



УДК 616-006+616.15+612.017]-053.2-07/.08:001.895

# Прорывные методы лечения и диагностики в области детской онкологии, гематологии и иммунологии

А. В. Солнцева, М. В. Белевцев, И. В. Пролесковская,  
И. Е. Гурьянова, М. Г. Наумович, О. В. Карась, О. С. Вшивкова

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

Ежегодно в Беларуси в детской популяции выявляют 300—350 новых случаев злокачественных новообразований. Все дети, а при некоторых онкогематологических заболеваниях и молодые взрослые до 30 лет получают лечение в Республиканском научно-практическом центре (РНПЦ) детской онкологии, гематологии и иммунологии, где разрабатываются и внедряются самые передовые технологии и методики. Это позволяет достигать результатов на уровне ведущих детских онкологических центров мира: показатель 5-летней выживаемости по итогам прошлого года составил 83 %, по отдельным нозологиям превысил 90 %. Сегодня в детской онкологии необходимо сосредоточить внимание на проблеме поиска путей индивидуализации лечения для снижения количества рецидивов без потери достигнутой высокой эффективности.

Иммунотерапия, биотехнологии и молекулярно-генетические исследования представляют собой инновационные направления в области онкологической помощи детям. Эти подходы не только ориентированы на социальные потребности, но и экономически оправданы, способствуют улучшению результатов диагностики и лечения, повышению качества жизни пациентов и снижению степени инвалидизации.

Настоящая статья посвящена ключевым инновационным разработкам РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, внедренным за два прошедших года в практическое здравоохранение Беларуси, таким как CAR-T-терапия, иммунотерапия с использованием естественных киллерных клеток человека, высокопроизводительное секвенирование, которые демонстрируют высокую эффективность и обещают широкие перспективы применения в будущем не только в детской онкологии. Приведены основные результаты клинических испытаний и дальнейшие возможности развития технологий.

**Ключевые слова:** CAR-T-терапия, естественные киллерные клетки, иммунотерапия, биомедицинский клеточный продукт, молекулярно-генетическая диагностика, высокопроизводительное секвенирование, NGS, детские онкогематологические заболевания, первичный иммунодефицит.

Every year, 300—350 new cases of malignant neoplasms are detected in the pediatric population of Belarus. All children, and in case of some oncohematological diseases, young adults under 30, receive treatment at the Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology (Belarus), where the most advanced technologies and methods are developed and implemented. This allows achieving results at the level of the world's leading pediatric oncology centers: the 5-year survival rate for the last year was 83 %, for certain nosologies — exceeds 90 %. Today, pediatric oncology needs to focus on the problem of finding ways to individualize treatment to reduce the number of relapses without losing the achieved high efficiency. Immunotherapy, biotechnology and molecular genetic research are innovative areas in the field of oncological care for children. These approaches are not only focused on social needs, but are also economically justified, contribute to improving the results of diagnosis and treatment, improving the quality of life of patients and reducing the degree of disability. This article is devoted to the key innovative developments of the Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, introduced over the past two years into practical healthcare in Belarus, such as CAR-T therapy, immunotherapy using human natural killer cells and high-throughput sequencing, which demonstrate high efficiency and promise broad prospects for future use not only in pediatric oncology. The article presents the main results of clinical trials and further opportunities for technology development.

**Key words:** CAR-T therapy, natural killer cells, immunotherapy, biomedical cell product, molecular genetic diagnostics, high-throughput sequencing, NGS, pediatric oncohematological diseases, primary immunodeficiency.

### **CAR-T-клетки: технология, собственное производство и опыт клинического применения в Беларуси**

CAR-T-клеточная иммунотерапия стала прорывом последнего десятилетия, продемонстрировав впечатляющие результаты в лечении рефрактерных (устойчивых к химиотерапии) лейкозов и лимфом [1]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and drug administration, FDA) одобрены к применению семь коммерческих CAR-T-клеточных продуктов. Первый клеточный продукт был зарегистрирован для клинического применения в США в 2018 г., и до настоящего времени опыт CAR-T-терапии описан только при лейкозах, лимфомах и множественной миеломе, хотя попытки адаптировать метод для других опухолей продолжаются [2]. За 1 год препараты для CAR-T приносят производителям, по их собственным данным, в среднем 1,5 млрд долларов. Стоимость курса терапии достигает 300—500 тыс. долларов.

Технология CAR-T предполагает выделение лимфоцитов из периферической крови пациента. Лимфоциты помещают в культуру для стимуляции и деления, проводят модификацию путем введения химерного антигенного рецептора (CAR), который распознает опухолевые клетки. Пациенту путем внутривенной инфузии возвращают модифицированные лимфоциты, которые уничтожают опухоль [3].

Первые экспериментальные образцы CAR-T-клеток получены на базе лаборатории генетических биотехнологий Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) в начале 2020 г., а с октября 2020 г. начато клиническое испытание метода CAR-T-клеточной терапии: исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (ID: NCT05333302) как многоцентровое открытое проспективное пилотное клиническое исследование анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии рефрактерного/рецидивирующего В-клеточного острого лимфобластного лейкоза/В-клеточной лимфомы у детей и молодых взрослых с включением пациентов из Витебского областного клинического онкологического диспансера.

В рамках клинических испытаний на базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии CAR-T-терапия была проведена 18 пациентам: 14 — с рефрактерной формой В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ); 2 — с рецидивирующей формой В-клеточного острого лимфобластного лейкоза; 2 — с рецидивом лимфомы Беркитта. 3 пациентам CAR-T-клетки вводили дважды.

После инфузии CAR-T-клеток их абсолютное пиковое содержание в крови колебалось от 0,06 до 185 кл/мкл (медиана (Me) — 58,4 кл/мкл). Пиковый уровень CAR-T-клеток в крови достигался на 3—16-е сут., Me — 10 сут. Небольшие уровни абсолютного пикового содержания CAR-T-клеток (менее 1 кл/мкл) были отмечены только у 2 пациентов, которые в последующем погибли в результате прогрессирования заболевания. У остальных пациентов с пиковым содержанием CAR-T-клеток более 1 кл/мкл зарегистрированы полные и частичные ответы к 28-м сут. после инфузии клеточного продукта. Отсроченная экспансия CAR-T-клеток (на 14-и сут. после инфузии) выявлена у 3 пациентов с экстрамедуллярными очагами поражения и у 3 — с большой опухолевой нагрузкой (более 10 % бластов в костном мозге).

У всех пациентов к 28—30-м сут. после инфузии CAR-T-клеток уровень CD19+ был менее 1 %, абсолютное содержание CAR-T-клеток в периферической крови колебалось в пределах 0—56 кл/мкл. Максимальная длительность персистенции составила 92 сут.

Оценка ответа на терапию (к 28-м сут. после введения клеточного продукта) проведена только у 15 из 18 пациентов: у 1 пациента после инфузии клеточного продукта не было экспансии CAR-T-клеток, и он погиб от прогрессирования основного заболевания; 1 пациент погиб на 20-и сут. в результате септического шока на фоне рефрактерной аплазии костного мозга; 1 пациент погиб на 14-и сут. в результате синдрома выброса цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) 5-й степени.

Частота общего ответа составила 93 % (14/15 пациентов), в том числе полный ответ у 12/14 пациентов, частичный ответ у 2/14 пациентов; нон-респондер — 1/15 (7 %) пациентов. Из 12 пациентов с полным ответом у 10 (83 %) зарегистрирована МОБ-негативная ремиссия (МОБ — минимальная остаточная болезнь).

После 28-х сут. от введения CAR-T-клеточного продукта под дальнейшим динамическим наблюдением находились 15 пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой (P/P) В-ОЛЛ и рецидивом лимфомы Беркитта. Зарегистрированы следующие события: 1 пациент с P/P В-ОЛЛ погиб в результате синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell associated-neurotoxicity syndrome, ICANS) 5-й степени, 3 пациента погибли в результате прогрессирования основного заболевания (1 — с рецидивом лимфомы Беркитта, 2 — с P/P В-ОЛЛ). Из 11 оставшихся под динамическим наблюдением пациентов (10 — с P/P В-ОЛЛ, 1 — с рецидивом лимфомы Беркитта) 8 пациентам с P/P В-ОЛЛ выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК); 2 пациента с P/P В-ОЛЛ находятся в МОБ-негативной ремиссии без аллоТГСК; 1 пациенту с рецидивом лимфомы Беркитта аллоТГСК не показана (рис. 1).

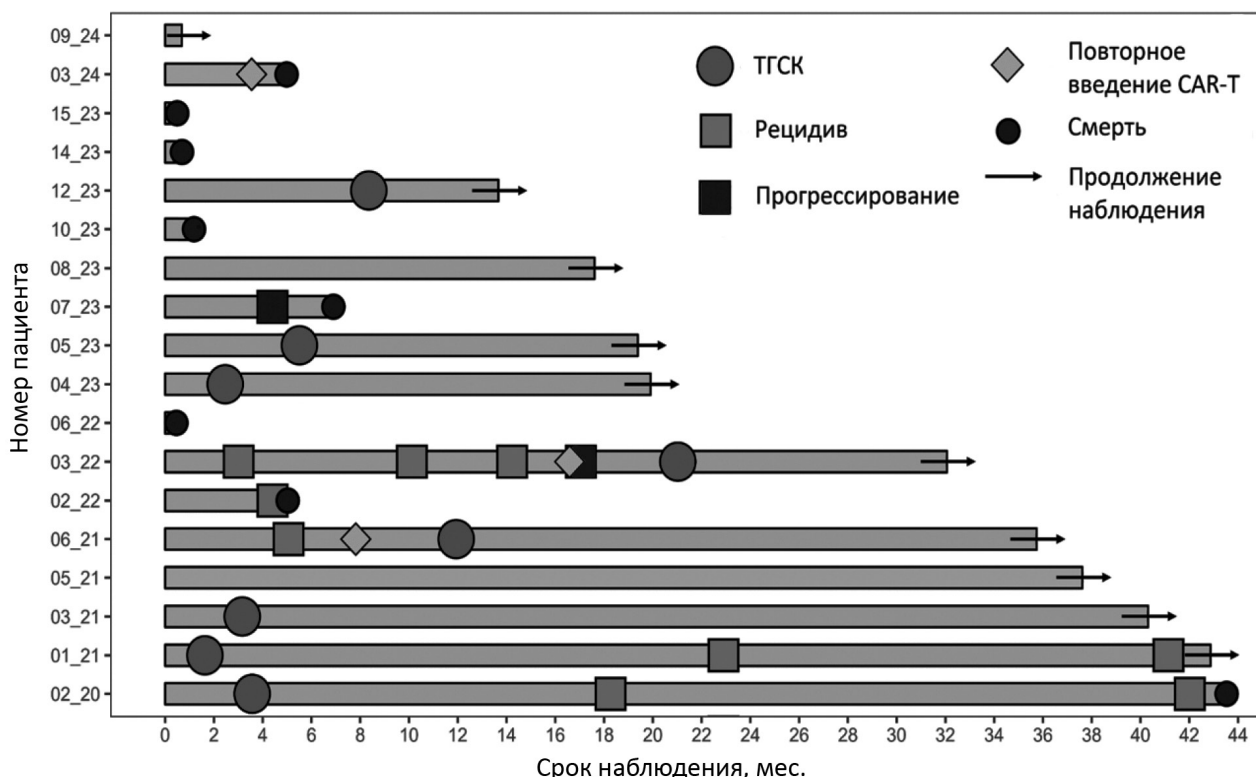


Рис. 1. График регистрации значимых событий у пациентов с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, получивших анти-CD19 CAR-T-клеточную терапию в рамках клинических испытаний в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии

Оценка токсичности терапии проведена у 18 пациентов с Р/Р В-ОЛЛ и рецидивом лимфомы Беркитта. Осложнения в виде CRS легкой степени зарегистрированы у 59 % пациентов, ICANS легкой степени — у 29 %. Тяжелая степень CRS и ICANS выявлена у 29 % и 12 % пациентов соответственно. Время возникновения CRS колебалось от 3 до 17 сут., ICANS — от 5 до 10 сут. после инфузии клеточного продукта. У пациентов с высоким абсолютным пиковым содержанием CAR-T-клеток в крови более 100 кл/мкл зарегистрированы явления нейротоксичности 2-й и 4-й степени. Легкая степень тяжести CRS (1—2) в основном была ассоциирована с абсолютным пиковым содержанием CAR-T-клеток в крови менее 100 кл/мкл.

Ранняя гематологическая токсичность (в первые 30 сут. после введения CAR-T-клеток) 3—4-й степени была отмечена у 100 % пациентов (лейкопения, нейтропения), анемия 3—4-й степени — у 47 %, тромбоцитопения тяжелой степени — у 80 % пациентов. У 6 пациентов развились инфекционные осложнения (COVID-19, катетер-ассоциированная инфекция кровотока, инфекция кровотока (*S. aureus*), инфекция мягких тканей половой губы), у 2 — сепсис с септическим шоком, которые привели к летальному исходу на фоне аплазии костного мозга.

В рамках исследования было проведено сравнение группы пациентов, получивших протокольное противорецидивное лечение с последующей CAR-T-терапией, и группы контроля (пациенты, получившие только протокольное противорецидивное лечение). Пациенты различались только по наличию применения CAR-T-терапии, по клиническим характеристикам были сопоставимы. Выявлена тенденция к увеличению частоты полной продолжительной ремиссии в группе пациентов, получавших CAR-T-терапию ( $p = 0,097$ ) (рис. 2). Общая выживаемость после CAR-T-терапии и проведения ТГСК составила больше 60 % к 40-му мес. наблюдения.

Таким образом, CAR-T-терапия достаточно эффективна у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением В-ОЛЛ и В-клеточной лимфомы, демонстрируя высокую частоту общего ответа и достижения МОБ-негативной ремиссии. CAR-T-терапия остается опцией для достижения МОБ-негативной ремиссии перед проведением аллотГСК, позволяя повысить частоту полной продолжительной ремиссии. Токсичность и переносимость CAR-T-терапии приемлема, носит управляемый характер.

Реализуемая в Республике Беларусь ручная технология получения CAR-T-клеток является многоступенчатой и трудоемкой, но экономически выгодной по сравнению с автоматизированным методом, который используется в странах Европы и США.

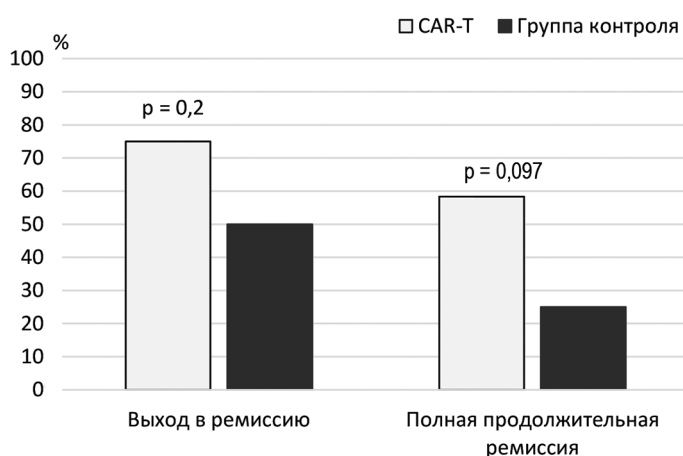


Рис. 2. Частота выхода в ремиссию и полной продолжительной ремиссии у пациентов с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом при проведении CAR-T-терапии в сравнении с группой контроля (стандартное протокольное лечение)

Перспективы применения технологии широки: в настоящее время проходят клиническую апробацию CAR-T-клеточный продукт с анти-BCMA химерным антигенным рецептором (против мишени множественной миеломы), а также клеточный продукт с анти-В7Н3 и анти-GD2 рецепторами для лечения нейробластомы и сарком у пациентов детского возраста, ведется работа над получением CAR-T-клеток с более широким разнообразием рецепторов для лечения В-клеточных неоплазий. Инновационный метод позволит достичь ремиссии у части онкологических пациентов с рефрактерными к химиотерапии опухолями и даст шанс на жизнь, когда в лечении исчерпаны все стандартные протоколы.

### **Естественные киллерные клетки человека — первый в Беларуси биомедицинский клеточный продукт с прямым противоопухолевым действием**

Естественные киллеры (ЕК) были описаны более 40 лет назад. Это клетки врожденного иммунитета, способные уничтожать опухолевые и вирусно-инфицированные клетки [4]. В отличие от Т-клеток, ЕК-клетки не нуждаются в предварительной сенсibilизации для того, чтобы элиминировать опухолевые клетки, при этом они могут регулировать цитотоксичность посредством комплекса взаимодействий поверхностных рецепторов ЕК-клеток и их специфических лигандов, экспрессируемых на поверхности клеток-мишеней. Однако активность аутологичных (собственных) ЕК-клеток, как правило, нарушена из-за взаимодействия ингибирующих рецепторов KIR с собственными молекулами МНС I или/и подавления ЕК микроокружением опухоли и истощением при злокачественных опухолях [5]. Поэтому в настоящее время большинство исследователей при проведении иммунотерапии используют ЕК клетки здоровых доноров, которые могут быть получены из периферической или пуповинной крови, костного мозга. Поверхностные иммуноглобулиноподобные рецепторы (2DL1 (CD158a), 2DL2/3 (CD158b) и 3DL1 (CD158e1)) позволяют донорским ЕК-клеткам демонстрировать антилейкемический эффект в том случае, если у реципиента отсутствуют родственные лиганды HLA класса I [5]. Такой эффект был продемонстрирован в доклинических и клинических испытаниях, при этом у пациентов не развивалась реакция «трансплантат против хозяина» [6].

Сегодня зарегистрирован ряд клинических исследований для изучения иммунотерапии ЕК-клетками при онкогематологических заболеваниях. Все они демонстрируют низкий уровень токсичности, безопасность иммунотерапии и различную степень терапевтической эффективности: от преходящей антилейкемической активности до стойкой ремиссии у отдельных групп пациентов [7; 8]. Также предполагается, что доза ЕК-клеток является значимым фактором, определяющим терапевтический ответ [8].

В настоящее время существует несколько способов получения ЕК-клеток: метод иммуномагнитной селекции, дифференцировка с использованием цитокинов, экспансия (размножение) на генетически модифицированных фидерных линиях и др. Как упоминалось выше, одним из условий успешного применения ЕК-клеток является получение достаточного количества клеточного продукта с необходимыми чистотой и степенью активации популяции данных эффекторов. Для этих целей разрабатывается и исследуется ряд способов экспансии (наращивания количества) *ex vivo* ЕК-клеток с использованием различных цитокинов или их комбинаций, моноклональных антител. Перспективным методом является применение фидерных клеток как вспомогательной «платформы» для поддержания роста лимфоцитов [7].

В 2019—2020 гг. в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии были получены генетически модифицированные фидерные клетки на основе линии K-562, которые дополнительно несут на своей поверхности молекулы, необходимые для пролиферации и активации ЕК-клеток: молекулы 4-1BBL и рекомбинантный мембранно-связанный интерлейкин-21 (K-562-4-1BBL + mbIL-21). На этом этапе проводили исследования по экспансии *in vitro* ЕК-клеток

из периферической крови человека, по результатам работы получен патент на изобретение «Способ экспансии естественных киллерных клеток» от 28.12.2021 № 23650.

Экспансию и активацию ЕК-клеток осуществляли путем культивирования мононуклеарных клеток периферической крови доноров в присутствии облученных при 100 Гр фидерных клеток K-562-4-1BBL + mblL-21 и IL-2 в дозе 50 или 100 МЕ/мл в полной среде RPMI-1640. Стимуляцию мононуклеарных клеток с использованием фидерных клеток проводили на 0-е и 7-е сут. Медиана продолжительности экспансии составила 21 [15,0; 30,0] сут. Критериями качества клеточного продукта были: процентное содержание клеток ЕК (CD3-CD56+) и Т (CD3+), отсутствие химерного транскрипта BCR::ABL1, характерного для фидерных клеток, роста уровня экспрессии генов *c-Myc* и *hTERT*, и отсутствие бактериальной контаминации. Активацию ЕК-клеток определяли по поверхностной экспрессии антигенов CD69, NKp44 и уровню прямой цитотоксической активности против немодифицированной линии K-562.

Использование данного метода экспансии позволило получить биомедицинский клеточный продукт (БМКП) с высокой степенью очистки (содержание ЕК-клеток более 90 %) и достичь в среднем в 3 раза большей дозы ЕК-клеток на 1 кг массы тела пациента, чем при использовании иммуномагнитной технологии [7]. Созданный в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии БМКП «Клетки естественные киллерные человека» — это первый в Республике Беларусь зарегистрированный клеточный продукт с прямым противоопухолевым действием (регистрационное удостоверение от 27.11.2024 № БМКП-7.116612), предназначенный для применения у пациентов с острым миелоидным лейкозом, рецидивами и резистентными формами острых лейкозов, не поддающихся стандартной терапии.

В рамках клинического испытания (ClinicalTrials.gov ID: NCT04327037) ЕК-иммунотерапию от гаплоидентичного донора получили 10 пациентов с рефрактерными и рецидивными формами острых лейкозов. Все пациенты получали индивидуальные блоки химиотерапии; инфузию ЕК-клеток выполняли в периоде цитопении и не ранее чем через 48 ч от последнего введения химиопрепаратов. Чистота ЕК-клеток в конечных продуктах составила 97 [89,0; 99,1] %, несмотря на низкое исходное содержание ЕК-клеток (11,5 [4,2; 29,4] %) и экспансию ЕК без процедуры деплеции CD3+ клеток. Медиана продолжительности экспансии составила 19 [12,0; 25,0] сут. Медианная доза введенных ЕК клеток составила 70,2 [12,0; 109,0] ×10<sup>6</sup>/кг. Медианная доза общего количества CD3+ (CD56+ и CD56-) клеток составила 0,9 [0,4; 4,3] ×10<sup>6</sup>/кг. Инфузии экспансированных ЕК-клеток пациенты переносили хорошо, побочные реакции не превышали 2-й степени (наиболее часто наблюдаемыми симптомами были лихорадка (20 %) и повышение уровня трансаминаз АСТ/АЛТ (20 %)), случаев реакции «трансплантат против хозяина» не зарегистрировано. По результатам морфологических исследований и/или измерения уровня МОБ у 8 из 10 пациентов отмечено снижение содержания бластных клеток в костном мозге. Полной ремиссии после одного курса иммунотерапии достигли у 5 из 10 пациентов, при этом у 2 пациентов — МОБ-негативная ремиссия [7].

По результатам клинических испытаний принята новая версия протокола лечения впервые диагностированного острого миелоидного лейкоза у детей и молодых взрослых. Основные изменения протокола: редукция доз и уменьшение количества блоков химиотерапии для снижения токсичности, расширение показаний к адоптивной иммунотерапии ЕК-клетками. После завершения клинических испытаний лечение ЕК-клетками было проведено еще 15 пациентам с рефрактерным или МОБ-позитивным острым миелоидным лейкозом. Во всех случаях ЕК-клетки были получены от гаплоидентичного донора методом экспансии на фидерных линиях (на рис. 3 представлена схема продукции и введения БМКП). Ни в одном из наблюдений не было зарегистрировано случаев реакции «трансплантат против хозяина» или побочных реакций выше 2-й степени. У всех пациентов после иммунотерапии было зафиксиро-

вано снижение уровня МОБ, что является важным фактором как в консолидирующей терапии у пациентов групп стандартного риска, так и в рамках подготовки к аллотГСК у лиц с острым миелоидным лейкозом группы высокого риска. На сегодняшний день среди 15 пациентов, получивших ЕК-клетки, 13 живы и находятся в полной ремиссии заболевания.

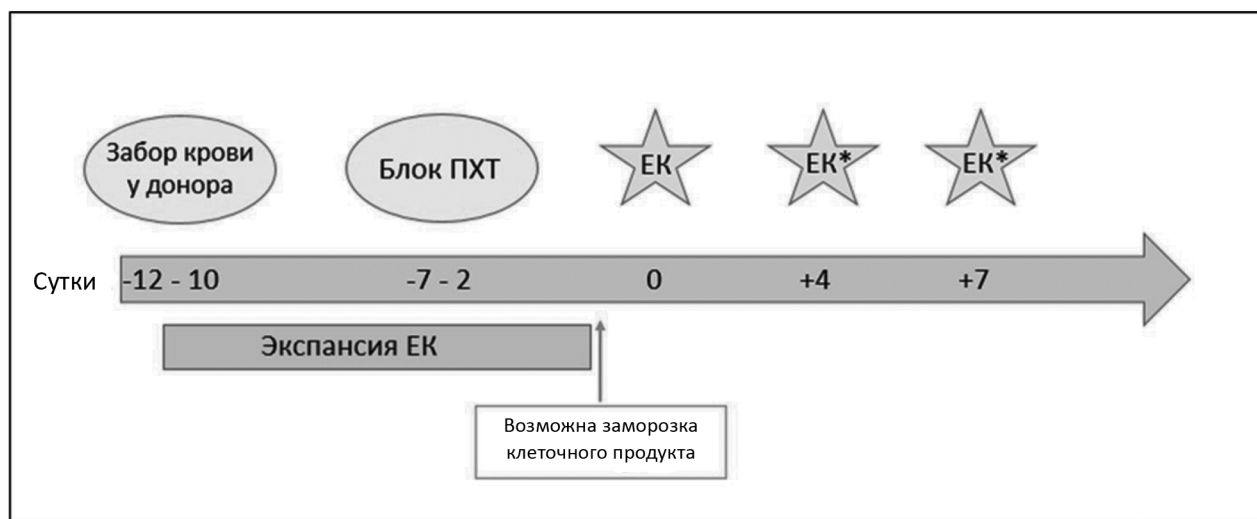


Рис. 3. Общая схема получения и введения биомедицинского клеточного продукта на основе естественных киллерных клеток человека: ПХТ — полихимиотерапия; \* — введение ЕК-клеток на 4-е и 7-е сут. от окончания блока химиотерапии осуществлялось не всем пациентам и определялось количеством экспансированных клеток, клиническим статусом пациента и длительностью нейтропении после первого введения

Таким образом, иммунотерапия с применением ЕК-клеток является эффективным дополнением к стандартной химиотерапии острых лейкозов, демонстрируя хорошую переносимость, безопасность и высокую частоту достижения МОБ-негативной ремиссии. В ближайшей перспективе планируется изучить возможность применения этой разработки для лечения саркомы, рабдомиосаркомы и опухолей центральной нервной системы у детей.

### **Возможности высокопроизводительного секвенирования в диагностике пациентов с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями**

Высокопроизводительное секвенирование представляет собой передовую молекулярно-генетическую технологию, обеспечивающую параллельный анализ сотен и тысяч генов в рамках одного исследования. В отличие от традиционных методов (автоматическое секвенирование по Сэнгеру, ПЦР и др.), высокопроизводительное секвенирование характеризуется высокой чувствительностью, точностью и пропускной способностью, что позволяет выявлять широкий спектр клинически значимых генетических изменений от однонуклеотидных вариантов и малых инсерций/делеций до вариаций числа копий. Применение данной технологии обеспечивает переход от фрагментарных лабораторных подходов к комплексной молекулярной диагностике, что значительно повышает точность постановки диагноза и создает основу для выбора персонализированных и таргетных терапевтических стратегий.

**Диагностика врожденных ошибок иммунитета.** Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) — это обширная гетерогенная группа наследственных заболеваний, проявляющихся тяжелыми рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными и аутовоспалительными процессами, нарушениями

кроветворения и повышенным риском злокачественных новообразований. Согласно обновленной классификации Международного союза иммунологических сообществ, в настоящее время описано 576 нозологических форм, ассоциированных с вариантами в 508 генах, распределенных по 10 основным группам [9]. Клиническая картина ВОИ может быть атипичной или сочетанной, что затрудняет диагностику. В этих случаях таргетное панельное секвенирование позволяет одновременно исследовать множество генов-кандидатов, связанных с различными формами ВОИ, обеспечивая высокую точность, скорость постановки диагноза и выбор оптимальной терапии.

В РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии диагностика ВОИ с помощью технологий высокопроизводительного секвенирования возможна благодаря наличию многолетнего опыта, высококвалифицированных специалистов, а также современного комплексного технического оснащения. За годы работы сформированы уникальные подходы к интерпретации данных, реализуемые с применением как авторских алгоритмов, так и коммерческих программных решений. Развитая биоинформационная инфраструктура обеспечивает не только оперативное получение результатов, но и их глубокую клиническую интерпретацию в тесном взаимодействии специалистов по молекулярной генетике и биоинформатике и клиницистов. По состоянию на апрель 2024 г. в национальный регистр пациентов с врожденными ошибками иммунитета в Беларуси было включено 729 пациентов, более чем у 60 % из них окончательный диагноз был установлен именно благодаря генетическому обследованию [10].

**Выявление наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям.** С 2025 г. в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии реализовано новое направление — диагностика наследственной предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Применение высокопроизводительного секвенирования генов, ассоциированных с канцерогенезом, позволяет выявлять варианты, повышающие риск раннего развития опухолей, а также повторных рецидивов как первичного онкологического заболевания, так и новообразований иной нозологии. Полученные данные используют для разработки персонализированных программ наблюдения, раннего выявления опухолей и подбора таргетной терапии. Результаты исследований имеют значение не только для самого пациента, но и для членов его семьи, которым может быть рекомендовано генетическое консультирование.

**Генетическая диагностика наследственных коагулопатий.** Наследственные коагулопатии часто имеют сходные клинические проявления, что затрудняет их верификацию традиционными лабораторными методами. Применение высокопроизводительного секвенирования позволяет дифференцировать различные формы заболеваний системы свертывания крови, в том числе сочетанные дефициты, а также прогнозировать тяжесть течения и эффективность терапии [11]. В РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии проводится таргетное секвенирование генов, ответственных за развитие гемофилии А и В, а также ведется разработка алгоритма для молекулярно-генетической диагностики болезни Виллебранда, дефицитов факторов свертывания крови VII, X, XII и других редких форм коагулопатий.

**Полноэкзомное секвенирование.** В ситуациях, когда клиническая картина не укладывается в рамки определенной генетической панели или охватывает сразу несколько групп заболеваний, в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии применяют полноэкзомное секвенирование. Экзом составляет лишь около 1,5 % генома человека, но именно в нем сосредоточено до 85 % клинически значимых вариантов. Данный метод позволяет одномоментно получить данные о нуклеотидных последовательностях более 20 000 генов. Его важным преимуществом является возможность формирования уникального перечня генов для прицельного анализа в каждом конкретном случае, включая добавление новых генов по мере поступления свежих данных из мировой научной литературы. Это делает полноэкзомное секвенирование незаменимым инструментом в диагностике сложных и атипичных клинических случаев.

Таким образом, использование технологий высокопроизводительного секвенирования в практике РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии обеспечивает переход к персонализированной медицине на республиканском уровне. Опыт специалистов, собственные биоинформационные решения и многопрофильное взаимодействие научных сотрудников, врачей, биологов и инженеров-программистов позволяют существенно повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями.

### **Контактная информация:**

*Солнцева Анжелика Викторовна* — д. м. н., профессор, директор Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Ул. Фрунзенская, 43, 220253, д. Боровляны, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 287-10-10.

ORCID: 0009-0002-4093-1267.

### **Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: А. В. С., И. В. П., М. В. Б.

Сбор информации и обработка материала: И. Е. Г., М. Г. Н., О. В. К.

Написание текста: О. С. В., И. Е. Г., М. Г. Н., О. В. К.

Редактирование: О. С. В., О. В. К., М. В. Б.

*Белевцев Михаил Владимирович*. ORCID: 0000-0001-9533-4705.

*Пролесковская Инна Витальевна*. ORCID: 0000-0002-1145-7263.

*Гурьянова Ирина Евгеньевна*. ORCID: 0000-0002-9696-3949.

*Наумович Мария Георгиевна*. ORCID: 0009-0006-4067-3957.

*Карась Ольга Владимировна*. ORCID: 0009-0006-3252-904X.

*Вшивкова Ольга Сергеевна*. ORCID: 0000-0002-0779-3547.

Поступила 08.09.2025

Принята к печати 25.09.2025

### **Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!**

*Начата подписка на журнал «Здравоохранение. Healthcare»  
на первое полугодие 2026 года.*

*Информируем вас, что оформить подписку можно не только в отделениях почтовой связи, но и в киосках торгового республиканского унитарного предприятия «Белсоюзпечать» (г. Минск), а также при помощи платежно-справочных терминалов, через систему «Интернет-подписка» (подробности на сайте РУП «Белпочта» [www.belpost.by](http://www.belpost.by)).*

### **Подписные индексы:**

- для организаций — 749122
- для индивидуальных подписчиков — 74912

**Спасибо, что остаетесь с нами!**