяциях различается 1:6000–1:10 000 новорожденных.

В Республике Башкортостан в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г. Уфа проводится неонатальный скрининг новорожденных Республики Башкортостан на 5 наследственных заболеваний: адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, галактоземия, фенилкетонурия (ФКУ).

Развитие технологий лабораторной диагностики, появление тандемной масс-спектрометрии, позволило с 01.01.2023 года в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г. Уфа начать проводить расширенный неонатальный скрининг (РНС) на 31 наследственное и врожденное заболевание новорожденным Республики Башкортостан (РБ) и регионам Приволжского Федерального Округа. Одним из диагностируемых заболеваний, проводимых в рамках РНС, является также фенилкетонурия.





Лабораторная диагностика фенилкетонурии в неонатальном скрининге проводится с помощью Счетчик лабораторный WALLAC 1420 MULTILABEL COUNTER (VICTOR-2) набором реагентов для скрининга фенилкетонурии у новорожденных в сухих пятнах крови «ФКУ-Неоскрин», ООО «Иммуноскрин», в расширенном неонатальном скрининге лабораторное исследование проводится с помощью новой «Система скрининговая QSight 225MD UHPLC Screening System», набором для недериватизированной tandemной масс-спектрометрии NeoBase 2.

Анализ данных у новорожденных РБ за 8 месяцев работы 2023 года, позволяет сравнить уровень аминокислоты фенилаланина (ФА) флуоресцентным методом и tandemной масс-спектрометрии в сухих пятнах крови. За данный период было обследовано 24 280 новорожденных РБ. В результате исследования уровня фенилаланина, была определена группа высокого риска: по фенилкетонурии — 1 новорожденный, гиперфенилкетонурии — 1 новорожденный.

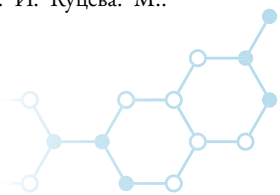
В первом случае у пациента Т., кровь взята на вторые сутки жизни в рамках неонатального скрининга аминокислота фенилаланин 6,05 мг/%, при норме 0–2,0 мг/%, ретест — 3,31 мг/%. В расширенном неонатальном скрининге уровень фенилаланина 354,2 мкМ/л, при норме 0–120 мкМ/л.

Во втором случае у пациента А., в неонатальном скрининге показатель фенилаланина 6,02 мг/%, при норме 0–2,0 мг/%, Ретест — 26,84 мг/%. В рамках расширенного неонатального скрининга показатель фенилаланина 435,6 мкМ/л, при норме 0–120 мкМ/л.

В рамках двух программ неонатального скрининга и расширенного скрининга сопоставление концентраций, позволяет сделать вывод, что два метода, по использованию отличающегося лабораторного оборудования и диагностических наборов, подтверждают достоверность *выявления фенилкетонурии*.

Литература

1. Краснопольская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. 364 с.
2. Неонатальный скрининг: национальное руководство/под ред. С. И. Куцева. М.: ГЭОТАР Медиа, (Серия «Национальное руководство»), 2023. 360с.





Определение частоты анемического синдрома у больных с раком молочной железы в условиях межрайонной централизованной клинико-диагностической лаборатории

Реммель Д. Д., Багаманов Е. С., Коровьякова А. А.

Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

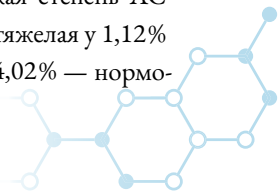
Аннотация. Анемический синдром (АС) в разной степени и форме анемии хронических заболеваний (АХЗ) наблюдался до 60% у больных с раком различной локализации [1; 2], а развившаяся тканевая гипоксия способствовала прогрессированию деления опухолевых клеток с активным метастазированием, развитием устойчивости к апоптозу и низкой эффективности разных видов лечения [3; 4], вызывая дефицитное состояние показателей гомеостаза, снижая качество жизни и сокращая выживаемость.

Гематологические исследования у больных с раком молочной железы (РМЖ) имели высокое прогностическое значение в диагностике АС, определяя их клиническую актуальность и способствуя эффективной лечебно-диагностической тактики их ведения.

Ключевые слова: анемия, анемический синдром, злокачественные новообразования, рак молочной железы, ретикулоциты, тканевая гипоксия, эритропоэз.

Результаты и обсуждения. На высокоточных лабораторных анализаторах при химиотерапевтическом лечении 179 женщин (от 26 до 89 лет) с РМЖ для определения АС выполнены гематологические исследования: гемоглобин (HGB) и его среднее содержание в эритроците (MCH) и ретикулоците (Ret-He), эритроциты (RBC), его средний объем (MCV) и распределение по объему (RDW), ретикулоциты в процентах и в абсолютных величинах (RTC# или RTC%), дельта-HGB (Delta-He), ретикулоцитарные индексы и др.

Лабораторные исследования определили АХЗ и отклонения от нормы параметров: красной крови, ферритина и других показателей. Легкая степень АС определена у 67,60%, умеренная у 20,67%, выраженная у 10,61%, тяжелая у 1,12% больных. У 73,18% больных выявлена гипохромная анемия, у 24,02% — нормо-





хромная нормоцитарная и гипехромная макроцитарная, у 2,8% — гипохромная нормоцитарная анемия. Анизоцитоз (RDW) — 11,6–14,8%. Причину дефицита железа определяли по сывороточному железу и ферритину методом фотометрии, уровни В12 и фолиевой кислоты — иммунохимическим методом. У 6,15% больных определено выраженное снижение ферритина при нормальной величине эритроцитов, HGB и их расчетных показателей (MCV, MCH, MCHC, RDW), что определяло латентный дефицит железа. У 3,91% больных РМЖ выявлено выраженное уменьшение HGB и RBC при нормальном ферритине и других параметрах, соответственно степени тканевой гипоксии, определенной AX3. У 70,39% больных с предполагаемым дефицитом железа Ret-He был в норме или выше, а у 29,61% ниже, что при гипохромной микро/нормоцитарной анемии вызывало настороженность. АС при AX3 чаще имел нормоцитарный нормохромный характер с нормальным или пониженным уровнем железа.

У 26,82% больных с РМЖ при высокодозной химиотерапии и угнетении эритропоэза первично определен подъем RET по сравнению с другими показателями крови (HGB и HCT) с выбросом незрелых форм. У RET-индекса и числа LFR с течением болезни и возрастания АС показатели динамично снижались. При этом 73,74% больных с РМЖ имели нормоцитарную нормохромную анемию с высоким уровнем ферритина и низким уровнем железа (за счет его поступления в организм и освобождения из эритроцитов, депонирования и перераспределение в клетки макрофагов в виде ферритина и гемосидерина [5; 6]. Прогрессирование АС и тканевой гипоксии определяли нормоцитарную гипохромную анемию и при функциональном дефиците железа микроцитарную гипохромную анемию [3].

Клинико-лабораторные гематологические исследования у больных с РМЖ выявило развитие АС по типу AX3, обусловленное низким уровнем железа и его усвояемости, В12-дефицитной анемией и угнетением эритропоэза по различным причинам. Анализ клинических параметров крови позволяет объективно оценить количественные и качественные показатели, динамику метаболизма железа и адекватность данных изменения других показателей гемопоэза на ранних этапах лечения больных с учетом возможных рисков неблагоприятного течения АС и отрицательного воздействия тканевой гипоксии.





Литература

1. Andres E., Serraj K., Federici L. et al. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013. Vol. 13. Pp. 519–527.
2. Gaspar B. L., Sharma P., Das R. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations // *Hematology*. 2015. Vol. 20. Pp. 18–25.
3. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G. et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica*. 2015. Vol. 100. Pp. 124–132.
4. Huang D., Li C., Zhang H. Hypoxia and cancer cell metabolism // *Acta Biochim. Biophys.* 2014. Vol. 46. Pp. 214–219.
5. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. S. 4. Pp. iv96-iv110.
6. Богданов А. Н., Волошин С. В., Кулибаба Т. Г. и соавт. Изменения системы крови в клинической практике. СПб.: Фолиант. 2017. 172 с.





Лабораторные показатели при различных формах повреждения легких у пациентов с COVID-19

Путков С. Б.¹, Давыдова Н. В.¹, Казаков С. П.^{1,2,3}

¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Москва, Россия

Аннотация. В проведенном исследовании изучается связь между уровнями лабораторных сывороточных маркеров воспаления (прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, пресепсин) и степенью тяжести повреждения легких по данным компьютерной томографии у больных инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, С-реактивный белок, пресепсин, интерлейкин-6, компьютерная томография.

Введение. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 основными мишенями являются клетки, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа, локализованные в разных органах и тканях человека. Наиболее частым клиническим проявлением заболевания является поражение легких. Выявление достоверно значимых сывороточных маркеров воспаления при различных объемах поражения легких имеет клиническое значение для выбора тактики лечения и прогноза течения заболевания.

Цель. Определить значимые лабораторные сывороточные маркеры воспаления в зависимости от степени поражения легких по данным лучевой диагностики у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар.

Материалы и методы. Нами проведено ретроспективное когортное исследование крови 82 больных возрастом 32–82 лет в период с мая по ноябрь 2020 года. Анализировались данные компьютерной томографии и исходные уровни сывороточных маркеров воспаления: прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) на анализаторах Cobas e411 и Integra 400 plus (Roche), а также пресепсина (ПСП) на приборе Pathfast (LSI Medience Corporation). Полученные данные обработаны с помощью программы SPSS Statistics 26.





Результаты. Поступающие в стационар пациенты были распределены на 5 групп по степени поражения легких: отсутствие признаков вирусной пневмонии (КТ0) $n=14$ (17%); легкая форма пневмонии с участками матового стекла, выраженностью патологических изменений менее 25% (КТ1) $n=19$ (23%); умеренная пневмония с поражением 25–50% легких (КТ2) $n=16$ (20%); среднетяжелая пневмония с поражением 50–75% легких (КТ3) $n=19$ (23%); тяжелая форма пневмонии с поражением более 75% легких (КТ4) $n=14$ (17%).

По U-критерию Манна-Уитни достоверных отличий показателей сыровоточных маркеров воспаления в группах КТ0 и КТ1 не выявлено. В группе КТ1 и КТ2 значимым показателем являлся СРБ ($p=0,047$) с пороговыми значениями 90,55 мг/л, чувствительностью (Ч) 94,7% и специфичностью (С) 81,3%. В группах КТ2 и КТ3 достоверно значимыми были ИЛ-6 ($p=0,031$) с пороговыми значениями 519,95 пг/мл, Ч=100%, С=84,2% и пресепсин ($p=0,044$) с пороговыми значениями 483 пг/мл, Ч=93,8%, С=83,3%. Достоверно значимых отличий маркеров воспаления при сравнении групп КТ3 и КТ4 не выявлено.

Выводы. При госпитализации в стационар у 83% больных с COVID-19 по данным компьютерной томографии были выявлены признаки интерстициальной пневмонии. При легкой форме поражения легких (КТ1) и наличии умеренных признаков пневмонии (КТ2) дополнительными критериями для оценки тяжести состояния наряду с клиническими проявлениями может служить показатель СРБ, при умеренном поражении (КТ2) и при среднетяжелой форме пневмонии (КТ3) — ИЛ-6 и ПСП.





Распределение групп крови среди пациентов Клиники БГМУ

Гайнцев В. А.¹, Кузнецова М. В.¹, Хайруллина Р. Р.², Гильманов А. Ж.³

¹ Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

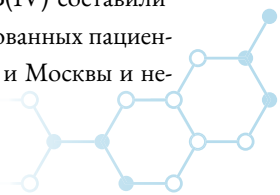
Ключевые слова: группы крови, резус-фактор, распределение по фенотипам.

Введение. Изучение групп крови в настоящее время имеет хорошую перспективу, поскольку считается, что с ними сопряжены некоторые структурно-метаболические и функциональные характеристики ряда органов и систем организма человека. Соответственно, заболевания и патологические состояния у людей с разными группами крови могут иметь особенности, требующие учета при проведении обследования и лечения таких пациентов. Аспекты встречаемости разных групп крови важны также при планировании работы станций переливания крови и организации донорской службы.

Цель работы. Изучение распределения групп крови систем АВО, резус и Келл среди пациентов Клиники БГМУ.

Материал и методы. Материалом для исследования служила кровь 6894 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в стационарные и поликлинические подразделения Клиники БГМУ с мая по октябрь 2022 года. Исследования выполнялись с применением гелевого метода на диагностических картах «Bio-Rad laboratories», а также методом реакции на плоскости с помощью моноклональных антител анти-А, анти-В, анти-АВ, анти- D, анти-А1, анти-С, анти-с, анти-Е, анти-е, анти-Келл производства ООО «Гематолог» и стандартных эритроцитов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Результаты. В ходе анализа распределения групп крови по системе АВО было установлено, что чаще всего встречается группа А(II) (33,6%). Второй по частоте встречаемости является группа О(I) (31,7%). Группы В(III) и АВ(IV) составили 25,5% и 9,2% соответственно. Распределение групп крови обследованных пациентов по системе АВО соответствует данным Центральной России и Москвы и не-





сколько отличается от регионов Северного Кавказа, Урала, Сибири и Дальнего Востока, в которых преобладает O(I) группа. Среди разных национальных групп России у русских преобладает A(II) группа, у других национальностей (коми, буряты, хакасы и др.) — группа O(I). Антиген A2 был выявлен у 22 пациентов (0,32%) с группой A(II) и у 95 пациентов (1,38%) с группой AB(IV).

При определении резус-фактора слабый антиген D был выявлен у 22 пациентов (0,32%) и вошел в число Rh D(–) пациентов. Доли Rh D(+) и Rh D(–) пациентов составляют 88,3% и 11,7% соответственно, что соответствует данным из других регионов. Как правило, среди русских меньше Rh D-отрицательных лиц (12,33–16,4%), чем среди чеченцев или аджарцев (19,29–21,8%), но больше, чем у азербайджанцев (5,8%). Таким образом, проблема профилактики аллоиммунизации антигеном D является актуальной.

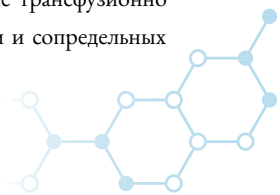
Определение резус-фенотипа является важным у пациентов, нуждающиеся в многократных трансфузиях, женщин детородного возраста, детей и пациентов с отягощенным трансфузионным анамнезом с целью профилактики аллоиммунизации и снижения риска посттрансфузионных осложнений. При изучении распределения по фенотипам установлено, что наиболее распространенным является 1 код CcDee (31,5%), следующие по частоте встречаемости — 4 код CCDee (20,1%), 3 код CcDEe (19,8%), 2 код ccDEe (11,9%), 8 код ccddee (10,6%), 2 код ccDEE (3,3%), 6 код Ccddee (1,3%), 9 код ccDee (1,2%) и другие редко встречающиеся (0,3%). Распределение по фенотипам в целом совпадает с данными других регионов.

Выводы.

1. Распределение пациентов Клиники БГМУ по группам крови системы ABO A(II)>O(I)>B(III)>AB(IV), что соответствует данным из Центральной России.
2. Распределение пациентов по резус-фактору соответствует общероссийским данным.
3. При переливании компонентов крови нужно учитывать, что более 50% пациентов имеют отрицательный E-антиген. Эти данные необходимо учитывать при переливании препаратов крови и создании запасов донорской крови (банка крови).

Литература

1. Донсков С. И., Каландаров Р. С., Дубинкин И. В. Распределение трансфузионно опасных антигенов эритроцитов на территории Российской Федерации и сопредельных стран // Вестник службы крови России. 2010. № 4, С. 33–36.





2. Белопухов В. М., Тураев Р. Г., Бельская Е. Е., Гадыльшина Р. С., Гиматдинова Н. С. Распределение групп крови среди доноров Республики Татарстан // Казанский медицинский журнал. 2015. № 96(3).
3. Маковский А. А., Попов А. А., Гусев С. Д., Бархатова Л. И. Распределение групп крови АВО и RHD у пациентов Федерального Центра Сердечно-сосудистой хирургии Красноярска // Клиническая медицина. 2016. № 94(5).
4. Минеева Н. В. Группа крови человека. Основы иммуногематологии. СПб., 2004.





Динамика выявляемости РНК коронавируса SARS-2 в биологических материалах верхних дыхательных путей за период 2020–2023 года

Азнабаева Л. Ф., Шайгарданова А. М., Вагапова Д. Р.,
Насырова А. Ф., Исмагилов Р. Р.

Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

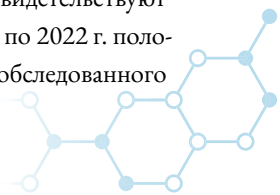
Ключевые слова: SARS-CoV-2, выявляемость, сезонность заболевания, ПЦР диагностика.

Введение. Начиная с конца 2019 года появилась новая инфекция, вызываемая коронавирусом — SARS CoV-2. Отмечались несколько волн инфекции, обусловленных постоянной мутацией вируса [1]. За период пандемии были проведены многочисленные исследования, посвященные этиологии и патогенезу заболевания [2–4]. Однако в настоящее время остается неоднозначным вопрос сезонности заболевания.

Цель. Оценка сезонности выявляемости коронавируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Согласно приказа МЗ РБ № 387-А от 27.04.2020 «О совершенствовании лабораторной диагностики на COVID-19 в Республике Башкортостан» в РКБ имени Г. Г. Куватова была организована ПЦР лаборатория по диагностике COVID-19. Материалом для исследования являлись мазки с носо- и ротоглотки больных с клиникой ОРВИ и контактных с больными COVID-19. Забор материала, доставка, хранение и постановка исследования проводилась согласно регламентирующих документов. Выявление РНК коронавируса SARS-2 проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием различных тест-систем («Синтол», «Вектор-Бест» и др.). Всего за исследуемый период было обследовано более 400 тысяч человек — (2020 год — 136 963 чел., 2021–121 675, 2022–136 038, 2023 (по июль) — 8 195).

Результаты. В ходе проведенного исследования были выявлены особенности выявляемости РНК коронавируса SARS-2, которые косвенно свидетельствуют о циркуляции вируса в окружающей среде. Так в период с 2020 — по 2022 г. положительные результаты выявлялись в среднем у каждого пятого обследованного



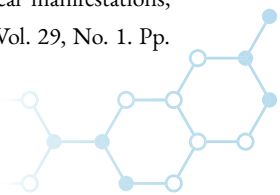


и отмечалась увеличение выявляемости с 18,7% в 2020, до 20,08% в 2021 и 22,43% годах ($p < 0,0005$). В 2023 году доля положительных результатов была значительно ниже и составила лишь 4,2%. Выраженное снижение показателя в 2023 году возможно имеет объяснение с позиции наличия иммунной прослойки среди населения. При оценке выявляемости по месяцам была отмечена неоднородность показателей в зависимости от сезона. Наибольшие показатели отмечались в период август — ноябрь и достигали 25%. В декабре отмечалось снижение до 9%. Второй пик отмечался в период с января по февраль. Здесь выявляемость вируса достигала значений 13% в 2021, 28% в 2022 и 11% в 2023 годах. Наименьшие значения выявлялись в период апрель — май и составляли 5–7% в период с 2020 — по 2022 г.г. и 0,5% в 2023 г. Полученные результаты свидетельствуют о сходности сезонных колебаний циркуляции вируса вне зависимости от его особенностей. Увеличение показателей в период осень-зима традиционно связывается с неблагоприятными погодными условиями. В то же время начало снижения циркуляции вируса показана уже в апреле месяце, когда в Республике Башкортостан еще сохраняются неблагоприятные погодные условия, а рост показателя начинается уже в летнее время (июль, август), что заставляет предположить наличие дополнительных факторов, оказывающих влияние на циркуляцию вируса.

Таким образом, была показана сезонность выявляемости коронавируса SARS-2 — наибольшие показатели характерны для периода лето-осень, вторая волна — январь — февраль, выраженное снижение отмечается весной. Полученные данные циркуляции коронавируса SARS CoV-2 возможно имеют объяснение не только с позиции ухудшения погодных условий, но и особенностей эпидемиологии самого вируса.

Литература

1. Карпова Л. С., Столяров К. А., Поповцева Н. М., Столярова Т. П., Даниленко Д. М. (2022). Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2022. Том 21, № 2, С. 4–16.
2. Ochani, R., Asad, A., Yasmin, F., Shaikh, S., Khalid, H., Batra, S., Sohail, M. R., Mahmood, S. F., Ochani, R., Hussham Arshad, M., Kumar, A., & Surani, S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management // *Le infezioni in medicina*, 2021. Vol. 29, No. 1. Pp. 20–36.





3. Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Postgraduate medical journal*. 2020. Vol. 96, No. 1142, Pp. 753–758. Doi:10.1136/postgradmedj-2020-138234.

4. Telenti, A., Arvin, A., Corey, L., Corti, D., Diamond, M. S., García-Sastre, A., Garry, R. F., Holmes, E. C., Pang, P. S., & Virgin, H. W. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19 // *Nature*/ 2021. Vol. 596. No. 7873, Pp. 495–504. Doi:10.1038/s41586-021-03792-w.





Клинический случай висцерального лейшманиоза в Республике Башкортостан

Самсонова Я. Е.¹, Демкина Л. С.¹, Азнабаева Л. Ф.¹, Исмагилов Р. Р.²

¹ Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

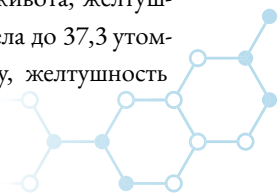
² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Аннотация. В октябре 2022 года случай висцерального лейшманиоза был зарегистрирован в городе Уфа Республики Башкортостан. Это был завозной случай — пациент перед заражением отдыхал в Республике Крым. Инфекция была обнаружена у пациента с тяжелым поражением внутренних органов. Пациент поступил в реанимационное отделение городской клинической больницы № 13 в крайне тяжелом состоянии, были диагностированы поражения внутренних органов, доброкачественное новообразование печени и подозрение на онкологию. Путем проведения сложных микроскопических исследований препаратов костного мозга, иммунологических исследований, благодаря слаженной работе, специалисты клинико-диагностической лаборатории городской клинической больницы № 13 и РКБ имени Куватова выявили, что произошло заражение лейшманиозом, так называемой тропической болезнью, что и вызвало тяжелое поражение внутренних органов.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, лейшманиоз, лабораторная диагностика, микроскопия.

Цель. Целью исследования было определение динамики лабораторных показателей для оценки состояния пациента и выявления причины заболевания. Анализу подверглись результаты гематологических, биохимических, иммунологических, цитологических исследований пациента с неопределенным диагнозом.

Результаты. Пациент К, 1981 г.р. был госпитализирован трижды на обследование в стационар: в январе, июле и сентябре 2022 года. Следовательно, анализ результатов исследований проводили за период с января по ноябрь 2022 года. При поступлении в сентябре 2022 г он жаловался на выраженную слабость в течение года, боли и чувство тяжести в правом подреберье, увеличение живота, желтушность кожных покровов, кожный зуд, повышение температуры тела до 37,3 утомляемость, сухость во рту, периодически возникающую тошноту, желтушность



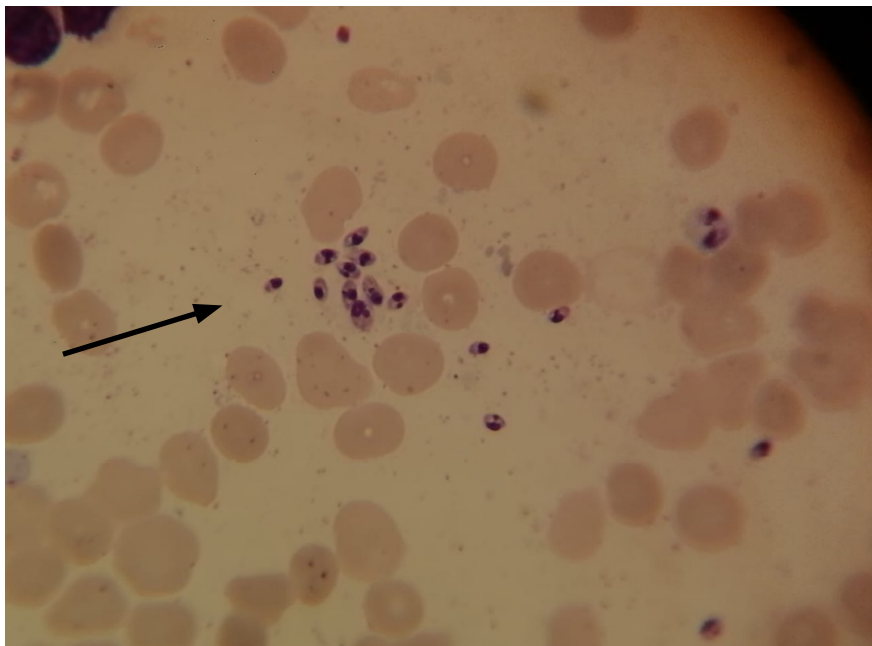
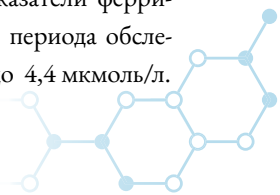


Рисунок 1. Костный мозг. Внеклеточное расположение лейшманий (указаны стрелкой) $\times 1000$.

склер, неустойчивый стул. На основании анамнеза, объективного статуса, инструментальной и лабораторной диагностики был выставлен предварительный диагноз: цирроз печени смешанной (токсико-метаболической) этиологии осложненный, цитолиз, холестаз, диспротеинемия, анемия, тромбоцитопения, асцит, спленомегалия, хронический эрозивный гастрит.

Выяснили, что в общем анализе крови за этот период уровень лейкоцитов снижался с $2,7 \times 10^9/\text{л}$ до $1,2 \times 10^9/\text{л}$. Уровень гемоглобина изменился с $90 \times 10^{12} \text{ г/л}$ до $80 \times 10^{12} \text{ г/л}$. Уровень тромбоцитов снижался с $106 \times 10^9/\text{л}$ до $54 \times 10^9/\text{л}$. Показатель лимфоцитов увеличивался 32,5% до 45,5%; моноцитов — с 10% до 18,4%. Уровень нейтрофилов снижался с 56,8% до 43,7%. Показатель СОЭ рос до 40,0 и 60,0 мм/ч.

В биохимическом исследовании крови выявлены высокие показатели ферритина 693,2 нг/мл, 652,8 нг/мл, 585,1 нг/мл на протяжении всего периода обследования. Уровень железа, наоборот, снижался с 5,5 мкмоль/л до 4,4 мкмоль/л.





Показатели креатинина варьировали на протяжении всего периода обследования: 73, 71, 62, 71, 61 мкмоль/л. Уровень СРБ повышался с января по ноябрь: 88,9–118,1 мг/л.

Исследование крови и костного мозга на иммунофенотипирование от 04.10.2022 г. выявило признаки раздражения эритроидного роста — эритроидные клетки составили 34,0%. Отмечались 8,2% плазматических клеток — 2 популяции. Гранулоциты характеризовались снижением экспрессии функционального маркера CD11c+15%. Моноциты — без иммунофенотипических особенностей и составляли 1,1%. Лимфоцитарное звено характеризовалось превалированием цитотоксических Т-лимфоцитов — CD3+CD8+.

При микроскопии клеток костного мозга выявлены посторонние включения (лейшмании) в виде скоплений и единичных представителей, расположенных внеклеточно и внутри нейтрофилов (рис. 1).

Исследование крови на а/т к лейшманиям методом ИФА, анализ показал высокий их уровень — 23,5 КП, подтвердило находку в пунктате костного мозга.

Вывод. Таким образом, благодаря широкому комплексу исследований, удалось определить причину заболевания, поставить правильный диагноз и вылечить пациента. Благодаря точным и прицельным лабораторным исследованиям, удастся мониторировать течение заболевания и, при необходимости, корректировать схему необходимой терапии.





Внедрение расширенного неонатального скрининга в Республике Башкортостан

Билалов Ф. С.¹, Сарбаева Л. Ю.², Нургалиева Л. Р.², Тимофеева Е. А.²,
Загитова Г. Н.², Минникаева Э. В.², Кутлубаев Р. Р.²

¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

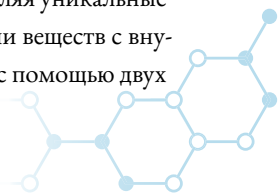
² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. С 1 января 2023 года Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский медико-генетический центр (ГБУЗ РМГЦ) входит в число 10 федеральных центров компетенций, утвержденных Министерством здравоохранения РФ для реализации программы расширенного неонатального скрининга (РНС). Тандемная масс-спектрометрия — высокопроизводительная, мультиплексная технология, позволяющая в одном анализе с большой точностью количественно определить концентрацию маркеров многих заболеваний.

Ключевые слова: расширенный неонатальный скрининг, тандемная масс-спектрометрия, наследственные болезни обмена.

С 1 января 2023 года Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский медико-генетический центр (ГБУЗ РМГЦ) входит в число 10 федеральных центров компетенций, утвержденных Министерством здравоохранения РФ для реализации программы расширенного неонатального скрининга (РНС). ГБУЗ РМГЦ выполняет проведение исследований всем новорожденным Республики Башкортостан и регионов Приволжского федерального округа (Самарская, Саратовская, Оренбургская и Ульяновская области, Республика Марий-Эл, Пермский край) на 31 наследственное и врожденное заболевание, из которых 29 заболеваний диагностирует методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС).

Тандемная масс-спектрометрия — высокопроизводительная, мультиплексная технология, позволяющая в одном анализе с большой точностью количественно определить концентрацию маркеров многих заболеваний. Определяя уникальные для каждого соединения массы к заряду и сравнивая концентрации веществ с внутренними стандартами. Лабораторные исследования проводятся с помощью двух





новых скрининговых систем «QSight 225MD UHPLC Screening System», которые за две минуты определяет множество маркеров в одном высушенном пятне крови. Panthera Puncher™ 9 — аппарат нового поколения для выбивания высушенных образцов крови.

Клиническим образцом для исследования являются сухие пятна крови из пятки новорожденного.

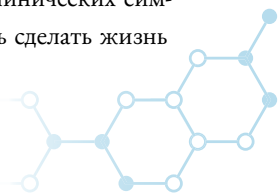
Сертифицированный диагностический Набор для неderivатизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS kit), позволяет определить в сухом пятне крови аминокислоты, ацилкарнитины и кетон-сукцинилацетон.

Применение данного метода позволяет проводить скрининг на наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления.

Первые итоги за 6 месяцев 2023 г. в ГБУЗ РМГЦ было обследовано 57 603 новорожденных, методом ТМС. При получении результатов скрининговых исследований сформировалась группа высокого риска на врожденные и (или) наследственные заболевания, из которой референсным центром Медико-генетическим научным центром имени академика Н. П. Бочкова подтверждены следующие заболевания: Глутаровая ацидурия тип I (частота заболеваний 1:100 000 живых новорожденных) — у троих новорожденных, Глутаровая ацидурия тип II (частота заболеваний 1:300 000 живых новорожденных) — у двоих новорожденных, Гиперфенилаланинемия — 1 новорожденный. Недостаточность среднецепочечной Ацил-коА дегидрогеназы (1:8000–1:10000 живых новорожденных) — 1 пациент, Фенилкетонурия — 1 пациент, Гиперфенилкетонурия — 1 пациент. Врачом генетиком было проведено медико-генетическое консультирование семьи с ребенком, в соответствии с клиническими рекомендациями назначены дополнительные тесты, подтверждающая диагностика и дальнейшая терапия.

Все результаты расширенного неонатального скрининга новорожденных направляются в специализированную вертикально — интегрированную медицинскую информационную систему (ВИМИС АКиНАО) «Акушерство, гинекология» и «Неонатология» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обследование позволяет выявить заболевание до появления клинических симптомов и без промедления начать лечение, что дает возможность сделать жизнь таких детей полноценной.





Литература

1. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С. И. Куцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, (Серия «Национальное руководство»), 2023 г. 360с.
2. Краснопольская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей М., РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005 г. 364 с.
3. Журнал «RARUS. Редкие болезни в России». 2022 г. 84 с.
4. Клинические рекомендации. Гутаровая ацидурия тип I. Ассоциация медицинских генетиков. Союз педиатров России. Национальная ассоциация детских реабилитологов. 2021 г. 68 с.





Пренатальный скрининг в Республике Башкортостан

Билалов Ф. С.¹, Сарбаева Л. Ю.², Сангизова В. В.², Тимофеева Е. А.²,
Ахметова Л. Р.², Байбурина Л. Г.², Пилипенко Т. С.²

¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

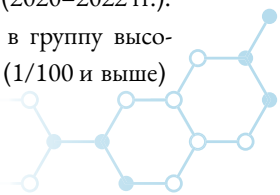
² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. Проблема раннего выявления нарушений развития плода в I-м триместре, 11–13 недель беременности, остается актуальной. Решающую роль играет комплекс мероприятий по профилактике наследственных и врожденных заболеваний и принадлежит пренатальной диагностике, которая включает в себя комбинированный биохимический скрининг I-го триместра. Современное, высокотехнологичное оснащение ультразвуковыми аппаратами, высокопроизводительным биохимическим анализатором и внедрение статистического учета и анализа данных с помощью программного обеспечения «ASTRAIA» значительно повышает эффективность формирования групп риска и позволяет в ранние сроки выявить пороки развития плода, риск хромосомной аномалии у плода, и спрогнозировать вероятность прееклампсии.

Ключевые слова: пренатальный скрининг, хромосомные аномалии, трисомия 21.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема раннего выявления нарушений развития плода в I-м триместре, в 11–13 недель беременности, остается актуальной. Решающую роль играет комплекс мероприятий по профилактике наследственных и врожденных заболеваний и принадлежит пренатальной диагностике, которая включает в себя комбинированный биохимический скрининг I-го триместра. Сочетание ультразвуковых и биохимических данных позволяет с помощью специальных компьютерных программ рассчитать риск рождения ребенка с наиболее частыми хромосомными аномалиями.

Нами проведен анализ эффективности скрининга за три года (2020–2022 гг.). За этот период было обследовано 97024 беременных женщин, в группу высокого риска рождения детей с хромосомными аномалиями (ХА) (1/100 и выше)





вошло 1710 пациенток (1,76%). Выявлено 333 случая хромосомных аномалий, или 19,4% из группы риска (0,34% из общего числа обследованных). В том числе 139 случаев трисомии 21 (синдром Дауна, 8,2% из числа группы риска, или 0,14% из общего числа обследованных).

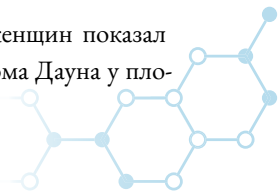
Анализ данных в динамике показал, что за последние три года, с 2020 по 2022 г. общее число обследованных беременных снижалось (от 33 772 до 30 726 чел.), что связано со снижением общей рождаемости. Количество беременных женщин, вошедших в группу высокого риска с ХА, с 2020 по 2021 годы также уменьшалось — с 1,9% до 1,5% от общего числа обследованных, а в 2022 г. достигло 1,86% в год.

Количество выявленных случаев трисомии 21 в 2019–2022 гг. оставалось приблизительно на одном уровне 44–48 случаев в год, что свидетельствует о стабильной эффективной работе скрининга.

Достигнутые стабильные результаты во многом обусловлены слаженной работой нескольких подразделений медико-генетического центра: УЗИ-кабинетов, лаборатории пренатального, неонатального и селективного скрининга, цитогенетической лаборатории, отделения пренатальной диагностики. Ранний пренатальный скрининг осуществляют специалисты, имеющие международный сертификат по стандарту УЗ-измерений и высокую квалификацию благодаря своему опыту. При расчете и наличии допуска (сертификата) на применение каждого показателя используются дополнительные УЗ-маркеры (визуализация носовых костей, оценка кривых скорости кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан), учет этих параметров в программе «ASTRAIA» уточняет индивидуальный риск. Современное, высокотехнологичное оснащение ультразвуковыми аппаратами, высокопроизводительным биохимическим анализатором и внедрение статистического учета и анализа данных с помощью программного обеспечения «ASTRAIA» значительно повышает эффективность формирования групп риска и позволяет в ранние сроки выявить пороки развития плода, риск хромосомной аномалии у плода, и спрогнозировать вероятность преэклампсии.

Полученные сведения, об исходах беременностей и родах детей с хромосомными аномалиями и пороками развития, поступают по системе «обратной связи» между службой пренатальной диагностики и родильными домами и женскими консультациями.

Таким образом, анализ результатов скрининга беременных женщин показал эффективность пренатальной диагностики: выявляемость синдрома Дауна у пло-





да, по нашим данным, составляет 52% от ожидаемого (расчетного) числа случаев (против 30,6% до 2010 г.)

Литература

1. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы/ В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кашеева, Т. Э. Иващенко. 3-е изд., Санкт-Петербург, 2020 г. 503 с.
2. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), 2019 г. 88с.





Коагулологические исследования в КДЛ РМГЦ

Пожиткова О. А.

Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Ключевые слова: гемостаз, свертывание крови, антикоагулянты.

С момента открытия Республиканского медико-генетического центра начала работать клиническая диагностическая лаборатория, где проводятся, в числе прочих, коагулологические исследования. Коагулологические исследования — это тесты, определяющие функциональность системы гемостаза, то есть способность крови свертываться, сохранять жидкое состояние и растворять тромбы.

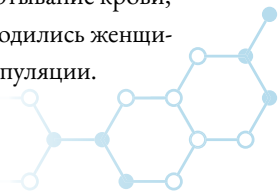
Для проведения данных исследований в лаборатории используются следующие приборы:

- автоматический коагулометр Sysmex CS-2000i, Япония;
- тромбоэластометр ROTEM delta, Германия;
- лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 Биола, Россия.
- Тесты проводятся наборами реагентов, калибраторов и контрольных материалов производителей:
 - Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия;
 - Tem Innovations GmbH, Германия;
 - Тенология-стандарт, Россия.

Клиническим образцом для исследования является плазма крови, полученная центрифугированием при различных режимах (бедная и богатая тромбоцитами), забранная из вены в пробирку, содержащую консервант 3,2% (0,109 М) цитрата натрия.

С 01.01.2018 г. по 31.12.2022 г. для проведения коагулологических исследований в КДЛ РМГЦ поступило 12568 проб, выполнено 66945 тестов.

Основную группу пациентов, нуждающихся в лабораторной диагностике системы свертывания крови, составили женщины с проблемами зачатия и вынашивания беременности. Большую часть таких пациентов составили лица, принимающие различные лекарственные препараты, которые влияют на свертывание крови, антикоагулянты, антиагреганты и др). А также исследования проводились женщинам, планирующим ЭКО, ИКСИ и другие вспомогательные манипуляции.





В перечне проводимых тестов были скрининговые: определение активированного частичного тромбопластинового времени (индекс АПТВ), определение протромбинового времени (ПО, МНО, ПТИ), тромбинового времени и определение концентрации фибриногена. Для исследования физиологической антикоагулянтной системы определялась активность антитромбина, протеина С и протеина S.

Исследование системы фибринолиза проводилось путем определения количества Д-димера, активности плазминогена и альфа-2-антиплазмина.

Тромбоцитарное звено гемостаза исследовалось определением агрегационной способности тромбоцитов с индукторами: раствором АДФ и коллагеном.

Для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) проводились исследования плазмы крови на наличие волчаночного антикоагулянта (скрининг и подтверждающий тест).

Кроме локальных (специфических) тестов, проводились тесты глобальные (интегральные) — тромбоэластография (ТЭГ).

Таким образом, в КДЛ проводятся все необходимые тесты для диагностики состояния свертывающей системы крови. В дальнейшем, в рамках открытия на нашей базе центра диагностики коагулопатий, планируется внедрение исследований других факторов свертывания крови (активность VIII и IX факторов с определением ингибиторов и фактора Виллебранда).





Результаты диагностического поиска и лечения пациентов с криптогенным подтипом ишемического инсульта в ходе наблюдения в Центре профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»

Рогозина Е. А.¹, Богатенкова Ю. Д.¹, Сорокоумов В. А.²,
Белевитин А. Б.¹, Жигунова А. С.¹

¹ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Пациенты с криптогенным инсультом — это особенно сложная категория больных, так как в связи с отсутствием точно установленного патогенетического механизма развития ишемического инсульта, на протяжении длительного времени они могут не получать оптимальных методов вторичной профилактики.

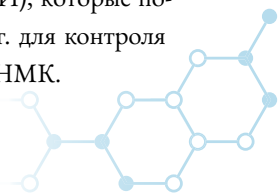
Цель работы. Определение роли дополнительного амбулаторного обследования для уточнения этиологии ишемического инсульта и ее влияния на тактику персонифицированной медикаментозной и хирургической вторичной профилактики.

Методика работы. Анализ данных медицинской документации пациентов Центра профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1», поступивших под наблюдение в период с 01.10.2020 г. по 01.10.2021 г.

Результаты. Представлены результаты дополнительного поиска причин криптогенного инсульта, определены ключевые факторы, влияющие на необходимость коррекции вторичной профилактики.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, этиология, специализированное наблюдение, персонифицированный подход, вторичная профилактика.

Материал и методы. Материалами работы являются данные медицинской документации амбулаторного обследования и наблюдения за пациентами Центра профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» (далее — ЦПИ), которые поступили под наблюдение в период с 01.10.2020 г. по 01.10.2021 г. для контроля и коррекции вторичной профилактики в течение 2-х лет после ОНМК.





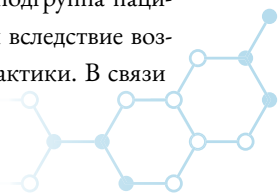
Результаты. В период с 01.10.2020г по 01.10.2021 г. в ЦПИ принято 2276 пациентов (48,9% женщин и 51,1% мужчин). Средний возраст составил $61,8 \pm 11,5$ лет. Среди них 2113 пациентов выписаны из отделений острого инсульта, 163 пациента без стационарного лечения. Распределение по типам/подтипам ОНМК при обращении в ЦПИ (диагноз стационара): 27% — неуточненный подтип, 25% — лакунарный, 19% — атеротромботический, 13% — кардиоэмболический, 6% — ТИА, 3% — редкие причины, 7% поступили с диагнозом геморрагического инсульта. Средний возраст пациентов с неуточненным подтипом ишемического инсульта составил $59,3 \pm 10,49$ лет. Из них 46,2% женщин, 53,8% мужчин. В этой группе пациентов высокотехнологичную медицинскую помощь в стационаре (тромболитическую терапию и/или тромбэкстракцию) получили 8,9% пациентов. В структуре коморбидной патологии преобладали: ожирение — 166 пациентов (28,9%), коронавирусная инфекция — 149 (25,9%) пациентов, сахарный диабет — 49 (8,5%) пациентов, онкологические заболевания — 47 (8,2%).

Всем пациентам с неуточненным патогенетическим подтипом инсульта проведен дополнительный поиск причин инсульта. В 50% случаев причину удалось установить — данной подгруппе пациентов произведена коррекция вторичной профилактики. Чаще всего диагноз был пересмотрен в пользу лакунарного подтипа инсульта (21%), атеротромботического (12%) и кардиоэмболического подтипа (7%).

В результате дополнительного обследования в ЦПИ у 33% пациентов произведена коррекция вторичной профилактики. Основные причины изменения антитромботической терапии обусловлены:

- 1) выявлением источников кардиальной эмболии, прежде всего, фибрилляции предсердий;
- 2) выявлением лабораторной резистентности к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу;
- 3) необходимостью применения/отмены двойной антиагрегантной терапии или комбинированной антитромботической терапии, включая ситуации, связанные с хирургическим/эндоваскулярным лечением.

Заключение. После выписки из отделений ОНМК примерно у трети пациентов причина ишемического инсульта остается неясной. Данная подгруппа пациентов подвержена наиболее высокому риску повторных событий вследствие возможного отсутствия оптимальной стратегии вторичной профилактики. В связи





с этим, становится очевидной важность более длительного специализированного наблюдения, необходимость совершенствования подходов к диагностике, прежде всего, клинически ориентированных (наблюдение ангионевролога, учет клинико-anamнестических данных и др.), а также наличия современных и доступных методов обследования (прежде всего, КТ-ангиографии с оценкой дуги аорты, чреспищеводной эхокардиографии, длительное ЭКГ-мониторирование, исследование гематологических причин тромбозов и т.д.). Последующая коррекция методов индивидуальной вторичной профилактики инсульта позволит значительно снизить риск повторного нарушения мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смертности.





Необходимость внедрения методов хроматографии и спектрометрии для проведения терапевтического лекарственного мониторинга в Казахстане

Садвакас А. С.¹, Рустемов С. А.²

¹ Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² Казахстанская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Алматы, Казахстан

Аннотация. Приводится краткий сравнительный анализ состояния терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в Казахстане и России согласно Приказам Министерства здравоохранения РК и Министерства здравоохранения РФ. Основой рациональной терапии в современной медицине является терапевтический лекарственный мониторинг — способ управления и контроля эффективности фармакотерапии в режиме реального времени. На сегодня в Казахстане по данным Национального центра экспертизы лекарственных средств имеются случаи побочных эффектов применения лекарственных средств. Поэтому, для количественной оценки лекарственных средств с целью безопасности режима дозирования, необходимо внести поправки в официальные документы о необходимости проведения ТЛМ в крупных многопрофильных больницах Казахстана.

Ключевые слова: лекарственные средства, масс-спектрометрия, фармакокинетика, биоаналитика.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) лежит в основе концепции персонализированной медицины и представляет собой комплекс мероприятий по определению концентрации лекарственных средств в физиологических жидкостях пациентов с целью подбора оптимального режима дозирования, наиболее эффективного для конкретного пациента и минимизации нежелательных побочных эффектов лекарственного средства [2, с. 1]. Ведущие мировые бренды предлагают следующий вид современного оборудования для проведения ТЛМ: газовый хроматограф, газовый хроматомасс-спектрометр, жидкостный хроматомасс-спектрометр.





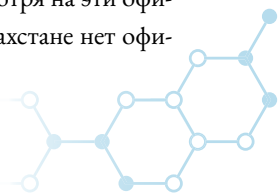
Например, при использовании метода tandemной масс-спектрометрии для количественного определения часто используемых антибиотиков, мониторинг концентрации антибиотика в кровообращении пациента позволяет корректировать дозу в зависимости от чувствительности вовлеченных возбудителей, но фармакокинетическую площадь под кривой можно получить и путем многократного забора крови по данному протоколу [3].

Важную роль ТЛМ играет не только в разработке безопасных и эффективных терапевтических препаратов, но также в индивидуализации этих препаратов для определения наиболее подходящего режима дозирования для достижения оптимального ответа с минимальной токсичностью. ТЛМ незаменим также в случаях значительной межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров препарата, при нелинейной кинетике препарата, в политерапии, когда невозможно исключить взаимодействие нескольких препаратов и сложно моделировать процессы, приводящие к нормализации фармакокинетических показателей [3].

Было доказано, что индивидуальные фармакокинетические кривые при суточном мониторинговании лекарственных средств в сыворотке крови пациентов, принимавших один и тот же противоопухолевый препарат в одинаковой дозе, имеют значимые различия фармакокинетики у людей в одной популяции, и поэтому может быть разница в ответе организма на проводимую терапию [2].

В базе данных Республиканского государственного предприятия «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» за период с мая 2005 года по 23 сентября 2010 года было зафиксировано 2469 карточек сообщений о побочных эффектах лекарственных средств, выявленных в территории Республики Казахстан. Распределение карточек-сообщений по фармакологическим группам показало, что ведущее место занимают противомикробные препараты — 1577 сообщений, за ними следуют препараты для лечения заболеваний нервной системы — 599, на третьем месте — препараты, влияющие на кровотворение и кровь — 92 [1].

Основным характером выявленных побочных эффектов антибактериальных препаратов были аллергические реакции, кожная сыпь, гипертермия, снижение слуха, нарушение зрения, гепатотоксичность (повышение уровня АЛТ и АСТ), мышечные боли, низкая антибактериальная активность [1]. Несмотря на эти официальные данные о побочных эффектах, в настоящее время в Казахстане нет офи-





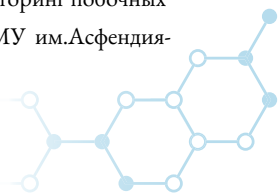
циальных государственных документов по внедрению лаборатории клинической фармакологии и терапевтического лекарственного мониторинга.

По результатам отчета Национального центра экспертизы были внесены отдельные предложения в Правила проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, зарегистрированных в Республике Казахстан, отраженные в Приказе Министра здравоохранения РК № 320 от 23 декабря 2020 года. Позже в другом Приказе Министра здравоохранения РК от 19 апреля 2023 года № 75 «Об утверждении стандарта организации медицинской помощи в области клинической фармакологии в Республике Казахстан» имеется указание, что клинический фармаколог должен осуществлять мониторинг и оценку применения лекарственных средств и участвовать в разработке перечня лекарственных средств высокого риска. Однако в пунктах этого приказа не предусмотрена необходимость проведения фармакокинетических исследований, а точнее терапевтического лекарственного мониторинга для следующих групп лекарственных средств: 1) противосудорожные средства, 2) антиаритмические средства, 3) антибиотики, 4) иммуносупрессоры. Данные группы препаратов для проведения ТЛМ указаны в Приказе Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. № 4.94. То есть в Российской Федерации в рамках терапевтического лекарственного мониторинга за прошедшие годы были разработаны и внедрены в практику методики определения лекарственных средств (ЛС) из разных фармакологических групп, а именно: антикоагулянты, антиконвульсанты, гипотензивные, гипогликемические, противоопухолевые ЛС [2].

Единственным способом управления и контроля эффективности фармакотерапии в режиме реального времени является только терапевтический лекарственный мониторинг. Поэтому необходимо внести в пункты вышеуказанного Приказа МЗ РК № 75 отдельные положения о терапевтическом лекарственном мониторинге, предполагающем проведение фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических методов и анализов для оценки концентрации препарата в крови пациента и сравнение их с целевым диапазоном с использованием современных методов хроматографии и спектрометрии.

Литература

1. Байдуллаева Ш. А. Проблемы антибиотикорезистентности и мониторинг побочных действий антибактериальных препаратов в Казахстане // Вести КазНМУ им.Асфендиярова. 2011. № 9. С. 1–2.





2. Родина Т. А., Мельников Е. С. Терапевтический лекарственный мониторинг в больнице им. И. В. Давыдовского: опыт использования метода ВЭЖХ–МС/МС в практическом здравоохранении // Медицинский алфавит. Обзорение. 2019. Т. 4, № 35. С. 1–6.
3. C. Schuster, S. Sterz, D. Teupser, M. Brügel, M. Vogeser, and M. Paal Multiplex Therapeutic Drug Monitoring by Isotope-dilution HPLC–MS/MS of Antibiotics in Critical Illnesses // J Vis Exp. 2018 — (138): 58148. Published online 2018 Aug 30. doi: 10.3791/58148.





Некоторые результаты неонатального скрининга в Республике Башкортостан

Панова М. В.¹, Билалов Ф. С.¹, Байбулатова А. Ф.², Брагина А. С.²

¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. Скрининговые программы диагностики наследственных заболеваний новорождённых вошли в рутину российского здравоохранения начиная с 70–80-х годов XX века. С тех пор внедрялись новые тесты с целью расширения перечня выявления нозологических форм, менялись клинические подходы ведения пациентов. В 2023 году в России впервые был внедрен расширенный неонатальный скрининг, позволяющий выявлять 31 нозологическую форму заболеваний у новорожденных. Динамический мониторинг медико-статистических показателей неонатального и расширенного неонатального скрининга отражает фактическую распространенность заболеваний и позволяет прогнозировать дальнейшие организационные мероприятия для снижения заболеваемости и инвалидности среди детей.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, расширенный неонатальный скрининг, заболеваемость, охват тестированием, инвалидность.

Неонатальный (НС) и расширенный неонатальный скрининг (РНС) — основа профилактики наследственных заболеваний у новорожденных — способен выявить болезнь в досимптоматической стадии и предотвратить её клиническую манифестацию. Существенную долю нарушений, обнаруживаемых при массовом скрининге, составляют наследственные болезни обмена веществ [1, 2]. Ранняя диагностика врожденных заболеваний дает возможность минимизировать риск инвалидизации детей, тем самым исключить частичную или полную потерю трудоспособности, ведущую к большим затратам как со стороны семьи, так и со стороны государства [3]. Кроме того, при выявлении заболевания уменьшается риск повторного рождения у родителей пораженного ребенка вследствие проведения профилактических мероприятий по диагностике с применением молекулярно-генетических методов [1, 2].





В первом полугодии 2023 года в проведении НС в Республике Башкортостан задействовано 62 структурных подразделения медицинских организаций акушерского профиля, осуществляющих взятие биологического материала, включая 5 медицинских организаций третьего уровня, 17 — второго, 40 — первого уровня (в том числе 39 urgentных родильных залов). В каждой медицинской организации акушерского профиля, осуществляющей взятие крови у новорожденных для НС и РНС, обучены специалисты и их дублиеры (всего 84 специалиста по РБ).

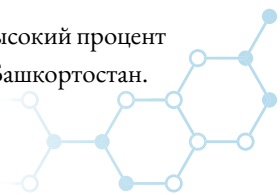
В Республике Башкортостан скрининг новорожденных проводится с 1988 г. Именно в этом году была создана лаборатория неонатального скрининга, где был внедрен микробиологический ингибиторный метод Гатри, который в дальнейшем был заменен флюорометрическим методом. Началось массовое обследование новорожденных на фенилкетонурию (ФКУ), с 1993 г. — на врожденный гипотиреоз (ВГ); установлена популяционная частота этих заболеваний, определен алгоритм обследования и диспансеризации. С 2006 г. по РФ было дополнительно внедрено обследование новорожденных на галактоземию (ГАО), муковисцидоз (МВ), адреногенитальный синдром (АГС).

Таблица 1

Охват неонатальным скринингом новорожденных в РБ в 2014–2022 г.

Отчетный год	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Кол-во рожденных детей	60123	59375	55517	49183	46767	40328	39660	38286	36497
Умершие до взятия крови на скрининг	337	322	249	239	137	114	80	103	47
Отказ родителей	133	191	143	113	140	96	100	88	75
Домашние роды	3	2	7	2	4	5	0	0	0
Другие причины	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Обследовано детей	59607	58828	55042	48780	46294	40066	39306	38133	36450
% охвата	99,9	99,6	99,8	99,9	99,6	99,8	99,1	99,6	99,8

Как видно из таблицы 1, в 2014–2022 г. сохранялся стабильно высокий процент охвата неонатальным скринингом новорожденных в Республике Башкортостан.





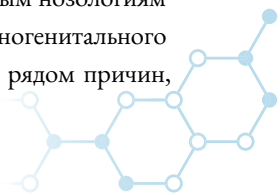
До 1 января 2023 года организация НС в субъектах РФ была регламентирована приказом Минздравооцразвития РФ от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», в котором определялись сроки взятия материала у новорожденных (4-й день у доношенного ребенка и 7-й день у недоношенного ребенка). 21 апреля 2022 г. приказом Минздрава РФ от N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» срок взятия крови (сухих пятен) был изменен на 24–48 часов жизни у доношенного и 144–168 часов жизни у недоношенного новорожденного. При получении первичных результатов обследования формируется группа детей, «условно здоровых» по всем исследуемым нозологиям и не требующих дополнительных исследований, и группа риска по наследственным заболеваниям, с которыми ведется дальнейшая работа (дополнительное обследование с целью уточнения диагноза). При выявлении новорожденного ребенка из группы риска в случае повышенного содержания в крови тиреотропного гормона при врожденном гипотиреозе, 17-гидроксипрогестерона при адреногенитальном синдроме, галактозы при галактоземии, иммунореактивного трипсина при муковисцидозе и фенилаланина при фенилкетонурии проводится повторное обследование (ретестирование).

Таблица 2

Результаты неонатального скрининга новорожденных в РБ в 2022 году

Нозология	Обследовано детей	Подтвержден диагноз	Частота встречаемости	
			РБ	РФ
Фенилкетонурия	36450	6	1:6075	1:7142
Врожд. гипотиреоз	36450	26	1:1401	1:2941
Адреногенитальный синдром	36450	6	1:6075	1:8233
Муковисцидоз	36450	1	1:36450	1:9552
Галактоземия	36450	3	1:12150	1:16242

В таблице 2 представлены результаты НС в РБ в 2022 году. По итогам НС, значимое отличие выявляемости в РБ в отличие от РФ по исследуемым нозологиям наблюдается при диагностике врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома, муковисцидоза, галактоземии. Это можно объяснить рядом причин,





связанных с распространенностью заболеваний в популяции, состоянием окружающей среды, эндемичностью и др.

Ежегодно лаборатория массового и селективного скрининга обследует до 59 тыс. новорожденных, охват неонатальным скринингом составляет 99%. С 2010 по 2022 год в РБ было обследовано 521349 новорожденных и выявлено 56 детей с диагнозом фенилкетонурии, 190 — с врожденным гипотиреозом, 59 — с адреногенитальным синдромом, 45 — с муковисцидозом, 9 — с галактоземией и 47 детей с вариантом Дуарте.

Выводы

1. При проведении НС в РБ охват новорожденных достаточно высок (более 99%), что повышает степень уверенности в диагностике наследственных заболеваний;
2. Распространенность выявляемых нозологических форм при проведении НС в РБ имеет значимые отличия от показателей РФ, что обусловлено рядом причин, в том числе популяционных.

Литература

1. Алиева К.А., Гусейнова Н. Т., Мамедова Р. Ф. Актуальные вопросы массового скрининга на наследственные болезни // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн. 2022. 4(94). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/13321>.
2. Захарова Е.Ю., Ижевская В. Л., Байдакова Г. В., Иванова Т. А., Чумакова О. В. КСИ. Массовый скрининг на наследственные болезни: Ключевые вопросы. Медицинская генетика. 2017;16(10): 3–13.
3. Наследственные болезни: национальное руководство: руководство / гл. ред. акад. РАМН Н. П. Бочков; акад. РАМН: Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. — М.: Гэотар Медиа, 2012. — 936 с. — (АСМОК). — ISBN 978-5-9704-2231-1: 10428.57 т.





Стандартное цитогенетическое исследование как метод, позволяющий детектировать сбалансированные хромосомные перестройки

Нафикова А. А.¹, Билалов Ф. С.², Сарбаева Л. Ю.¹, Ахметова Л. Р.¹,
Сандакова Л. В.¹, Усаева А. Н.¹

¹ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

² Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

Аннотация. На сегодняшний день цитогенетику принято подразделять на классическую и молекулярную. Методы классической и молекулярной цитогенетики и их модификации имеют ряд достоинств и недостатков. Применение их в лабораторной диагностике зависит от поставленных целей и задач врача или исследователя. В частности, стандартный цитогенетический метод, несмотря на свой недостаток — низкое разрешение, позволяет картировать весь хромосомный набор, выявлять сбалансированные хромосомные аномалии [2].

Ключевые слова: стандартный цитогенетический метод, кариотип, сбалансированная хромосомная перестройка, реципрокная транслокация, хромосомная аномалия, CGH, сравнительная геномная гибридизация, хромосомный микроматричный анализ, FISH, молекулярно-цитогенетический метод, CNV.

Сбалансированные хромосомные перестройки представляют собой аномалии кариотипа, при которых структура хромосом изменяется без потери или увеличения генетического материала. В частности, реципрокная транслокация — это обмен участками хромосом между собой, чаще всего, между двумя негомологичными хромосомами [1].

Сбалансированная хромосомная перестройка не влияет на фенотип её носителя, но, в зависимости от вида и протяженности участков хромосом, вовлеченных в перестройку, влияет на репродуктивную функцию от невынашивания беременности до бесплодия, и значительно повышает риск рождения ребенка с хромосомной патологией, в некоторых случаях с вероятностью 100%.

Выявить сбалансированную хромосомную перестройку позволяет стандартный цитогенетический метод.





Случай из практики. Женщина 1993 года рождения. Беременность 16–17 недель. По результатам пренатального цитогенетического исследования плодного материала выявлена хромосомная аномалия у плода. Была направлена на стандартное цитогенетическое исследование. Методом культивирования лимфоцитов крови и применением дифференциального окрашивания хромосом GTG (G-banding Trypsin Giemsa) у женщины выявлен аномальный сбалансированный кариотип с реципрокной транслокацией между хромосомами 2 и 13 (рис. 1).

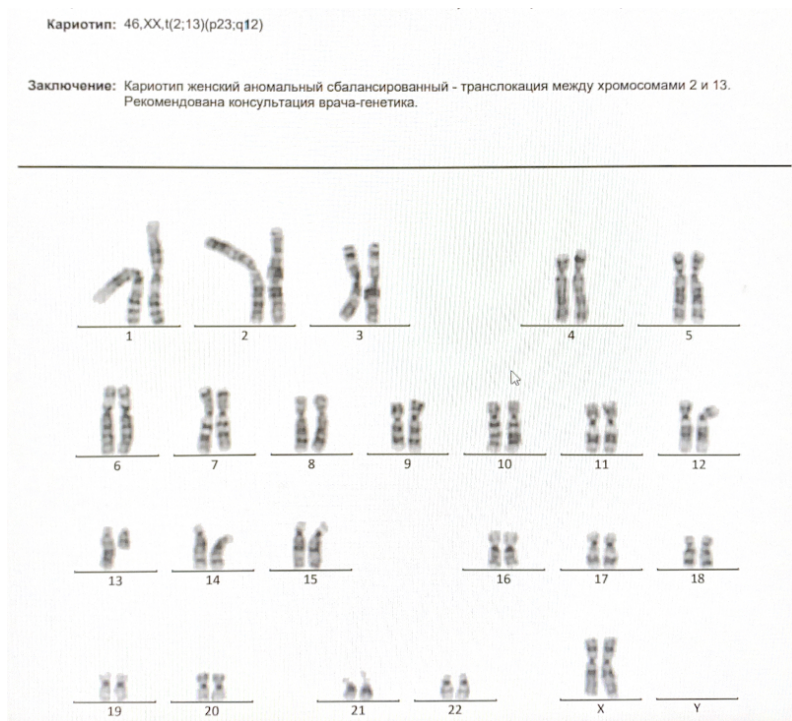
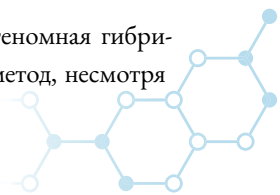


Рисунок 1. Кариограмма пациента

Данная сбалансированная перестройка хромосом была обнаружена с помощью стандартного цитогенетического метода, что не было бы достигнуто при использовании молекулярно-цитогенетических методов:

- CGH (comparative genomic hybridization — сравнительная геномная гибридизация, или хромосомный микроматричный анализ): данный метод, несмотря





на такие преимущества как скрининг всего генома и количественное определение CNV-последовательностей ДНК (copy number variation — вариант числа копий), не имеет возможности выявлять сбалансированные хромосомные перестройки; [3]

- FISH (fluorescence in situ hybridization — флуоресцентная гибридизация in situ): данный метод, в частности mFISH (multicolor FISH), способен выявлять сбалансированные перестройки хромосом, но он используется только для подтверждения их носительства. [3] То есть, стандартное цитогенетическое исследование первично и только после выявления с его помощью хромосомной аномалии подтверждается сбалансированная хромосомная перестройка посредством применения локус-специфичных зондов при постановке FISH-анализа.

Таким образом, несмотря на возможности молекулярно-цитогенетических методов, стандартный цитогенетический метод на сегодняшний день остается «золотым стандартом» цитогенетики и является основным для выявления сбалансированных хромосомных перестроек.

Литература

1. Малый практикум по цитогенетике: изучение кариотипа человека: учеб.-метод. пособие/ СПб: Изд-во СПбГЭТУ и ЛЭТИ, 2018.-48с.;
2. Медицинская генетика в иллюстрациях и таблицах: Учеб.пособие/А.В.Агаджанян и др. –М.: Практическая медицина, 2022.-504с.;
3. ppt-online.org





Клиническая и прогностическая значимость выявления комплексного кариотипа у пациентов с множественной миеломой

Магадеева Р. Р.¹, Сандакова Л. В.¹, Бикмухаметова А. А.¹,
Ахметова Л. Р.¹, Билалов Ф. С.², Сарбаева Л. Ю.¹

¹ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

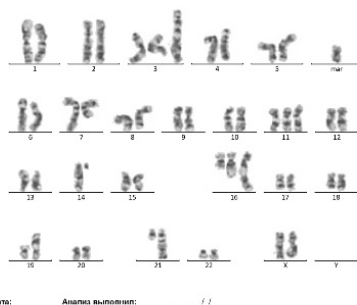
² Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

Аннотация. Множественная миелома (ММ) — злокачественная В-клеточная лимфоидная опухоль, характеризующаяся пролиферацией опухолевых плазматических клеток (ПК) в костном мозге и за его пределами [1]. Заболевание со сложным многоступенчатым механизмом опухолевой трансформации. Поиск цитогенетических маркеров и молекулярно-цитогенетических нарушений у больных ММ в дебюте и прогрессии болезни имеет клиническую значимость и позволяет выделять пациентов высокого риска развития рецидива и резистентности к терапии [2]. Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам с впервые выявленной ММ, а также при 1 и 2-м рецидивах рекомендуется выполнять цитогенетические исследования плазматических клеток — стандартное цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH (Fluorescence in situ hybridization) [3].

Ключевые слова: множественная миелома (ММ), комплексный кариотип, хромосомная аберрация, стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), FISH-метод, плазматические клетки (ПК), *m*-FISH, *m*-BAND.

В цитогенетическую лабораторию Республиканского медико-генетического центра (РМГЦ) был доставлен материал костного мозга пациентки, 1960 года рождения с диагнозом множественная миелома для проведения стандартного цитогенетического исследования. Женщина болеет с 2021 года, выявлены изменения: множественные литические очаги в позвонках, костях черепа, диффузный остеопороз плоских костей. По результату анализа крови: анемия тяжелой степени тяжести, тромбоцитопения.



[illegible]

Комплексный кариотип относится к группе высокого риска в соответствии со стратификацией генетического риска и имеет неблагоприятное прогностическое значение [1]. Для уточнения хромосомных aberrаций рекомендовано исследование костного мозга методом m-FISH (multicolor FISH), m-BAND (multicolor banding). Данные методы позволяют с высокой точностью и специфичностью детектировать точки разрыва при выявлении комплексного кариотипа. В перспективе в цитогенетической лаборатории планируется внедрение в практику этих современных молекулярно-цитогенетических методик.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что именно хромосомные аномалии являются одними из самых надежных критериев классификации и диагностики лимфоидных опухолей [1].





Таким образом, исследования, выполняемые в цитогенетической лаборатории ГБУЗ РМГЦ, являются важным звеном в диагностике, последующем мониторинге эффективности лечения пациентов и определения прогностических факторов при множественной миеломе и других злокачественных новообразованиях гемopoэтической ткани.

Литература

1. Множественная миелома (патогенез, клиника, дифференциальный диагноз). Часть I-2013/Бессмельцев С.С.;
2. Молекулярно-цитогенетическая характеристика плазматических клеток в дебюте и прогрессии множественной миеломы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Абрамовой Т. В. Москва-2018.;
3. Клинические рекомендации. Множественная миелома. Москва-2021.





Хромосомный микроматричный анализ. Опыт применения в Республике Башкортостан

Миргалиева Р. Я.¹, Ахметова Л. Р.¹, Сандакова Л. В.¹, Усаева А. Н.¹,
Сарбаева Л. Ю.¹, Нургалиева Л. Р.¹, Билалов Ф. С.²

¹ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

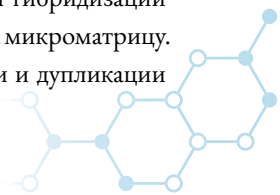
² Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

Аннотация. *Хромосомный микроматричный анализ — это полногеномный метод исследования, который выявляет различные виды хромосомного дисбаланса. Помимо выявления аномалий определяемые при стандартном кариотипировании, хромосомный микроматричный анализ так же выявляет субмикроскопические делеции и дупликации, называемые вариациями числа копий (CNV), размером от 50–100 тыс. п.н. В тезисе изложен опыт внедрения в практическую пренатальную и постнатальную диагностику в ГБУЗ РМГЦ.*

Ключевые слова: *ХМА — хромосомный микроматричный анализ, CNV-вариации числа копий, стандартное кариотипирование; микроматрица.*

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) — молекулярно-цитогенетический метод анализа вариаций числа копий участков ДНК (copy number variations — CNVs), основанный на сравнении геномной ДНК пациента/плода (опытная ДНК) с набором проб или маркеров, покрывающих определенный набор генов или весь геном, без необходимости культивирования клеток [2]. CNV — сегмент ДНК размером по крайней мере 1000 п.н., который отличается числом копий от референсного генома, которые могут вызывать широкий спектр заболеваний человека, включая нарушения развития нервной системы и врожденные пороки развития, такие как пороки сердца и другие.

ХМА рекомендуется в качестве теста первой линии в постнатальной диагностике причин МВПР с задержкой развития или без нее при отсутствии у пробанда признаков известных хромосомных, моногенных и других синдромов [1]. В основе метода лежит технология полногеномной амплификации и гибридизации фрагментов опытной ДНК с олигонуклеотидами, нанесенными на микроматрицу. Благодаря этому в одном исследовании можно выявлять делеции и дупликации





участков ДНК размером от 50000 п.н. (в зависимости от типа микроматрицы) по всему геному. Стоит отметить, что разрешающая способность стандартного цитогенетического исследования не позволяет выявлять микроделеции и микродупликации размером менее 8 Мб, которые в 5–6% случаев являются причинами аномалий развития у плода [2].

Кроме высокой разрешающей способности, ХМА имеет ряд дополнительных преимуществ перед стандартным кариотипированием: более короткий срок выполнения анализа, отсутствие необходимости культивирования клеток, возможность проведения анализа на архивных образцах, возможность отсроченной диагностики и, следовательно, транспортировки материала на значительные расстояния [3].

Для выполнения хромосомного микроматричного анализа необходим генетический материал, выделенный из биологического образца, полученного при биопсии ворсин хориона, амниоцентезе, кордоцентезе при инвазивной пренатальной диагностике (ИПД) или цельная кровь при постнатальной диагностике.

Исследование выполняется в цитогенетической лаборатории ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр на оборудовании Геноскан 3000 с использованием микроматрицы Cytoscan™ Optima. В ходе выполнения было проанализировано с помощью ХМА за период 2021–2022 гг. 89 детей с различными врожденными пороками, задержкой психомоторного и речевого развития, малыми аномалиями развития. В результате проведения анализа были выявлены патогенные CNVs у 24 (27%) детей, хромосомные анеуплоидии у 1 (1%), и нормальный молекулярный кариотип был получен в 64 (72%) случаях (рис. 1).

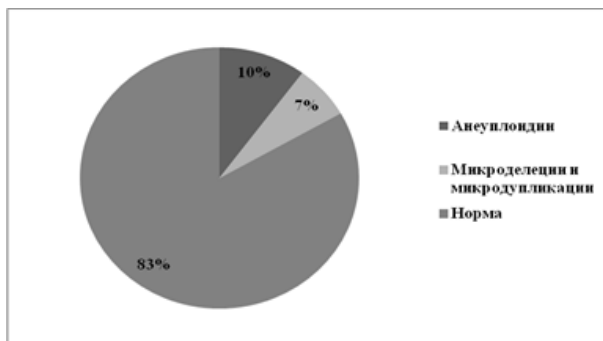
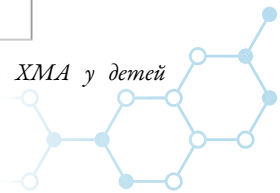


Рисунок 1. Частота хромосомного дисбаланса, выявленного методом ХМА у детей за 2021–2022 гг.





Так же, нами был исследован биоматериал 1181 беременных женщин, которые попали в группу высокого риска хромосомной аномалии у плода по причине отклонения уровней сывороточных маркеров (ХЧГ и РАРР-А) при комбинированном скрининге I триместра беременности и наблюдались пороки развития различных систем органов во II триместре. Хромосомная патология выявлена в 198 (17%) случаях, из них структурные ХА обнаружены у 78 (7%) плодов, хромосомные анеуплоидии у 120 (10%), и нормальный молекулярный кариотип был получен в 983 (83%) случаях (рис. 2).



Рисунок 2. Частота хромосомного дисбаланса, выявленного методом ХМА у плодов за 2021–2022 гг.

В структуре выявленных хромосомных аномалий основная доля приходится на анеуплоидии 61% (120/198). Среди выявленных анеуплоидий самой частой была трисомия по хромосоме 21–34% (68/120), трисомия по хромосоме 18 составила в 13% случаев (25/120), трисомия по хромосоме 13 в 4% (8/120), моносомия X в 3% случаев (6/120), диссомия по X в 1% случаев (1/120). Другие анеуплоидии, в том числе мозаичные формы, составили 6% случаев (12/120). Структурные хромосомные аномалии (микроделеции, микродупликации) составили 39% (78/198) (рис. 3).

С учетом высокой разрешающей способности оптимально использовать ХМА в качестве генетического анализа для уточняющей диагностики у пациентов из группы высокого риска по хромосомной патологии: несиндромальных врожденных пороках развития и умственной отсталости неясного генеза, а также при

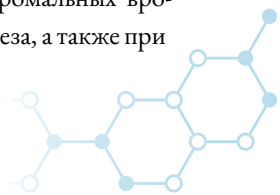




Рисунок 3. Структура выявленных хромосомных аномалий у плодов за 2021–2022 гг.

подозрении на наличие микроделеционных и микродупликационных синдромов или других несбалансированных хромосомных аномалий.

Литература

1. Гнетецкая В.А., Гузеев Г.Г., Канивец И.В., Коростелев С.А., Семенова Н.А. Хромосомный микроматричный анализ как инструмент в практике современного генетического консультирования // Детская больница. 2013. № 4. С. 55–59.
2. Киевская Ю.К., Шилова Н.В., Канивец И.В., Кудрявцева Е.В., Пьянков Д.В., Коростелёв С.А. Применение хромосомного микроматричного анализа в клинической практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2020. Т. 19, № 3, С. 117–123.
3. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Потапов Н.Н., Канивец И.В., Антоненко А.В., Коновалов Ф.А., Пьянков Д.В., Коростелев С.А. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности // Медицинская генетика, 2018. № 5, С. 23–27.





Семейный случай синдрома Дауна

Бикмухаметова А. А.¹, Сандакова Л. В.¹, Магадеева Р. Р.¹,
Миргалиева Р. Я.¹, Ахметова Л. Р.¹, Билалов Ф. С.², Сарбаева Л. Ю.¹

¹ Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

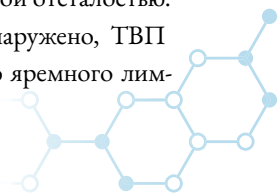
² Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

Аннотация. Хромосомные болезни редко наследуются. И более чем в 95% случаев вероятность повторного рождения у пары ребенка с хромосомной патологией не превышает общепопуляционный уровень, за исключением случаев, когда родители несут сбалансированные хромосомные перестройки или сами являются носителем данной хромосомной патологии (возможно в мозаичной форме).

Ключевые слова: синдром Дауна, трисомия хромосомы 21, инвазивная пренатальная диагностика, робертсоновская транслокация, кариотипирование.

Синдром Дауна — наиболее частая анеуплоидия (1:650–750 живорожденных), характеризующаяся трисомией хромосомы 21, как правило, в виде дополнительной хромосомы или в составе робертсоновской транслокации в кариотипе [2]. Также возможны иные варианты аномалии: дупликации, несбалансированные хромосомные перестройки, мозаицизм. Мозаичная форма синдрома Дауна выявляется до 30% случаев (при FISH анализе). Транслокационная форма синдрома имеет значительный риск повторения в семьях, если один из супругов является носителем робертсоновской транслокации [1, 3], поскольку все гаметы носителя такой хромосомы имеют двойную дозу генетического материала хромосомы 21 или вовсе не имеют хромосому 21. Таким образом, потомство такой пары неизбежно имеет либо синдром Дауна, либо нежизнеспособную моносомую хромосомы 21.

В Республиканский медико-генетический центр (РМГЦ) в рамках пренатального скрининга обратилась пациентка Б., 26 лет, 14 недель беременности. Из анамнеза известно, что данная беременность 3-я по счету: 1 ребенок с ВПС (девочка умерла в 9 месяцев), 1 замершая беременность. Брак 1, неродственный. Супругу 25 лет, здоров. Профессиональные вредности супруги отрицают. Со слов женщины, в семье нет родственников, имеющих детей с ВПР и умственной отсталостью. Результат ультразвукового скрининга I триместра: ВПР не обнаружено, ТВП 3,7 мм, НК не визуализируются, КТР 68 мм, расширение левого яремного лим-





фатического протока. Результат биохимического скрининга: PaPP 0,7 МоМ, ХГЧ 2,2 МоМ (норма 0,5–2 МоМ). Риск трисомии хромосомы 21–1:4 (по программе Astraia). При цитогенетическом анализе ворсин хориона выявлен кариотип — 46, XX, rob(21;21) (q10; q10) — транслокационная форма синдрома Дауна (рис. 1).

По полученным результатам исследований был проведен пренатальный консилиум, после которого супруги приняли решение прервать данную беременность и пройти полное обследование. При кариотипировании пары установлено: супруг имеет мужской кариотип без хромосомной патологии — 46, XY, а у супруги был выявлен мозаичный кариотип с низкоуровневым клоном с робертсоновской транслокацией между хромосомами 21 и 21 в 8% клеток — mos 46, XX, rob(21;21) (q10; q10) [6]/46, XX[66]).

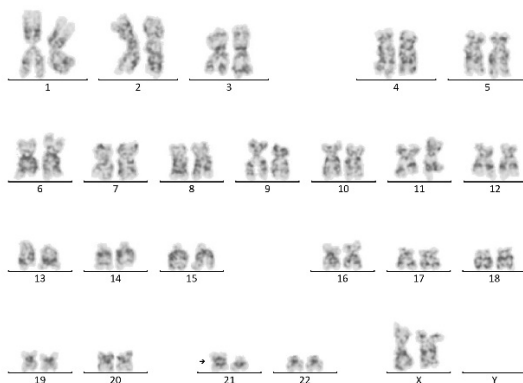
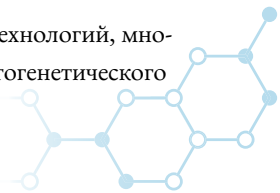


Рисунок 1. Кариограмма плода, 46, XX, rob(21;21) (q10; q10) (GTG-окрашивание)

Через некоторое время пациентка Б. обратилась в РМГЦ с 4-й беременностью. Была проведена инвазивная пренатальная диагностика с использованием стандартного хромосомного микроматричного анализа — (ХМА). Патогенного хромосомного дисбаланса на уровне разрешения Orfina выявлено *не было*. Молекулярный кариотип: agt (1–22) x2, (X, Y) x1 (мужской пол). Данная беременность завершилась рождением здорового мальчика.

В связи с внедрением в клиническую практику молекулярных технологий, многие врачи не всегда рекомендуют применение классического цитогенетического





исследования, которое в случаях транслокационных хромосомных аномалий необходимо. Стандартное кариотипирование пар, планирующих беременность, существенно увеличивает шанс на благополучную беременность и рождение здорового малыша.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб, 2007;
2. Вахарловский В.Г., Баранов В. С. Наследственные болезни и дородовая диагностика. — СПб. Знание. ИВЭСЭП. 2003. — 48 с.;
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю. Б., Чернышов В. Н. Медицинская цитогенетика. М., 2006;
4. Кудрявцева Е.В., Ковалев В. В., Канивец И. В., Киевская Ю. К., Коростелев С. А. Использование хромосомного микроматричного анализа в пренатальной диагностике в России. Уральский медицинский журнал 2017; 11: 12–15.





Вопросы ведения пациентов, выявленных в ходе неонатального и расширенного неонатального скрининга

Панова М. В.¹, Хакимова А. М.¹, Билалов Ф. С.¹, Нургалиева Л. Р.²

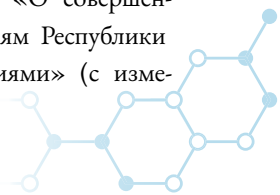
¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

Аннотация. *Своевременная диагностика наследственных заболеваний у новорожденных требует дальнейшего адекватного лечения и исключения рисков для их жизни и здоровья. Сложная работа между лечебно-диагностическими службами медицинских организаций не только региона, но и федеральных центров позволяет в кратчайшие сроки установить клинический диагноз и определить дальнейшее индивидуальное лечение таких пациентов. За 2018–2022 годы в Республике Башкортостан в ходе неонатального скрининга (НС) были выявлены около 200 детей с наследственными заболеваниями. Социальная политика нашего государства направлена на максимально эффективный пациент-ориентированный подход в обеспечении таких особенных пациентов лекарствами и средствами для лечения и реабилитации с учетом их индивидуального состояния.*

Ключевые слова: *региональный регистр, муковисцидоз, галактоземия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия.*

Диспансерное наблюдение детей с врожденными заболеваниями осуществляется согласно клиническим рекомендациям в медицинских организациях по месту прикрепления ребенка (лечащим врачом является участковый педиатр), консультативную медицинскую помощь профильных специалистов дети получают в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республиканская детская клиническая больница (ГБУЗ РДКБ) и в Центре орфанных заболеваний при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Республиканский медико-генетический центр (ГБУЗ РМГЦ) в соответствии с Приказом Минздрава Республики Башкортостан от 25 ноября 2019 года № 1901-Д «О совершенствовании организации оказания медицинской помощи жителям Республики Башкортостан, страдающим редкими (орфанными) заболеваниями» (с изме-



**Таблица 1**

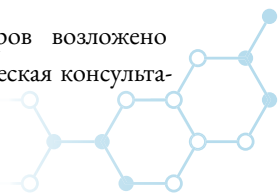
Число детей с впервые выявленными врожденными и (или) наследственными заболеваниями в 2018–2022 годах

Врожденное и наследственное заболевание	2018 год	2019 год	2020 год	2021 год	2022 год	Всего
Врожденный гипотиреоз	14	13	22	11	26	86
Галактоземия	1	1	2	0	22	26
Фенилкетонурия	5	4	4	5	13	31
Адреногенитальный синдром	7	1	6	4	6	24
Муковисцидоз	3	3	2	0	1	9
Наследственные болезни обмена	6	8	4	3	2	23
Спинальная мышечная атрофия	4	3	10	5	4	26
Первичные иммунодефициты	1	1	3	2	0	7
Итого	41	34	53	30	74	232

нениями на 14 сентября 2021 года). Куратором оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями выступает ГБУЗ РМГЦ.

Такие наследственные заболевания как фенилкетонурия (ФКУ), врожденный гипотиреоз (ВГ), адреногенитальный синдром (АГС), галактоземия (ГАЛ) включены в региональный сегмент Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (Регистр орфанных заболеваний) [1]. МВ включен в регистр лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Регистр ВЗН) [2].

Во исполнение приказов Минздрава РБ ведение регистров возложено на ГБУЗ РМГЦ, на базе которого организована медико-генетическая консульта-





ция, консультативно-диагностическое отделение, Центр орфанных заболеваний. Информационное обеспечение осуществляется путем выгрузки сведений из федеральных регистров Государственную информационную систему Республиканскую медицинскую информационно-аналитическую систему (ГИС РМИАС).

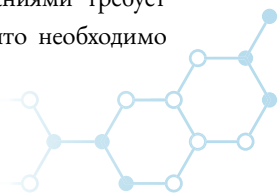
Анализ числа детей с впервые выявленными врожденными и (или) наследственными заболеваниями в Республике Башкортостан в период с 2018 года по 2022 год свидетельствует о стабильной динамике уровня первичной заболеваемости среди несовершеннолетних вышеуказанными заболеваниями (таблица 1).

Как видно из таблицы 1 динамика первичной заболеваемости по всем нозологиям имеется стабильный уровень, и среднегодовое количество таких детей на протяжении последних 5 лет имеет одинаковый уровень, но учитывая снижение рождаемости в этот же период можно сказать о незначительном росте заболеваемости.

Все дети с впервые выявленными врожденными и (или) наследственными заболеваниями в период 2018–2022 годов (таблица 1) были обеспечены специализированными продуктами питания и (или) лекарственными препаратами в соответствии с утвержденным алгоритмом организации обеспечения лекарственными препаратами несовершеннолетних лиц, страдающих орфанными заболеваниями, проживающих на территории Республики Башкортостан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение. На регулярной основе проводится мониторинг состояния здоровья детей как по месту прикрепления (в условиях детских поликлиник), так и в специализированных медицинских организациях (ГБУЗ РДКБ, ГБУЗ РМГЦ) [3]. При ГБУЗ РМГЦ функционирует Общественный совет по работе с социально ориентированными некоммерческими организациями (СОНКО), которые специализируются во взаимодействии с пациентскими сообществами по определенным нозологиям, что позволяет своевременно решать не только медицинские задачи, но и вопросы социальной адаптации пациентов с орфанными заболеваниями. Заседание Общественного совета проходят на регулярной основе, что является необходимостью для решения актуальных вопросов со стороны пациентов и их семей.

Выводы:

1. Ведение пациентов с редкими наследственными заболеваниями требует организацию мониторинга и информационного обеспечения, что необходимо





проводить согласованно на всех этапах оказания медицинской помощи, начиная с диагностики и заканчивая лекарственным обеспечением.

2. Многолетний мониторинг заболеваемости позволяет прогнозировать ресурсное обеспечение для пациентов с наследственными заболеваниями и планировать работу при межведомственном взаимодействии, включая СОНКО.

Литература

1. О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента (с изменениями и дополнениями): Постановление Правительства Рос. Федерации от 26.04.2012 N 403 // Электронный документ URL <http://government.ru/docs/all/81971/> (дата обращения: 16.08.2023 г.);

2. О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации (с изменениями и дополнениями): Постановление Правительства Рос. Федерации от 26.11.2018 N1416 // Электронный документ — URL: <http://static.government.ru/media/files/BFVa4WhzAPK1daLQyN0OFLspztcLCXRv.pdf> (дата обращения: 16.08.2023 г.);

3. Хакимова А.М., Билалов Ф.С., Еникеева Д.Р., Шарафутдинова Н.Х., Мухамадеева О.Р., Панова М.В. Медико-статистическая характеристика больных с орфанными заболеваниями по данным регионального регистра в республике Башкортостан за 2018–2021 гг. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики — 2023. — № 1. — с. 123–138. DOI 10.24412/2312-2935-2023-1-123-138.





Лабораторная иммунология в Республике Башкортостан

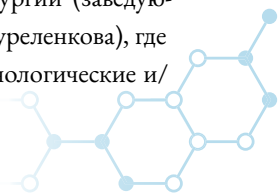
Имельбаева Э. А., Гильманов А. Ж., Билалов Ф. С.

Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

Аннотация. История лабораторной иммунологии в РБ насчитывает более 50 лет. Иммунологические и иммуногематологические исследования проводятся в районных центрах и городах республики; их общее количество составляет до 25% от всех выполняемых анализов.

Ключевые слова: лабораторная иммунология, методы иммунологии, изосерология, серология, Республика Башкортостан.

Первое учреждение иммунологического профиля в Республике Башкортостан (РБ) — Бактериологический институт Уфимского Губернского земства — было организовано в 1905 г. Существенным толчком к развитию иммунологии послужила эвакуация в Уфу в годы Великой Отечественной войны Московского института эпидемиологии и имени И. И. Мечникова. Первая клиническая иммунологическая лаборатория (ИЛ) в составе клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) в РБ была организована в Республиканской клинической больнице имени Г. Г. Куватова (РКБ им. Г. Г. Куватова) в 1972 году. В 1974 г. была организована ИЛ в Уфимском научно-исследовательском институте (УфНИИ) профпатологии врачом С. В. Кротковой. В настоящее время эта лаборатория входит в состав КДЛ УфНИИ медицины труда и экологии человека. Далее были созданы иммунологические подразделения в Республиканской детской клинической больнице (РДКБ), Городской клинической больнице (ГКБ) № 6, 13, 21, детской поликлинике № 2 г. Уфы. Наиболее крупными лабораториями, выполняющими иммунологические исследования, являются: иммунологическое подразделение в КДЛ РКБ им. Г. Г. Куватова (заведующий — Р. Р. Исмагилов), ИЛ с отделением клинической иммунологии РДКБ (заведующий — к.м.н. Л. Р. Кальметьева), лаборатория Всероссийского центра глазной и пластической хирургии (заведующий — М. В. Степанов), КДЛ в РКБ № 2 (заведующий — М. Е. Куреленкова), где впервые внедрен метод проточной цитометрии. Работают иммунологические и/





или иммуногематологические подразделения в Клинике БГМУ, ГКБ № 8, 13, 18, 21 г. Уфы, УфНИИ медицины труда и экологии человека, РСПК, РКОД, РКВД, в городах Салават, Стерлитамак, Нефтекамск, Туймазы, Бирск, Октябрьский. Серологические лаборатории или подразделения (более 70) имеются в районных центрах и городах республики; первые из них были созданы в 1920-е годы.

В задачи ИЛ входит диагностика инфекционной патологии, фенотипирование клеток крови, определение показателей иммунного статуса. Доля иммунологических исследований в общем объеме лабораторных анализов, выполняемых в РФ за календарный год, составляет около 10% (180 млн из 2,2 млрд исследований) [1]. В РБ в среднем за год выполняется более 8 млн иммунологических исследований из общего числа 75 млн анализов (также около 10%). У амбулаторных пациентов ежегодно проводится более 40 млн исследований, из которых около 5 млн иммунологических (примерно 12%). В совокупности иммунологические и серологические исследования составляют около 24% от общего числа анализов [2].

Уровень подготовки специалистов ИЛ в РБ достаточно высокий: в лабораториях работает 3 доктора наук, 8 кандидатов наук, врачи и биологи с высшей и первой квалификационной категорией. В целом служба лабораторной иммунологии в РБ объединяет более 50 врачей и биологов, а также более 100 специалистов со средним медицинским образованием.

Литература

1. Какорина Е.П., Поликарпов А. В., Голубев Н. А., Огрызко Е. В., Тюрина Е. М. Динамика показателей деятельности лабораторной службы Российской Федерации за 2001–2017 гг. // Лабораторная служба. — 2018. — Т. 7. № 4. — с. 32–39.
2. Исмагилов Р.Р., Билалов Ф. С., Гильманов А. Ж., Еникеева Д. Р. Комплексная оценка деятельности лабораторной службы региона при диагностике COVID-19. // Менеджер здравоохранения. — 2022. — № 8. — с. 12–24.





Практическая значимость мультидисциплинарного подхода к диагностике хронического лимфолейкоза (региональный опыт)

Валиахметова Ч. Х.¹, Грабарь А. Ю.¹, Ахметова Л. Р.², Сандакова Л. В.²

¹ Республиканская клиническая больница имени Г. Г. Куватова, Уфа, Россия

² Республиканский медико-генетический центр, Уфа, Россия

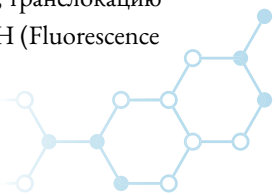
Аннотация. Присутствие мутации в гене TP53, 17p или комбинация 3 других мутаций в сочетании с ними у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и, наоборот, немутированный статус генов иммуноглобулинов, прогнозируют значимое снижение общей выживаемости и определяют тактику лечения [1,2,3].

Характер мутационной нагрузки может различаться у пациентов в разных регионах РФ, поэтому изучение молекулярно-генетического профиля имеет важную научно-практическую значимость, позволяет обоснованно планировать вопросы финансирования диагностических исследований и лекарственного обеспечения. Мультидисциплинарный подход к диагностике позволит выбрать оптимальную терапию и улучшит результаты общей выживаемости у пациентов с ХЛЛ, что является актуальной задачей для специалистов в областях генетики, гематологии, организации здравоохранения.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, молекулярно-генетическое тестирование, FISH, del 13q14/34, del 11q22, del 17p13/TP53, транслокация IGH/14q32.

Цель. Проанализировать молекулярно-генетические характеристики пациентов с ХЛЛ в регионе для использования данных как инструмента расчета региональной потребности в диагностических тестах и лекарственных препаратах.

Материалы и методы. В анализ включены данные молекулярно-генетического тестирования у 77 пациентов с ХЛЛ, обратившихся в РКБ им. Г. Г. Куватова МЗ РБ в период с 01.01.2023 по 30.06.2023. Взяты данные реальной клинической практики, без специфичного отбора (сплошной принцип). Анализировались результаты теста на del 13q14/34, del 17p13/TP53 (рисунок 1), del 11q22, транслокацию IGH/14q32 (рисунок 2). Исследование проводилось методом FISH (Fluorescence



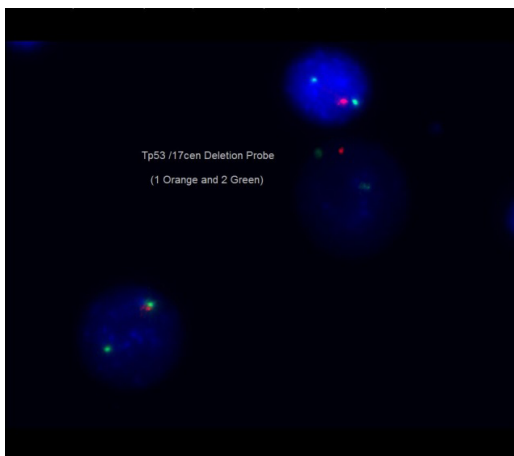


Рисунок 1. Интерфазный FISH. Делеция гена *TP53*

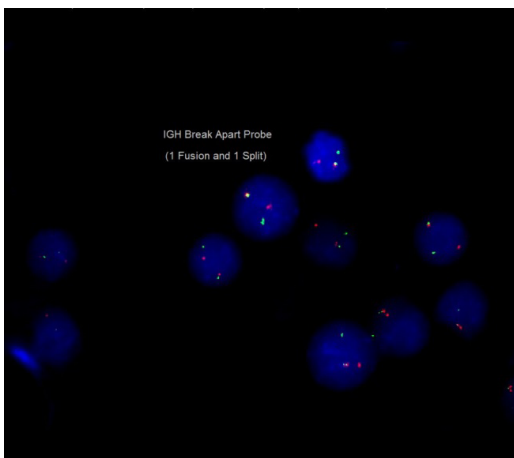
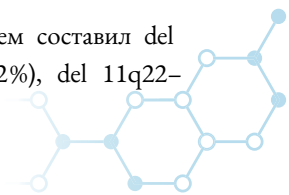


Рисунок 2. Интерфазный FISH. Перестройка гена *IGH*

in situ hybridization) в ГБУЗ РМГЦ, результаты исследований фиксировались в региональной медицинской информационно-аналитической системе.

Зеленый сигнал — центромера хромосомы 17, красный сигнал-локус гена *TP53*. Зонд на делецию.

Результаты. Охват молекулярно-генетическим тестированием составил del 13q14/34–31 пациент (41%), del 17p13/*TP53*–63 пациента (82%), del 11q22–





43 пациента (56%), транслокация IGH/14q32—30 пациентов (39%). Из представленных данных видно, что не все пациенты с ХЛЛ в рутинной практике охвачены тестированием, не смотря на доступность тестирования в регионе в рамках обязательного медицинского страхования.

Расхождение (split) красного и зеленого сигналов от локуса гена *IGH*, зонд на разрыв.

Del 13q14/34 в обследованной популяции (31 пациент) диагностирована у 6 (19%), del 17p13/*TP53* диагностирована у 5 (7,9%), del 11q22 диагностирована у 4 из 43 пациентов (9,3%), транслокация IGH/14q32 — статус немутированный у 19 из 30 пациентов (63%), соответственно мутированный статус — у 11 из 30 (37%).

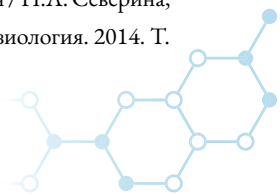
Выводы:

1. Молекулярно-генетическое тестирование пациентов с ХЛЛ стало обязательным условием для выбора оптимальной тактики лечения, в связи с чем тестированию должны подвергаться все пациенты до начала лечения и в процессе мониторинга проводимой терапии.

2. Частота мутаций у пациентов с ХЛЛ: del 17p13/*TP53* у 7,9%, del 11q22 у 9,3%, del 13q14/34 у 19%, перестройка IGH/14q32 — статус немутированный у 63%. Результаты проведенных молекулярно-генетических тестов позволяют стратифицировать пациентов с ХЛЛ на группы риска и селективно отбирать кандидатов для проведения таргетной терапии.

Литература

1. Никитин, Е.А. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов / Е.А. Никитин, Т.Е. Бялик, А.Ю. Зарицкий и др. // Современная онкология. 2020. Т. 22, № 3.
2. Петренко, А.А. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза: обзор последних данных клинических исследований / А.А. Петренко, М.И. Кислова, Е.А. Дмитриева, Е.А. Никитин, В.В. Птушкин // Клиническая онкогематология. 2023. Т. 16, № 1. С. 37-45.
3. Северина, Н.А. Мутации генов при хроническом лимфолейкозе: новые аспекты патогенеза, открытые с помощью технологий полногеномного секвенирования / Н.А. Северина, Б.В. Бидерман, Е.А. Никитин, А.Б. Судариков // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59, № 3. С. 40-48.





Об информативности лабораторных показателей при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с инфарктом миокарда

Саляхова Р. М.¹, Ласынова Г. Х.², Гильманов А. Ж.¹,
Ахмадуллина Ю. А.¹, Исмагилов Р. Р.¹, Гарипова З. Р.², Хасанова Г. Ф.²

¹ Институт дополнительного профессионального образования БГМУ, Уфа, Россия

² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия

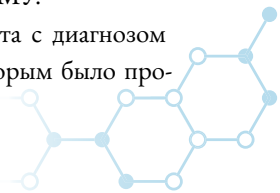
Аннотация: Восстановление кровотока при инфаркте миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в настоящее время является наиболее распространенным кардиохирургическим методом. Более раннее проведение ЧКВ («срочное» ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда способствовало раннему восстановлению миокардиальных маркеров и других метаболических показателей в крови, улучшению прогноза в целом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, лабораторные показатели.

Введение. Острый инфаркт миокарда (ИМ) в большинстве случаев обусловлен тромботической окклюзией крупной коронарной артерии. Основным методом лечения ИМ в настоящее время является срочное восстановление коронарного кровотока, что позволяет не только уменьшить размер пораженного участка миокарда, но и улучшить прогноз и качество жизни. Активное использование инвазивных методов восстановления кровотока способствовало снижению смертности от инфаркта миокарда в Республике Башкортостан с 20,6 до 18,3 на 100000 населения. Наиболее эффективным и распространенным методом для восстановления кровотока при инфаркте миокарда является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в сочетании со стентированием пораженного участка сосуда.

Цель исследования. Оценка информативности лабораторных исследований у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) при проведении ЧКВ в различные сроки после поступления в кардиохирургический центр Клиники БГМУ.

Результаты. Под нашим наблюдением находилось 43 пациента с диагнозом «инфаркт миокарда с подъемом интервала ST» (ИМспST), которым было про-



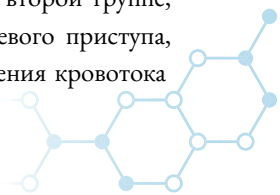


ведено ЧКВ со стентированием окклюзированной артерии. В зависимости от сроков поступления после болевого приступа 21 пациенту (1 группа) было проведено «срочное» ЧКВ (до 24 ч.), 22 пациентам (2 группа) — «отсроченное» ЧКВ (до 72 ч.). Пациенты обоего пола имели средний возраст $66,1 \pm 2,5$ лет. Лабораторный мониторинг проводился при поступлении, через 3–6 часов, на 2-е, 3-и и 10 сутки после проведения ЧКВ. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда наблюдались прежде всего сахарный диабет (35%), избыточная масса тела и ожирение (78,6%). Контрольную группу (18 человек) составили пациенты того же возраста без сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные были обработаны статистически с вычислением критерия достоверности Манна-Уитни.

Оценка лабораторных показателей выявила наличие типичных для инфаркта миокарда изменений: положительный тропониновый тест (в 100% случаев в первой группе и 72% случаев — во второй группе), лейкоцитоз, азотемию (рост уровня креатинина и мочевины), гипергликемию, высокий подъем миокардиальных ферментов в крови. Так, в 1-й группе активность креатинкиназы (КК) была повышена в 10,8 раза, «сердечного» изофермента КК-МВ — в 8,7 раза по сравнению с контролем; во 2-й группе, соответственно, КК — в 10,4 раз и КК-МВ — в 7,3 раза. Сдвиги показателей липидного обмена и гемостаза на фоне проводимой терапии не имели достоверного характера.

После проведения ЧКВ активность миокардиальных ферментов заметно снижалась и уже на 3-и сутки после реперфузии составляла: в 1-й группе КК — $465,7 \pm 59,6$ Е/л, КК-МВ — $42,2 \pm 3,9$ Е/л.; во 2-й группе КК — $597,6 \pm 226,9$ Е/л, КК-МВ — $48 \pm 9,3$ Е/л. Динамика миокардиальных маркеров в обеих группах была хорошей, результаты имели высокую степень достоверности по критерию Манна-Уитни ($p=0,0001-0,0025$).

Согласно полученным результатам, лабораторный мониторинг состояния пациентов с ИМ после срочного и отсроченного ЧКВ со стентированием окклюзированной коронарной артерии свидетельствует об устойчивом реперфузионном эффекте в обеих группах. При этом скорость снижения активности миокардиальных ферментов и других лабораторных показателей (креатинин, мочевина, глюкоза) при срочном ЧКВ заметно опережала показатели во второй группе, несмотря на разницу во времени (до 24 часов) появления болевого приступа, что отражает более высокую эффективность раннего восстановления кровотока





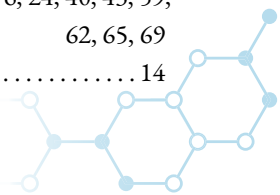
в миокарде и позволяет давать позитивные прогнозы качества жизни пациентов. Представляется целесообразным внедрение современных методик количественного определения hs-тропонина в динамике, необходимое для ранней диагностики ИМ и оперативного принятия решения о стратегии ведения пациента с острым коронарным синдромом.





Авторский указатель

Абдуллина Г. Р.	14	Кильдибаева Р. Г.	14
Азнабаева Л. Ф.	34, 37	Коровьякова А. А.	11, 16, 26
Аралбаева Г. А.	19	Кузнецова М. В.	31
Ахмадуллина Ю. А.	81	Кутлубаев Р. Р.	40
Ахметова Л. Р. . . .6, 43, 59, 62, 65, 69, 78		Ласынова Г. Х.	81
Багаманов Е. С.	11, 16, 26	Ленкова К. В.	6
Байбулатова А. Ф.	55	Лукьянова Т. М.	21
Байбурина Л. Г.	43	Магадеева Р. Р.	62, 69
Байкучкарова А. М.	24	Масалимова Р. Ф.	19
Белевитин А. Б.	48	Минникаева Э. В.	40
Бикмухаметова А. А.	62, 69	Миргалиева Р. Я.	65, 69
Билалов Ф. С. . . .6, 24, 40, 43, 55, 59, 62,		Насипова Г. А.	14
65, 69, 72, 76		Насырова А. Ф.	34
Богатенкова Ю. Д.	48	Нафикова А. А.	59
Брагина А. С.	55	Нургалиева Л. Р.	24, 40, 65, 72
Вагапова Д. Р.	34	Панова М. В.	55, 72
Валеева Р. А.	14	Пилипенко Т. С.	43
Валиахметова Ч. Х.	78	Пожиткова О. А.	46
Гайнцев В. А.	31	Путков С. Б.	29
Гарипова З. Р.	81	Реммель Д. Д.	11, 16, 26
Гильманов А. Ж.	31, 76, 81	Рогозина Е. А.	48
Гниятуллина Г. А.	6	Рустемов С. А.	51
Грабарь А. Ю.	78	Сагдинов И. Х.	24
Давыдова Н. В.	29	Садвакас А. С.	51
Демкина Л. С.	37	Саляхова Р. М.	81
Жигунова А. С.	48	Самсонова Я. Е.	37
Загитова Г. Н.	40	Сангизова В. В.	43
Имельбаева Э. А.	76	Сандакова Л. В.	59, 62, 65, 69, 78
Исмагилов Р. Р.	19, 21, 34, 37, 81	Сарбаева Л. Ю.	6, 24, 40, 43, 59,
Казаков С. П.	29	62, 65, 69	
Каримов С. С.	6	Ситдикова Э. Р.	14





Сорокоумов В. А.....	48	Хакимова А. М.	72
Тимофеева Е. А.....	24, 40, 43	Хасанова Г. Ф.	81
Усаева А. Н.	59, 65	Шайгарданова А. М.....	34
Хайруллина Р. Р.....	31		



Научное издание

**НАУКА, ОБРАЗОВАНИЕ И ПРАКТИКА:
20 ЛЕТ ВМЕСТЕ**

*Материалы
научно-практической конференции,
приуроченной к 20-летию кафедры лабораторной диагностики
Института дополнительного профессионального образования
Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России*

*20 октября 2023 г.
Выставочный комплекс «ЭКСПО», г. Уфа*

Публикуется в авторской редакции

Подписано к использованию 18.10.2023 г.

Объем данных — 2,25 Мб.

Сист. требования: Adobe Reader.

Размещено в открытом доступе на сайте: www.scientia-pub.org

Издательский дом «Сциентиа»
г. Санкт-Петербург, пер. Дегтярный, д. 22, литер А
Тел. +7 (812) 649–93–76
www.scientia-pub.org
info@scientia-pub.org