



государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования

«**Пензенский институт усовершенствования врачей**»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра клинической лабораторной диагностики*

***Кулюцина Елена Романовна***

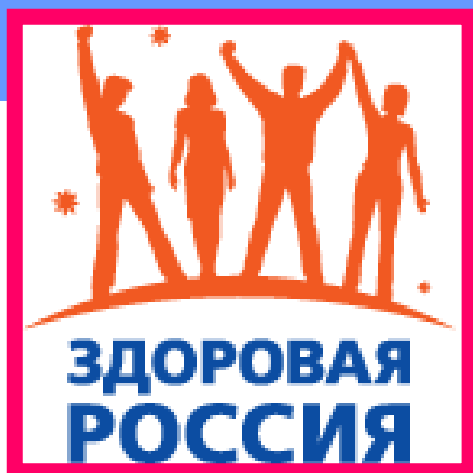
***Зав. каф. КЛД, к.м.н., доцент***

**Комплексная клинико-лабораторная  
оценка здоровья доноров –  
современный подход к  
персонализированной и предиктивной  
медицине в Пензенской области**



- формирование и выполнение научных исследований по поддержанию здоровья населения и формированию здорового образа жизни, разработке и внедрению технологий профилактики, ранней диагностики заболеваний и состояний

# «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года»



(Распоряжение Правительства  
Российской Федерации  
от 28 декабря 2012 г. N 2580-р)

# Служба крови - система жизнеобеспечения здравоохранения



Несмотря на  
значительные успехи  
производства  
синтетических  
плазмозаменителей,  
газотранспортных  
кровезаменителей и  
генной инженерии,  
альтернативы  
донорской крови до  
настоящего времени  
нет.

# Рекрутирование доноров

– базис работы службы крови.



# «Можно ли измерить здоровье человека, донора?»



# Проблемы освидетельствования доноров



- безликость карты, в которую заносится минимум клиничко-лабораторных данных, не в полной мере отражающих состояние здоровья.

отсутствие персонификации донорства в зависимости от пола, возраста, количества кроводач, предшествующего им состояния системы гемостаза, клеточных систем крови, иммунитета.

# Освидетельствование доноров

Отсутствие данных о системном анализе лабораторных тестов, позволяющих говорить

- об их ранней диагностической и прогностической значимости в отношении социально-значимых видов патологии,
- выделить из них наиболее информативные при определении показаний к тому или иному виду донорства, кратности кроводач с целью сохранения здоровья донора и получения качественных гемокомпонентов.



# Освидетельствование доноров

- Совершенствование технологической базы станций переливаний крови по всей стране, ставит перед врачами вопрос о внесении изменений в нормативные документы по освидетельствованию доноров.
- Так, лабораторные данные, полученные на анализаторах новых поколений, нельзя соотнести с нормами, используемыми при отборе доноров, так как они приводятся для методов, часто не унифицированных и уже отмененных.

# Контроль качества гемокомпонентов

- При хранении компонентов крови развивается нарастающий каскад процессов, негативно отражающихся на их качестве:
  - быстрое снижение активности факторов VIII и V,
  - увеличения сродства гемоглобина к кислороду,
  - снижение жизнедеятельности эритроцитов и функциональной активности тромбоцитов и лейкоцитов,
  - формирование микроагрегатов, высвобождение внутриклеточных протеаз лейкоцитов,
  - активация плазменных факторов, калликреина.

# Доноры – модель здорового населения

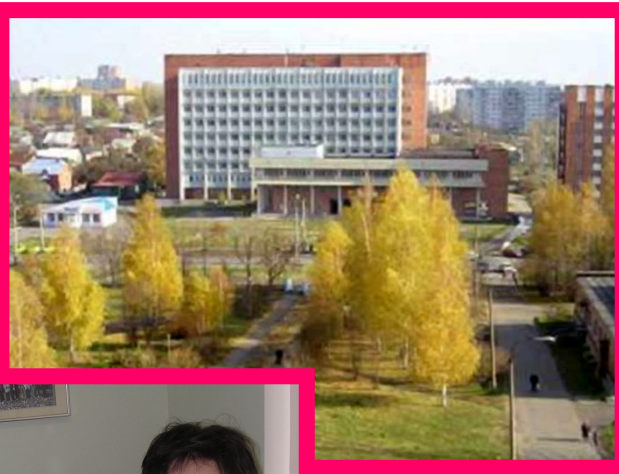
Системный подход к решению актуального на современном этапе развития трансфузиологии вопроса о комплексном клинико-лабораторном мониторинге за состоянием здоровья доноров и качеством гемокомпонентов, его оптимизации с использованием новых технологий с целью сохранения донорского потенциала и рациональной организации заготовки гемокомпонентов.

# Цель исследования

- с помощью системного подхода и системного анализа разработать и обосновать комплексную клинико-лабораторную оценку здоровья доноров с целью оптимизации процессов заготовки гемокомпонентов, а также обоснования методических подходов к проведению мероприятий по сохранению здоровья доноров как здорового населения Пензенской области.

# Задачи исследования

- на основании комплексной клинико-лабораторной оценки здоровья доноров создание экспериментального программного обеспечения активной базы данных комплекса интерактивных электронных паспортов доноров в режиме удаленного доступа по схеме клиент/сервер, для создания централизованной интеллектуальной системы обработки, хранения и защиты информации на уровне специализированного медицинского учреждения (станция переливания крови).



## Совместная научно-исследовательская деятельность

Грант ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (проект № 12-07-97009/12-р\_поволжье\_a «Алгоритмы и программное обеспечение медицинской информационно-аналитической системы в области гематологии»).

Алтайский филиал Гематологического научного Центра РАМН по теме «Новые лабораторные технологии обеспечения эффективности трансфузий гемокомпонентов».

# Клинико-лабораторное обследование доноров

- проведено клинико-лабораторное обследование 301 донора ГБУЗ Пензенская областная станция переливания крови,
- подписавших информированное согласие
- заполнивших анкету.

В исследование были включены

77 доноров крови и 224 донора дискретного и аппаратного плазмафереза.

В каждой группе доноров, разделенных по виду донорства, они были распределены

по возрасту и полу

# Распределение доноров

Возраст (годы)	Доноры крови		Доноры плазмы		Итого (n)
	Мужчины (n)	Женщины (n)	Мужчины (n)	Женщины (n)	
<b>18 – 31</b>	29	17	54	36	<b>136</b>
<b>32 – 45</b>	13	12	37	46	<b>108</b>
<b>46 - 60</b>	3	3	30	21	<b>57</b>
<b>Всего(n)</b>	45	32	121	103	<b>301</b>



# Анкета донора

В анкете отмечались:

- возраст, пол, место работы,
- содержались два вопроса, отражавших анамнестические данные для выяснения возможной семейной склонности к тромбофилическим состояниям и связанных с ними патологиями.
- 10 вопросов, касающихся физической активности, питания, приема алкоголя, кофе и курения, т.е. тех факторов, которые имеют значение в развитии взаимосвязанных между собой

анемического синдрома,  
склонности к тромбофилии и  
гипергомоцистеинемией (ГГЦ).

Была разработана бальная оценка результатов анкетирования. По сумме баллов определялся риск развития тромбозов.

## Второй этап оценки состояния здоровья доноров

- общий анализ крови (ОАК) по 25 параметрам и 6 скатерограммам на автоматическом гематологическом анализаторе
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- оценка мазка крови, окрашенного по Романовскому-Гимзе, с подсчетом лейкоформулы
- индексы интоксикации – интегральные иммунологические показатели:
  - лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ),
  - индекс инфицированности (ИИ),
  - индекс соответствия лимфоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ)
  - индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ).

# Третий этап оценки состояния здоровья доноров

## Биохимические исследования :

- гомоцистеин,
- высокочувствительный СРБ (вчСРБ),
- цистатин С.

## Гемостазиологические параметры гемокоагуляционного гемостаза

- протромбиновое время с определением МНО,
- тромбиновое время,
- АПТВ,
- фибриноген
- D-димер

## ПЦР - диагностика генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбозов

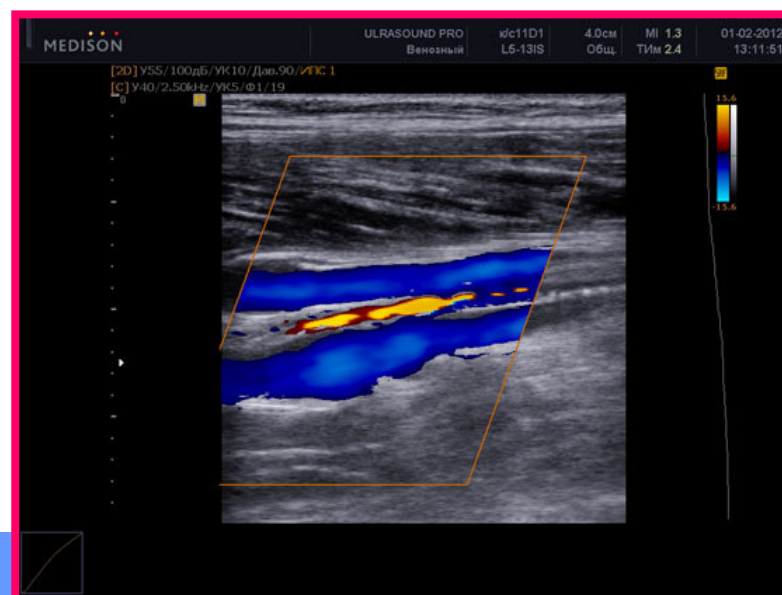
- **F2-протромбин** (фактор II свертывания крови) - полиморфизм F2: 20210 G>A,
- **F5** (фактор V свертывания крови) – полиморфизм F5: 1691G>A,
- **F7** (фактор VII свертывания крови) – полиморфизм F7: 10976 G>A,
- **F13A1** (фактор XIII свертывания крови) – полиморфизм F13A1: G>T (Val 34 Leu),
- **FGB – фибриноген** (фактор I свертывания крови) – полиморфизм FGB: -455 G>A,
- **Серпин 1** (PAI-1) (антагонист тканевого активатора плазминогена) – полиморфизм PAI-1:-675 5G>4G,
- **ITGA2-α2 интегрин** (тромбоцитарный рецептор к коллагену) – полиморфизм ITGA2: 807 C>T,
- **ITGB3-β интегрин** (тромбоцитарный рецептор фибриногена) - ITGB3:1565 T>C.

# ПЦР - диагностика генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла

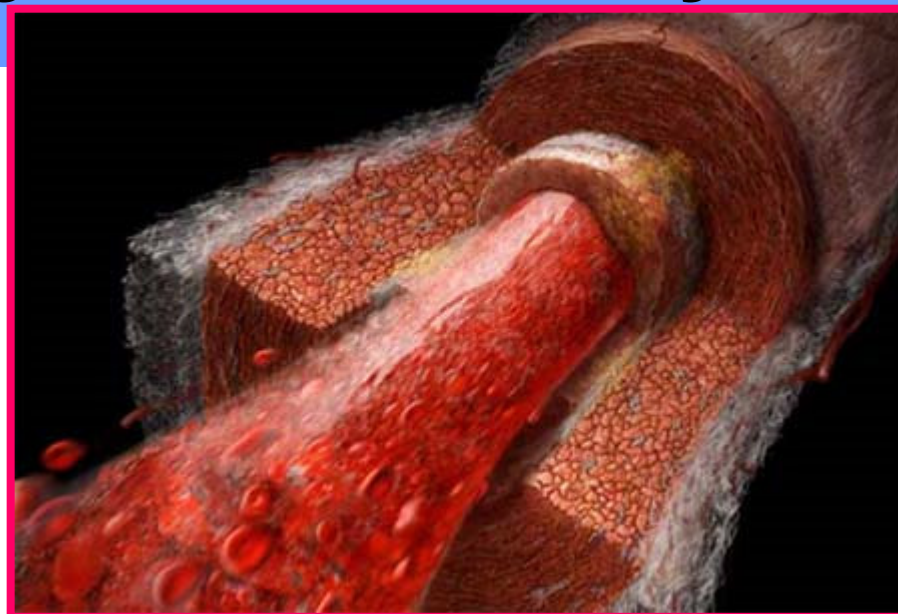
- **MTHFR** (метилентетрагидро - фолатредуктаза) – полиморфизмы **MTHFR:677 C>T**
- и **MTHFR:1298 A>C**,
- **MTR** (B12-зависимая метионин - синтаза) – полиморфизм MTR:2756 A>G,
- **MTRR** (метионин - синтаза редуктаза) MTRR:66 A>G – полиморфизм MTRR:66 A>G

# ПЦР - тестирование

- определяли степень риска развития различных видов патологии, связанной с тромбофилическим состоянием (тромбозов, акушерско-гинекологической патологии, онкологических заболеваний).



## Результаты и обсуждение



# Доноры – это модель здорового населения

- проанализировать состояние его здоровья и выработать систему ранней диагностики и профилактики социально-значимых патологий и заболеваний, к коим в первую очередь относятся сердечно-сосудистые заболевания, анемии, акушерско-гинекологическая патология, онкологические заболевания.



# Сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ)



- основная причина инвалидности и смертности как в России, так и в большинстве развитых стран (Мареев В.Ю., 2010, Бойцов С.А., 2014, Чазова И.Е., 2014).

# Основные патологические процессы при ССЗ

- Анемический синдром (Tang Y., 2006, Groeveld H., 2008, Ларина В.Н., 2014),
- Системный воспалительный ответ с развитием синдрома эндогенной интоксикации (Шевченко О.П., 2006, Кулюцина Е.Р., 2015),
- Нарушения гемостаза и липидного обмена (Кочетов А.Г., 2009, Ройтман А.П., 2011),
- Эндотелиальная дисфункция (Ройтман А.П., 2012, Мирошниченко И.И., 2009).

# Предикторы ССЗ

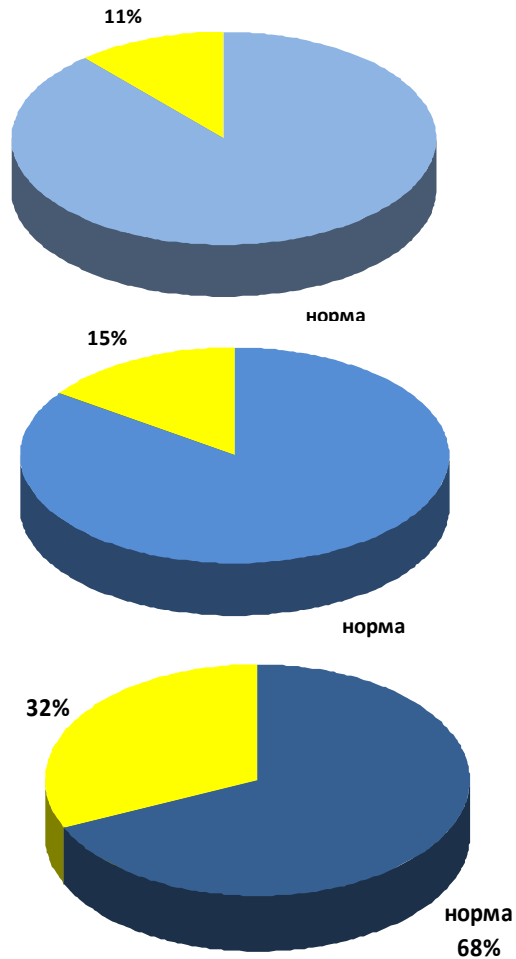
Актуальным является изучение предикторов ССЗ (гомоцистеина, цистатина С, вч СРБ)

- в различных возрастных и
- гендерных группах
- для конкретных мест проживания,
- профессий,
- что подтверждают разные показатели заболеваемости и смертности от данной патологии у мужчин и женщин в разных регионах нашей страны (Бойцов С.А., 2014).

Данный аспект не изучен не только в отношении доноров гемокомпонентов, но и у здорового населения Пензенского региона.

# Частота встречаемости повышенных значений цистатина С

Группы мужчин



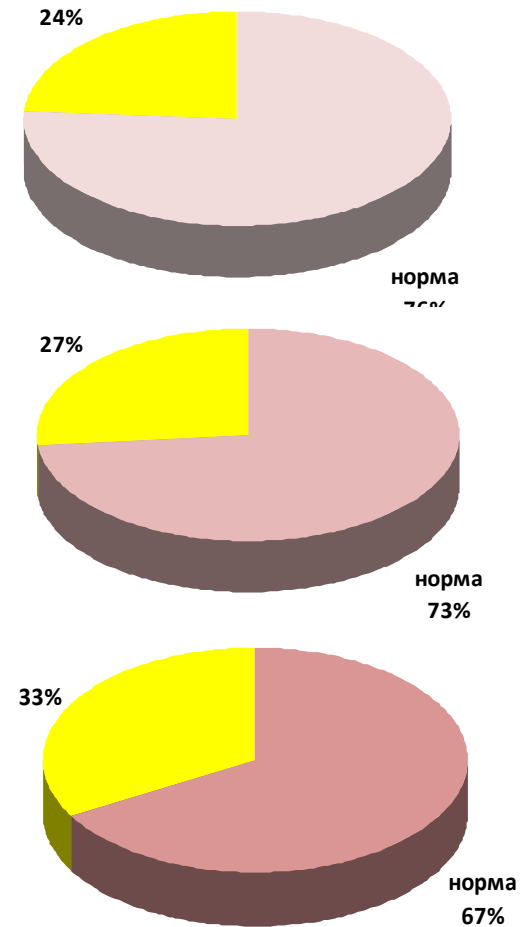
Возраст (лет)

18 - 31

32 - 45

46 - 60

Группы женщин



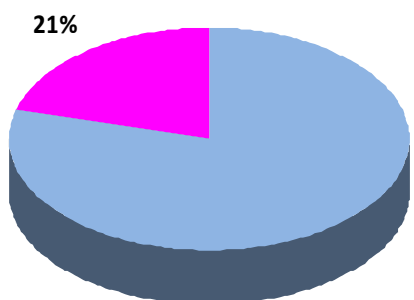
норма  
76%

норма  
73%

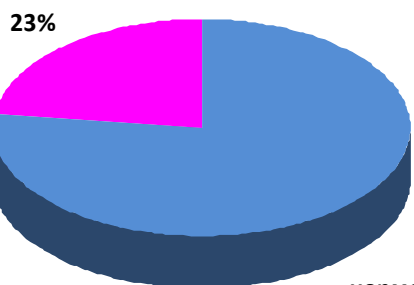
норма  
67%

# Частота встречаемости повышенных значений вч СРБ

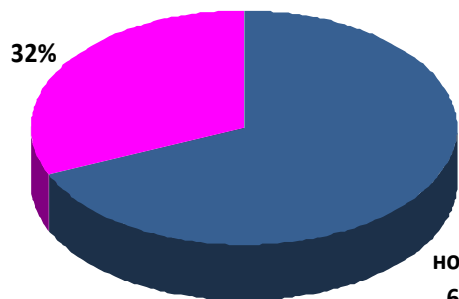
Группы мужчин



норма  
79%



норма  
77%



норма  
68%

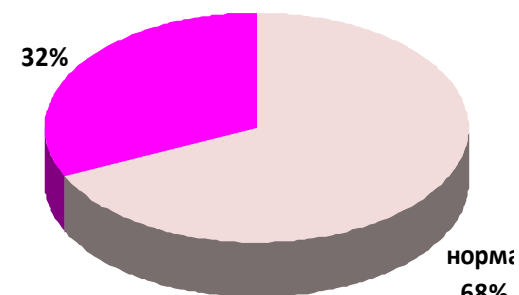
Возраст (лет)

18 - 31

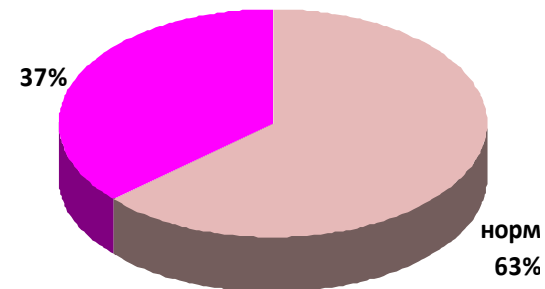
32 - 45

46 - 60

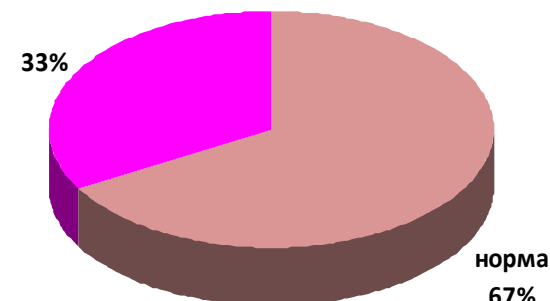
Группы женщин



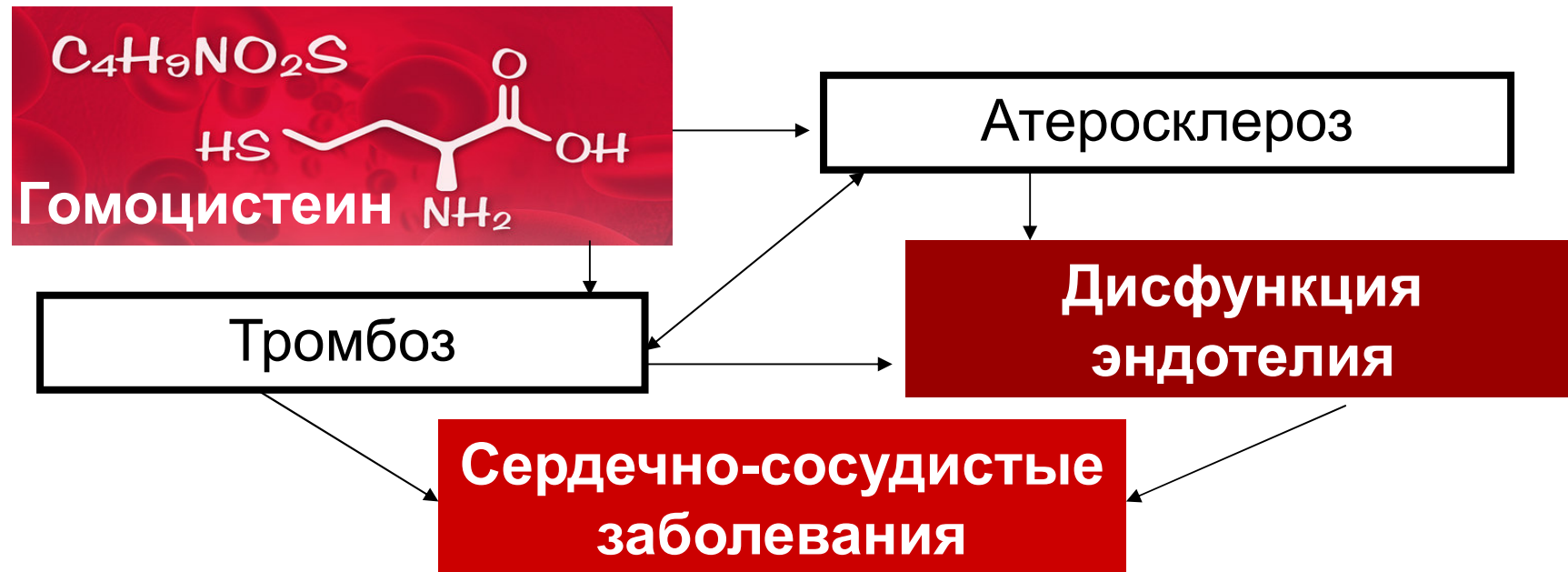
норма  
68%



норма  
63%



норма  
67%



- К потенциальным факторам атеросклероза, тромбозов и, как следствие - риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относят гипергомоцистеинемию (Ефимов В.С., 2013).
- Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови может являться независимым фактором развития эндотелиальной дисфункции артерий или усиливать уже имеющееся повреждение эндотелия (Березикова Е.Н., 2014).

# Гипергомоцистеинемия

Накопление свободных радикалов  
(продуктов окисления гомоцистеина)

Повреждение внутренней поверхности сосудов  
(эндотелия) МЦР

Разрыхление, десквамация эпителия, легкая травматизация и  
быстрое образование атеросклеротических бляшек,  
тромбоз, нарушение обмена  
между кровью и тканями

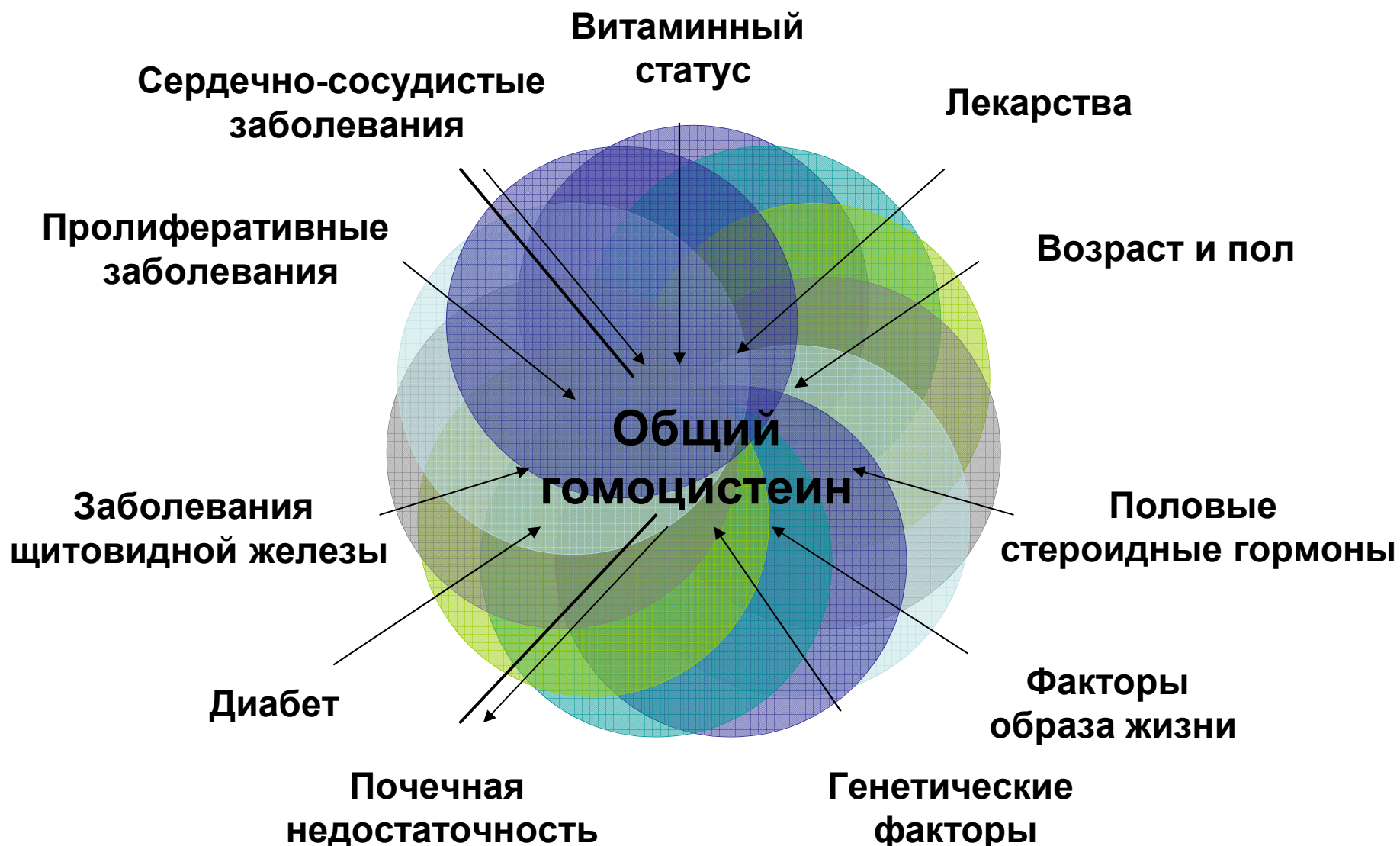
Головной  
мозг

Сердце

Почки

Плацента,  
плод

**Ишемия - смерть**



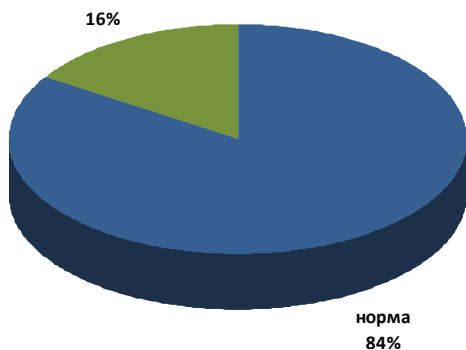
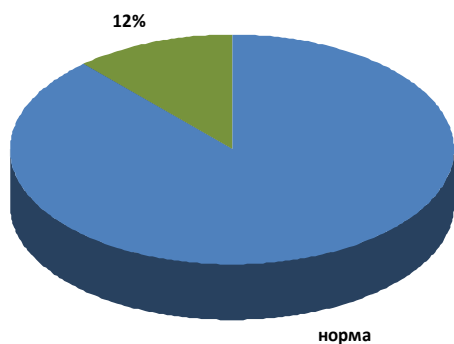
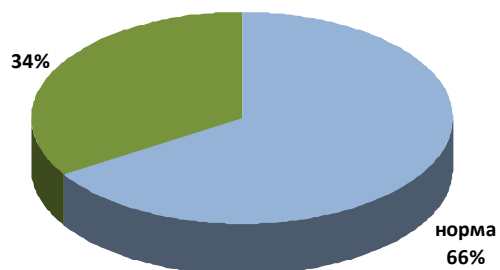
## **Факторы, влияющие на концентрацию гомоцистеина**

(О.П. Шевченко, 2008)



# Частота встречаемости гипергомоцистеинемии (ГГЦ)

Группы мужчин



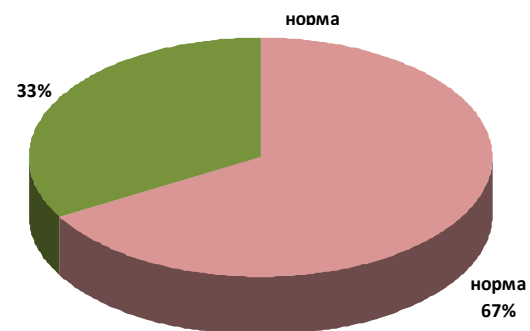
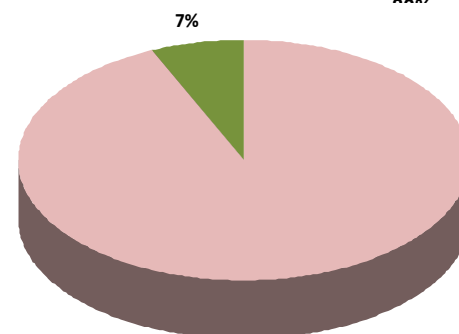
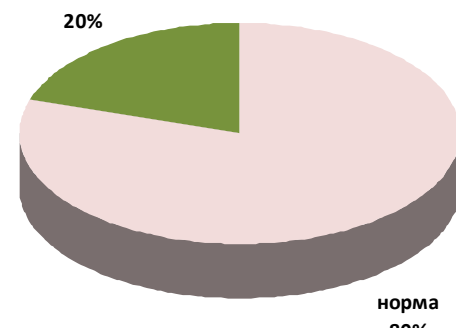
Возраст (лет)

18 - 31

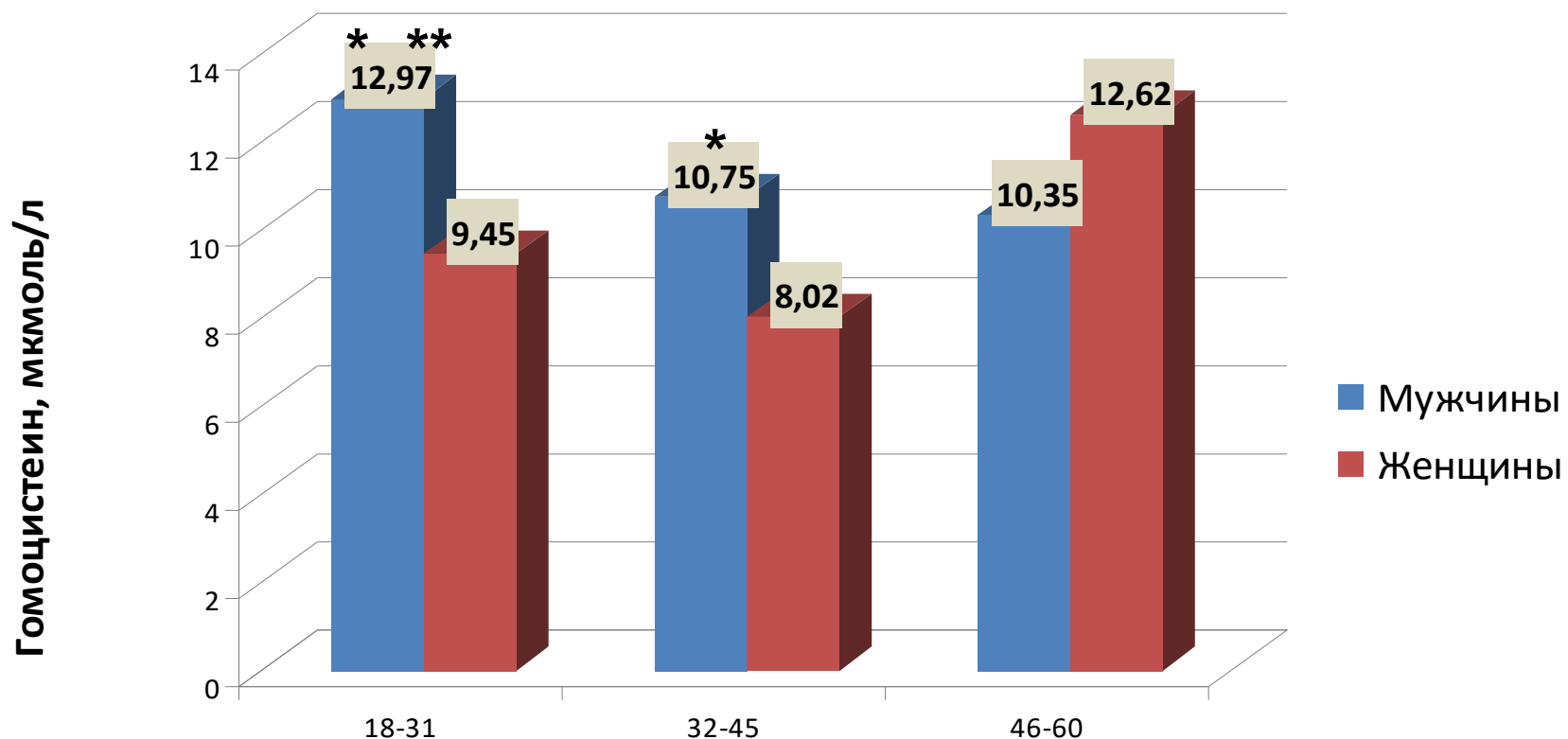
32 - 45

46 - 60

Группы женщин



# Концентрация гомоцистеина в крови доноров в различных возрастных и гендерных группах

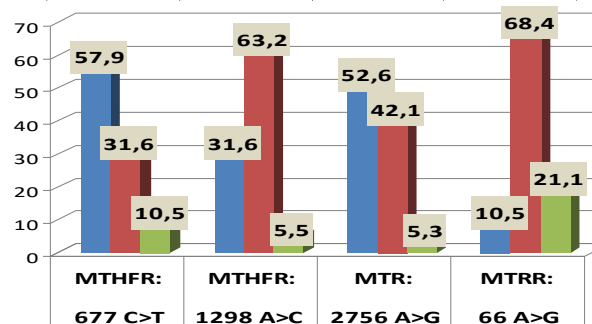
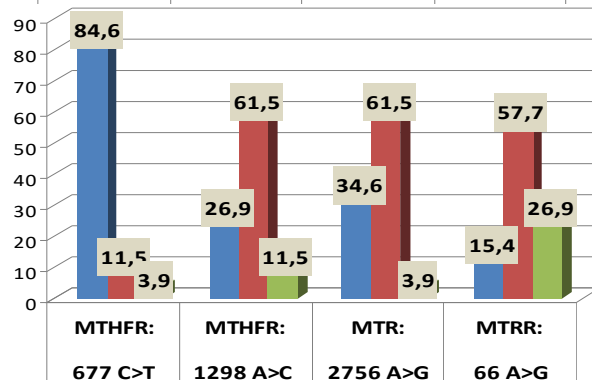
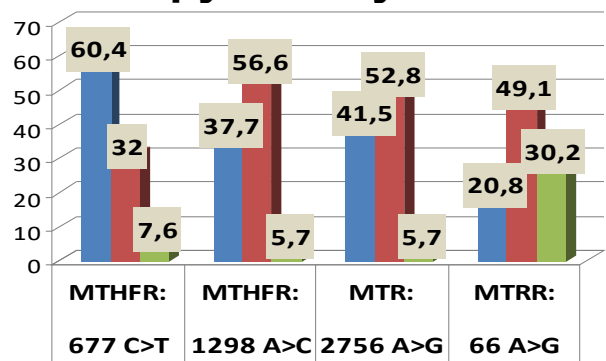


\* - по сравнению с другой гендерной группой сопоставимой по возрасту

\*\* - по сравнению с другой возрастной группой аналогичной по полу

# Частота встречаемости генов, ассоциированных с нарушениями обмена фолатов

## Группы мужчин



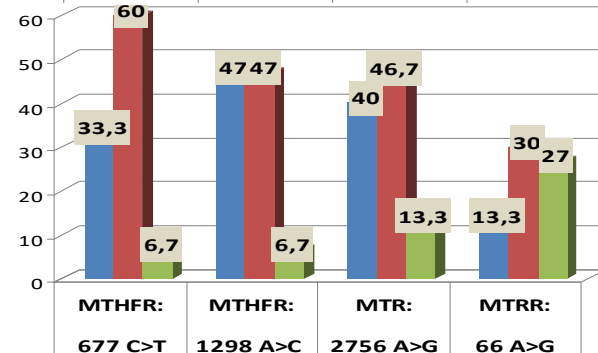
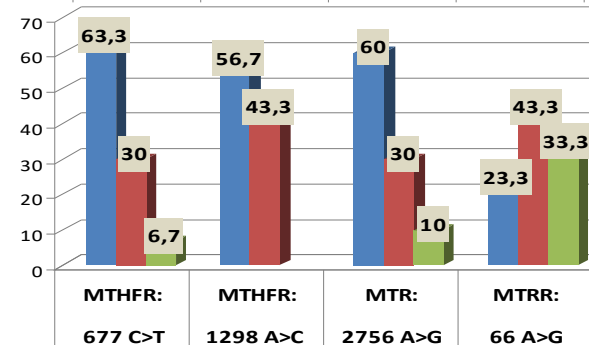
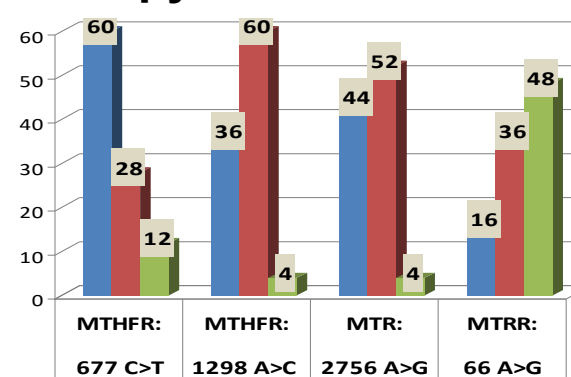
Возраст (лет)

18 - 31

32 - 45

46 - 60

## Группы женщин



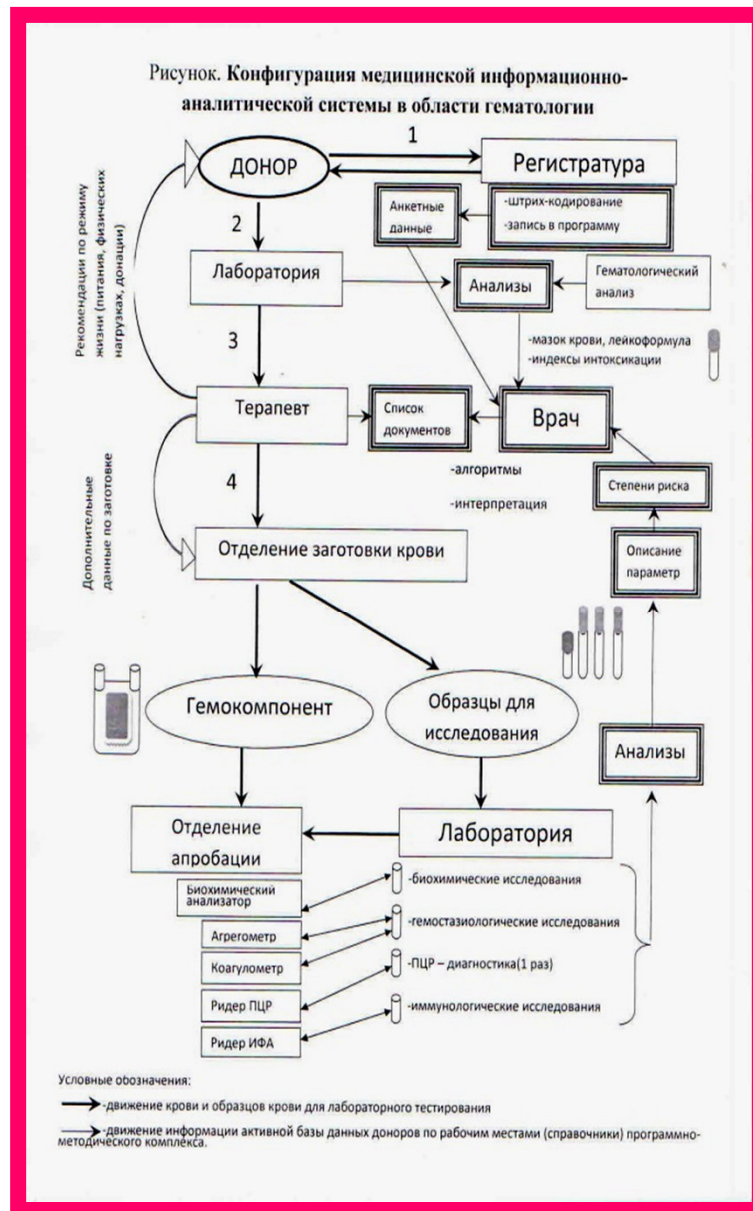
# Частота встречаемости неблагоприятных генотипов (в общей популяции)

- - гетерозиготного генотипа С/Т и гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма MTHFR:677 C>T колеблется в пределах 30 - 40 %, то в нашем исследовании она составляла 15 - 67 %.
- - гетерозиготного генотипа А/С и гомозиготного генотипа С/С полиморфизма MTHFR:1298 A>C - 20 - 30 %, в нашем исследовании была значительно выше - 43 - 74 %.
- - гетерозиготного генотипа А/Г и гомозиготного генотипа Г/Г полиморфизма MTR: 2756 A>G - 20 - 30 %, в нашем исследовании - 47 - 66 %
- - гетерозиготного генотипа А/Г и гомозиготного генотипа Г/Г полиморфизма MTRR:66 A>G - 40 - 50 %, в нашем исследовании - 79 - 89 %.

# Предварительные результаты

## Медицинская информационно-аналитическая система

- программно-методический комплекс на основе программного продукта «1С:Предприятие».



# Конфигурация медицинская информационно-аналитическая система

## Конфигурация активной базы:

- ведение электронных паспортов доноров,
- хранение и обработки результатов анализов,
- выдача заключения на основании анализов крови,
- возможность подключения сканера штрих-кода для автоматизированного поиска паспортов доноров.

## Предназначено для:

- проведения клинико-лабораторных исследований по анализу здоровья доноров в режиме удаленного доступа по схеме клиент/сервер
- даст возможность проведения централизованной интеллектуальной системы обработки, хранения и защиты информации на уровне специализированного медицинского учреждения (станции переливания крови).

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 2572719

**СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОГЕННОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение Дополнительного профессионального образования "Пензенский институт усовершенствования врачей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

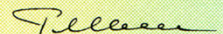
Заявка № 2014113841

Приоритет изобретения 08 апреля 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 14 декабря 2015 г.

Срок действия патента истекает 08 апреля 2034 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



**Патент РФ  
на изобретение**

**«Способ  
ранней  
диагностики  
эндогенной  
интоксикации»  
№ 2572719**

# Выводы

В соответствии с поставленными задачами выполнено:

1. Ретроспективный анализ здоровья доноров по данным анкетирования.
2. Изучен комплекс лабораторных показателей, включающий
  - гематологические,
  - гемостазиологические,
  - молекулярно-генетические,
  - биохимические,
  - неспецифические и условно-специфические показатели эндотоксемии у доноров крови и плазмафереза в зависимости от пола и возраста.



# Выводы

3. На основании результатов анкетирования и клинико-лабораторного обследования построена онтология предметной области – состояние здоровья доноров.
4. Разработаны формальные модели предшествующего здоровья доноров и составлены комплексные клинико-лабораторные алгоритмы, позволяющие оценивать качество жизни, здоровье доноров, что будет напрямую влиять на качество гемокомпонентов, как эритроцит- так и плазмасодержащих, и их сохранность.

# Выводы

5. Разработаны стандартные клинико-лабораторные критерии оценки резерва здоровья доноров для оптимизации как процессов заготовки гемокомпонентов, так и повышения безопасности донорства.
6. Построена база знаний производственного типа по комплексным клинико-лабораторным алгоритмам оценки состояния здоровья доноров с использованием модульных онтологий.
- Полученные результаты не имеют аналогов в службе крови Российской Федерации.

# Заключение



- По данным ВОЗ, **тромбозы** различной локализации, лежащие в основе сердечно - сосудистых заболеваний, являются основной причиной гибели человека.
- Высокая социальная значимость тромбообразования и трудности **ранней диагностики предтромботических состояний** делают проблему выделения и ведения группы высокого тромбогенного риска у доноров и в целом у населения Пензенской области весьма актуальной.

# Заключение

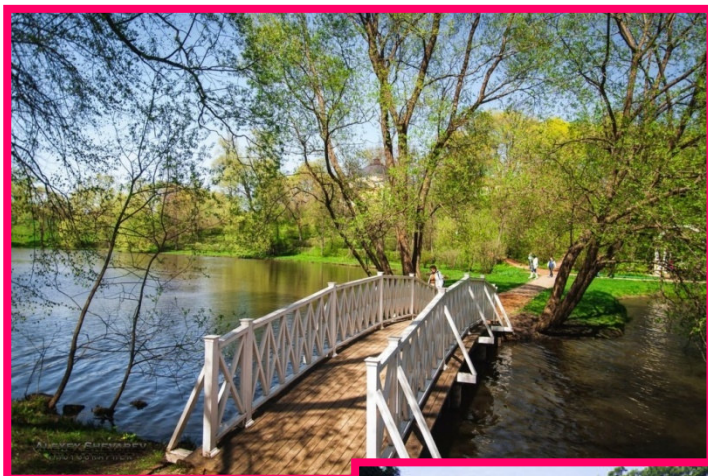


- **Ведение генетических паспортов** в совокупности с определением предикторов сердечно - сосудистых рисков, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного донора, жителя Пензенской области, должны составлять, на наш взгляд, **концептуальную и методическую основу научно-практического направления предиктивной (предсказательной) и персонализированной медицины.**

# Заключение



- Таким образом, полученные результаты анкетирования, клинико-лабораторного обследования и системный высокотехнологичный подход позволят оптимизировать и совершенствовать комплексную оценку здоровья доноров, научно обосновать целевые программы профилактических мер, направленных на улучшение не только качества их жизни и здоровья, но и в целом населения Пензенской области.



**Спасибо за внимание!**