

ГЕМАТОЛОГИЯ

Авторы номера

Румянцев А. Г.
Новичкова Г. А.
Петрова У. Н.
Момот А. П.
Кудинова И. Ю.
Демихов В. Г.
Аиари М.
Курлыкин А. В.
Константинова А. Н.
Боровкова А. С.
Киргизов К. И.
Битюков А. П.
Рукавицын О. А.
Жарков П. А.
Полетаев А. В.
Деженкова А. В.
Никулина О. Ф.
Овсянников Ю. Г.
Щукин В. В.
Федорова Д. В.
Папуша Л. И.
и другие

Алексей Александрович Масчан

Интервью с профессором, заместителем генерального директора по научной работе, директором Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 5 (122), 2016

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гематология
№ 5 (122), 2016 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
«Доктор.Ру» Гематология

СМЕТАНИНА Н. С.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева» Минздрава России

Редакционный совет
«Доктор.Ру» Гематология

ЗОЗУЛЯ Н. И.,
д. м. н., ФГБУ «Гематологический научный центр»
Минздрава России

ЛУКИНА Е. А.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Гематологический
научный центр» Минздрава России

МАСЧАН А. А.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева» Минздрава России

НОВИЧКОВА Г. А.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева» Минздрава России

ПУШКИН В. В.,
д. м. н., профессор, ГБУЗ «Городская клиническая
больница имени С. П. Боткина Департамента
здравоохранения г. Москвы»

РУКАВИЦЫН О. А.,
д. м. н., профессор, ФГКУ «Главный военный
клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко»
Минобороны России

РУМЯНЦЕВ А. Г.,
д. м. н., профессор, академик РАН,
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

ЧЕРНОВ В. М.,
д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачева» Минздрава России

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА «ДОКТОР.РУ» ГЕМАТОЛОГИЯ



Сметанина Наталья Сергеевна

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора Института гематологии, иммунологии
и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-
клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

Дорогие читатели, коллеги!

Гематология — одно из динамично развивающихся направлений медицины. Интерес к этой области вызван особыми свойствами гемопоэтических стволовых клеток: будучи одновременно стволовыми клетками иммунной системы, они гистогенетически связаны с клетками-предшественниками эндотелиальных клеток — основными участниками ангиогенеза. Согласно последним молекулярно-генетическим исследованиям гемопоэза, иммуногенеза и ангиогенеза, именно костный мозг с его уникальной системой кровоснабжения и гистогематическими барьерами, ограничивающими реакцию зрелых иммунокомпетентных клеток на антигены дифференцировки, служит основным органом хранения и инициального коммитирования стволовых клеток человека, а кровотоки обеспечивают централизованную доставку коммитированных предшественников в органы и ткани.

В номере, посвященном неопухоловой гематологии, представлен большой диапазон междисциплинарных исследований, включающий нарушения гемостаза, диагностику и профилактику тромбозов и системных васкулитов, а также неопухоловых расстройств эритрона, мегакариоцитарно-тромбоцитарного, моноцитарно-макрофагального и гранулоцитарного гомеостаза.

Несомненно, широкому кругу специалистов будут интересны материалы об инновационных методах дифференциальной диагностики генетически детерминированных и приобретенных тромбофилий у детей, подростков и беременных. Вниманию читателя предложены статьи о диагностических подходах в редких случаях системных васкулитов и пароксизмальной ночной гемоглобинурии у взрослых и детей. Обсуждаются вопросы применения рекомбинантных препаратов эритропоэтина у беременных в связи с доказательством того, что в основе анемии беременных лежит эритропоэтиновая недостаточность, а также особенности работы хирургов и анестезиологов с гематологическими больными.

Впервые в нашей стране опубликованы результаты многоцентрового исследования эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у детей с синдромом Гурлера, демонстрирующие возможность широкого применения данного метода в лечении большой группы наследственных заболеваний у пациентов детского возраста.

Редакционная коллегия журнала надеется на обратную связь и готова помочь всестороннему общению читателей с заинтересованными коллегами.

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Doctor.Ru

HEMATOLOGY
No. 5 (122), 2016

INTERVIEW

- 4–5 Prof. A. A. Maschan: “We’ve come to understand that pediatric hematology is the field where we can achieve the best treatment results...”

HEMATOLOGY

- 6–14 **Systemic Vasculitis in Children and Adults: Classification, Differential Diagnosis, and Treatment.**
A. G. Rumyantsev
- 15–20 **Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children: Literature Review.**
G. A. Novichkova, U. N. Petrova, I. I. Kalinina, A. A. Maschan
- 21–28 **Role of Blood Fibrinolytic Activity in Preventing Thrombosis in Normal Pregnancy.**
A. P. Momot, I. Yu. Kudinova, V. A. Elykomov, N. A. Semenova, D. A. Momot, D. E. Belozero
- 29–35 **Human Recombinant Erythropoietins for Treatment of Anemia in Pregnancy.**
V. G. Demikhov, M. Aiari, E. N. Zinovyeva, E. V. Demikhova, I. M. Mirov, A. G. Rumyantsev
- 36–39 **Bioimpedance Analysis as Part of Pre-Surgery Examination in Pediatric Hematology: Literature Review.**
A. V. Kurlykin, A. N. Konstantinova, V. A. Yakimenko, Yu. G. Ovsyannikov
- 40–44 **Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Children with Hurler’s Syndrome.**
A. S. Borovkova, K. I. Kirgizov, E. V. Skorobogatova, L. S. Zubarovskaya, B. V. Afanasiev, A. G. Rumyantsev
- 45–47 **Bone Destruction in Multiple Myeloma: Main Independent Prognostic Factor?**
A. P. Bitjukov, O. A. Rukavitsyn
- 48–51 **ThromboPath Assay for Assessment of Hemostasis in Children with Deep Vein Thrombosis.**
P. A. Zharkov, A. V. Poletaev, M. A. Gratcheva, E. A. Seregina, A. V. Pshonkin
- 52–55 **Extrahepatic Portal Hypertension in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Clinical Case.**
A. V. Dezhenkova, O. F. Nikulina, N. V. Tsvetaeva, E. A. Kitsenko, E. P. Sysoeva, E. A. Lukina
- 56–59 **Principles for Providing Anesthesia to Pediatric Patients with Hematological Disorders During Minimally Invasive Procedures.**
Yu. G. Ovsyannikov, V. V. Shchukin, E. A. Spiridonova, P. A. Zharkov
- 60–63 **Case of Diamond–Blackfan Anemia Accompanied by Severe Transfusional Iron Overload.**
D. V. Fedorova, L. I. Papusha, G. V. Tereshchenko, A. M. Mitrofanova, M. E. Lokhmatova
- 64 **MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS**

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Hematology
No. 5 (122), 2016

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Hematology
N. S. SMETANINA

Editorial Board
Doctor.Ru, Hematology
N. I. ZOZULYA
E. A. LUKINA
A. A. MASCHAN
G. A. NOVICHKOVA
V. V. PTUSHKIN
O. A. RUKAVITSYN
A. G. RUMYANTSEV
V. M. CHERNOV

Journal Director
E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Science Editors
A. V. Gubkin
A. D. Kulagin
V. V. Lazarev
A. G. Rumyantsev
N. S. Smetanina
E. A. Spiridonova
V. M. Chernov

Project Manager
O. V. Elisova, projekt@rusmg.ru

Editorial Board:
redaktor@rusmg.ru

Medical Director
G. Iu. Knorring, science@rusmg.ru

Development Team
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

Journal layout and color scheme
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos: front cover, page 4 come from Doctor.Ru archive
page 1 comes from the authors' personal archive

Journal Central Office
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration
ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 12 issues a year
Circulation: 5000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

Our site:
<http://medicina-journal.ru>

**Директор
журнала** Антониади Е. Г.,
antoniadi@rusmg.ru

**Научные
редакторы** Губкин А. В., к. м. н.
Кулагин А. Д., д. м. н.
Лазарев В. В., д. м. н.,
профессор
Румянцев А. Г., д. м. н.,
академик РАН
Сметанина Н. С., д. м. н.,
профессор
Спиридонова Е. А., д. м. н.,
профессор
Чернов В. М., д. м. н.

**Руководитель
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,
proekt@rusmg.ru

**Ответственный
редактор** Гагальчий О. П.

Редакция redaktor@rusmg.ru

**Медицинский
директор** Кнорринг Г. Ю., к. м. н.,
science@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О.,
obrazovanie@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

**Макет и
цветокоррекция** Белесева Е. А.,
design@rusmg.ru

Фото на обложке и с. 4
из архива «Доктор.Ру»
на с. 1 из личного архива

Адрес редакции 107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 12 номеров в год.
Тираж: 5000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексировается импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

Электронная версия:
<http://medicina-journal.ru>

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГЕМАТОЛОГИЯ
№ 5 (122), 2016 ГОД

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор А. А. Масчан: «Пришло понимание того, что именно в детской онкологии можно достичь наилучших результатов в лечении больных...»

ГЕМАТОЛОГИЯ

- 6–14 **Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых.**
Румянцев А. Г.
- 15–20 **Пароксизмальная ночная гемоглинурия у детей (обзор литературы).**
Новичкова Г. А., Петрова У. Н., Калинина И. И., Масчан А. А.
- 21–28 **Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности.**
Момот А. П., Кудинова И. Ю., Елыкомов В. А., Семёнова Н. А., Момот Д. А., Белозёров Д. Е.
- 29–35 **Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных.**
Демихов В. Г., Аиари М., Зиновьева Е. Н., Демихова Е. В., Мирон И. М., Румянцев А. Г.
- 36–39 **Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы).**
Курлыкин А. В., Константинова А. Н., Якименко В. А., Овсянников Ю. Г.
- 40–44 **Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер.**
Боровкова А. С., Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В., Румянцев А. Г.
- 45–47 **Остеодеструкции у больных множественной миеломой: основной самостоятельный фактор прогноза?**
Битюков А. П., Рукавицын О. А.
- 48–51 **Применение метода «Тромбориск» для оценки гемостаза у детей с тромбозом глубоких вен.**
Жарков П. А., Полетаев А. В., Грачёва М. А., Серёгина Е. А., Пшонкин А. В.
- 52–55 **Внепеченочная портальная гипертензия у больного пароксизмальной ночной гемоглинурией.**
Деженкова А. В., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Киценко Е. А., Сысоева Е. П., Лукина Е. А.
- 56–59 **Принципы анестезиологического обеспечения малоинвазивных процедур у детей с гематологическими заболеваниями.**
Овсянников Ю. Г., Щукин В. В., Спиридонова Е. А., Жарков П. А.
- 60–63 **Случай анемии Даймонда — Блекфена с посттрансфузионной перегрузкой железом тяжелой степени.**
Федорова Д. В., Папуша Л. И., Терещенко Г. В., Митрофанова А. М., Лохматова М. Е.

64 ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	УЗИ	— ультразвуковое исследование
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ФНО	— фактор некроза опухоли
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время	ЦНС	— центральная нервная система
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	FLAER	— fluorescent aerolysin (аэролизин, меченный флуоресцентным красителем)
ИМТ	— индекс массы тела	HLA	— human leucocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)
ИНФ	— интерферон	Ig	— иммуноглобулин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	IL	— интерлейкин
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	MCH	— Mean Corpuscular Volume (средний объем эритроцита)
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	MCV	— Mean Corpuscular Hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците)
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты		

«Мы не вылечиваем всех больных, но это совсем не безнадежное дело»



Масчан Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член экспертного совета фонда «Подари жизнь». Сферы клинических и научных интересов: острые лейкозы, хронический миелоидный лейкоз, синдромы костномозговой недостаточности, молекулярная генетика и экспериментальная терапия.

— **Алексей Александрович, расскажите, пожалуйста, об основных этапах становления системы оказания медицинской помощи детям с онкогематологическими заболеваниями у нас в стране.**

— К сегодняшней структурно передовой системе мы пришли не сразу. Надо напомнить первый этап этого долгого пути, когда в середине 60-х годов в Морозовской больнице было организовано первое в России отделение гематологии, где работал небольшой коллектив: два доктора и одна старшая медсестра. В дальнейшем к ним присоединился создатель онкологического научного центра, а точнее — детской онкологии, Лев Абрамович Дурнов. Пришло понимание того, что именно в детской онкологии можно достичь наилучших результатов в лечении больных. Сначала единой системы не было. Нынешняя начала строиться, когда рухнул Советский Союз, исчезла монополия на знания и свободу передвижения и появилась возможность получать дополнительное образование за рубежом.

Во-первых, пришло осознание, что детская гематология и онкология — единая специальность. Во-вторых, мы поняли, что детям с онкологическими заболеваниями невозможно оказать помощь в рамках общепринятых подходов к лечению взрослых. В регионах стала развиваться сеть отделений детской гематологии и онкологии на базе детских многопрофильных больниц. С насыщением этой сети технологиями и лекарствами, с получением врачами

специальных знаний и сформировалась система, которая сейчас неплохо функционирует. Кроме двух федеральных центров, в ней более 80 центров по всей стране, из которых только 10 созданы на базе онкологических диспансеров, остальные — на базе многопрофильных больниц. Это основные этапы, и я думаю, что мы создали структуру, к которой стремились. Но это не значит, что мы достигли всех желаемых результатов: во-первых, вылечить как можно больше пациентов с опухолями и другими тяжелыми заболеваниями, во-вторых, сделать это наименее травматичным способом.

— **Какие успехи достигнуты в лечении лимфобластного лейкоза — самой частой злокачественной опухоли у детей?**

— Мой старший друг и директор нашего центра — академик и профессор Александр Григорьевич Румянцев — в своей диссертации по лимфобластному лейкозу в 1983 году предложил много новшеств, которые, к сожалению, тогда еще не были поняты и осознаны. В то время в самых продвинутых центрах, например в Морозовской больнице, выживаемость больных лейкозом была около 20%, а в целом по стране выздоравливали около 7% пациентов. И самое обидное заключалось в том, что у врачей были лекарства, необходимые для лечения по меньшей мере 60% больных. Однако страна была закрытой, технологии и идеи до врачей не доходили, они не знали базовых принципов лечения лейкозов и способов борьбы с ослож-

нениями, в общем, к сожалению, знали совсем мало.

Важную роль сыграла возможность обмениваться опытом с иностранными коллегами, появившаяся с открытием страны. И мы очень быстро научились. Внедрили в практику протокол BFM, которым уже пользовались в Германии, Австрии и Швейцарии. Четкое выполнение протокола сразу позволило повысить результат ровно в 10 раз, что и произошло за 5 лет, с 1987 по 1992 год. Однако оказалось, что программа BFM слишком сложна для тогда еще несовершенной технологической системы лечения лейкоза в России. Кроме того, она концептуально слишком агрессивна для большинства больных лейкозами. И один из наших сотрудников, Александр Александрович Карачунский, будучи на стажировке в Берлине, совместно со своим патроном — профессором Хенсом, одним из основателей программы BFM, предложил программу «Москва — Берлин», где были учтены последние наработки и получили развитие некоторые идеи других школ (американских, голландской). Эти разработки соединили в очень логичный протокол, которому сначала следовали только в нашем центре, а потом к нам присоединилась и Морозовская больница. Сейчас этот протокол объединяет более 50 центров и по нему лечат около 80% всех пациентов с лимфобластным лейкозом в России.

Сегодня подведены итоги применения протокола 2008 года. Выживаемость пациентов превысила 80%, а в группах стандартного и промежуточного риска —

90%. И если уменьшить токсическую смертность, к сожалению, у нас пока превышающую западные показатели, то выживаемость еще увеличится. Но это уже потолок, которого можно достичь с помощью классической химиотерапии. Мы можем показать такой результат: 80% выживаемости в настоящее время по сравнению с 7% в 80-е годы. Однако сейчас открываются новые возможности благодаря появлению новой генерации препаратов, использующих собственную иммунную систему для борьбы с опухолью, снижения токсичности и экспозиции химиотерапевтических препаратов.

— Вы стояли у истоков формирования подхода к лечению апластических анемий. Расскажите, пожалуйста, об этом подробнее.

— Апластическая анемия — одно из очень редких заболеваний костного мозга у детей, оно встречается примерно в 10 раз реже, чем острый лейкоз. Когда мы начали заниматься этой проблемой, вероятность излечения больных апластической анемией (все лечение заключалось в удалении селезенки) была крайне низкой. Так получилось, что я курировал таких пациентов в Российской детской клинической больнице. И, конечно, в первые годы смертность была очень высокой, оказывать помощь больным в полном объеме не было возможности.

Я учился год во Франции, как раз в том отделении, где впервые применили антитимоцитарный глобулин для лечения апластической анемии. Потом в течение 5 лет мы получали помощь от американских спонсоров, благодаря чему внедрили программу иммуносупрессивной терапии апластических анемий. Больные стали выздоравливать, и наши результаты приблизились к результатам коллег на Западе. Кроме того, в нашей больнице развивалась программа трансплантации костного мозга. Мы первыми в стране успешно выполнили пересадку костного мозга детям, больным апластической анемией. Сейчас в нашей базе данных уже больше 400 пациентов, получивших комбинированную иммуносупрессивную терапию, и более 100 пациентов, которым проведена трансплантация костного мозга.

Продолжая развивать эту программу, мы подошли к тому, о чем я мечтал 20 лет назад, — к пересадке костного мозга от неродственного донора и от родителей. Для этого нужно было пройти огромный, очень тяжелый путь, многое переосмыслить, получить совершенно новое оборудование. Теперь мы очень хорошо вооружены. И у детей с этим тяжелым заболеванием есть реальный шанс выжить, а каждый умерший пациент

для нас — трагедия. У нас из 10 первых больных выжил только один — это было примерно столько же, сколько на Западе в 70-х годах. Сейчас выздоравливают 85% пациентов. Однако это все же не 100%, поэтому результаты нас не удовлетворяют. Достаточно посмотреть на родителей, чей ребенок попал в 10% пациентов, которых не вылечили, чтобы осознать необходимость добиваться еще лучших результатов.

— Каким образом финансируются лечение детей с онкогематологическими заболеваниями и научные разработки в данной области?

— Далеко не лучшим образом сказался перевод здравоохранения, в частности в области детской онкологии, на одноканальное финансирование. Тарифы ОМС во много раз ниже, чем нужно для лечения детей с онкологическими заболеваниями. Например, так называемая квота, или объем медицинской помощи для лечения ребенка с лейкозом, составляет 220 тысяч рублей. Это себестоимость примерно недели современной терапии, а иногда и дня. В результате врачи вынуждены разбивать лечение на этапы и использовать несколько квот для лечения одного больного.

По поводу финансирования научных разработок в области детской гематологии можно сказать следующее. Поскольку детский рак, как и все опухоли, — заболевание редкое, то оценить эффективность того или иного вида лечения можно только в рандомизированных мультицентровых клинических исследованиях. А единственное рандомизированное исследование в нашей стране (лечение лимфобластного лейкоза, ведется нашим центром) проводится полностью на спонсорские деньги.

— За рубежом такая же ситуация?

— За рубежом ситуация принципиально другая, например в Германии. Там министерство здравоохранения не оплачивает лечение пациента, если он не входит в клиническое исследование. Этим все сказано. Очень важная тема — благотворительная помощь, развитая во всех странах, даже в богатых странах Западной Европы, где есть большое количество фондов, готовых давать деньги на научные изыскания, помощь конкретному пациенту и так далее. У нас тоже существуют такие фонды, но их возможности ограничены. Фонд «Подари жизнь» — крупный даже по международным критериям, но, конечно, и его возможности не безграничны.

— Недавно Вы выступили по поводу законодательных инициатив, в со-

ответствии с которыми чиновники будут выезжать за рубеж для контроля производства импортных лекарственных препаратов, что закрывает дорогу на российский рынок некоторым проверенным препаратам зарубежного производства. Что Вы думаете по этому поводу?

— В западных странах таких инспекций нет, если производство поддерживается в одних и тех же условиях и не переносится на другие территории, то повторной сертификации не требуется. Считаю, что это совершенно не поможет отечественным производителям и помещает зарубежным, поскольку у отечественных производителей многих препаратов не существует, а лекарства, которые уже производят, не смогут попасть на российский рынок. Я выступал по поводу препарата «Атгам» — это антитимоцитарная сыворотка для лечения апластической анемии. Его очень давно производят в Америке, для чего содержат табун лошадей, их иммунизируют и по отработанным технологиям получают препарат; это очень сложное производство. Данным препаратом в Америке лечат уже 40 лет! Возвращаясь к проблемам сертификации, должен сказать, что это законодательство достаточно непродуманно.

— Как социально активный человек, Вы выступаете по телевидению, даете интервью. Каковы, на Ваш взгляд, основные проблемы детской онкогематологии, о которых должны знать не только представители врачебного сообщества, но и обычные люди?

— Прежде всего, людям необходимо знать о том, что результаты, о которых мы сообщаем, — правда. Да, мы не вылечиваем всех больных, но это совсем не безнадежное дело, детей надо лечить, в дальнейшем они должны стать такими же взрослыми людьми, как и все остальные, у них на это есть все шансы. Заболевший ребенок имеет право на такую же жизнь, как и здоровый, и всем детям должны быть предоставлены равные возможности. Людям также надо знать, что, к сожалению, у нас есть затруднения с паллиативной помощью, с доступностью нужных лекарств. Родители имеют право прийти к своим детям и в больницу, и в реанимацию; где бы ребенок ни находился, он должен быть с родителями. И самое главное — никто не имеет права нарушать права больного ребенка, какими бы благими намерениями это ни было вызвано. Вот об этом должны знать люди.

Специально для *Доктор.Ру*
Родин Р. Ю.

Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых

А. Г. Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение ключевых различий в проявлениях и лечении системных васкулитов (СВ) у детей и взрослых на основании эволюции критериев дифференциальной диагностики васкулитов.

Основные положения. СВ — гетерогенная группа редких заболеваний, объединенных морфологическими признаками воспаления сосудистой системы и полиморфными клиническими проявлениями аллергического, геморрагического и некробиотического характера. Спектр клинических проявлений зависит от вида, размера и локализации пораженных сосудов, развития тромбозов или кровотечений, степени и тяжести сопутствующих воспалительных изменений в апоптотических тканях.

На основе клинико-морфологических критериев классификации васкулитов у взрослых, предложенных в 1990 г. Американским обществом ревматологов, накоплены данные по эпидемиологии, дифференциальной диагностике и лечению системных васкулитов. Поскольку эти критерии не валидированы для детей, спустя 15 лет Европейское общество детской ревматологии утвердило классификационные критерии детских васкулитов с целью определения наиболее типичных групп пациентов и изучения эпидемиологии заболеваний у детей [43]. В 2012 г. на повторной согласительной конференции в Чапел-Хилле в список этих заболеваний введены васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, иммунокомплексные и неклассифицируемые васкулиты, описанные как у взрослых, так и у детей [29].

Ключевые слова: дети, первичные системные васкулиты, эпидемиология, классификация, лечение.

Systemic Vasculitis in Children and Adults: Classification, Differential Diagnosis, and Treatment

A. G. Romyantsev

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

N. I. Pirogov Russian Research Medical University, Moscow

Objective of the Review: To outline the key differences in the manifestations of systemic vasculitis and the approaches to treating this condition in children and in adults. This was based on the evolution of criteria for differential diagnosis of different forms of vasculitis.

Key Points: Systemic vasculitis is a heterogeneous group of rare diseases that share some morphological features of inflammation in the vascular system and various clinical manifestations of allergy, hemorrhage, and necrobiosis. The range of clinical manifestations depends on the type, size, and location of the affected vessels, the presence of thrombosis or hemorrhage, and the grade and severity of concurrent inflammatory changes in the apoptotic tissues.

The clinical and morphological criteria for the classification of vasculitis in adults, proposed by the American College of Rheumatology in 1990, helped in the collection of data about the epidemiology, differential diagnosis, and treatment of systemic vasculitis. As these criteria were not validated for the pediatric population, 15 years later the Paediatric Rheumatology European Society approved the criteria for the classification of childhood vasculitides. This was done in order to identify the most typical groups of patients and to evaluate the epidemiology of this disease in children [43]. In 2012, at the Revised International Chapel Hill Consensus Conference, vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, immune complex small vessel vasculitis (SVV), and unclassified vasculitis, described both in children and adults, were added to this list [29].

Keywords: children, primary systemic vasculitis, epidemiology, classification, treatment.

Первичные системные васкулиты (СВ) объединяют более 20 нозологических форм, дифференцируемых на основании морфологических признаков воспаления сосудов любого типа в зависимости от их калибра (капилляры, артериолы, венулы, мелкие, средние и крупные артерии, вены и лимфатические сосуды, связанные с венозным кровотоком), некротизирующего или гранулематозного характера воспаления, характеристики гранулем, генетических и этнических факторов. Вторичные васкулиты, фенотипически схожие с первичными, ассоциированы с системными заболеваниями и инфекциями, в связи с чем их частоту и распространенность невозможно достоверно оценить. Тем не менее известно, что у детей частота наиболее распространенных васкулитов (пурпуры Шенлейна — Геноха — IgA-васкулита, детского гранулематоза Вегенера — гранулематоза с полиангиитом, детских форм узелкового периартериита и артериита Такаюсу) состав-

ляет 50 : 100 000 [16, 57]. Заболеваемость среди взрослых варьирует в пределах 46–160 на 1 000 000 в зависимости от перечня васкулитов в базах данных разных исследований [13, 52]. Гендерное распределение пациентов как у детей, так и у взрослых примерно одинаково — с небольшим преобладанием лиц мужского пола. Пик заболеваемости у детей приходится на дошкольный возраст, у взрослых — на 55–75 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

Любая клиническая и клинико-морфологическая классификация полиэтиологического процесса воспаления сосудов с единой фенотипической картиной обречена на постоянный пересмотр в связи с достижениями в области молекулярной генетики и клеточной биологии. В научных целях нужны договорные рамки или критерии, позволяющие группировать больных для эпидемиологических и клинических

Румянцев Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и ядерной медицины ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

исследований. На последней согласительной конференции в Чапел-Хилле (США), состоявшейся в 2012 г., были выделены шесть групп васкулитов: васкулиты крупных, средних и мелких сосудов, иммунокомплексные васкулиты, а также васкулиты, связанные с системными заболеваниями и ассоциированные с инфекциями (табл.) [29].

IgA-васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха)

IgA-васкулит/пурпура Шенлейна — Геноха (IgAV/ПШГ) — наиболее распространенный СВ у детей с ежегодной частотой 13–20 : 100 000 детей младше 17 лет, причем 90% пациентов с IgAV/ПШГ младше 10 лет [21]. Взрослые болеют реже (примерно 1,3 : 100 000 взрослых в год) [3].

Среди детей заболеванию IgAV/ПШГ больше подвержены мальчики, у взрослых гендерная разница отсутствует [20, 47]. Как у детей, так и у взрослых к развитию IgAV/ПШГ часто предрасполагают инфекции верхних дыхательных путей. Применение лекарственных средств и наличие злокачественных опухолей являются предрасполагающими факторами только у взрослых [31].

IgAV/ПШГ рассматривают как васкулит, не требующий лечения, но у 20–30% больных детей развивается поражение почек. У взрослых IgAV/ПШГ протекает намного тяжелее по причине более частого и тяжелого поражения почек. Пурпуру, преимущественно затрагивающую нижние конечности, диагностируют как у детей, так и у взрослых.

Таблица

Определения васкулитов с классификационными критериями для детей [4]

Группы/васкулиты	Определения
1. Васкулиты крупных сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие крупные артерии: аорту и ее главные ветви. Воспалительный процесс может затрагивать артерии любого размера
Артериит Такаёсу	Артериит, чаще всего гранулематозный, преимущественно затрагивающий аорту и/или ее основные ветви. Обычно развивается у детей и взрослых моложе 50 лет. У детей сопровождается ангиографическими изменениями аорты, ее крупных ветвей и легочных артерий с аневризмой (обязательно) в сочетании с одним из пяти признаков: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит пульса или динамическое нарушение кровообращения; • разница артериального давления на четырех конечностях; • звук при аускультации; • гипертензия; • повышенная концентрация белков острой фазы воспаления
Гигантоклеточный артериит	Артериит, чаще всего гранулематозный, преимущественно затрагивающий аорту и/или ее основные ветви, в том числе ветви сердечной артерии. Часто затрагивает темпоральные артерии. Развивается у пациентов старше 50 лет и, как правило, связан с ревматической полимиалгией
2. Васкулиты средних сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие средние артерии: висцеральные артерии и их ветви. Могут быть затронуты артерии любого размера. Часто наблюдают воспалительные аневризмы и стенозы
Узелковый периартериит	Некротический артериит средних и малых артерий без гломерулонефрита и васкулита в артериолах, капиллярах или венах, не ассоциированный с АНЦА. Диагностические критерии для детей включают гистопатологические поражения сосудов (обязательно) и один из пяти признаков: <ul style="list-style-type: none"> • поражение кожи; • миалгия/мышечная слабость; • гипертензия; • периферическая невропатия; • поражение почек
Болезнь Kawasaki	Артериит, ассоциированный с кожно-слизистым синдромом, воспалением лимфатических узлов и поражением средних и мелких артерий. Часто затрагивает коронарные артерии, могут быть поражены аорта и крупные артерии. Обычно проявляется у младенцев и детей до 2 лет. В соответствии с диагностическими критериями при выявлении аневризмы или дилатации коронарных сосудов с помощью ЭхоКГ или ангиографии диагноз заболевания устанавливают в случае наличия четырех из шести симптомов: <ul style="list-style-type: none"> • лихорадка в течение 5 дней и более; • двустороннее застойное полнокровие конъюнктивы, изменения на губах или в ротовой полости (покраснение губ, малиновый язык; диффузная инъекция слизистой оболочки полости рта и носоглотки); • полиморфная экзантема; • изменения дистальных отделов конечностей (покраснение ладоней и подошв); • плотный отек в начальной стадии болезни и мембранозное шелушение, начинающееся с кончиков пальцев, в стадии выздоровления; • острое негнойное увеличение шейных лимфатических узлов

Группы/васкулиты	Определения
3. Васкулиты мелких сосудов	Васкулиты, преимущественно поражающие интрапаренхиматозные артерии, артериолы, капилляры и вены. Могут быть затронуты артерии средних размеров и другие кровеносные сосуды
Васкулит, ассоциированный с АНЦА: – МРО-АНЦА (с иммунными комплексами к миелопероксидазе нейтрофилов); – PR3-АНЦА (с иммунными комплексами к протеиназе 3 нейтрофилов)	Некротический артериит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии, ассоциированный с МРО- или PR3-АНЦА. АНЦА присутствуют не у всех пациентов. В диагнозе добавляют префикс, указывающий реактивность этих антител (PR3-АНЦА, МРО-АНЦА), либо пишут «АНЦА-отрицательный»
Микроскопический полиангиит	Некротический артериит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Могут быть поражены артерии малых и средних размеров, часто бывают затронуты легочные капилляры. Очень распространен нефротический гломерулонефрит. Гранулематозное воспаление отсутствует
Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)	Некротическое гранулематозное воспаление, обычно затрагивающее верхние и нижние дыхательные пути, и некротический васкулит, преимущественно поражающий капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Распространен некротический гломерулонефрит. У детей характеризуется как минимум тремя из шести признаков: <ul style="list-style-type: none"> • гистопатология (гранулематозное воспаление); • поражение верхних дыхательных путей; • ларинготрахеобронхиальный стеноз; • поражение легких; • АНЦА-положительность; • поражение почек
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарджа — Стросс)	Насыщенное эозинофилами некротическое гранулематозное воспаление с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, часто затрагивающее дыхательные пути и ассоциированное с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА определяются наиболее часто, если присутствует гломерулонефрит
4. Васкулиты мелких сосудов, связанные с поражением иммунными комплексами	Васкулиты с иммунными комплексами, образованными иммуноглобулинами и/или компонентами комплемента на стенках сосудов, преимущественно затрагивающие капилляры, вены, артериолы и небольшие артерии. Распространен гломерулонефрит
Анти-ГБМ-васкулит	Васкулит, поражающий гломерулярные капилляры и/или легочные капилляры, с накоплением аутоантител против клеток базальных мембран. Поражение легких вызывает легочное кровотечение, а поражение почек — гломерулонефрит с некрозом канальцев
Криоглобулинемический васкулит	Васкулит с накоплением криоглобулинов, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены и артериолы) и связанный с криоглобулинами в сыворотке крови. Часто бывают поражены кожа и гломерулярный аппарат почек
IgA-васкулит (васкулит Шенлейна — Геноха)	Васкулит с IgA-доминирующим иммунным накоплением, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены или артериолы). Часто затрагивает кожу и кишечник, нередко служит причиной артрита. Может вызывать васкулит, неотличимый от IgA-нефропатии. Классификационные критерии для детей включают аллергическую пурпуру или петехии (обязательно) с доминированием в нижних конечностях плюс один из четырех признаков: <ul style="list-style-type: none"> • боли в животе; • гистопатология (выявление накопления IgA в биоптате); • артрит или артралгия; • поражение почек
Гипокомплементарный (анти-C1q) васкулит	Васкулит, сопровождаемый аллергической сыпью и гипокомплементарией, поражающий мелкие сосуды (преимущественно капилляры, вены или артериолы) и ассоциированный с антителами к C1q. Часто развиваются гломерулонефрит, артрит, обструктивные заболевания легких и поражения глаз
5. Васкулиты, связанные с системными заболеваниями	Васкулиты, связанные с тем или иным системным заболеванием или возникающие вторично по отношению к системному заболеванию (вызванные системным заболеванием). Системное заболевание указывается в диагнозе (например, ревматоидный васкулит). Васкулиты без доминирующего типа пораженных сосудов, затрагивают сосуды любого размера (крупные, малые, средние) и типа (артерии, капилляры, вены)

Группы/васкулиты	Определения
Болезнь Бехчета (ББ)	Васкулит, возникающий у пациентов с ББ, поражает артерии. Для ББ характерна рекуррентная афтозная язва ротовой полости и/или половых органов, сопровождаемая воспалительными поражениями ЦНС, кожи, глаз, ЖКТ и/или суставов. Часто возникают васкулиты малых сосудов, тромбангиит, тромбоз, артериит и артериальные аневризмы
Синдром Когана (СК)	Васкулит, возникающий у пациентов с СК, характеризуется воспалительными поражениями органа зрения и слуха, включающими интерстициальный кератит, увеит, эписклерит и болезнь внутреннего уха, в том числе нейросенсорную тугоухость, и вестибулярной дисфункцией. Проявлениями васкулита являются артерииты (малых, крупных и средних артерий), аортит, аневризма аорты, митральный васкулит и васкулит аорты
Васкулит с поражением одного органа	Васкулит артерий и вен любого размера в одном органе без указаний на ограниченный системный васкулит. В названии заболевания указывают пораженный орган и сосуды (например, системный васкулит центрального нерва, тестикулярный артериит). Локализация васкулита может быть однофокусной и многофокусной (диффузной) в пределах одного органа. У некоторых пациентов с васкулитом, поражающим один орган, отмечаются дополнительные проявления заболевания, которые могут перерасти в один из системных васкулитов (например, кожный артериит позже может стать системным узелковым периартериитом)
6. Васкулиты с установленной этиологией (инфекционного или обменного характера)	Васкулиты, связанные с возможной специфической этиологией. В диагнозе перед названием заболевания указывают префикс, определяющий специфику связи (например, гидраин-ассоциированный микроскопический полиангиит, HBV-ассоциированный васкулит)

Примечание. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ЦНС — центральная нервная система; HBV — вирус гепатита В.

У детей с IgAV/ПШГ чаще проявляется суставная боль, хотя суставы одинаково задействованы у детей и взрослых в форме олигоартрита крупных суставов. Согласно большинству исследований, влияние на ЖКТ у детей и взрослых не различается, однако имеются сообщения о более высокой вероятности диареи у взрослых с IgAV/ПШГ [50]. Для детей более характерны боли в животе как первичный симптом, что вызывает необходимость дифференциальной диагностики с инвагинацией кишечника с участием детских хирургов [27]. Поражение почек при IgAV/ПШГ, определяющее долгосрочный прогноз, выявлено у 20–55% детей с IgAV/ПШГ и у 49–83% взрослых, у последних с неблагоприятным исходом [47]. Более легкие поражения почек, включающие изолированную микрогематурию, более распространены у детей, в то время как тяжелые состояния, такие как нефротический синдром и почечная недостаточность, чаще встречаются у взрослых [20]. Хроническая почечная недостаточность при IgAV/ПШГ зафиксирована у 8–68% взрослых пациентов [20], а у детей — только в 1,8–15% случаев [22].

Специфические лабораторные тесты для IgAV/ПШГ отсутствуют; сравнение результатов лабораторных анализов детей и взрослых с IgAV/ПШГ не выявило явных различий [20, 22].

Раннее проявление заболевания связано с поражением ЖКТ, позднее проявление и самая главная причина неблагоприятного исхода заключаются в поражении почек. У детей лечение IgAV/ПШГ главным образом консервативное, поскольку проявления поражения почек у них обычно не требуют лечения. Артрит хорошо поддается терапии НПВП. При тяжелых поражениях кожи и ЖКТ назначают короткий курс кортикостероидов для приема внутрь. Как показали контролируемые исследования, кортикостероиды не предотвращают заболеваний почек [11].

Четкие рекомендации, касающиеся показаний к биопсии почек, отсутствуют; как правило, ее делают пациентам с острым нефротическим синдромом и/или с протеинурией нефротического генеза. Поскольку лечение пациентов с

нефритом при IgAV/ПШГ не регламентировано, при тяжелом поражении почек применяют кортикостероиды в сочетании с такими иммуносупрессивными препаратами, как циклоспорин, азатиоприн или циклофосфамид [55].

Таким образом, IgAV/ПШГ у детей является доброкачественным заболеванием, не требующим лечения. У взрослых IgAV/ПШГ протекает в более тяжелой форме и представляет опасность в связи с частым поражением почек. Женщин особенно беспокоит ухудшение функции почек во время беременности [45].

Васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), включают гранулематоз с полиангиитом (ГП, ранее — болезнь Вегенера), микроскопический полиангиит (МП), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГП, ранее — синдром Чарджа — Стросс) и заболевания отдельных органов, такие как почечный васкулит [7]. Дети редко болеют АНЦА-ассоциированным васкулитом, но он сопровождается тяжелыми проявлениями и характеризуется высокой смертностью, особенно при выявлении заболевания на поздней стадии [2]. Классификационные критерии ГП перечислены в таблице. Для детей с МП и ЭГП классификационные критерии отсутствуют — в этих случаях применяют общие определения (Чапел-Хилл, 2012).

С клинической точки зрения полезно рассматривать две формы ГП: преимущественно гранулематозную форму с главным образом локализованным заболеванием и хроническим течением и прогрессирующую, «истинную» острую форму васкулита мелких сосудов, характеризующуюся тяжелыми легочными кровотечениями и/или другими тяжелыми клиническими проявлениями [7]. Как у детей, так и у взрослых эти два крупных патогенных процесса могут протекать одновременно или последовательно. В исследовании Belostotsky и соавт. у 17 детей с ГП выявлена следующая частота системных нарушений: 87% — респираторные; 53% —

почечные; 35% — оториноларингологические; 53% — костно-мышечные; 53% — глазные; 12% — неврологические; 53% — кожные [4]. По результатам исследования Cabral и соавт., проведенного с участием 65 детей с ГП, поражение почек развивалось в 75,4% случаев, диализ был необходим 7 пациентам из 65 (10,8%) и у одного ребенка присутствовало поражение почек последней стадии [9]. Приблизительно у 73,5% взрослых пациентов с ГП обнаруживают гистологические признаки гломерулонефрита [49].

При сравнении детской и взрослой когорт пациентов выделены различия в частоте некоторых клинических проявлений заболевания: у взрослых реже наблюдаются системные симптомы (повышенная температура тела, потеря массы тела), поражения лор-органов (ротовые/носовые язвы, хронический или рецидивирующий средний отит/нарушения слуха), поражения дыхательной системы (стеноз трахеи/эндоbronхиальная обструкция, кровохарканье/альвеолярное кровотечение) и почек (гематурия или эритроцитарные цилиндры), а также выше вероятность возникновения кондуктивной тугоухости [6].

Для клинических проявлений МП типичны стремительно прогрессирующий гломерулонефрит и альвеолярное кровотечение, хотя фактически может быть затронута сосудистая система любых органов. У 75–80% взрослых выявляют антитела к миелопероксидазе нейтрофилов (рАНЦА/МПО-АНЦА). Патогенность МПО-АНЦА установлена на экспериментальных моделях, описана трансплацентарная передача антител к новорожденному [6]. Почечные формы МП описаны как для детей, так и для взрослых. Кроме миелопероксидазы, к антигенам АНЦА относят протеиназу 3, лактоферрин, эластазу, белок ВР1 и катепсин G. Диагностическим тестом служит метод непрямой иммунофлуоресценции с использованием нейтрофильных лейкоцитов. Хотя имеются классические описания поражения почек и легких при МП, клиницистам не следует забывать о возможных патологических изменениях других органов.

В недавнем обзоре 33 случаев ЭГП у детей у всех пациентов отмечены значительная степень эозинофилии периферической крови и бронхиальная астма. Более того, практически у всех пациентов представлены гистологические признаки эозинофилии и/или васкулита [55]. АНЦА при ЭГП обнаружены только у 25% детей и у 38% взрослых пациентов. В отличие от взрослых, у детей чаще наблюдают сердечно-легочные нарушения, в том числе кардиомиопатию (42% детей и 24% взрослых) и легочные инфильтраты (88% детей и 59% взрослых). У больных детского возраста выявлены более редкие поражения периферических нервов (39% детей и 69% взрослых) и более высокая летальность (19% детей и 5% взрослых). Следует отметить сложность дифференциальной диагностики у детей между ЭГП, первичными гиперэозинофильными синдромами и эозинофильной лейкоемией; чрезвычайно важно установить точный диагноз, определяющий соответствующий терапевтический подход и результаты лечения.

Поскольку при АНЦА-ассоциированных васкулитах наиболее опасно поражение почек, то последовательная терапия у этих больных направлена на сохранение почечной функции. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов у детей в широком смысле аналогично таковому у взрослых и включает кортикостероиды, циклофосфамид и плазмаферез по показаниям (особенно при воспалении легочных капилляров и/или быстро прогрессирующем легочно-почечном синдроме).

У взрослых и детей внутривенное введение циклофосфамида более предпочтительно, чем непрерывный прием циклофосфамида внутрь в связи с пониженной суммарной

дозой и меньшей частотой нейтропенического синдрома у взрослых пациентов, хотя и без хорошей доказательной базы у детей [7]. Ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантных дозах (по 1–5 мг/кг/сут, обычно по 37,5–75,0 мг/сут) применяют для уменьшения риска тромбозов, связанных с заболеванием [36]. Для достижения ремиссии пациентам с ограниченным ГП назначают метотрексат, но у детей с АНЦА-ассоциированным васкулитом его используют редко. При лечении гранулематоза Вегенера, особенно при поражении верхних дыхательных путей, часто применяют Ко-тримоксазол для профилактики оппортунистической инфекции и снижения частоты рецидивов инфекций верхних дыхательных путей. Рекомендации по длительности поддерживающей терапии основаны на клинических исследованиях у взрослых и предположении о высоком риске рецидива при прекращении терапии, поэтому последовательная поддерживающая терапия обычно длится несколько лет [39].

Для детей и взрослых разрабатывают новые иммуносупрессивные препараты и биологические иммуномодуляторы, так как применение циклофосфамида может способствовать присоединению инфекции к основному заболеванию, а также по причине того, что у 50% пациентов АНЦА-ассоциированный васкулит рецидивирует при снижении дозы или отмене препарата. В настоящее время проходят клинические испытания у детей лечения, включающего применение микофенолата мофетила и ритуксимаба [6]. Опубликованы данные об эффективности ритуксимаба при достижении ремиссии у взрослых с АНЦА-ассоциированным васкулитом [30], получены оптимистичные результаты предварительных исследований биологической терапии у детей [15].

Несмотря на неоспоримые терапевтические успехи, достигнутые за последние 10 лет, АНЦА-ассоциированный васкулит по-прежнему связан с высокой заболеваемостью и смертностью как среди детей, так и среди взрослых. Особую озабоченность вызывают необратимые повреждения органов, включающие почечную недостаточность, тяжелое поражение дыхательных путей и осложнения, связанные с терапией, например сепсис. К сожалению, распространены повреждения органов на преддиагностической фазе заболевания, так как АНЦА-ассоциированный васкулит нетипичен для детей, врачи плохо о нем информированы и последовательная ранняя диагностика сильно запаздывает. В исследовании Belostotsky и соавт. летальность детей с ГП составила 12% за 17-летний период [4]. Среди детей с МП летальность во время долгосрочного наблюдения педиатрами варьировала от 0% до 14% [30]. Пятилетняя выживаемость взрослых без нарушений функции почек составляет 95%, пациентов с болезнями почек — 70% [38]. Летальность у детей с ЭГП достигает 19%, у взрослых — 5% [56].

Узелковый периартериит

Узелковый периартериит (УП) — первичный системный некротизирующий васкулит, преимущественно поражающий средние сосуды [14]. Частота заболеваемости у взрослых составляет 2–9 : 1 000 000 в год; вероятно, дети болеют реже, хотя эпидемиологических данных о частоте заболевания в детской популяции недостаточно. В некоторых частях света УП занимает третье место по распространенности среди СВ после IgAV/ПШГ и болезни Кавасаки [41]. У взрослых большинство случаев заболевания приходится на возраст 25–50 лет; пик заболеваемости у детей — 9–10 лет [17]. Среди детей мальчики и девочки в равной степени подвержены заболеванию, тогда как среди взрослых УП чаще встречается у мужчин.

Существуют генетические факторы, предрасполагающие к развитию УП. В Турции изучена взаимосвязь УП у детей с мутациями в гене *MEFV*, связанном с семейной средиземноморской лихорадкой. Согласно исследованию, по крайней мере в некоторых группах, где обнаружены частые *MEFV*-мутации, восприимчивость к УП повышена. Недавно у пациентов с симптомами УП были описаны мутации в гене *CECR1*, кодирующем аденозиндезаминазу 2 (*ADA2*). Заболевание соответствует всем классификационным критериям УП, что свидетельствует о возможности моногенных УП [55]. Несмотря на ограниченное количество данных, дефицит *ADA2* почти наверняка служит причиной заболевания некоторых пациентов с УП [40]. Другая недавно описанная аутовоспалительная болезнь с отчетливыми сосудистыми и легочными нарушениями, напоминающая УП, вызывается мутациями в гене, кодирующем белок-стимулятор интерферона (*STING*), и обозначается как *STING*-ассоциированная васкулопатия с проявлением заболевания в младенчестве [33].

Классификационные критерии для УП у детей представлены в *таблице*. Неспецифические системные проявления, такие как недомогание, лихорадка, потеря массы тела и нарушение функций опорно-двигательного аппарата (боли в суставах и мышцах), а также кожные проявления являются характерными чертами заболевания [17, 41]. У детей УП затрагивает различные системы, наиболее сильно поражая кожный покров, опорно-двигательный аппарат, почки и ЖКТ; сердечные, неврологические и респираторные симптомы встречаются реже. В многоцентровом исследовании, в котором участвовали 110 детей с УП (63 пациента — с системным УП), кожные поражения зарегистрированы у 92 человек, у 71,4% имелись миалгии [41]. В том же исследовании гипертензия описана в 43 случаях, у 11,1% пациентов возникли нарушения функции почек во время заболевания и у $1/3$ пациентов наблюдали поражения ЦНС; нарушения сердечной и легочной функций проявились в 14% и 11% случаев соответственно. В многоцентровом ретроспективном исследовании с участием 348 взрослых пациентов с УП наиболее часто отмечали общие симптомы (93,1%): лихорадку (63,8%) и потерю массы тела (69,5%), а также миалгию (58,6%) и боли в суставах (48,9%), неврологические нарушения (79,0%), урологические и почечные проявления (50,6%), поражение кожи (49,7%) и желудочно-кишечные нарушения (37,9%) [14].

Как правило, результаты лабораторных анализов демонстрируют лейкоцитоз и тромбоцитоз наряду с повышенной концентрацией белков острой фазы воспаления. АНЦА обычно отсутствуют. Положительный результат серологического исследования на гепатит В для детей с УП нетипичен. Кроме того, если считать васкулит одним из проявлений инфекции гепатита В, то, в соответствии с номенклатурой 2012 г., его следует отнести к васкулитам с установленной этиологией.

Данные исследований почек указывают на поражение средних артерий до гломерулярных капилляров, в частности долевых и дуговых артерий. Соответственно, в клинической картине наблюдаются протеинурия различной степени и небольшая гематурия. Некротический васкулит этих артерий может привести к распространенным артериальным изменениям, наблюдаемым с помощью ангиографии. Классическими выводами ангиографии являются аневризматические расширения, однако возможны и другие изменения артериального просвета, указывающие на васкулит: извитость, резкое прерывание, сужающийся стеноз сосудов меньшего порядка и отсечение периферического почечного артериального дерева. Такие изменения наблюдают и у де-

тей, и у взрослых. Поскольку при УП обычно бывают затронуты артерии меньшего калибра, то «золотым стандартом» радиологической диагностики более признана цифровая субтракционная ангиография с обычным катетером, чем недавно введенный метод неинвазивной ангиографии.

Терапия для достижения ремиссии при УП обычно включает применение высоких доз кортикостероидов и циклофосфамида; по достижении ремиссии часто проводят поддерживающую терапию с низкими дозами кортикостероидов и азатиоприна. Недавно описано успешное лечение в рефрактерных случаях биологическими агентами, такими как инфликсимаб или ритуксимаб [10]. Тем не менее лечение УП у детей основано главным образом на данных клинических исследований с участием взрослых пациентов. Рандомизированных контролируемых исследований эффективности терапии УП у детей не проводили. В тяжелых случаях может применяться плазмаферез.

Результаты лечения УП у детей лучше, чем у взрослых пациентов: у них возможно достижение постоянной ремиссии и уровень смертности не превышает 1–4% [17, 40]. Показатель смертности у 349 взрослых пациентов с УП, зарегистрированных в базе Французской группы по изучению васкулитов, составил 24,6% [23]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 118 взрослых пациентов с МП и УП без неблагоприятных прогностических факторов, 5- и 8-летняя общая выживаемость составила 93% и 86% соответственно без различий между больными МП и УП [45].

Неблагоприятные прогностические факторы, связанные с повышенным риском 5-летней смертности, у взрослых с УП включают возраст старше 65 лет, кардиологические симптомы, почечную недостаточность и поражение ЖКТ. Наихудший результат в когорте из 52 детей с УП ассоциировался с поражениями почек и нервной системы [19]; в другом недавнем педиатрическом исследовании тяжелые желудочно-кишечные заболевания были связаны с повышенным риском рецидива системного УП [17].

У детей встречается особая форма заболевания — так называемый кожный УП, для которого характерны кожный васкулит и минимальные системные поражения. Большинству таких пациентов достаточно приема НПВП, некоторым показано лечение кортикостероидами. Однако этим больным необходимо постоянное наблюдение врача для контроля возникновения системных симптомов [14].

Болезнь Kawasaki

Болезнь Kawasaki (БК) — васкулитный синдром, преимущественно поражающий средние и мелкие артерии. Специальной терапии не требует. БК распространена во всем мире, характеризуется сезонностью и случайными эпидемиями. Заболевание более подвержены пациенты мужского пола, а также дети стран Азии. Так, в настоящее время частота возникновения БК в Великобритании составляет 8 : 100 000 детей, а заболеваемость среди японских детей намного выше — 360 : 100 000 детей младше 5 лет. Описано несколько случаев заболевания БК взрослых, но эта болезнь признана преимущественно детским СВ [18]. Этиология БК неизвестна. Выраженная сезонность и кластеризация случаев БК ведут к попыткам обнаружения инфекционных агентов как основной причины ее возникновения, однако пока ни один агент последовательно не определен [18].

Для установления диагноза БК необходимо присутствие четырех из шести клинических проявлений, перечисленных в *таблице*. Другие симптомы включают артрит, асептический

менингит, пневмонию, увеит, гастроэнтерит, меатит, дизурию, отит и реактивацию рубца БЦЖ [23]. У младенцев нередко наблюдают меньше классических признаков БК. Результаты лабораторных исследований неспецифичны. При поражении коронарных сосудов на ЭКГ выявляют признаки ишемии миокарда, при доплерографическом исследовании — аневризмы.

Терапия включает внутривенное введение иммуноглобулинов в курсовой дозе 2 г/кг за 12 часов, а в случаях высокого риска — дополнительное введение кортикостероидов и ацетилсалициловой кислоты для первичной терапии [18]. После разрешения лихорадки поражение сердца маловероятно, частота рецидивов составляет 1–3%.

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ

Артериит Такаясу (АТ) — единственный васкулит крупных сосудов, указанный в текущей педиатрической классификации, затрагивающий аорту и ее основные ветви. АТ распространен по всему миру; по опубликованным данным, частота заболевания у европейцев составляет 1,2–2,6 : 1 000 000 в год и в 100 раз выше в Восточной Азии [53]. Дети редко страдают АТ, но заболеть могут даже младенцы [48].

Клиническая диагностика АТ представляет проблему для клиницистов. Считается, что у $\frac{1}{3}$ детей представлена фиброзная/стенозирующая фаза заболевания. Ошибочно полагать, что эта фаза является «неактивной» стадией заболевания, так как прогрессирующая стенозирующая болезнь может быть следствием активного воспаления при отсутствии таких лабораторных маркеров системного воспаления, как повышенная концентрация С-реактивного белка или повышенная СОЭ. К сожалению, задержка диагностики у детей случается очень часто и способствует ухудшению результатов лечения [8]. Наиболее характерные признаки болезни у детей и взрослых сходны и включают артериальную гипертензию и/или ее последствия, но полный клинический спектр симптомов АТ у детей может отличаться от симптоматики взрослых. Самым частым проявлением у детей является артериальная гипертензия (82%), за которой следуют головные боли (31%), лихорадка (29%), одышка (23%) и потеря массы тела (22%). Нарушения опорно-двигательного аппарата возникают примерно у 14–65% детей с АТ. В отличие от детей, у взрослых редко проявляется артрит или артралгия. Звук при аускультации (48%) и хромота (27%) чаще бывают у взрослых пациентов с АТ [45]. Поражения глаз у детей также редки.

При подозрении на АТ у детей или у взрослых МРТ и магнитно-резонансная ангиография (МРА), а также КТ-ангиография или комбинация этих методов помогают точно диагностировать АТ, контролировать активность заболевания; МРА и КТ-ангиография дают возможность также получить изображение поперечного сечения артериальной стенки, позволяющее определить ее толщину и выявить интрамуральное воспаление. Кроме того, МРТ сердца все чаще применяют для поиска пораженных клапанов и/или миокардита. Наконец, позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ-ПЭТ) в сочетании с КТ-ангиографией или МРА информативна для определения метаболической активности артериальной стенки с подробной люминографией и, таким образом, предоставляет информацию о течении болезни и ее анатомических особенностях [35]. Однако чувствительность и специфичность этих методов для оценки активности АТ не определены.

У детей гистологическое исследование обычно выявляет умеренное лимфоцитарное воспаление с некоторой неоваскуляризацией, но без гранулематоза, в отличие от взрослых,

у которых в начале АТ доминирует гранулематоз. Возможно, отсутствие гранулематоза у детей объясняется небольшой длительностью заболевания к моменту забора материала [25].

Оценка активности АТ затруднена, особенно у детей. Результаты определения концентрации белков острой фазы недостаточно чувствительны, большинство клинических проявлений неспецифичны, и поражения сосудов коварно прогрессируют. Для взрослых больных разработаны две шкалы оценки активности и степени тяжести АТ: ITAS-2010 и DEI.Tak [1, 37]. Эти шкалы созданы на основе шкалы активности васкулитов Бирмингема, но с особым акцентом на сердечно-сосудистых проявлениях, преобладающих при АТ. В настоящее время продолжается работа по адаптации указанных шкал оценки тяжести и активности АТ для детей, так как некоторые показатели зависят от возраста пациента.

Кортикостероиды являются основой лечения АТ. Метотрексат, азатиоприн и циклофосфамид применяют и у детей. Опыт применения кортикостероидов и циклофосфамида в лечении 6 детей с АТ подтвердил их эффективность и безопасность при терапии АТ у больных детского возраста [43]. Полезна и анти-ФНО терапия [41]. Обнадуживают результаты анти-IL-6 терапии (применения тоцилизумаба) у взрослых с АТ, а в некоторых случаях — и у детей [34]. Для облегчения ишемии органов и артериальной гипертензии в результате сосудистого стеноза применяют хирургическое вмешательство. Однако перед выполнением процедуры реваскуляризации или другой сосудистой операции предпочтительно по возможности контролировать васкулит, поскольку вмешательство на фоне активного заболевания менее эффективно.

Пятилетняя смертность детей при АТ составляет 35%. Прогноз зависит от степени артериального поражения, возраста пациента и тяжести артериальной гипертензии. У взрослых с АТ 5-летняя выживаемость достигает 94% [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные контролируемых клинических исследований, необходимые для формирования руководства по принятию терапевтических решений по системным васкулитам (СВ), у детей отсутствуют, за исключением болезни Кавасаки [18]. Клинические исследования васкулитов у больных детского возраста сложны по многим причинам, включающим небольшое число пациентов, отсутствие адекватных мер для контроля исхода заболевания и определения результатов лечения. До недавнего времени четкие критерии классификации васкулитов у детей отсутствовали. Несколько успешных клинических исследований, проведенных среди взрослых пациентов с васкулитами, особенно с заболеваниями, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), легли в основу разработки программ лечения детей [6, 28]. Внедрение закона «О лучших фармацевтических препаратах для детей» в США и законодательства по использованию лекарств для детей (Педиатрических правил) в Европейском Союзе позволяет исправить ситуацию, так же как и недавняя валидизация шкалы активности васкулитов у детей для оценки результатов терапии [15].

Серьезной проблемой при рассмотрении возможности клинических исследований при СВ у детей является достижение достаточного объема материала для переноса данных в клиническую практику, когда ожидаемые размеры выборки малы. Исторически это служило основным препятствием для изучения редких аутоиммунных заболеваний у детей и почти наверняка объясняет причину отсутствия клинических

исследований узелкового периартериита (УП) и артериита Такаясу. В настоящее время дизайн клинических исследований редких заболеваний, включающий байесовскую методологию, стали использовать в клинических исследованиях у детей, где недоступны размеры выборки, необходимые для традиционных исследований. Байесовский подход начинается с формальной характеристики предварительного мнения, которое затем обновляется с помощью собранных данных с использованием теоремы Байеса для формирования апостериорного (эмпирического) мнения и его переноса в клиническую практику [32]. Открытое рандомизированное клиническое исследование МУРАН по сравнению эффективности мофетила микофенолата и циклофосфида при лечении УП у детей — первое клиническое исследование васкулитов у детей, которое адаптирует дизайн клинических испытаний Байеса для преодоления барьера малых размеров выборки при таких редких заболеваниях [24]. Свою лепту в процесс изучения васкулитов вносит постоянное клиническое субтипирование. Традиционное разделение АНЦА-ассоциированных васкулитов на эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз с полиангиитом (ГП) и микроскопический полиангиит (МП), основанное на клиническом фенотипе, недавно оспорено на основании клинических наблюдений, данных эпидемиологии и генетики. Кластерный анализ клинических характеристик новых пациентов с ГП и МП выявил пять разных фенотипов с различными исходами: ренальный АНЦА-ассоциированный васкулит с иммунными

комплексами к протеиназе 3 нейтрофилов (ПРЗ-АНЦА); ренальный АНЦА-ассоциированный васкулит без ПРЗ-АНЦА; неренальный АНЦА-ассоциированный васкулит; сердечно-сосудистый АНЦА-ассоциированный васкулит; желудочно-кишечный АНЦА-ассоциированный васкулит. Особенности проявления заболевания варьируют от популяции к популяции, и для ГП более характерна цикличность, не наблюдаемая при МП. Заметна значительная разница между исходами ГП и МП. В присутствии ПРЗ-АНЦА риск рецидива васкулита выше. Как показало Европейское молекулярно-генетическое исследование АНЦА-ассоциированных васкулитов, заболевание, ассоциированное с ПРЗ-АНЦА, связано с генами *HLA-DP*, *SERPINA1* и *PRTN3*, в то время как васкулит, ассоциированный с АНЦА к миелопероксидазе нейтрофилов, связан с *HLA-DQ*-фенотипом. *SERPINA1* кодирует α_1 -антитрипсин — сериновую протеазу, которая имеет ПРЗ в качестве одной из мишеней. *PRTN3* кодирует протеиназу 3. Таким образом, иммунный ответ против аутоантигена ПРЗ является главной этиологической особенностью ПРЗ-АНЦА-ассоциированного васкулита. С учетом этих данных, возможно, необходима новая классификация, учитывающая ранее неизвестные характеристики АНЦА [54].

Таким образом, исследования васкулитов у детей быстро продвигаются вперед, но есть еще много насущных проблем. Для лучшего понимания этиопатогенеза васкулитов и разработки таргетной терапии необходимо многоцентровое сотрудничество.

ЛИТЕРАТУРА

- Aydin S. Z., Yilmaz N., Akar S., Aksu K. et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. N 10. P. 1889–1893.
- Bakkaloglu A., Ozen S., Baskin E., Besbas N. et al. The significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in microscopic polyangiitis and classic polyarteritis nodosa // *Arch. Dis. Child*. 2001. Vol. 85. N 5. P. 427–430.
- Bayrakci U. S., Baskin E., Ozen S. Treatment of Henoch-Schonlein purpura: what evidence do we have? // *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2010. Vol. 5. P. 669–676.
- Belostotsky V. M., Shah V., Dillon M. J. Clinical features in 17 paediatric patients with Wegener granulomatosis // *Pediatr. Nephrol*. 2002. Vol. 17. N 9. P. 754–761.
- Bloch D. A., Michel B. A., Hunder G. G., McShane D. J. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods // *Arthritis Rheum*. 1990. Vol. 33. N 8. P. 1068–1073.
- Bohm M., Fernandez M. I. G., Ozen S., Pistorio A. et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) // *Pediatr. Rheumatol*. 2014. Vol. 12. P. 1–5.
- Brogan P., Eleftheriou D., Dillon M. Small vessel vasculitis // *Pediatr. Nephrol*. 2010. Vol. 25. N 6. P. 1025–1035.
- Brunner J., Feldman B. M., Tyrrell P. N., Kuemmerle-Deschner J. B. et al. Takayasu arteritis in children and adolescents // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. N 10. P. 1806–1814.
- Cabral D. A., Uribe A. G., Benseler S., O'Neil K. M. et al.; ARChive (A Registry for Childhood Vasculitis: e-entry) Investigators Network. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60. N 11. P. 3413–3424.
- Campanilho-Marques R., Ramos F., Canhão H., Fonseca J. E. Remission induced by infliximab in a childhood polyarteritis nodosa refractory to conventional immunosuppression and rituximab // *Joint Bone Spine*. 2014. Vol. 81. N 3. P. 277–278.
- Chartapisak W., Opastiraku S., Willis N. S., Craig J. C. et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review // *Arch. Dis. Child*. 2009. Vol. 94. N 2. P. 132–137.
- Chun Y. S., Park S. J., Park I. K., Chung H. et al. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis // *Retina*. 2001. Vol. 21. N 2. P. 132–140.
- Craven A., Robson J., Ponte C., Grayson P. C. et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS) // *Clin. Exp. Nephrol*. 2013. Vol. 17. N 5. P. 619–621.
- Dillon M. J., Eleftheriou D., Brogan P. A. Medium-size-vessel vasculitis // *Pediatr. Nephrol*. 2010. Vol. 25. N 9. P. 1641–1652.
- Dolezalova P., Price-Kuehne F. E., Ozen S., Benseler S. M. et al. Disease activity assessment in childhood vasculitis: development and preliminary validation of the Paediatric Vasculitis Activity Score (PVAS) // *Ann. Rheum. Dis*. 2013. Vol. 72. N 10. P. 1628–1633.
- Eleftheriou D., Brogan P. A. The molecular biology and treatment of childhood systemic vasculitis // In: J. W. Homeister, M. S. Willis, eds. *Molecular and Translational Vascular Medicine*. New York: Springer, 2012. P. 35–70.
- Eleftheriou D., Dillon M. J., Tullus K., Marks S. D. et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. N 9. P. 2476–2485.
- Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D., Tulloh R. et al. Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Child*. 2014. Vol. 99. N 1. P. 74–83.
- Falcini F., La Torre F., Martini G. et al. Predictors of outcome in Juvenile Polyarteritis Nodosa: a multi-center study // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2011. Vol. 29. P. 430–431.
- García-Porrúa C., Calviño M. C., Llorca J., Couselo J. M. et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population // *Semin. Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 32. N 3. P. 149–156.
- Gardner-Medwin J. M., Dolezalova P., Cummins C., Southwood T. R. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins // *Lancet*. 2002. Vol. 360. N 9341. P. 1197–1202.
- Goldstein A. R., White R. H., Akuse R., Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis // *Lancet*. 1992. Vol. 339. N 8788. P. 280–282.
- Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., Mahr A. et al.; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // *Medicine (Baltimore)*. 2011. Vol. 90. N 1. P. 19–27.

24. Hampson L. V., Whitehead J., Eleftheriou D., Brogan P. Bayesian methods for the design and interpretation of clinical trials in very rare diseases // *Stat. Med.* 2014. Vol. 33. N 24. P. 4186–4201.
25. Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis // *Heart Vessels Suppl.* 1992. Vol. 7. P. S11–17.
26. Hunder G. G., Arend W. P., Bloch D. A., Calabrese L. H. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction // *Arthritis Rheum.* 1990. Vol. 33. N 8. P. 1065–1067.
27. Hung S. P., Yang Y. H., Lin Y. T., Wang L. C. et al. Clinical manifestations and outcomes of Henoch-Schönlein purpura: comparison between adults and children // *Pediatr. Neonatol.* 2009. Vol. 50. N 4. P. 162–168.
28. Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis // *APMIS Suppl.* 2009. Vol. 127. P. 3–9.
29. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A., Basu N. et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. N 1. P. 1–11.
30. Jones R. B., Tervaert J. W., Hauser T., Luqmani R. et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 3. P. 211–220.
31. Kang Y., Park J. S., Ha Y. J., Kang M. I. et al. Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura // *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29. N 2. P. 198–203.
32. Lilford R. J., Thornton J. G., Braunholtz D. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum // *BMJ.* 1995. Vol. 311. N 7020. P. 1621–1625.
33. Liu Y., Jesus A. A., Marrero B., Yang D. et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. N 6. P. 507–518.
34. Mancheño B. B., Perin F., Guez Vázquez Del Rey Mdel M., Sánchez G. A. et al. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. N 6. P. e1720–1724.
35. Mavrogeni S., Dimitroulas T., Chatziioannou S. N., Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 42. N 4. P. 401–412.
36. Merkel P. A., Lo G. H., Holbrook J. T., Tibbs A. K. et al.; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. N 8. P. 620–626.
37. Misra R., Danda D., Rajappa S. M., Ghosh A. et al.; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) // *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol. 52. N 10. P. 1795–1801.
38. Mohammad A. J., Jacobsson L. T., Westman K. W., Sturfelt G. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg — Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. N 12. P. 1560–1565.
39. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M. C., Dasgupta B. et al.; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. N 3. P. 310–317.
40. Navon Elkan P., Pierce S. B., Segel R., Walsh T. et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 10. P. 921–931.
41. Ozen S., Anton J., Arisoy N., Bakkaloglu A. et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145. N 4. P. 517–522.
42. Ozen S., Duzova A., Bakkaloglu A., Bilginer Y. et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate // *J. Pediatr.* 2007. Vol. 150. N 1. P. 72–76.
43. Ozen S., Ruperto N., Dillon M. J., Bagga A. et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. N 7. P. 936–941.
44. Park M. C., Lee S. W., Park Y. B., Chung N. S. et al. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification // *Scand. J. Rheumatol.* 2005. Vol. 34. N 4. P. 284–292.
45. Rai A., Nast C., Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. N 12. P. 2637–2644.
46. Samson M., Puéchal X., Devilliers H., Ribi C. et al.; French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials // *J. Autoimmun.* 2013. Vol. 43. P. 60–69.
47. Shrestha S., Sumingan N., Tan J., Alhous H. et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population // *QJM.* 2006. Vol. 99. N 4. P. 253–265.
48. Singh N., Hughes M., Sebire N., Brogan P. Takayasu arteritis in infancy // *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol. 52. N 11. P. 2093–2095.
49. Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R., Seo P. et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. N 3. P. 221–232.
50. Tanaka F., Kawakami A., Iwanaga N., Tamai M. et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate // *Intern. Med.* 2006. Vol. 45. N 5. P. 313–316.
51. Uppal S. S., Hussain M. A., Al-Raqum H. A., Nampoory M. R. et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006. Vol. 24. N 2. Suppl. 41. P. S26–30.
52. Waller R., Ahmed A., Patel I., Luqmani R. et al. Update on the classification of vasculitis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2013. Vol. 27. N 1. P. 3–17.
53. Watts R. A., Mahr A., Mohammad A. J., Gatenby P. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. Vol. 30. Suppl. 1. P. i14–22.
54. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D. et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. N 8. P. 1008–1011.
55. Zhou Q., Yang D., Ombrello A. K., Zavalov A. V. et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2 // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 10. P. 911–920.
56. Zwerina J., Eger G., Englbrecht M., Manger B. et al. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients // *Semin. Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 39. N 2. P. 108–115.
57. Лыскина Г. А. Системные васкулиты // *Педиатрия. Национальное руководство / Под ред. А. А. Баранова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. Т. 1. С. 536–562. D*

Библиографическая ссылка:

Румянцев А. Г. Классификация, дифференциальная диагностика и лечение системных васкулитов у детей и взрослых // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 6–14.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы)

Г. А. Новичкова, У. Н. Петрова, И. И. Калинина, А. А. Масчан

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Цель обзора: рассмотрение механизмов развития, клинических проявлений пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и подходов к ее диагностике и лечению, прежде всего в детской популяции.

Основные положения. ПНГ — редкое клональное заболевание гемопоэтических стволовых клеток, характеризующееся клинической триадой: гемолитической анемией, тромбозами и недостаточностью функции костного мозга. У детей и подростков ПНГ встречается приблизительно в 10 раз реже, чем у взрослых, и отличается большей частотой субклинической формы или сочетания ПНГ с синдромом недостаточности костного мозга, при этом симптом гемоглобинурии может не проявляться.

Наиболее информативный и надежный метод диагностики ПНГ — высокочувствительная проточная цитометрия; детям с костномозговой недостаточностью необходим скрининг для определения клона ПНГ. Современные подходы к лечению включают ингибирование терминальных компонентов системы комплемента препаратом экулизумаб и трансплантацию костного мозга.

В обзоре представлены результаты определения клона ПНГ у детей с приобретенной апластической анемией, поступивших на лечение в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с марта 2012 г. по сентябрь 2015 г.

Заключение. Своевременная диагностика ПНГ в сочетании с современными терапевтическими подходами позволяет значительно снизить риск осложнений и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, диагностика, лечение, дети.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children: Literature Review

G. A. Novichkova, U. N. Petrova, I. I. Kalinina, A. A. Maschan

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Objective of the Review: To describe the mechanisms leading to the development of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), its clinical manifestations, and the approaches to diagnosing and treating this illness, primarily in pediatric patients.

Key Points: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare clonal disorder that affects hematopoietic stem cells, and is characterized by the following triad: hemolytic anemia, thrombosis, and bone-marrow deficiency. In children and adolescents, PNH is ten times less common than in adults, and is more often presented as a subclinical disease or as a combination of bone-marrow deficiency and a stem-cell defect of a polyclonal pattern; while hemoglobinuria may be absent.

For PNH, high-sensitivity flow cytometry is the most informative and reliable diagnostic tool. Children who have bone-marrow deficiency should be screened for a PNH clone. Current treatment options include the inhibition of the terminal complement pathway (Eculizumab) and bone-marrow transplantation.

This review summarizes the results of detecting a PNH clone in children with acquired aplastic anemia who were treated at the Federal State Budget-Funded Institution Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, between March 2012 and September 2015 to receive treatment.

Conclusion: In combination with current treatment approaches, timely detection of PNH helps significantly reduce the risk of complications and improve the prognosis.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, diagnosis, treatment, children.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное заболевание крови, характеризующееся гемолитической анемией, костномозговой недостаточностью и повышенным риском развития тромбозов. Как правило, болезнь дебютирует во взрослом возрасте: на случаи заболевания у детей (≤ 18 лет) приходится около 10% в структуре общей заболеваемости [1]. По некоторым оценкам, выживаемость пациентов с ПНГ с момента установления диагноза в общей популяции составляет 65% за 10 лет и 28% за 25 лет [19, 44], а 10-летняя выживаемость в детской популяции — 77,6% [12]. Основной причиной летальных исходов у взрослых с ПНГ служат тромботические осложнения [14], в то время как у детей риск развития тромбозов несколько ниже [49].

Заболевание вызывает соматическая мутация в гене *PIG-A*, расположенном на X-хромосоме и кодирующем субъединицу фермента фосфатидилинозитол-N-ацетилглюкозаминтранс-

феразы [26]. Этот фермент участвует в биосинтезе гликозил-фосфатидилинозитола (GPI) [45] — гликолипида, необходимого для фиксации на клеточной мембране нескольких белков, в том числе CD55 и CD59 (рис. 1) [45]. При ПНГ отсутствие белков CD55 и CD59 на поверхности эритроцитов приводит к деструкции последних системой комплемента [13, 31].

Система комплемента — каскадная система протеолитических ферментов, важная часть как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым (рис. 2). Все пути активации приводят к формированию C3-конвертазы — ферментного комплекса, расщепляющего компонент комплемента C3 на C3a и C3b [51]. C3b участвует в образовании C5-конвертазы, которая, в свою очередь, расщепляет C5-компонент комплемента на C5a и C5b. C5b начинает формирование мембраноатакующего

Калинина Ирина Игоревна — врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: irina.kalinina@fccho-moscow.ru

Масчан Алексей Александрович — д. м. н., профессор, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

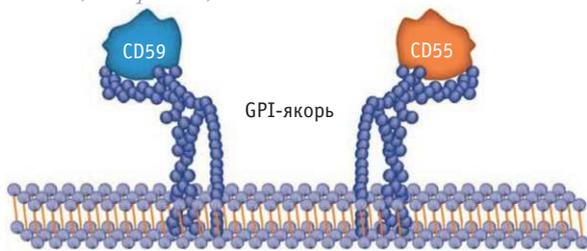
Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Петрова Ульяна Николаевна — врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: uliana.petrova@fccho-moscow.ru

комплекса (МАК), состоящего из C5b, C6, C7, C8 и полимерного C9. На поверхности клетки МАК образует трансмембранный канал, вызывающий осмотический лизис клетки-мишени. В норме CD55 и CD59, расположенные на поверхности клеток, обеспечивают их защиту от системы комплемента: CD55 ускоряет диссоциацию C3-конвертазы [24], а CD59

Рис. 1. Молекулярный дефект при пароксизмальной ночной гемоглобинурии приводит к отсутствию GPI-якоря для «защитных» белков CD59 и CD55 на поверхности клеток (адаптировано из [55]).

Примечание. Саматическая мутация в гене PIG-A приводит к нарушению биосинтеза гликозилфосфатидилинозитола (GPI), который служит якорем для многих поверхностных белков, в том числе ингибиторов комплемента CD55 и CD59. CD55 широко представлен на поверхности клеток гемопоэтического ряда; он ингибирует активацию комплемента на уровне C3-конвертазы, защищая собственные клетки от атаки системы комплемента. CD59 предотвращает полимеризацию C9 и образование мембраноатакующего комплекса. Эритроциты и тромбоциты с дефицитом CD55 и CD59 подвергаются атаке системы комплемента, что приводит к лизису эритроцитов и активации тромбоцитов



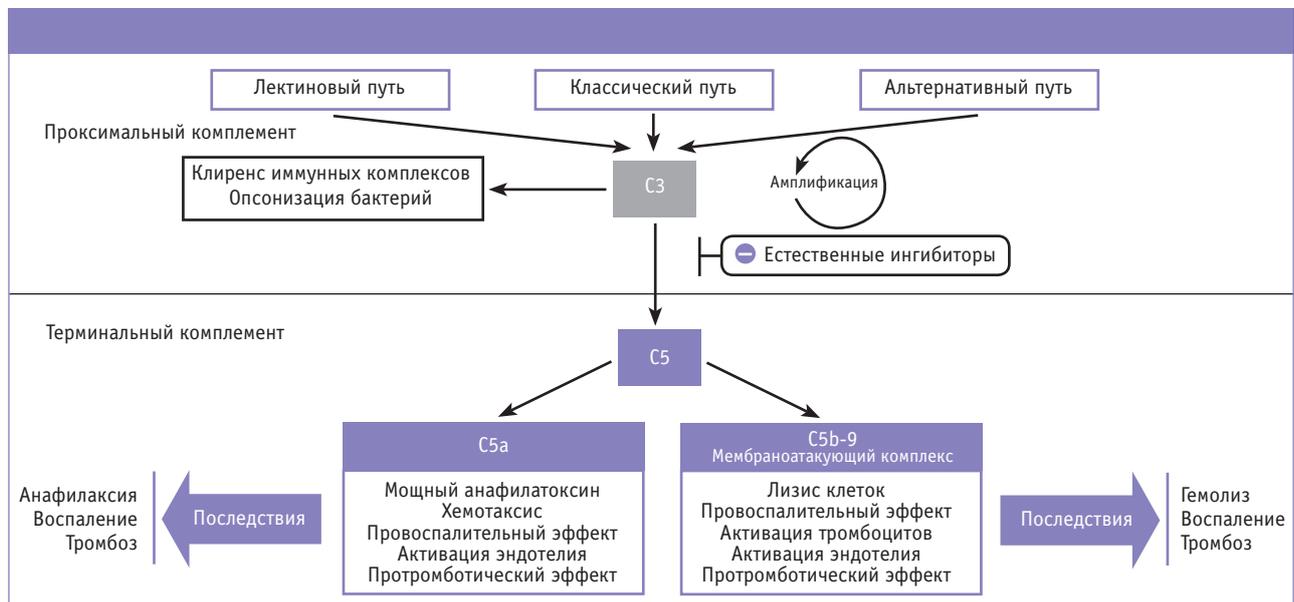
препятствует присоединению белка C9 к формирующемуся комплексу, предотвращая образование МАК [25].

Таким образом, на первом этапе развития ПНГ возникает мутация в гене *PIG-A* полипотентной гемопоэтической стволовой клетки, т. е. формируется GPI-дефицитный клон. При такой мутации дефицит GPI-связанных белков и, следовательно, «защитных» белков CD55 и CD59 наблюдается во всех типах клеток крови, которые являются потомками этого клона. В частности, отсутствие или дефицит ингибиторов комплемента на мембране эритроцитов приводит к их хроническому внутрисосудистому комплементопосредованному гемолизу. Однако для клинического проявления заболевания недостаточно одной мутации в гене *PIG-A* — нужен дополнительный фактор, который позволил бы мутации проявиться. Для возникновения клинической картины ПНГ необходимо достаточно много мутантных клеток. Таким образом, второе независимое событие — экспансия мутантного клона.

Существуют различные гипотезы о механизмах, лежащих в основе экспансии ПНГ-клона, т. е. о причинах конкурентного преимущества при делении клона с мутацией в гене *PIG-A* в костном мозге. Согласно одной из них, в развитие ПНГ, помимо мутации в гене *PIG-A*, вносят вклад аутоиммунные механизмы. Данную гипотезу подтверждают хорошо известное сочетание ПНГ и апластической анемии (АА), в большинстве случаев являющейся аутоиммунным заболеванием [22], а также прямая демонстрация иммунологических нарушений у больных ПНГ [21]. Предполагается, что для реализации цитолитического потенциала аутореактивных цитотоксическим лимфоцитам необходимо интимное взаимодействие с нормальными гемопоэтическими стволовыми клетками, в том числе через определенные GPI-связанные белки (CD58). Вероятно, отсутствие GPI-связанных белков на мембране позволяет клеткам ПНГ-клона избежать опосредованной Т-лимфоцитами аутоиммунной атаки, что дает патологическому клону преимущество в выживании [11, 21].

Рис. 2. Последствия хронической неконтролируемой активации комплемента [56].

Примечание. Комплемент активируется тремя биохимическими путями: классическим, альтернативным и лектиновым. Вне зависимости от пути активации образуется C3-конвертаза, которая гидролизует компонент комплемента C3 на C3a и C3b, что запускает дальнейший каскад биохимических реакций, приводящих к образованию белка C5a и формированию мембраноатакующего комплекса. Хроническая неконтролируемая активация комплемента и развивающийся в результате хронический комплементзависимый гемолиз существенно отягощают жизнь пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией



Согласно другой гипотезе, клетки с мутацией в гене *PIG-A* постепенно приобретают соматические мутации в других генах, обеспечивающие им пролиферативное преимущество перед остальными стволовыми клетками. По предположению авторов, эти дополнительные соматические мутации могут изменять свойства клеточного клона с мутацией *PIG-A*, что также объясняет разнообразие клинического течения болезни у пациентов с ПНГ [43].

Если механизмы, приводящие к гемолизу, хорошо известны, то патогенетические факторы повышенного риска тромбозов и их атипичной локализации при ПНГ изучены недостаточно. В развитие тромботических осложнений при ПНГ вовлечены следующие пути:

- прямая активация комплементом ПНГ-тромбоцитов;
- тромбоз вследствие появления прокоагулянтных микро-частиц или инактивации монооксида азота свободным гемоглобином, высвобождающимся при разрушении эритроцитов;
- нарушение регуляции фибринолиза из-за отсутствия на поверхности клеток GPI-связанного рецептора урокиназоподобного активатора плазминогена [14].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

Согласно рекомендациям Международной группы по изучению ПНГ различают три основные формы заболевания [1, 32].

1. *Классическая ПНГ* характеризуется клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза без других признаков недостаточности костного мозга (тромбоцитопении и нейтропении).

2. *ПНГ в сочетании с синдромами недостаточности костного мозга*, например с АА или миелодиспластическим синдромом (МДС), когда при клинических и/или лабораторных признаках внутрисосудистого гемолиза в периферической крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

3. *Субклиническая ПНГ (сПНГ)* у пациентов с малым ПНГ-клоном (как правило, менее 1%) и отсутствием клинических и лабораторных проявлений гемолиза или тромбозов. Следует отметить, что данная форма часто сочетается с другими заболеваниями, связанными с недостаточностью костного мозга (АА/сПНГ, МДС/сПНГ).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИИ

В целом клинические проявления ПНГ, а также механизмы, лежащие в основе этих проявлений, одинаковы у взрослых и детей [49]. Различия состоят только в выраженности и частоте описанных ниже симптомов.

Анемия. Анемия при ПНГ часто бывает вызвана несколькими факторами: она может быть результатом гемолиза, дефицита железа вследствие потери свободного гемоглобина с мочой и/или недостаточности костного мозга. Как правило, у пациентов с классической ПНГ наблюдают выраженный внутрисосудистый гемолиз, умеренную или тяжелую форму анемии, ретикулоцитоз и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови. Кроме того, при классической ПНГ отсутствуют морфологические признаки АА/МДС и для таких больных нехарактерны аномалии кариотипа [32]. Нередко ПНГ развивается на фоне синдромов костномозговой недостаточности (АА, МДС, миелофиброз). У таких пациентов часто наблюдает-

ся тяжелая форма тромбоцитопении в сочетании с умеренно повышенной или нормальной активностью ЛДГ [4, 32]. У пациентов с субклинической ПНГ отсутствуют клинические или лабораторные признаки гемолиза, число эритроцитов в пределах нормы. Субклиническую форму ПНГ, часто наблюдаемую у детей, нередко диагностируют на фоне заболеваний, характеризующихся нарушением функции костного мозга, — почти всегда (в 99% случаев) на фоне приобретенной АА. Со временем экспансия ПНГ-клона может приводить к развитию гемолитической формы АА/ПНГ [21]. Интересно, что при врожденных формах костномозговой недостаточности (анемии Фанкони, врожденном дискератозе) практически никогда не встречается ни клинически выраженной, ни латентной ПНГ.

Тромбозы. Тромботическими осложнениями обусловлено 40–67% летальных исходов при ПНГ [14]. У пациентов с ПНГ тромбозы развиваются преимущественно во внутрибрюшных венах (печеночной, портальной, брыжеечной, селезеночной) и мозговых венах (сагиттальной, пещеристого синуса), причем наиболее часто возникает тромбоз вен печени, приводящий к развитию синдрома Бадда — Киари. Помимо этого, весьма распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбозы легочной артерии и тромбозы вен кожи [14]. Тромботические осложнения возможны у любого пациента с ПНГ, но в группе наибольшего риска находятся пациенты с большим ПНГ-клоном (> 50% гранулоцитов) [27, 28].

Недостаточность костного мозга. Недостаточность костного мозга у пациентов с ПНГ может варьировать от субклинической формы до АА тяжелой степени. Показано, что у пациентов с ПНГ снижено количество клеток-предшественников гемопоэза [23]. У значительной части (30–70%) больных ПНГ со временем развивается выраженная АА [13, 19, 44], так же как у пациентов с АА при полном или частичном восстановлении кроветворения после иммуносупрессивной терапии может развиться ПНГ. Так, ПНГ-клон на момент диагностики АА обнаруживают почти у 40% пациентов [40], его экспансия со временем нередко приводит к появлению клинических симптомов ПНГ.

Дистония гладкой мускулатуры. Боль в животе, спазм пищевода, дисфагия и эректильная дисфункция также принадлежат к наиболее распространенным симптомам классической ПНГ. Все эти симптомы являются прямым следствием внутрисосудистого гемолиза, высвобождения свободного гемоглобина и окисления оксида азота (NO) [39]. В норме свободный гемоглобин удаляется из плазмы крови с помощью гемопексина, CD163 и гаптоглобина при участии NO. У пациентов с ПНГ система утилизации свободного гемоглобина перегружена, поэтому свободный гемоглобин накапливается в плазме крови и связывает молекулы NO, что приводит к снижению уровня NO в плазме крови. В нормальных условиях NO синтезируется клетками эндотелия; он необходим для расслабления гладкой мускулатуры, в том числе артериол, а также для ингибирования активации и агрегации тромбоцитов. Гемоглобин-опосредованный дефицит NO ведет к нарушению регуляции тонуса гладкой мускулатуры и к активации тромбоцитов. Дистония гладкой мускулатуры чаще встречается у пациентов с большим ПНГ-клоном и активно протекающим гемолизом [27].

Другие проявления. По сравнению с общей популяцией, у пациентов с ПНГ в 6 раз чаще развивается хроническая болезнь почек¹ [18]. Повреждение почечных канальцев

¹ В настоящее время общее признание получила концепция хронической болезни почек (*chronic kidney disease*), предложенная американскими нефрологами (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002*). Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение 3 месяцев или более независимо от диагноза. — Примеч. авт.

бывает вызвано тромбозом мелких сосудов и накоплением гемосидерина. Помимо этого, в результате снижения уровня NO и развивающейся вазоконстрикции у больных ПНГ часто наблюдаются легочную гипертензию легкой или средней степени [16, 17].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ПНГ у детей и подростков встречается реже, чем у взрослых (примерно 10% пациентов с ПНГ младше 21 года) [19, 28, 44, 47]; при этом болезнь возникает в любом возрасте, но обнаруживают ее преимущественно у подростков [8, 50, 53]. Очень часто заболевание длительное время не диагностируют, вследствие чего пациенты не получают адекватного лечения [50, 53]. Клинические проявления ПНГ в детском возрасте несколько отличаются от течения заболевания у взрослых. У детей чаще отмечают субклиническую форму заболевания или ПНГ в совокупности с синдромом недостаточности костного мозга (в частности, с АА, рефрактерной цитопенией) [8, 12, 49, 50], причем симптом гемоглобинурии проявляется не всегда [50]. Тромботические осложнения наблюдают в среднем у 23% (6–50%) больных детского возраста [8, 50, 53].

В нашем исследовании, проводимом с 2012 г. в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России (г. Москва), ПНГ-клон выявлен у половины детей с приобретенной АА (39 из 78 детей). При этом у 29 (74,4%) пациентов клон был минорным (< 1% гранулоцитов), а у 10 (25,6%) размер ПНГ-клона гранулоцитов был равен 1% и более. Тромбозы наблюдали только в двух случаях (у 5,1% детей с АА/ПНГ), и у обоих пациентов размер ПНГ-клона на гранулоцитах превышал 55%. Повышение активности ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы обнаружено у 7 (17,9%) пациентов с АА/ПНГ и только у 1 (2,6%) больного в группе с АА без ПНГ.

Вследствие малого числа наблюдений сведения о клинических проявлениях, течении заболевания и выживаемости у детей весьма ограничены. В последние 5 лет были предприняты попытки масштабного статистического анализа данных о симптомах ПНГ в детской и взрослой популяциях на основании Международного регистра больных ПНГ (Global Registry of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) [47, 48]. Показано, что в обеих популяциях ПНГ с равной частотой встречается у лиц мужского и женского пола. Большинство больных принадлежат к европеоидной расе, но в детской популяции доля пациентов монголоидной расы немного ниже, чем во взрослой группе (7,1% против 17,7%; $p = 0,017$) [47].

На момент включения в исследование размеры клона ПНГ на гранулоцитах у детей и взрослых пациентов различались: у детей они были статистически значимо меньше. Например, клон размером менее 10% наблюдали у 57,3% детей и 39,5% взрослых, а ПНГ-клон размером 50% и более — у 24,7% детей и 38,9% взрослых ($p = 0,003$ при общем сравнении). АА чаще отмечали у детей, чем у взрослых (77,8% против 54,4%; $p < 0,001$), а МДС, напротив, в детской популяции встречался реже, чем во взрослой (2,0% против 10,2%; $p = 0,007$). Тяжелую форму цитопении (число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ или число тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$) чаще наблюдали у детей (33,3% против 13,2% у взрослых; $p < 0,001$), но доля пациентов с гемолизом в детской и взрослой популяциях была сопоставимой (50,0% и 59,5% соответственно). Частота тромботических осложнений у детей и взрослых статистически значимых различий не имела [47].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

Сегодня наиболее информативным и надежным методом диагностики ПНГ у детей и взрослых признана высокочувствительная проточная цитометрия [3]. Дефицит GPI-связанных белков при ПНГ выявляют при снижении связывания клеток пациента с моноклональными антителами к этим белкам, мечеными флюоресцеинами, а также при иммунофенотипировании клеток периферической крови с использованием флюоресцентно-меченого аэролизина (fluorescein-labeled proaerolysin), который связывается с углеводной частью GPI-якоря [3].

Независимо от возраста у пациентов с ПНГ обнаруживают три типа эритроцитов: клетки I типа с нормальной экспрессией CD55 и CD59, клетки II типа со сниженным количеством этих белков и эритроциты III типа, где соответствующие белки полностью отсутствуют [32]. У большинства пациентов зафиксировано сочетание клеток I и III типов (наиболее распространенный фенотип), у меньшего числа больных — I, II и III типов (второй по частоте фенотип), у некоторых — I и II типов (наименее распространенный фенотип). Такую мозаичность фенотипов необходимо учитывать, так как эритроциты II типа сравнительно устойчивы к гемолизу и у пациентов с большим процентом клеток II типа болезнь протекает сравнительно легко [30].

Анализ дефицита GPI-связанных белков необходим как на эритроцитах, так и на лейкоцитах (моноцитах и гранулоцитах). При этом истинная величина клона ПНГ коррелирует именно с процентным содержанием CD24-дефицитных гранулоцитов, поскольку ПНГ-эритроциты лизируются под действием комплемента [3]. Недавно проведенные трансфузии эритроцитов также влияют на оценку размера клона, так как увеличивают количество нормальных эритроцитов.

Алгоритм скрининга пациентов детского возраста из групп высокого риска. Установлено, что ПНГ-клон чаще выявляют у пациентов детского возраста с АА или рефрактерной цитопенией. Так, дефицит GPI-связанных белков обнаружен у 21–41% детей с АА [41, 46, 53] и у 41% детей с рефрактерной цитопенией [2]. В связи с этим всем детям с установленной костномозговой недостаточностью необходим скрининг для определения клона ПНГ. Первичный отрицательный результат не следует расценивать как окончательный: со временем клон может возникнуть или проявиться. По этой причине всем пациентам детского возраста с АА, даже при отсутствии клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ при постановке диагноза АА, а также как минимум раз в год в ходе последующего наблюдения [3, 49].

В настоящее время наиболее эффективные подходы к лечению ПНГ включают ингибирование терминальных компонентов системы комплемента лекарственным препаратом экулизумаб или трансплантацию костного мозга (ТКМ) [4].

Экулизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с C5-компонентом системы комплемента, ингибирует его последующее расщепление на C5a и C5b и, следовательно, препятствует формированию МАК [40]. Экулизумаб зарегистрирован на территории РФ в 2011 г., и на сегодняшний день это единственный в мире лекарственный препарат, одобренный для таргетного лечения ПНГ. Эффективность и безопасность экулизумаба у взрослых пациентов продемонстрированы в двух международных исследованиях фазы III [7, 20]. Препарат позволяет добиться значительного уменьшения внутрисосудистого гемолиза, снижения риска развития тромбозов и трансфузионной зависимости, а также существенно снизить выраженность симптомов, опре-

деляющих качество жизни пациентов с ПНГ. Наиболее серьезным следствием блокирования терминального компонента комплемента является повышенный риск развития инфекций *Neisseria spp.*, главным образом менингококковой инфекции (приблизительно 0,5% в течение года или 5% после 10 лет) [4]. По этой причине экулизумаб следует назначать только пациентам, прошедшим вакцинацию от менингококка.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования фазы I/II по оценке эффективности и безопасности применения экулизумаба у детей и подростков с ПНГ [35]. В исследовании участвовали 7 пациентов в возрасте 11–17 лет: четверо детей с классической ПНГ и трое — с ПНГ на фоне АА. Участники эксперимента хорошо переносили терапию экулизумабом; лечение позволило добиться полного ингибирования внутрисосудистого гемолиза, стабилизировать гематологические показатели, а также значительно уменьшить выраженность других проявлений ПНГ [35]. Результаты эксперимента хорошо согласуются с данными исследований по применению экулизумаба у взрослых с ПНГ, что обосновывает применение препарата для лечения ПНГ у детей и подростков.

Терапия экулизумабом показана пациентам детского возраста с активно протекающим заболеванием и при невозможности аллогенной ТКМ (например, при отсутствии донора или отказе от трансплантации). Вопрос о выборе терапии у больных с классической формой ПНГ и тромботическими осложнениями в анамнезе остается открытым: согласно некоторым исследованиям, таким пациентам ТКМ не может быть рекомендована в качестве основного метода терапии в связи с высоким риском осложнений и смерти [6, 33]. У этих больных лечение экулизумабом может стать терапией выбора.

Трансплантация костного мозга. Появление экулизумаба существенно повлияло на терапию ПНГ. Тем не менее аллогенная ТКМ остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании. В связи с этим у детей ТКМ проводят в рамках стандартных показаний при аплазии кроветворения (АА/ПНГ и АА/сПНГ) и в редких случаях клональной трансформации ПНГ в МДС/острый лейкоз. ТКМ может быть разумной альтернативой для пациентов, не отвечающих на терапию экулизумабом [10], или при тяжелой форме панцитопении, вызванной сопутствующей недостаточностью костного мозга.

Российский опыт. На заседании Национального гематологического общества 14 февраля 2014 г. представлены и одобрены клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ [1]. Они включают методы и критерии диагностики ПНГ, показания для скрининга и оптимальную терапевтическую тактику, предполагающую применение таргетного

препарата экулизумаб, ТКМ и симптоматической терапии. В целом российские рекомендации не отличаются от международных подходов к диагностике и лечению ПНГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое заболевание, для изучения механизмов развития которого потребовались объединенные знания таких областей, как биохимия, молекулярная биология и генетика. Сведения об участии системы комплемента в развитии заболевания позволили создать препарат экулизумаб, существенно изменивший естественное течение болезни. В то же время анализ результатов терапии экулизумабом приводит к более глубокому пониманию патофизиологии ПНГ и, что еще важнее, к разработке новых подходов, направленных на ингибирование компонентов комплемента. Так, в редких случаях при терапии экулизумабом у пациентов с ПНГ развивается С3-опосредованный внесосудистый гемолиз [15, 36]; соответственно, в настоящее время проводятся разработка и доклинические исследования новых агентов, действующих на уровне С3-компонента комплемента [34, 37, 42]. Кроме того, на терапевтический ответ при использовании экулизумаба могут влиять различные генетические факторы (например, полиморфизм генов, кодирующих C5 и CR1 [29, 33]), в связи с чем нужны дальнейшие фармакогенетические исследования, которые позволят «подстроить» лечение под каждого конкретного пациента.

Одно из современных направлений исследования ПНГ — изучение особенностей болезни в разных подгруппах (в детской популяции, у представителей разных рас). Обнаружено, в частности, что, наряду с существенным сходством клинических проявлений заболевания в детской и взрослой популяциях, ПНГ у детей характеризуется некоторыми особенностями, которые нужно учитывать при установлении диагноза и последующем ведении. Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, ПНГ у детей значительно чаще сопровождается синдромом недостаточности костного мозга, чем у взрослых. Тромботические осложнения этого заболевания характеризуются тяжелым течением и достаточно часто регистрируются у детей, что отмечено и в группе пациентов с ПНГ, находившихся на лечении в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России. Своевременная диагностика ПНГ в сочетании с современными терапевтическими подходами позволяет значительно снизить риск таких осложнений и улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология*. 2014. Т. 9. № 2. С. 20–28.
- Aalbers A. M., van der Velden V. H., Yoshimi A., Fischer A. et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS // *Leukemia*. 2014. Vol. 28. N 1. P. 189–192.
- Borowitz M. J., Craig F. E., Digiuseppe J. A., Illingworth A. J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // *Cytometry. Part B (Clin. Cytom.)*. 2010. Vol. 78. N 4. P. 211–230.
- Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2014. Vol. 124. N 18. P. 2804–2811.
- Brodsky R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // R. Hoffman, E. J. Benz, S. Shattil et al., eds. *Hematology — Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. P. 419–427.
- Brodsky R. A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica*. 2010. Vol. 95. N 6. P. 855–856.
- Brodsky R. A., Young N. S., Antonioli E., Risitano A. M. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2008. Vol. 111. N 4. P. 1840–1847.
- Curran K. J., Kernan N. A., Prockop S. E., Scaradavou A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients // *Pediatr. Blood Cancer*. 2012. Vol. 59. N 3. P. 525–529.
- De Latour R. P., Mary J. Y., Salanoubat C., Terriou L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories // *Blood*. 2008. Vol. 112. N 8. P. 3099–3106.
- DeZern A. E., Dorr D., Brodsky R. A. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Eur. J. Haematol*. 2013. Vol. 90. N 1. P. 16–24.
- Gargiulo L., Lastraioli S., Cerruti G., Serra M. et al. Highly homologous T-cell receptor beta sequences support a common target for autoreactive T cells in most patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2007. Vol. 109. N 11. P. 5036–5042.
- Ge M., Shi J., Li X., Shao Y. et al. Clinical features and survival of asian pediatric patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China // *Acta Haematol*. 2015. Vol. 134. N 1. P. 1–6.

13. Ham T. H., Dingle J. H. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic Hemolytic Anemia with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement // *J. Clin. Invest.* 1939. Vol. 18. N 6. P. 657–672.
14. Hill A., Kelly R. J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2013. Vol. 121. N 25. P. 4985–4996.
15. Hill A., Rother R. P., Arnold L., Kelly R. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. N 4. P. 567–573.
16. Hill A., Rother R. P., Wang X., Morris S. M. Jr. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 149. N 3. P. 414–425.
17. Hill A., Sapsford R. J., Scally A., Kelly R. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 158. N 3. P. 409–414.
18. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. N 8. P. 553–559.
19. Hillmen P., Lewis S. M., Bessler M., Luzzatto L. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 19. P. 1253–1258.
20. Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A. M. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2007. Vol. 110. N 12. P. 4123–4128.
21. Karadimitris A., Manavalan J. S., Thaler H. T., Notaro R. et al. Abnormal T-cell repertoire is consistent with immune process underlying the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2000. Vol. 96. N 7. P. 2613–2620.
22. Lewis S. M., Dacie J. V. The aplastic anaemia — paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome // *Br. J. Haematol.* 1967. Vol. 13. N 2. P. 236–251.
23. Maciejewski J. P., Sloand E. M., Sato T., Anderson S. et al. Impaired hematopoiesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/aplastic anemia is not associated with a selective proliferative defect in the glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient clone // *Blood.* 1997. Vol. 89. N 4. P. 1173–1181.
24. Medof M. E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes // *J. Exp. Med.* 1984. Vol. 160. N 5. P. 1558–1578.
25. Meri S., Morgan B. P., Davies A., Daniels R. H. et al. Human protectin (CD59), an 18,000–20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers // *Immunology.* 1990. Vol. 71. N 1. P. 1–9.
26. Miyata T., Takeda J., Iida Y., Yamada N. et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis // *Science.* 1993. Vol. 259. N 5099. P. 1318–1320.
27. Moyo V. M., Mukhina G. L., Garrett E. S., Brodsky R. A. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using modern diagnostic assays // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 126. N 1. P. 133–138.
28. Nishimura J., Kanakura Y., Ware R. E., Shichishima T. et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan // *Medicine (Baltimore).* 2004. Vol. 83. N 3. P. 193–207.
29. Nishimura J., Yamamoto M., Hayashi S., Ohyashiki K. et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. N 7. P. 632–639.
30. Parker C. J. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. Vol. 2011. N 1. P. 21–29.
31. Parker C. J., Baker P. J., Rosse W. F. Increased enzymatic activity of the alternative pathway convertase when bound to the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Clin. Invest.* 1982. Vol. 69. N 2. P. 337–346.
32. Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106. N 12. P. 3699–3709.
33. Peffault de Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica.* 2012. Vol. 97. N 11. P. 1666–1673.
34. Qu H., Ricklin D., Bai H., Chen H. et al. New analogs of the clinical complement inhibitor compstatin with subnanomolar affinity and enhanced pharmacokinetic properties // *Immunobiology.* 2013. Vol. 218. N 4. P. 496–505.
35. Reiss U. M., Schwartz J., Sakamoto K. M., Puthenveetil G. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Pediatr. Blood Cancer.* 2014. Vol. 61. N 9. P. 1544–1550.
36. Risitano A. M., Notaro R., Marando L., Serio B. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab // *Blood.* 2009. Vol. 113. N 17. P. 4094–4100.
37. Risitano A. M., Ricklin D., Huang Y., Reis E. S. et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2014. Vol. 123. N 13. P. 2094–2101.
38. Rondelli T., Risitano A. M., Peffault de Latour R., Sica M. et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica.* 2014. Vol. 99. N 2. P. 262–266.
39. Rother R. P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // *Jama.* 2005. Vol. 293. N 13. P. 1653–1662.
40. Rother R. P., Rollins S. A., Mojcik C. F., Brodsky R. A. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25. N 11. P. 1256–1264.
41. Scheinberg P., Marte M., Nunez O., Young N. S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in severe aplastic anemia patients treated with horse anti-thymocyte globulin plus cyclosporine // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. N 7. P. 1075–1080.
42. Schmidt C. Q., Bai H., Lin Z., Risitano A. M. et al. Rational engineering of a minimized immune inhibitor with unique triple-targeting properties // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190. N 11. P. 5712–5721.
43. Shen W., Clemente M. J., Hosono N., Yoshida K. et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. N 10. P. 4529–4538.
44. Socie G., Mary J. Y., de Gramont A., Rio B. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology // *Lancet.* 1996. Vol. 348. N 9027. P. 573–577.
45. Takahashi M., Takeda J., Hirose S., Hyman R. et al. Deficient biosynthesis of N-acetylglucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis, in cell lines established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *J. Exp. Med.* 1993. Vol. 177. N 2. P. 517–521.
46. Timeus F., Crescenzo N., Longoni D., Doria A. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in children with acquired aplastic anemia: a multicentre study // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. N 7. P. e101948.
47. Urbano-Ispizua A., Muus P., Schrezenmeier H., Almeida A. M. et al. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients, in 57th American Society of Hematology Annual Meeting, abstract 3341. Orlando, FL, 2015.
48. Urbano-Ispizua A., Schrezenmeier H., Muus P., Maciejewski J. P. et al. Clinical characteristics of classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in pediatric patients: a comparison with classic PNH in adults. An International PNH Registry Study, in 53th ASH Annual Meeting & Exposition, abstract 2102. San Diego, CA, 2011.
49. Van den Heuvel-Eibrink M. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. N 1. P. 11–16.
50. Van den Heuvel-Eibrink M. M., Bredius R. G., te Winkel M. L., Tamminga R. et al. Childhood paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 128. N 4. P. 571–577.
51. Walport M. J. Complement. First of two parts // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N 14. P. 1058–1066.
52. Wanachiwanawin W., Siripanyaphinyo U., Piyawattanasakul N., Kinoshita T. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia // *Eur. J. Haematol.* 2006. Vol. 76. N 6. P. 502–509.
53. Ware R. E., Hall S. E., Rosse W. F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. N 14. P. 991–996.
54. Yoshida N., Yagasaki H., Takahashi Y., Yamamoto T. et al. Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 142. N 3. P. 427–435.
55. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L. T., Loirat C. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies // *Nat. Rev. Nephrol.* 2012. Vol. 8. N 11. P. 643–657.
56. Hill A., Richards S. J., Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. N 3. P. 181–192. ■

Библиографическая ссылка:

Новичкова Г. А., Петрова У. Н., Калинина И. И., Масчан А. А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы) // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 15–20.

Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности

А. П. Момот^{1,2}, И. Ю. Кудинова³, В. А. Елыкомов^{2,3}, Н. А. Семёнова⁴, Д. А. Момот², Д. Е. Белозёров³

¹ Алтайский филиал Гематологического научного центра, г. Барнаул

² Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

³ Краевая клиническая больница, г. Барнаул

⁴ Барнаульский центр репродуктивной медицины

Цель обзора: анализ современных представлений об участии фибринолитической системы крови в предотвращении тромбозов в поздние сроки беременности.

Основные положения. Физиологическая беременность сопровождается повышением коагуляционной активности крови. Это связано с действием тканевого фактора и генерацией тромбина, о чем обычно свидетельствует рост уровня D-димеров в плазме крови. Однако остается неясной причина увеличения концентрации D-димеров в поздние сроки беременности, протекающей без какой-либо патологии. В обзоре представлен анализ динамики уровней плазминогена и основных регуляторов фибринолиза. Показано, что в период, предшествующий родам, возникает подавление пристеночных интраваскулярных фибринолитических реакций. В то же время системный (в общей циркуляции) фибринолиз активирован.

Заключение. Выдвинута гипотеза: в поздние сроки беременности концентрация D-димеров в плазме крови повышена вследствие лизиса растворимого фибрина, не достигшего состояния фибринового сгустка.

Ключевые слова: физиологическая беременность, генерация тромбина, фибрин, фибринолиз, D-димеры.

Role of Blood Fibrinolytic Activity in Preventing Thrombosis in Normal Pregnancy

A. P. Momot^{1,2}, I. Yu. Kudinova³, V. A. Elykomov^{2,3}, N. A. Semenova⁴, D. A. Momot², D. E. Belozerov³

¹ Hematological Scientific Center, Altai Branch, Barnaul

² Altai State Medical University, Barnaul

³ Territorial Clinical Hospital, Barnaul

⁴ Barnaul Center of Reproductive Medicine

Objective of the Review: To analyze current insights into the role of blood fibrinolytic activity in preventing thrombosis in the later stages of pregnancy.

Key Points: Normal pregnancy is associated with increased blood coagulation. This is related to tissue-factor activity and the production of thrombin, which is usually seen in increased plasma D-dimers levels. However, the cause of this increase in D-dimers levels in the later stages of normal pregnancy remains unknown. This review includes an analysis of changes in the levels of plasminogen and key regulators of fibrinolysis. The authors show that intravascular fibrinolytic activity near the vessel wall is inhibited before delivery, while systemic fibrinolysis (in general circulation) is activated.

Conclusion: The authors suggest that an increase in plasma D-dimers levels observed in the later stages of pregnancy could be explained by the lysis of soluble fibrin that has not yet transformed into a fibrin clot.

Keywords: normal pregnancy, thrombin production, fibrin, fibrinolysis, D-dimers.

Состояние беременности связано с естественной перестройкой работы органов и систем, сопровождающейся системными изменениями гемостатического и фибринолитического потенциалов крови, протромбогенными эффектами эндотелия кровеносных сосудов, а также снижением антикоагулянтной защиты [3, 19]. Эти изменения приводят к нарастанию тромбогенности крови,

достигающей максимума в поздние сроки физиологической беременности, что объясняется необходимостью уменьшить кровопотерю в родах [2, 9, 15, 32, 50]. Об активации свертывания крови в период вынашивания ребенка свидетельствует увеличение содержания в плазме крови продуктов лизиса фибрина, обладающих антигенами D-димеров, что связано с повышенным образова-

Белозёров Дмитрий Евгеньевич — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1. E-mail: dmitrbelozerov@yandex.ru

Елыкомов Валерий Анатольевич — д. м. н., доцент, главный врач КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1. E-mail: hospital.akkb@mail.ru

Кудинова Ирина Юрьевна — врач-гематолог гематологического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1. E-mail: kafedra_t@mail.ru

Момот Андрей Павлович — д. м. н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ ГНЦ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории гематологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1. E-mail: xuzan@yandex.ru

Момот Дмитрий Андреевич — студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: momot_da@mail.ru

Семёнова Надежда Андреевна — к. м. н., врач-эмбриолог ООО «Барнаульский центр репродуктивной медицины». 656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 165. E-mail: nadfix@mail.ru

нием и разрушением фибрина в маточно-плацентарном кровотоке [2, 9].

Высокий уровень D-димеров — признанный лабораторный маркер тромбемии и внутрисосудистого свертывания крови при таких патологических состояниях, как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) [11, 51], тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз легочной артерии [13, 20]. Концентрацию D-димеров учитывают при диагностике острого расслоения аорты [48]. Общая информация о структуре и образовании D-димеров представлена на рисунке 1.

Нарастание концентрации D-димеров в плазме крови беременных продемонстрировано многими исследованиями [12, 30, 31, 38, 49], в том числе проведенными в нашем центре (рис. 2А) [7].

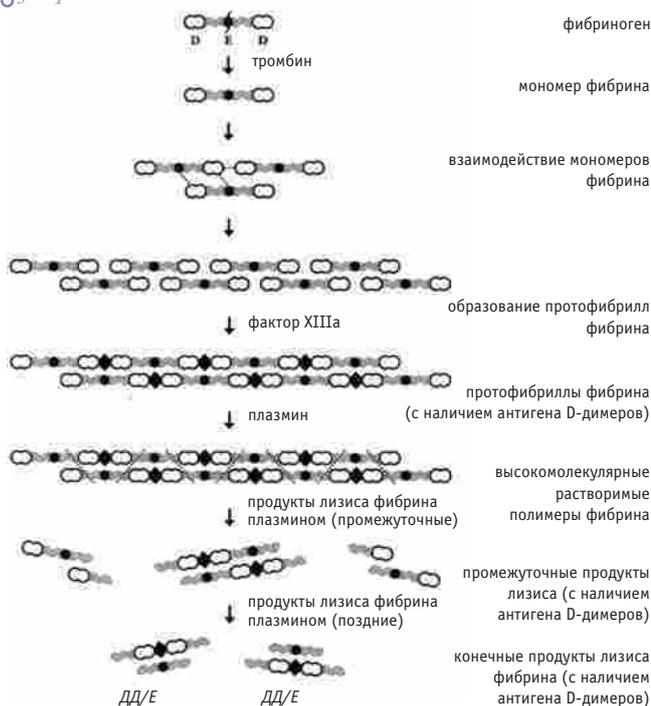
Зафиксировано увеличение уровня D-димеров (по медиане) в сравнении с прегравидарным периодом: на 6–8-й неделе беременности — на 18%, на 12–13-й — на 86%, на 22–24-й неделе — в 3,84 раза и в конце срока беременности — в 4,68 раза, что соответствует литературным сведениям [12, 30, 31, 38, 49].

Гиперпродукция D-димеров в крови неразрывно связана с образованием тромбина, занимающего центральное место в реакции системы гемостаза. Функциями тромбина являются [4]:

- активация тромбоцитов (тромбин — наиболее мощный стимулятор активности этих клеток);
- активация факторов свертывания крови V, VIII, VII, XI и XIII (фибринстабилизирующего фактора);
- ограниченный протеолиз фибриногена до фибрин-мономера;
- активация протеина С комплексом «тромбин — тромбомодулин»;

Рис. 1. Схема образования фибрина и его растворения под действием плазмина [20].

Примечание. Показана последовательность формирования производных фибриногена, обладающих неантигенами, свойственными D-димерам. D и E — домены молекулы фибриногена



- стимуляция выброса из эндотелиоцитов тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator — t-PA);
- ограниченный протеолиз плазматической карбокси-пептидазы В до активной формы — активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor — TAFI).

При взаимодействии с сосудистой стенкой тромбин способствует экспрессии тканевого фактора (tissue factor — TF), фактора Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена тканевого типа (plasminogen activator inhibitor type 1 — PAI-1) и Р-селектина, синтезу провоспалительных цитокинов, простаглицина и оксида азота. Кроме того, он участвует в адгезии лейкоцитов, повышает проницаемость эндотелия и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, т. е. является важным связующим звеном гемостатических, фибринолитических и воспалительных реакций [4, 14, 17].

При этом ведущей функцией тромбина специалистами единодушно признан ограниченный протеолиз фибриногена в фибрин-мономер. Последний, пройдя стадию полимеризации (соединения с аналогичными молекулами) и стабилизации фактором XIIIa, формирует нерастворимый фибрин (fibrin insoluble), способный останавливать кровотечение в сосудах достаточно крупного калибра. Отметим, что в случае беременности эта функция тромбина приобретает особое значение для обеспечения гемостаза при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, а также в ходе родоразрешения, когда для снижения объема кровопотери необходимо тромбирование большого числа «зияющих» сосудов матки. Тем не менее при беременности избыточное образование тромбина потенциально опасно в связи с возможностью сосудистой ишемии и осложнений беременности: ранних выкидышей, задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии, антенатальной гибели плода, преждевременных родов и мертворождения [15, 32, 50].

В последние годы развитие клеточной модели свертывания крови *in vivo* позволило определить, что TF является единственным инициатором образования тромбина, попадающим в кровоток при повреждении эндотелия кровеносных сосудов под воздействием травмы, провоспалительных цитокинов, эндотоксина, адреналина, гипоксии или значительной кровопотери [34, 47]. TF входит в число интегральных мембраносвязанных гликопротеинов и экспрессируется на клетках крови и эндотелия, а также взаимодействует с присутствующим в крови фактором VII с образованием комплекса «TF — FVIIa» (так называемая фаза инициации свертывания крови). Данный комплекс способствует образованию небольшого количества фактора IIa (тромбина), затем участвующего в активации тромбоцитов. В течение следующей фазы свертывания крови — «усиления» — тромбин приводит к высвобождению фактора Виллебранда из эндотелия кровеносных сосудов и создает условия для образования активированных факторов V, VIII и XI. На следующей стадии, в фазе «распространения», различные факторы и ферменты объединяются на поверхности активированных тромбоцитов для формирования комплекса теназы и фактора Ха, вслед за чем происходит интенсивное образование тромбина в количестве, достаточном для превращения фибриногена в фибрин.

Согласно результатам исследования [9], активность TF повышается начиная с ранних сроков беременности

(рис. 2Б). По мере развития беременности активность TF увеличивается: на 12–13-й, 22–24-й и 34–36-й неделях беременности ее значение по медиане превышает исходное (в прегравидарном периоде) в 1,26, 2,32 и 2,75 раза соответственно. Травма, связанная с самопроизвольными родами, сочетается с наибольшей активностью этого ключевого активатора свертывания крови, достигшего у трех из 44 женщин (6,8% наблюдений) уровня более 200 пмоль/л.

Отмеченный факт выброса TF в системный кровоток беременных соответствует литературным данным, согласно которым коагулирующая активность крови женщин максимально повышена в период изгнания плаценты [32]. Как сильный инициатор коагуляции TF быстро приводит к тромбированию сосудов, способствуя остановке кровотечения у матери во время родов. Это представляется весьма важным, поскольку при плацентарном токе крови 700 мл/мин возможно сильное кровотечение, если система коагуляции не справится со своей задачей [25, 41].

TF может терять активность при связывании с ингибитором пути TF (tissue factor pathway inhibitor — TFPI). Последний способен инактивировать не только комплекс «TF — FVIIa», но и фактор Ха, что усиливается присутствием в крови низкомолекулярных гепаринов при профилактических воздействиях [26, 36]. Нами зафиксировано умеренное повышение активности TFPI в поздние сроки физиологической беременности и в первые 2–3 дня после родов [9], что соответствует

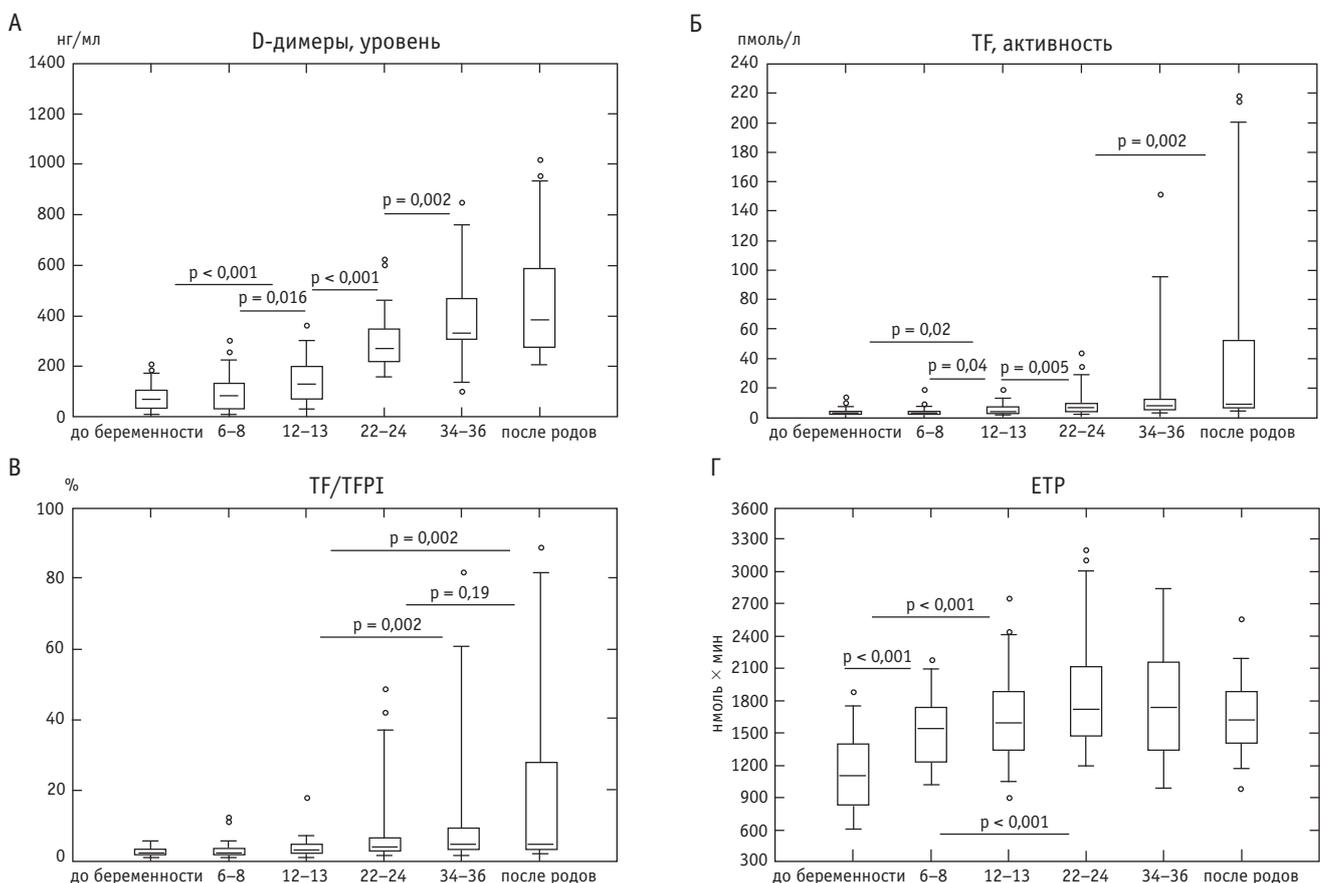
литературным данным [32, 54]. Тем не менее такой активности TFPI во второй половине беременности недостаточно для преодоления активности TF (см. рис. 2Б, рис. 2В).

Как отмечено выше, присутствие в крови TF приводит к усилению образования в ней тромбина. В соответствии с нашими данными [8], наступление и течение беременности закономерно сопровождаются увеличением эндогенного тромбинового потенциала (endogenous thrombin potential — ЕТР), измеренного по технологии калиброванной тромбграфии [35], предусматривающей использование TF в качестве активатора (рис. 2Г).

Показано, что уже с ранних сроков беременности (6–8 недель) ЕТР резко возрастает (на 39,6% по медиане по сравнению с прегравидарным этапом). Усиление генерации тромбина наблюдали не только вплоть до поздних сроков беременности, но и в первые 2–3 суток после родоразрешения, когда интенсивность этой реакции была максимальной (повышение ЕТР в 1,47 раза по сравнению с прегравидарным этапом). Данный факт хорошо объясним с позиций подготовки организма матери к минимизации кровопотери при родоразрешении, но не вполне понятно, почему эта подготовка начинается так рано, ведь роды и, соответственно, ограничение объема кровопотери в первой половине беременности не запрограммированы природой. Подобные результаты получены и другими исследователями [29, 41], использовавшими близкие по составу реагенты и сходные методы.

Рис. 2. Динамика содержания D-димеров в плазме крови (А), активности тканевого фактора (Б), отношения активности тканевого фактора к ингибитору пути тканевого фактора (В), а также эндогенного тромбинового потенциала (Г) в плазме крови беременных и небеременных женщин.

Примечание. Здесь и на рисунках 4, 5: медиана — горизонтальная линия внутри прямоугольника, включающего 50% полученных значений; значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилля, — нижний и верхний вертикальные бары; 6–8, 12–13, 22–24, 34–36 — недели беременности



В целом представленные литературные данные свидетельствуют о *высокой готовности крови беременных к образованию тромбина, внутрисосудистому свертыванию крови и фибринообразованию, особенно с приближением к родоразрешению*. Следовательно, закономерен вопрос: как связать многократное повышение концентрации D-димеров в поздние сроки физиологической беременности с отсутствием тромботических осложнений? Ведь по современным представлениям активация свертывания крови и фибринолиза, D-димеры и тромбозы — события одного порядка. Чтобы попытаться решить этот вопрос, мы оценили динамику уровней плазминогена и основных регуляторов фибринолитической активности крови в этот период жизни женщины: α_2 -антиплазмина (α_2 -AP), t-PA, урокиназного активатора плазминогена (urokinase-type plasminogen activator — u-PA), PAI-1 и TAFI [6, 10] (рис. 3). Ниже представлены полученные результаты в сравнении с данными других авторов.

Определено, что во время беременности уровень плазминогена заметно увеличивается, причем статистически значимые отличия отмечены уже в ранние сроки беременности (6–8 недель), а с 12–13-й недели изучаемый показатель был максимально высоким вплоть до 34–36-й недели (рис. 4А). После этого, в первые 2–3 дня после родоразрешения, концентрация плазминогена снижается на 17,8% (по медиане), что объясняется известной тропностью плазминогена к фибрину, интенсивно формирующемуся в сосудах, поврежденных в процессе родов.

Увеличение концентрации плазминогена при беременности известно [52] и связано с необходимостью усиления фибринолитической активности крови в противовес нарастающей тромбогенности крови.

Рис. 3. Схема фибринолитических реакций. *Примечание. ВМК — высокомолекулярный кининоген; PAI-1 и PAI-2 — ингибиторы активатора плазминогена 1-го и 2-го типа соответственно; TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза*

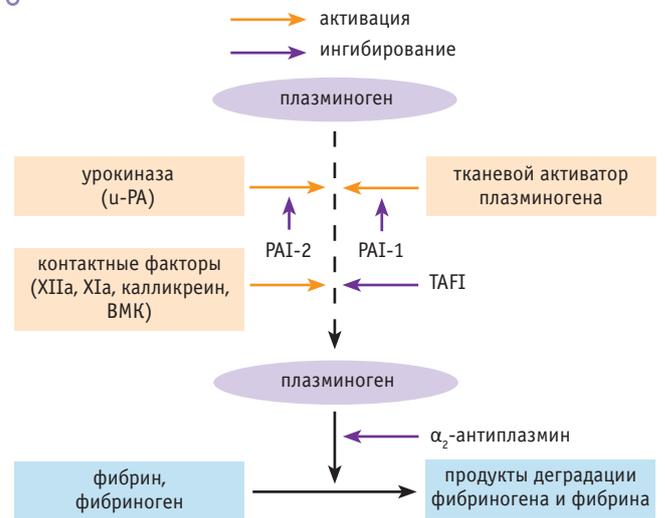
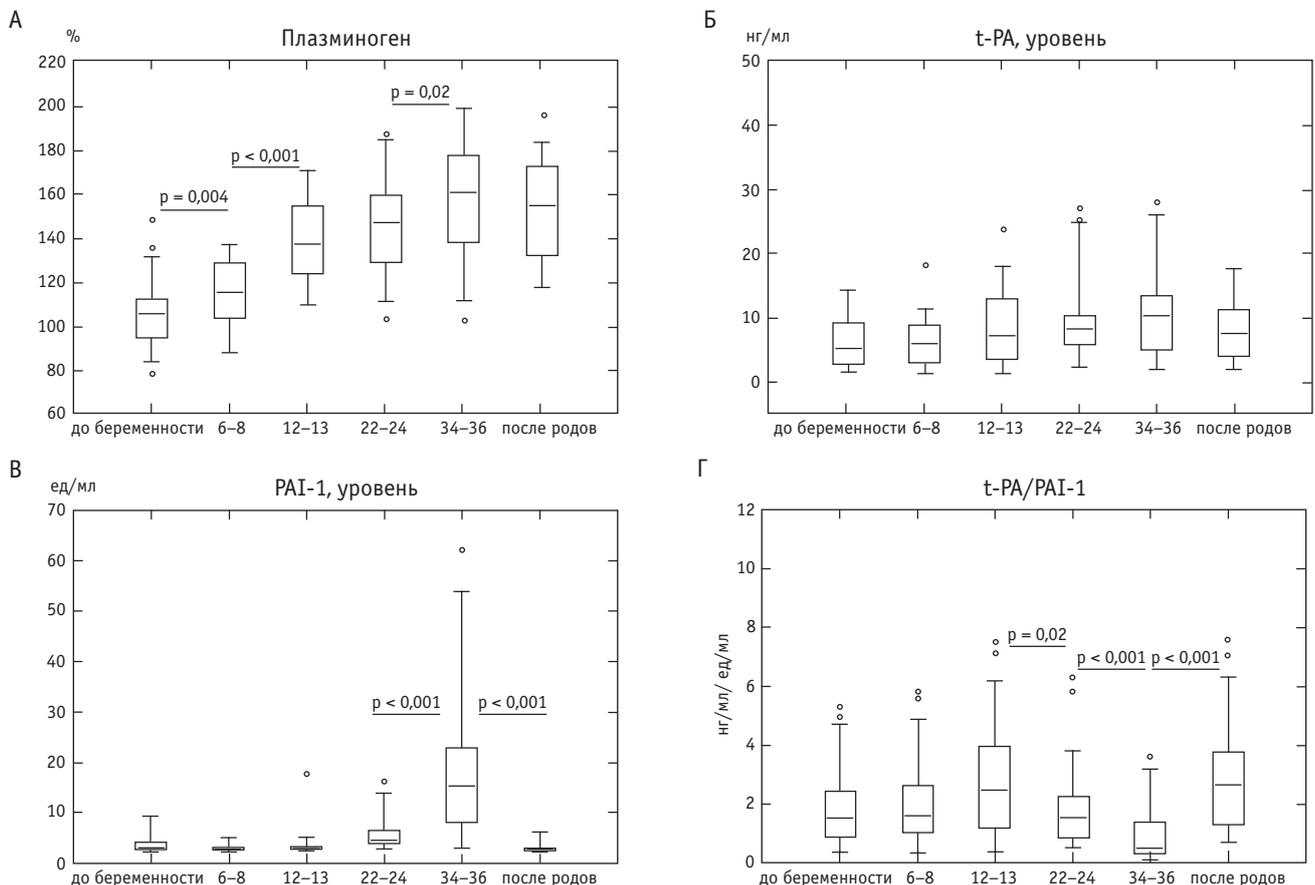


Рис. 4. Динамика содержания плазминогена (А), уровней тканевого активатора плазминогена (Б) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (В), а также отношения концентрации тканевого активатора плазминогена к величине ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (Г) в плазме крови беременных и небеременных женщин



Пламиноген является предшественником плазмина — фибринолитически активного фермента [56], и его превращение в плазмин происходит посредством известных механизмов. В число основных активаторов пламиногена входят t-PA, имеющий эндотелиальное происхождение и секретируемый в кровотоке при воздействии таких стимулов, как десмопрессин, венозная окклюзия (в том числе при проведении манжеточной пробы) или физическая нагрузка [1, 22]. Этот активатор также уникален, поскольку его действие высокоспецифично по отношению к фибрину. В частности, трансформация пламиногена в плазмин под воздействием t-PA при отсутствии фибрина идет крайне медленно и только на фибрине t-PA привлекается к превращению Glu-пламиногена в протеолитически активный плазмин [4]. В то же время в наших исследованиях уровень t-PA практически не менялся на протяжении всей беременности (рис. 4Б), хотя некоторые авторы сообщают об умеренном увеличении этого показателя в плазме крови беременных без какой-либо клинически значимой патологии [28].

Прямым ингибитором t-PA является PAI-1, относящийся к семейству серпинов [55]. Подобно t-PA, этот ингибитор преимущественно эндотелиального происхождения. Как известно, PAI-1 проникает в сгустки фибрина в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме крови, что приводит к стабилизации тромба и увеличивает его устойчивость к растворению [16, 55].

В соответствии с нашими данными, уровень PAI-1 во время физиологической беременности вплоть до 12–13 недель стабилен и не отличается от такового в прегравидарном периоде (рис. 4В). Однако во второй половине беременности отмечен взрывной рост концентрации PAI-1: в 1,5 и 5,0 раза на 22–24-й и 34–36-й неделях соответственно (по медиане, в сравнении с уровнем до беременности).

Интересно, что на 2–3-и сутки после родоразрешения уровень этого ингибитора возвращался к исходному (до беременности), достоверно снижаясь по медиане на 82% по сравнению с таковым на 34–36-й неделе беременности. Приведенные результаты вполне согласуются с литературными данными об увеличении уровня PAI-1 в поздние сроки беременности [24].

Кроме того, нами рассчитано отношение концентрации t-PA к величине PAI-1, учитывая их конкуренцию за активацию пламиногена в пристеночных отложениях фибрина. Как показано на рисунке 4Г, в поздние сроки беременности рост концентрации PAI-1 явно преобладает над ростом t-PA, вследствие чего снижается эффективность пристеночных реакций фибринолиза.

Наряду с t-PA, к физиологическим активаторам пламиногена относится u-PA, на долю которого в обычных условиях приходится около 15% всего активирующего фибринолиз потенциала крови и стенок кровеносных сосудов [33]. Как известно, u-PA синтезируется юктагломерулярным аппаратом почек, эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками, а также децидуальными клетками плаценты, но, в отличие от t-PA, этот активатор не имеет сродства к фибрину, связывается с u-PA-рецепторами клеток и реализует свое действие преимущественно в системном кровотоке [22]. Согласно нашим результатам уровень и активность u-PA значительно увеличивались начиная с 22–24-й недели беременности и достигали максимума перед родоразрешением, после чего снижались до исходных значений (прегравидарного периода) на 2–3-и сутки после самопроизвольных родов (рис. 5А, Б).

В целом эти данные соответствуют опубликованным материалам других авторов [45]. Сообщают также о содержании в крови беременных PAI-2, имеющего, в отличие от PAI-1, преимущественно плацентарное происхождение. Мишенью его действия служит как u-PA, так и t-PA. Как принято считать, концентрация PAI-2 увеличивается по мере роста плаценты и соотносится с размером плода.

Прежде чем подвести итоги обсуждения реагирования системы фибринолиза на усиление коагуляционной активности крови при беременности, остановимся еще на двух принципиально значимых ингибиторах фибринолитических реакций. Первый — TAFI эндотелиального происхождения, способный разрушать каталитическую поверхность фибрина (лизинсвязывающий сайт), необходимую для активации пламиногена при посредстве t-PA. Его неактивная форма — прокарбокисептидаза Y — активируется тромбином, связанным с тромбомодулином, и рядом других агентов до активной карбокисептидазы Y. Таким образом, TAFI, как и PAI-1, играет значительную роль преимущественно в пристеночных реакциях фибринолиза, содействуя упрочению фибринового сгустка и предотвращая его преждевременное растворение [53].

По нашим данным, содержание TAFI в плазме крови увеличивается уже с ранних сроков беременности: на 6–8-й неделе — на 5,9% (по медиане, по сравнению с данными до беременности), на 12–13-й неделе — на 18,8%, на 22–24-й неделе — на 29,2% и в поздние сроки беременности — на 47,4% (рис. 5В). Подобная тенденция к увеличению уровня TAFI по мере развития беременности отмечена и другими учеными [43, 50].

Последний рассматриваемый в настоящей публикации ингибитор фибринолиза — α_2 -AP, бесспорно, играет не последнюю роль в течении фибринолитических реакций. Этот представитель семейства серпинов [21] является основным биологическим ингибитором плазмينا, и на его долю приходится около 90% антиплазминовой активности [40]. В частности, α_2 -AP связывает свободно циркулирующий в крови плазмин с образованием неактивного комплекса «плазмин — α_2 -AP» [23, 44, 46]. По некоторым сообщениям, плазмин, связанный с фибрином, эффективно защищен от α_2 -AP [39]. Интересно отметить, что наследственная или приобретенная недостаточность α_2 -AP ассоциирована с тяжелыми кровотечениями вследствие неконтролируемого гиперфибринолиза [27].

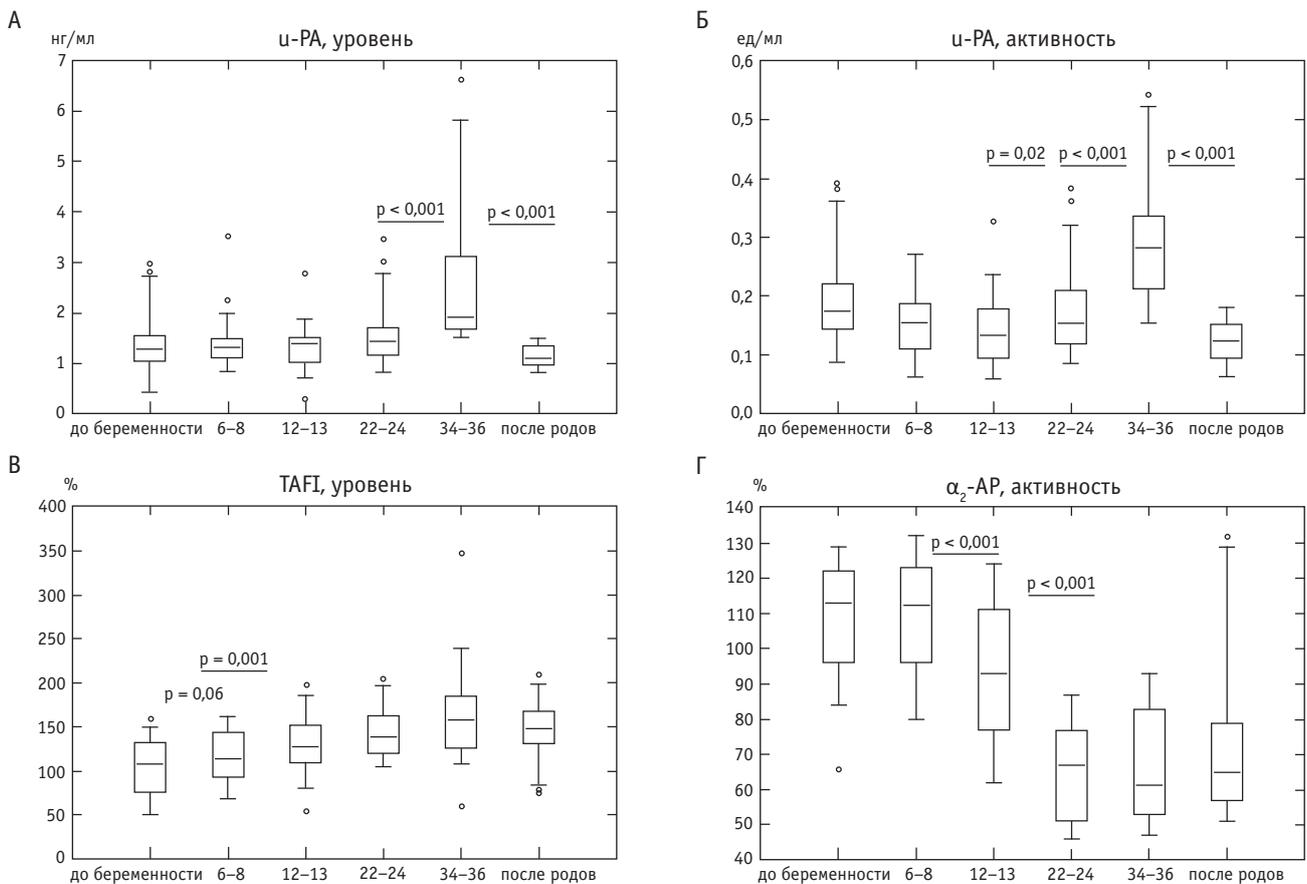
Согласно нашим данным, активность α_2 -AP стабильна в ранние сроки беременности, но снижается начиная с 12–13 недель и резко уменьшается во второй половине беременности (рис. 5Г). Так, на 12–13-й неделе беременности активность α_2 -AP снижена на 17,7% (по медиане, по сравнению с прегравидарным этапом), на 22–24-й неделе — на 40,7% и на 34–36-й неделе — на 45,6%.

Отметим также, что через 2–3 дня после срочных самопроизвольных родов выявлена тенденция к нарастанию активности α_2 -AP, несмотря на широкий разброс данных в выборке.

Литературные сведения об изменении активности α_2 -AP при физиологической беременности противоречивы. В одних работах отмечено увеличение этого показателя на 10–17% в период беременности [18, 52]. В то же время другие исследования свидетельствуют о динамичном уменьшении активности α_2 -AP по мере приближения к родам [37], что соответствует нашим результатам.

Возвращаясь к вопросу о происхождении высокого уровня D-димеров при беременности без тромботических осложне-

Рис. 5. Динамика уровня урокиназного активатора плазминогена (А), активности урокиназного активатора плазминогена (Б), содержания тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза (В) и активности α_2 -антиплазмина (Г) в плазме крови беременных и небеременных женщин



ний, можно констатировать, что на поздних сроках гестации (34–36 недель) происходит, по всей видимости, четкое разделение функций фибринолитической системы по направленности воздействий. Пристеночные (внутрисосудистые) реакции фибринолиза ингибируются, что иллюстрируется преобладанием роста концентрации PAI-1 над ростом t-PA, а также увеличением уровня TAFI. При этом плазминоген, имеющий афинность к фибрину, в значительной мере теряет способность превращения в протеолитически активный фермент, что повышает стабильность фибриновых образований в поврежденных родами сосудах. Отмеченный механизм может иметь решающее значение для снижения объема кровопотери в ситуации, когда необходимо тромбирование большого числа «зияющих» сосудов матки. Очевидно, нарушение этого механизма может приводить к так называемым гиперфибринолитическим кровотечениям в родах и раннем послеродовом периоде. Вероятно, описанные события позволили многим авторам прийти к заключению о значительном подавлении фибринолиза в период беременности и, особенно, во время родов [44, 50].

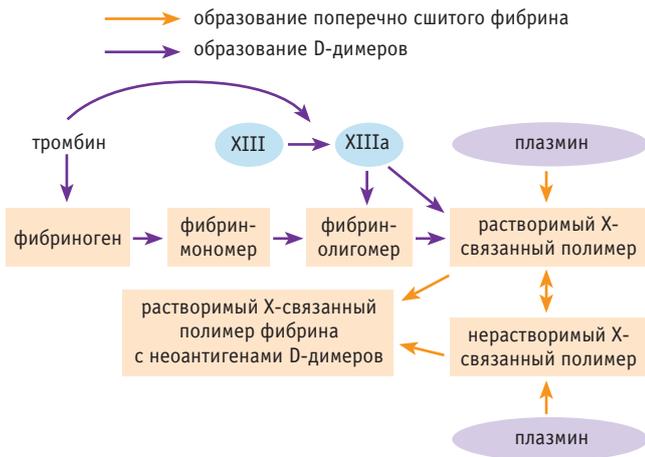
С другой стороны, в поздние сроки беременности создаются оптимальные условия для эффективного преобразования плазминогена в плазмин в циркулирующей крови. Этому способствуют рост уровня плазминогена, концентрации и активности μ -РА и значительное падение активности основного ингибитора плазмина — α_2 -АР.

Так что же служит субстратом для плазмина и источником образования D-димеров в поздние сроки беременности, учитывая отсутствие тромбоза? По результатам некоторых

исследований [42], исходно повышенная концентрация D-димеров в плазме крови госпитализированных больных может отражать один из патологических процессов, которые инициируют внутрисосудистое образование фибрина, но не обязательно приводят к явному тромбозу. Помимо этого, предположительно, фибрин усилен ковалентными связями с фактором XIIIa до его преобразования в гель (сгусток), а антигены D-димеров способны циркулировать в плазме крови при отсутствии явного тромбоза [5]. Следовательно, вероятным источником образования D-димеров служит не только фибрин (гель), но и его растворимые предшественники (рис. б). Молекулярная масса фрагментов растворимого фибрина, обладающих антигенами D-димеров, может достигать 5 млн Да, и в одной такой молекуле возможно до 15 чередований последовательностей D–D–E.

С учетом изложенного нами выдвинута следующая гипотеза увеличения концентрации D-димеров в поздние сроки физиологической беременности. Несмотря на значительное возрастание гемостатического потенциала с усилением генерации тромбина, в период, предшествующий родам, растворимые формы стабилизированного фибрина также способны подвергаться протеолизу плазмином, что нарушает классический путь преобразования фибриногена в сгусток фибрина. При этом высокий уровень D-димеров может свидетельствовать об эффективности защитных механизмов, предохраняющих от внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования перед родоразрешением. Можно также полагать, что снижение фибринолитического потенциала плазмина в циркулирующей крови, зависящего прежде всего

Рис. 6. Процесс образования D-димеров (по [20] с дополнениями)



от α_2 -AP, усиливает вероятность венозных тромбозмических осложнений у рожениц и родильниц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологически протекающая беременность сопровождается активацией свертывания крови, достигающей максимума

в преддверии родов. Этот феномен связан с инициацией свертывания крови тканевым фактором и соответствующим усилением генерации тромбина, о чем обычно свидетельствует нарастание в плазме крови концентрации D-димеров, традиционно рассматриваемых в качестве маркеров расщепления (лизиса) стабилизированного фибрина. В то же время остаются неясными причина и физиологическое значение значительного увеличения содержания D-димеров в плазме крови в поздние сроки беременности, протекающей без тромбозов и каких-либо клинически выраженных патологических состояний. Литературные и собственные данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о подавлении пристеночных интраваскулярных фибринолитических реакций в период, предшествующий родам. В то же время системный (в общей циркуляции) фибринолиз активирован вследствие резкого роста активности урокиназного активатора плазминогена в сочетании со снижением концентрации основного ингибитора плазмина — α_2 -антиплазмина. Предположительно, концентрация D-димеров в плазме крови в поздние сроки беременности повышена вследствие лизиса растворимого фибрина, не достигшего состояния фибринового сгустка. Таким образом, высокий уровень D-димеров перед родоразрешением может указывать на наличие эффективных защитных механизмов, препятствующих тромбообразованию в этот период жизни женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы: монография. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Бицадзе В. О., Макацария А. Д., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности // Практич. медицина. 2012. Т. 60. № 5. С. 22–29.
3. Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Рудзевич А. Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. Т. 44. № 4. С. 13–30.
4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
5. Лузовской Э. В., Макогоненко Е. М., Комисаренко С. В. Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина: физико-химический и иммунохимический анализ. Киев: Наукова думка, 2013. 229 с.
6. Момот А. П., Кудинова И. Ю., Елыкомов В. А., Семенова Н. А. и др. Особенности фибринолитических реакций крови в разные сроки физиологически протекающей беременности // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. № 3. С. 35–40.
7. Момот А. П., Молчанова И. В., Батрак Т. А., Белозеров Д. Е. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения // Пробл. репродукции. 2015. № 1. С. 89–97.
8. Момот А. П., Молчанова И. В., Семенова Н. А., Белозеров Д. Е. и др. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. Т. 62. № 2. С. 21–30.
9. Момот А. П., Тараненко И. А., Белозёров Д. Е., Цывкина Л. П. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности // Сиб. научн. мед. журн. 2014. Т. 34. № 5. С. 58–66.
10. Момот А. П., Тараненко И. А., Цывкина Л. П., Фадеева Н. И. и др. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности // Соврем. лаборатория. 2014. № 2. С. 20–25.
11. Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А., Мамаев А. Н. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография. Барнаул: изд-во АГМУ, 2011. 138 с.
12. Озанесян Н. А., Бут-Гусаим Л. С., Юркевич С. В. Референтные значения D-димера у беременных и родильниц // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. Т. 47. № 3. С. 55–65.
13. Папаян Л. П., Князева Е. С. D-димер в клинической практике: пособие для врачей / Под ред. Н. Н. Петрищева. М.: Инсайт полиграфик, 2002. 20 с.
14. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. СПб.: изд-во СПбГМУ, 2003. 184 с.
15. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. 536 с.
16. Шиффман Ф. Дж. Патифизиология крови: монография / Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2007. 448 с.
17. Шойхет Я. Н., Момот А. П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Пробл. клин. медицины. 2008. Т. 16. № 4. С. 102–117.
18. Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Медвинский И. Д. и др. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 163 с.
19. Abbassi-Ghanavati M., Greer L. G., Cunningham F. G. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 114. N 6. P. 1326–1331.
20. Adam S. S., Key N. S., Greenberg C. S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects // Blood. 2009. Vol. 113. N 13. P. 2878–2887.
21. Al-Horani R. A. Serpin regulation of fibrinolytic system: implications for therapeutic applications in cardiovascular diseases // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. 2014. Vol. 12. N 2. P. 91–125.
22. Al-Horani R. A., Desai U. R. Recent advances on plasmin inhibitors for the treatment of fibrinolysis-related disorders // Med. Res. Rev. 2014. Vol. 34. N 6. P. 1168–1216.
23. Aoki N. The past, present and future of plasmin inhibitor // Thromb. Res. 2005. Vol. 116. N 6. P. 455–464.
24. Borelli A. L., De Lucia D., Bernacchi M. et al. Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy // Minerva. Ginecol. 2006. Vol. 58. N 4. P. 315–322.
25. Bremme K. A. Haemostatic changes in pregnancy // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. 2003. Vol. 16. N 2. P. 153–168.

26. Broze G. J. Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 1995. Vol. 6. Suppl. 1. P. S7–13.
27. Carpenter S. L., Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance // *Haemophilia*. 2008. Vol. 14. N 6. P. 1250–1254.
28. Choi J. W., Pai S. H. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy // *Ann. Hematol.* 2002. Vol. 81. N 11. P. 611–615.
29. Dargaud Y., Hierso S., Rugeri L., Battie C. et al. Endogenous thrombin potential, prothrombin fragment 1+2 and D-dimers during pregnancy // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. N 2. P. 469–471.
30. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy // *Semin. Vasc. Med.* 2005. Vol. 5. N 4. P. 375–378.
31. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003/2004. Vol. 33. N 5–6. P. 327–329.
32. Erez O., Romero R., Vaisbuch E., Kusanovic J. P. et al. High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010. Vol. 23. N 1. P. 23–33.
33. Hedner U., Hirsh J., Marder V. J. Therapy with antifibrinolytic agents / Ed. by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, A. W. Clowes, J. N. George. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 795–813.
34. Heit J. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management / Ed. by C. S. Kithens, C. M. Kessler, B. A. Konkle. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. P. 205–239.
35. Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33. N 1. P. 4–15.
36. Hoke M., Kyrle P. A., Minar E., Bialonczyk C. et al. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 94. N 4. P. 787–790.
37. Holmes V. A., Wallace M. W. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? // *Biochem. Soc. Trans.* 2005. Vol. 33. N 2. P. 428–432.
38. Kline J. A., Williams G. W., Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed // *Clin. Chemistry*. 2005. Vol. 51. N 5. P. 825–829.
39. Lee A. Y., Fredenburgh J. C., Stewart R. J., Rischke J. A. et al. Like fibrin, (DD)E, the major degradation product of crosslinked fibrin, protects plasmin from inhibition by alpha2-antiplasmin // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 85. N 3. P. 502–508.
40. Lee K. N., Jackson K. W., Christiansen V. J., Chung K. H. et al. Alpha2-antiplasmin: potential therapeutic roles in fibrin survival and removal // *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents*. 2004. Vol. 2. N 4. P. 303–310.
41. McLean K. C., Bernstein I. M., Brummel-Ziedins K. E. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 207. N 2. P. 135e1–e6.
42. Meesters E. W., Hansen H., Spronk H. M., Hamulyak K. et al. The inflammation and coagulation cross-talk in patients with systemic lupus erythematosus // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2007. Vol. 18. N 1. P. 21–28.
43. Mousa H. A., Downey C., Alfrevic Z., Toh C. H. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 92. N 5. P. 1025–1031.
44. Ramsay M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium / Ed. by Sue Pavord, Beverley Hunt. *The Obstetric Hematology Manual*. New York: Cambridge University Press, 2010. P. 3–12.
45. Saleh Y., Pawelec M., Siewiński M. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and plasminogen activator inhibitor in the plasma of pathological pregnancy women // *Intern. J. Gynecol. Obstetrics*. 2004. Vol. 5. N 1. URL: <http://print.ispub.com/api/0/ispub-article/10594> [дата обращения — 01.01.2016].
46. Schaller J., Gerber S. S. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2011. Vol. 68. N 5. P. 785–801.
47. Smith S. A. The cell-based model of coagulation // *J. Vet. Emerg. Crit. Care. (San Antonio)*. 2009. Vol. 19. N 1. P. 3–10.
48. Sodeck G., Domanovits H., Schillinger M., Ehrlich M. P. et al. D-Dimer in ruling out acute aortic dissection: a systematic review and prospective cohort study // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. N 24. P. 3067–3075.
49. Szecsi P. B., Jørgensen M., Klajnbar A., Andersen M. R. et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. N 4. P. 718–727.
50. Thornton P., Douglas J. Coagulation in pregnancy // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2010. Vol. 24. N 3. P. 339–352.
51. Toh C. H., Hoots W. K. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. N 3. P. 604–606.
52. Uchikova E. H., Ledjev I. I. Changes in haemostasis during normal pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. Vol. 119. N 2. P. 185–188.
53. Uszyński M., Uszyński W. Coagulation and fibrinolysis in amniotic fluid: physiology and observations on amniotic fluid embolism, preterm fetal membrane rupture, and pre-eclampsia // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37. N 2. P. 165–174.
54. Uszyński M., Zekanowska E., Uszyński W., Kuczyński J. Tissue factor (TF) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in amniotic fluid and blood plasma: implications for the mechanism of amniotic fluid embolism // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 95. N 2. P. 163–166.
55. Van De Craen B., Declerck P. J., Gils A. The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130. N 4. P. 576–585.
56. Zhang L., Seiffert D., Fowler B. J., Jenkins G. R. et al. Plasminogen has a broad extrahepatic distribution // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 87. N 3. P. 493–501. 

Библиографическая ссылка:

Момот А. П., Кудинова И. Ю., Елькомов В. А., Семёнова Н. А. и др. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности // *Доктор.Ру. Гематология*. 2016. № 5 (122). С. 21–28.

Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных

В. Г. Демихов¹, М. Аиари¹, Е. Н. Зиновьева², Е. В. Демихова¹, И. М. Миров¹, А. Г. Румянцев³

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

² Городской родильный дом № 1, г. Рязань

³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Цель обзора: охарактеризовать возможности применения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных.

Основные положения. При анемиях беременных клиницистам нередко приходится сталкиваться с резистентностью к ферротерапии — основному методу лечения этого клинико-гематологического синдрома. Резистентность часто связана с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина, что объясняет высокую эффективность препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Возросший интерес к применению этих средств в акушерской практике вызван новыми сведениями об их высокой эффективности и безопасности при лечении анемий беременных и ранней анемии недоношенных.

Заключение. Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина в сочетании с препаратами железа — эффективный и безопасный метод лечения анемий во второй половине беременности.

Ключевые слова: анемия беременных, лечение, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Human Recombinant Erythropoietins for Treatment of Anemia in Pregnancy

V. G. Demikhov¹, M. Aiari¹, E. N. Zinovyeva², E. V. Demikhova¹, I. M. Mirov¹, A. G. Rumyantsev³

¹ I. P. Pavlov Ryazan State Medical University

² City Maternity Hospital No. 1, Ryazan

³ Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Objective of the Review: To describe the potentials of using human recombinant erythropoietins in pregnancy to treat anemia.

Key Points: When treating anemia in pregnant women, clinicians often have to deal with resistance to therapeutic iron replacement — the main treatment option for this clinical and hematological syndrome. This resistance is commonly related to an inadequately low production of erythropoietin, which explains the high effectiveness of human recombinant erythropoietins. Increased interest in using these drugs in obstetrical practice is explained by new data about their high effectiveness and their safety in treating anemia in pregnant women and early anemia in preterm newborns.

Conclusion: Using human recombinant erythropoietins in combination with iron products is an effective and safe treatment option for anemia in the second half of pregnancy.

Keywords: anemia in pregnancy, treatment, human recombinant erythropoietin.

Анемия — один из наиболее распространенных клинико-гематологических синдромов, развивающихся во время беременности. Частота анемий беременных (АБ) велика не только в России, где она составляет 25–80% в разных регионах, но и в других странах мира, в том числе экономически развитых [5, 6]. В настоящее время патогенез АБ признан многофакторным. Поскольку частой причиной развития АБ выступает дефицит железа, то для лечения этого состояния клиницисты в большинстве случаев используют препараты железа для приема внутрь. Другие терапевтические возможности при анемиях у беременных включают препараты железа для парентерального (прежде всего внутривенного) введения, гемотрансфузии и рекомбинантный

человеческий эритропоэтин (рчЭПО) или другие препараты, стимулирующие эритропоэз. Сегодня не существует международного консенсуса по лечению АБ, в разных странах приняты собственные рекомендации, поэтому использование той или иной терапевтической методики широко варьирует. В Европе большинство клиницистов — 90% (68–98%) — отдают предпочтение препаратам железа для приема внутрь [20]. В Швеции препараты железа для внутривенного введения получают 50% беременных, тогда как в других европейских странах — примерно 13%. В среднем 2% (0–6%) беременных с анемией получают препараты, стимулирующие эритропоэз, в сочетании с ферротерапией и 3% (0–12%) — гемотрансфузии. В последние годы значительно

Аиари Манел — врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Демихов Валерий Григорьевич — д. м. н., профессор, директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В. E-mail: demix777@ya.ru

Демихова Елена Васильевна — врач-неонатолог, заведующая отделом иммунологии и иммунопрофилактики Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. 390029, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Зиновьева Елена Николаевна — врач акушер-гинеколог ГБУ РО «Городской родильный дом № 1». 390048, г. Рязань, ул. Новоселов, 33а. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Милов Игорь Михайлович — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Румянцев Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

вырос интерес к применению рчЭПО в акушерской практике, что связано с появлением новых сведений о высокой эффективности и безопасности этой группы препаратов при лечении АБ и ранней анемии недоношенных.

Цель статьи — определить место рчЭПО в современной тактике терапии АБ на основе анализа литературных данных и собственного опыта.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Эритропоэтин (ЭПО) — гормон гликопротеидной природы, основной регулятор эритропоэза. У взрослых ЭПО синтезируется в почках под влиянием гипоксии. В результате взаимодействия с эритропоэтиновым рецептором (ЭПО-Р), расположенным на поверхности эритроидных клеток-предшественников костного мозга, происходят их дифференцировка, пролиферация и созревание [9]. В 1977 г. Miyake и соавт. выделили из мочи пациентов с апластической анемией ЭПО, а в 1983 г. был клонирован ген человеческого ЭПО, что позволило применять рчЭПО в клинической практике. В 1989 г. Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) впервые разрешило применение рчЭПО для лечения анемии у пациентов на гемодиализе. Началась эра клинического использования рчЭПО. Эпоэтин альфа был первым рекомбинантным ЭПО для коммерческих целей; позже многочисленные исследования показали, что рчЭПО можно с успехом применять не только в нефрологии, но и при других анемиях (табл. 1).

В обычных клинических ситуациях, связанных с абсолютным дефицитом железа (ДЖ) у небеременных, ответ на лечение препаратами железа для приема внутрь при адекватной дозе препарата и отсутствии кровопотерь в значительной степени предсказуем. У беременных с анемией резистентность к железосодержащим препаратам для приема внутрь достаточно высока. О резистентности можно говорить при повышении концентрации гемоглобина (Hb) менее чем на 10 г/л через 4 недели с начала лечения препаратами железа или отсутствии ретикулоцитарного криза (повышения количества ретикулоцитов в 2 раза по сравнению с исходным). Наиболее частые причины резистентности к препаратам железа для приема внутрь:

- ошибочный диагноз железодефицитной анемии (ЖДА);
- нарушение всасывания железа на фоне воспалительных и других заболеваний ЖКТ (таких как инфекция *H. pylori*, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия);

- отказ от приема препаратов железа;
- недостаточная доза препарата или прием железосодержащих средств с другими лекарствами и пищевыми продуктами, значительно снижающими всасывание железа в ЖКТ (антацидами, хинолонами, чаем, кофе, соевыми продуктами, солями Zn и Mg);
- неконтролируемые кровотечения;
- наследственные железодефицитные синдромы (например, железорефрактерная ЖДА);
- неадекватно низкая продукция ЭПО, не соответствующая тяжести анемии.

Помимо абсолютного ДЖ и связанной с ним ЖДА, у беременной возможно развитие и других известных железодефицитных синдромов: функционального ДЖ и депонирования железа [5]. Синдром депонирования железа развивается на фоне системного воспалительного ответа, характерного даже для физиологической беременности, вследствие повышенной продукции гепцидина, снижающего абсорбцию железа в ЖКТ. Он ассоциирован с развитием АБ, имеющей признаки анемии воспаления.

И по современным эпидемиологическим данным ЖДА является частым, но далеко не единственным видом АБ. Согласно нашим исследованиям 2002 г., при обследовании 161 беременной с анемией ЖДА выявлена у 66 (41,0%) пациенток и не ЖДА — у 95 (59,0%) [2]. Динамика частоты АБ в каждом триместре представлена на рисунке 1. Результаты одного из недавних исследований распространенности ДЖ у беременных в США (Camden Study, 2001–2007) аналогичны (рис. 2) [22].

Таким образом, на долю ЖДА приходится менее половины анемий беременности, что служит одним из объяснений частой резистентности к препаратам железа для приема внутрь. Резистентность к железосодержащим препаратам

Таблица 1

Терапевтические показания к применению препаратов, стимулирующих эритропоэз [11, с дополнениями]

- хронические заболевания почек*
- рак*
- миелодиспластический синдром
- подготовка аутогемотрансфузий*
- хирургические вмешательства*
- анемия недоношенных*
- анемия беременных
- хронические воспалительные заболевания
- анемии при критических состояниях
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

* Показания зарегистрированы в Европе.

Рис. 1. Динамика численности беременных с железодефицитной анемией и нежелезодефицитной анемией, % от общего числа женщин, обследованных в каждом триместре [5]

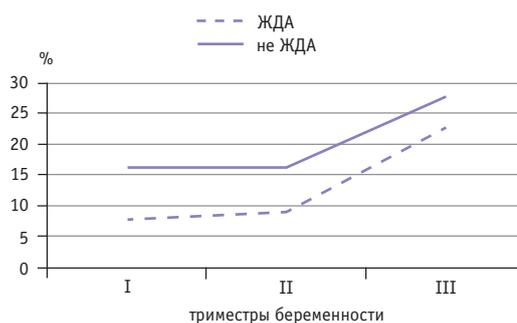
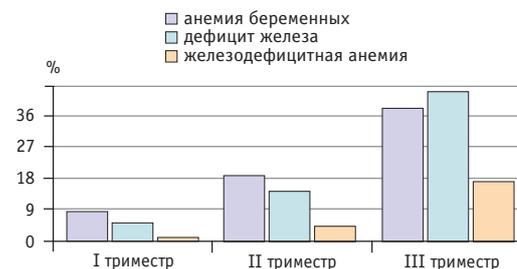


Рис. 2. Распространенность анемий и дефицита железа у беременных в США по данным исследования Camden Study (2001–2007) [22]



для внутривенного введения может быть такой же высокой. Ответ на внутривенное введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса получен только у 27 (45,8%) пациенток из 59 беременных с ЖДА умеренной степени [19]. У остальных 32 беременных эффект удалось получить только после присоединения к ферротерапии рчЭПО. В группе пациенток, с самого начала получавших комбинированную терапию рчЭПО и железа (III) гидроксид сахарозным комплексом, еще на раннем этапе лечения отмечена отчетливая положительная динамика концентрации Hb.

Наиболее частой и важной причиной резистентности к препаратам железа и в то же время высокой эффективности рчЭПО при АБ служит неадекватно низкая продукция ЭПО, не соответствующая степени тяжести анемии. Вероятно, такое состояние возникает вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов плацентой и гиперэстрогемии. Нами впервые продемонстрировано, что неадекватно низкая продукция эндогенного ЭПО, не соответствующая тяжести анемии (гипопролиферативный эритропоэз), является характерной особенностью патогенеза большинства анемий во второй половине беременности [2, 4]. Кроме прямого ингибирования продукции ЭПО в почках, одной из возможных причин развития гипопролиферативного эритропоэза выступает нарушение взаимодействия ЭПО/ЭПО-Р, связанное с редукцией ЭПО-Р на поверхности эритроидных клеток костного мозга вследствие избыточной продукции ИНФ- γ и других провоспалительных цитокинов [6]. Наши результаты послужили патогенетическим обоснованием применения рчЭПО при АБ и поводом для более широкого использования в акушерской практике препаратов, стимулирующих эритропоэз. Помимо этого, согласно современным данным, ЭПО (эндогенный или экзогенный) практически не проходит через плацентарный барьер [15, 17, 21, 26]. Это имеет важное практическое значение, поскольку исключает возможность негативного влияния препарата на плод.

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ

Вскоре после внедрения рчЭПО в клиническую практику его начали применять при анемиях у беременных и получили обнадеживающие результаты. Первый опыт использования рчЭПО при лечении анемий у беременных с заболеваниями почек (1991–1994) оказался весьма успешным (табл. 2). Введение рчЭПО беременным с анемией приводило к быстрому и значительному повышению уровня Hb. Женщины хорошо переносили рчЭПО, не вызывавший побочных эффектов ни у беременной, ни у плода.

С целью лечения АБ у женщин с нормальной функцией почек рчЭПО впервые применили в 1995 г. [13]. В исследовании участвовали 11 беременных с ЖДА и сроком гестации больше 20 недель с исходным уровнем Hb < 100 г/л. Проводили комбинированное лечение: рчЭПО в дозе 300 МЕ/кг внутривенно раз в неделю и железа (III) гидроксид сахарозный комплекс по 200 мг внутривенно раз в неделю. Лечение продолжали до достижения концентрации Hb 110 г/л или до начала родов, но не более 4 недель. У 8 из 11 женщин при введении препарата получен быстрый результат, выраженный в росте числа ретикулоцитов и повышении уровня Hb: еженедельный рост концентрации Hb составил 7 г/л. У 3 беременных ответ на терапию ЭПО был замедлен: содержание Hb у них возрастало на 3 г/л в неделю.

Литературные сведения о применении рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемиях беременных

Авторы	Год	Количество пролеченных беременных	Источник и название публикации
McGregor E. и соавт. (Великобритания)	1991	нет данных	Successful use of recombinant human erythropoietin in pregnancy // Nephrol. Dial. Transplant. Vol. 6. N 4. P. 292–293
Yankowitz J. и соавт. (США)	1992	3	Erythropoietin in pregnancies complicated by severe anemia of renal failure // Obstet. Gynecol. Vol. 80. N 3. Pt. 2. P. 485–488
Marichal J. F., Masson M. (Франция)	1994	1	Correction of anemia with human recombinant erythropoietin in a pregnant woman with renal failure // Rev. Med. Interne. Vol. 15. N 2. P. 149–150
Breumann C. и соавт. (Швейцария)	1995	11	Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. Vol. 23. N 1–2. P. 89–98
Scott L. L. и соавт. (США)	1995	2	Erythropoietin use in pregnancy: two cases and a review of the literature // Am. J. Perinatol. Vol. 12. N 1. P. 22–24
Росса А. Р. и соавт. (Италия)	1995	2	Safe employment of recombinant human erythropoietin in pregnancy in two anuric patients on regular dialysis treatment // Ren. Fail. Vol. 17. N 1. P. 73–76
Kontessis P. S. и соавт. (Греция)	1995	1	Successful use of recombinant human erythropoietin in a pregnant woman with lupus nephritis // Am. J. Kidney Dis. Vol. 26. N 5. P. 781–784
Harris S. A. и соавт. (США)	1996	1	Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy // Obstet. Gynecol. Vol. 87. N 5. Pt. 2. P. 812–814
Mátyus J. и соавт. (Венгрия)	1997	2	Use of erythropoietin in pregnancy: review of the literature in connection with 2 cases // Orv. Hetil. Vol. 138. N 28. P. 1787–1790
Lialios G. и соавт. (Греция)	2000	1	Effective treatment of beta-thalassemia intermedia during pregnancy with rHuEpo. A case report // Minerva Ginecol. Vol. 52. N 1–2. P. 29–31
Тронсо А. Р. и соавт. (Аргентина)	2000	37	Recombinant erythropoietin for treatment of anemia in HIV infected pregnant women // 13 th International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9–14, 2000
Breumann Ch. и соавт. (Швейцария)	2001	20	Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 184. N 4. P. 662–667
Sifakis S. и соавт. (Греция)	2001	26	Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // Gynecol. Obstet. Invest. Vol. 51. N 3. P. 150–156
Lialios G. и соавт. (Греция)	2005	1	Recombinant human erythropoietin in a triplet pregnancy: a case report // J. Reprod. Med. Vol. 50. N 11. P. 863–866
Венцайола Г. и соавт. (Швейцария)	2006	19	Variable efficacy of recombinant human erythropoietin in anemic pregnant women with different forms of heterozygous hemoglobinopathy // Acta Haematol. Vol. 116. N 4. P. 259–265
Sobiao-Jarek L. и соавт. (Польша)	2006	2	Anemia treatment with darbepoetin alpha in pregnant female with chronic renal failure: report of two cases // Adv. Med. Sci. Vol. 51. P. 309–311
Тап Т. Л. и соавт. (Великобритания)	2007	1	Use of erythropoietin in a pregnant Jehovah's Witness with sickle-cell disease // J. Obstet. Gynaecol. Vol. 27. N 1. P. 82–83.
Krafft A. и соавт. (Швейцария)	2009	84	Selective Use of Recombinant Human Erythropoietin in Pregnant Patients with Severe Anemia or Nonresponsive to Iron Sucrose Alone // Fetal Diagn. Ther. 2009. Vol. 25. P. 239–245
Суганек А. и соавт. (Польша)	2011	6	Anemia treatment with erythropoietin in pregnant renal recipients // Transplant. Proc. 2011. Vol. 43. P. 2970–2972

Описан случай гипопролиферативной анемии у 29-летней беременной [16]. При концентрации Hb 85 г/л отмечали низкое содержание сывороточного ЭПО при отсутствии заболевания почек и других возможных причин неадекватно низкой продукции ЭПО, не соответствующей степени тяжести анемии. Лечение рекомбинантным

ЭПО было эффективным, и содержание Hb перед родами составило 120 г/л.

По литературным данным, у беременных с ЖДА, не ответивших на прием внутрь железосодержащих препаратов в течение 8 недель, применяли следующую схему лечения: рчЭПО (по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно) вводили

в сочетании со 100 мг препарата железа для парентерального введения ежедневно [24]. Продолжительность лечения составляла 4 недели. Быстрый ответ на терапию получен у 19 (73%) из 26 анемичных беременных с исходной концентрацией $Hb < 85$ г/л. В первые 2 недели терапии средний прирост содержания Hb составил 30 г/л. У 5 пациенток уровень Hb на фоне лечения повысился незначительно, и у 2 женщин отмечено дальнейшее снижение концентрации Hb , потребовавшее гемотрансфузий.

В 1999 г. представлены результаты использования рчЭПО у 20 беременных с анемией, отобранных по следующим критериям: содержание $Hb \leq 110$ г/л, концентрация железа в сыворотке крови $\leq 15,0$ мкмоль/л, гестационный возраст ≥ 20 недель, отсутствие заболеваний крови и патологии почек [1]. Пациентки получали рчЭПО по схеме: 2000 МЕ подкожно 3 раза в течение первой недели лечения, затем 2000 МЕ подкожно раз в неделю. Одновременно назначали железа фумарат для приема внутрь (по 200 мг элементарного железа в сутки) на все время применения рчЭПО. Контрольная группа из 63 беременных получала монотерапию фумаратом железа. Показано, что применение рчЭПО в сочетании с препаратами железа приводит к достоверному увеличению содержания Hb и количества эритроцитов, а также к улучшению кислородтранспортной функции крови. Улучшалась оксигенация тканей, уменьшалась тканевая гипоксия, чего не наблюдали в контрольной группе. Авторы сделали вывод об обоснованности применения рчЭПО в сочетании с препаратами железа у беременных с анемией.

Наши результаты исследования эффективности рчЭПО при АБ, резистентных к ферротерапии, также продемонстрировали высокую эффективность и безопасность этого метода [3]. Для лечения рчЭПО были отобраны 16 беременных с анемией в возрасте $23 \pm 1,2$ года и со средним сроком гестации $30,0 \pm 1,8$ недели, у которых ферротерапия в течение предшествующих 3–4 недель оказалась неэффективной. Курс лечения состоял из 6 подкожных инъекций рчЭПО через день в разовой дозе 100 МЕ/кг. Все женщины дополнительно получали препараты сульфата железа в дозе, эквивалентной 200 мг элементарного железа в сутки. Перед началом терапии и затем еженедельно определяли показатели гемограммы и количество ретикулоцитов.

До лечения средняя концентрация Hb составляла $86,3 \pm 2,2$ г/л, число ретикулоцитов — $15,2 \pm 1,9\%$. Четырнадцать женщин из 16 полностью прошли курс лечения. У 12 (85,7%) из 14 беременных после окончания курса терапии уровень Hb повысился до $120,3 \pm 1,5$ г/л, количество ретикулоцитов через 2 недели терапии рчЭПО составило $38,2 \pm 4,0\%$. У 2 (14,3%) из 14 беременных, получивших полный курс рчЭПО, статистически значимого увеличения содержания Hb не выявлено, но отмечен статистически значимый прирост количества ретикулоцитов: с 7% до 75% и с 7% до 55%. Аллергических реакций, повышения АД и увеличения количества тромбоцитов во время лечения не наблюдали.

Вероятно, причиной относительной неэффективности терапии рчЭПО в 2 случаях послужило развитие функционального ДЖ на фоне форсированного эритропоэза вследствие приема рчЭПО. Возможно, в этом случае железосодержащих препаратов для приема внутрь недостаточно для потребностей стимулируемого костномозгового кроветворения и препараты железа следует назначать внутривенно.

В настоящее время самый большой опыт применения рчЭПО при АБ принадлежит акушерской университетской

клинике г. Цюриха (Швейцария) [12, 14, 19]. В исследовании (2009) представлены результаты лечения анемий, развившихся у 84 беременных, несмотря на рутинную профилактику сульфатом железа по 80 мг/сут со II триместра беременности [19]. Все 84 женщины были рандомизированы на две группы:

- у 59 беременных лечение начинали с внутривенного введения железосодержащих препаратов (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс Венофер в дозе 200 мг (10 мл) 2 раза в неделю);
- у 25 женщин с $Hb < 90$ г/л сразу проводили комбинированную терапию железа (III) гидроксид сахарозным комплексом (по 200 мг) и рчЭПО (по 10 000 МЕ) 2 раза в неделю.

К лечению 32 (54,2%) из 59 беременных первой группы из-за низкой эффективности монотерапии железосодержащим препаратом в течение 2 недель был добавлен рчЭПО. Интересно заметить, что средняя концентрация ЭПО у женщин, плохо ответивших на ферротерапию, была значительно ниже, чем у беременных с хорошим ответом на внутривенное введение препарата железа ($46,6 \pm 29,8$ МЕ/л против $69,3 \pm 42,8$ МЕ/л, $p < 0,05$). Целевой уровень Hb достигнут у 20 из 25 беременных второй группы, таким образом, эффективность лечения составила 80,0%.

Проведена сравнительная характеристика различных схем применения рчЭПО для лечения АБ [7]. В эксперименте участвовали 55 беременных с анемией, проходивших лечение в отделениях патологии беременности родильных домов, а также находившихся под наблюдением в женских консультациях г. Рязани. Среди них было 27 первобеременных и 28 повторнобеременных; средний возраст женщин составил $23,80 \pm 2,42$ года (18–38 лет), средний срок гестации перед началом лечения — $29,20 \pm 8,54$ недели (23–38 недель). В зависимости от степени тяжести анемии были выделены три группы пациенток: у 23 женщин отмечали анемию легкой степени, у 27 беременных — средней степени и у 5 — тяжелую анемию. По дозе и кратности введения рчЭПО все 55 беременных были рандомизированы на три группы:

- первая ($n = 18$): 75 МЕ/кг 3 раза в неделю (225 МЕ/кг в неделю);
- вторая ($n = 21$): 100 МЕ/кг 3 раза в неделю (300 МЕ/кг в неделю);
- третья ($n = 16$): 120 МЕ/кг 2 раза в неделю (240 МЕ/кг в неделю).

Дополнительно всем беременным назначали по 200 мг сульфата железа в сутки внутрь. Продолжительность терапии составляла 2 недели. Все группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и начальной концентрации Hb .

Согласно результатам эксперимента, статистически значимо более высокая эффективность терапии отмечена у беременных, получивших рчЭПО в суммарной недельной дозе 300 МЕ/кг (76,2% против 50,0% в первой группе; $p < 0,05$) (табл. 3). Не выявлено ни одного случая побочного действия терапии рчЭПО в виде гриппоподобного синдрома или повышения АД. У одной беременной однократно отмечена незначительная реакция в виде покраснения и зуда в месте инъекции, не потребовавшая отмены препарата.

Согласно полученным данным, применение рчЭПО при АБ имеет выраженный дозозависимый эффект (рис. 3). Следует отметить, что зависимость эффекта от дозы препарата характерна для клинического применения рчЭПО и при других

Сравнительная эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у беременных с анемией [7]

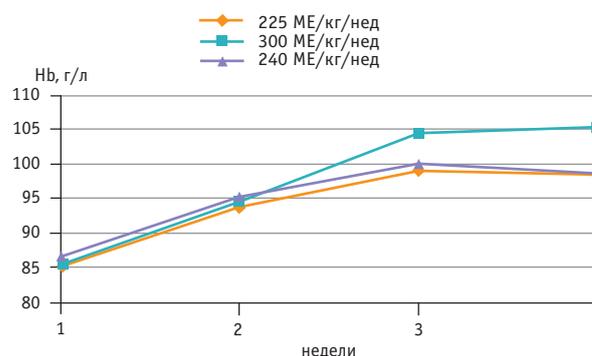
Группа беременных	Доза, режим применения	Суммарная недельная доза, МЕ/кг	Эффективность терапии (число женщин, у которых достигнут целевой уровень Hb)	
			абс.	%
1 (n = 18)	75 МЕ/кг 3 раза в неделю	225	9	50,0
2 (n = 21)	100 МЕ/кг 3 раза в неделю	300	16	76,2
3 (n = 16)	120 МЕ/кг 2 раза в неделю	240	7	43,8

видах анемий (например, анемии при хронической почечной недостаточности, анемии хронических болезней) [9].

Наиболее высокая (76,2%) эффективность терапии рчЭПО зарегистрирована во второй группе беременных, получавших препарат в суммарной недельной дозе 300 МЕ/кг [7]. Почти такая же эффективность (72,7%) терапии рчЭПО получена в пилотном исследовании (1995), где препарат вводили внутривенно в дозе 300 МЕ/кг раз в неделю [13]. По литературным сведениям, при повышении суммарной недельной дозы рчЭПО до 450 МЕ/кг не удалось добиться увеличения эффективности лечения, которая составила 73% [24]. Эти данные указывают на нецелесообразность повышения дозы рчЭПО более 300 МЕ/кг в неделю при АБ. Согласно нашим результатам, снижение суммарной недельной дозы рчЭПО до 225 МЕ/кг значительно уменьшает действенность терапии АБ. Эффективность применения рчЭПО в дозе 120 МЕ/кг 2 раза в неделю (суммарная недельная доза — 240 МЕ/кг) существенно не отличалась от эффективности терапии в первой группе и была низкой (43,8% против 76,2% во второй группе; $p < 0,05$). Таким образом, оптимальная и наиболее эффективная доза рчЭПО при лечении АБ составляет 300 МЕ/кг в неделю.

Возможно, повышение дозы рчЭПО необходимо при возникновении у беременной анемии на фоне сопутствующих хронических заболеваний, например ВИЧ-инфекции. В этом случае анемия усугубляется не только инфекцией и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, но и антиретровирусной терапией, необходимой для профилактики вертикальной передачи ВИЧ плоду и часто провоцирующей развитие анемии. В одном из специальных исследований проанализированы результаты применения рчЭПО у 37 беременных с анемией, инфицированных ВИЧ и получавших антиретровирусную терапию [25]. Лечение рчЭПО начинали не ранее 16 недель беременности при уровне Hb < 90 г/л. Препарат вводили подкожно в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю в комбинации с препаратами железа и фолиевой кислоты. Если в течение 20 дней терапии уровень Hb не повышался на 20 г/л, то дозу препарата увеличивали пошагово на 50 МЕ/кг (максимально до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю). Лечение прекращали при концентрации Hb > 110 г/л. Средняя продолжительность терапии составила 9 недель (от 2 до 12 недель). Если через 12 недель введения рчЭПО не удавалось достичь целевого уровня Hb, то препарат отменяли ввиду его неэффективности. Эффективность рчЭПО-терапии составила 78%: у 29 из 37 беременных удалось добиться повышения концентрации Hb с $72,4 \pm 11,2$ г/л в начале лечения до $110,0 \pm 1,8$ г/л в конце терапии. Каких-либо серьезных нежелательных явлений во время приема рчЭПО не отмечено. У $\frac{1}{3}$ беременных в начале лечения зарегистрированы незначительное повышение температуры тела и миалгии, не потребовавшие отмены препарата.

Рис. 3. Динамика средней концентрации гемоглобина на фоне терапии анемии беременных различными дозами рекомбинантного человеческого эритропоэтина



Следует заметить, что эффективность рчЭПО-терапии АБ, по-видимому, мало зависит от пути введения препаратов железа. Так, эффективность рчЭПО-терапии АБ, полученная нами при применении железосодержащих препаратов для приема внутрь, и эффективность лечения АБ в университетской клинике г. Цюриха, где использовали препараты железа для внутривенного введения, оказалась практически одинаковой (76,5–85,7% и 72,7–80,0% соответственно) [2, 13, 14, 19]. Объяснение этому мы видим в открытом недавно влиянии ЭПО на продукцию гепцидина. Даже однократная инъекция рчЭПО значительно снижает концентрацию сывороточного гепцидина в течение 24 часов [10]. Как известно, во II–III триместрах беременности всасывание железа в кишечнике значительно повышается. При ЖДА концентрация гепцидина низкая, поэтому уровень абсорбции железа высокий. В случае АБ с признаками анемии воспаления свойственная им повышенная концентрация гепцидина значительно снижается под воздействием рчЭПО, что обеспечивает хорошее всасывание препаратов железа для приема внутрь. Тем не менее современные препараты железа для внутривенного введения отличаются высоким профилем безопасности и обеспечивают более высокую комплаентность по сравнению с препаратами железа для приема внутрь.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ

Ни в одном из опубликованных исследований по применению рчЭПО при АБ не сообщали о таких серьезных побочных явлениях терапии, как тромбоэмболические осложнения и чистая красноклеточная аплазия. Наиболее часто авторы отмечали боль в месте инъекции, незначительное повышение температуры тела и миалгии, не требовавшие отмены

препарата. Аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда наблюдали у 2,5% женщин, получавших рчЭПО [24]. По данным зарубежных авторов, до 30% беременных с анемией и патологией почек, получавших рчЭПО, отвечали повышением АД, которое нормализовалось после гипотензивной терапии [18]. При анемиях у беременных без сопутствующей почечной патологии применение рчЭПО крайне редко приводит к развитию артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши исследования позволили патогенетически обосновать целесообразность применения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) при анемиях беремен-

ных (АБ), резистентных к ферротерапии. Анализ литературных данных и собственный опыт применения рчЭПО позволяют считать его эффективным и безопасным средством для лечения анемий во второй половине беременности. В 2012 г. препараты рчЭПО включены в Российский клинический протокол по лечению железодефицитных состояний у беременных [8]. В настоящее время большой положительный опыт применения рчЭПО при АБ накоплен в Швейцарии, Греции, а также в научно-клинических центрах Рязани, Москвы и Санкт-Петербурга. Однако пока применение рчЭПО при АБ выходит за рамки международных клинических рекомендаций [23]. Необходимы мультицентровые рандомизированные клинические исследования этого вида терапии АБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н., Мурашко Л. Е. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоэтином и препаратами железа у беременных с анемией // Пробл. репродукции. 1999. № 2. С. 10–14.
2. Демихов В. Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Рязань, 2003. 45 с.
3. Демихов В. Г. Железодефицитные синдромы в клинической практике // Труды Юбилейного XX Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Москва, 2014. С. 262–277.
4. Демихов В. Г., Демихова Е. В., Климовская Е. В. Роль провоспалительных цитокинов и эстрогенов в мультифакторном патогенезе анемий беременных // Цитокины и воспаление. 2011. № 3. С. 17–21.
5. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Демихова Е. В., Исакова О. В. и др. Распространенность дефицита железа у беременных женщин // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2002. № 1. С. 21–23.
6. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Патогенез и лечение анемий беременных. М.: Практическая медицина, 2015. 224 с.
7. Климовская Е. В. Сравнительная характеристика различных схем применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2012. 37 с.
8. Коноводова Е. Н., Серов В. Н., Бурлев В. А., Тютюнник В. Л. и др. Клинический протокол. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Акушерство и гинекология. 2012. Т. 4. № 2. С. 3–9.
9. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с.
10. Ashby D. R., Gale D. P., Busbridge M. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // Haematologica. 2010. Vol. 95. N 3. P. 505–508.
11. Beaumont C., Beris F., Beuzard Y., Brugnara C. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. European School of Hematology and Club du Globule Rouge et du Fer, Handbook, Second Edition, Forum Servis Editore, Genoa, Italy, 2009. 653 p.
12. Breyman Ch. Iron deficiency and anemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy // Blood Cells, Molecules and Diseases. 2002. Vol. 29. N 3. P. 506–516.
13. Breyman Ch., Major A., Richter C. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 89–98.
14. Breyman Ch., Visca E., Huch R., Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 184. N 4. P. 662–667.
15. Eichhorn K. H., Bauer C., Eckardt K. U. Lack of associations between fetal and maternal serum-erythropoietin at birth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1993. Vol. 50. N 1. P. 47–52.
16. Harris S. A., Payne G. Jr., Putman J. M. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 87. N 5. Pt. 2. P. 812–814.
17. Ireland R., Abbas A., Thilaganathan B. Fetal and maternal erythropoietin levels in normal pregnancy // Fetal. Diagn. Ther. 1992. Vol. 7. N 1. P. 21–25.
18. Kashiwagi M., Breyman Ch., Huch R., Huch A. Hypertension in a pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy // Arch. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 267. N 1. P. 54–56.
19. Krafft A., Bencaiova G., Breyman Ch. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone // Fetal. Diagn. Ther. 2009. Vol. 25. N 2. P. 239–245.
20. Milman N., Mitchell D., Mansour D. Routine practice in managing iron deficiency and anaemia during pregnancy and postpartum // XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 7–12, 2012, Rome, Italy. Poster Presentation.
21. Schneider H., Malek A. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 71–76.
22. Scholl T. O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment // Nutr. Rev. 2011. Vol. 69. Suppl. 1. P. S23–S29.
23. Sienas L., Wong T., Collins R., Smith J. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review // Obstetrical and Gynecological Survey. 2013. Vol. 68. N 8. P. 594–602.
24. Sifakis S., Angelakis E., Vardaki E. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy // Gynecol. Obstet. Invest. 2001. Vol. 51. N 3. P. 150–156.
25. Troncoso A. R., Dos Santos A., Gulotta H. Recombinant erythropoietin for treatment of anemia in HIV infected pregnant women // 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9–14, 2000. Abstract MoPeB2229. (<http://www.thebody.com/content/art16120.html>)
26. Widness J. A., Schmidt R. L., Sawyer S. T. Erythropoietin transplacental passage-review of animal studies // J. Perinat. Med. 1995. Vol. 23. N 1–2. P. 61–70. ■

Библиографическая ссылка:

Демихов В. Г., Аиари М., Зиновьева Е. Н., Демихова Е. В. и др. Применение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий беременных // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 29–35.

Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы)

А. В. Курлыкин, А. Н. Константинова, В. А. Якименко, Ю. Г. Овсянников

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Цель обзора: оценка возможности использования медицинских технологий, основанных на применении биоимпеданса, для определения вероятных периоперационных рисков у пациентов с заболеваниями крови.

Основные положения. Диагностические методики на основе импеданса позволяют неинвазивно мониторировать гемодинамику, оценивать и оптимизировать респираторную поддержку у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Количественный анализ состава тела используют в терапии нутритивных расстройств. Мониторинг водных секторов организма актуален в анестезиологии и при проведении почечно-заместительной терапии. Импедансометрия помогает выявить больных с высоким риском осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Использование метода биоимпедансометрии при предоперационном обследовании детей с гематологическими заболеваниями позволит существенно снизить риски анестезиологического пособия и повысить безопасность лечебных и диагностических манипуляций.

Ключевые слова: биоимпедансометрия, анализ состава тела, реография, электромиография, анестезия, инфузионная терапия, дети.

Bioimpedance Analysis as Part of Pre-Surgery Examination in Pediatric Hematology: Literature Review

A. V. Kurlykin, A. N. Konstantinova, V. A. Yakimenko, Yu. G. Ovsyannikov

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Objective of the Review: To evaluate the possibility of using medical techniques based on bioimpedance measurements to assess the potential perioperative risks in patients with hematological disorders.

Key Points: Diagnostic techniques based on bioimpedance measurements are noninvasive tools that help monitor hemodynamics and also assess and optimize respiratory support in patients with acute respiratory-distress syndrome. A quantitative body-composition analysis is used in the treatment of nutritional disorders. Monitoring body-water compartments is useful in providing anesthesia and renal-replacement therapy. Bioimpedance measurements help identify patients who are at high risk of complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation.

Conclusion: In children with hematological disorders, bioimpedance measurements, taken as part of a preoperative examination, will help significantly reduce anesthesia-related risks and increase the safety of therapeutic and diagnostic procedures.

Keywords: bioimpedance measurements, body-composition analysis, rheography, electromyography, anesthesia, infusion therapy, children.

Первичный диагностический поиск при дифференциальной диагностике заболевания направлен на выявление отклонений различных параметров от референсных значений. В настоящее время для определения интенсивности патологического процесса используют большое число лабораторных и инструментальных методов. К сожалению, выявление конкретного заболевания и определение степени его тяжести не всегда сопровождаются комплексной оценкой организма больного.

Цель обзора: совершенствование предоперационного обследования состояния больного на основе анализа количественных изменений в органах и тканях.

Использование количественных моделей состава тела позволяет систематизировать уровень и степень морфологических изменений. Последнее приобретает особое значение в анестезиологическом обеспечении детей с гематологическими заболеваниями. В зависимости от целей исследований принято рассматривать двухкомпонентную (жировая масса тела + безжировая масса тела), трехкомпонентную (жировая масса тела + общая вода организма + сухая масса

тела без жира), четырех- и многокомпонентные модели состава тела. В клинической практике наиболее распространена многокомпонентная модель, учитывающая уровни организации биологической системы: от химического элемента до организма в целом (табл.).

Диагностические методики оценки элементного состава тела связаны с измерением концентраций химических элементов в образцах биологических жидкостей и тканей [11]. В зависимости от поставленной задачи эталонными методами оценки содержания различных компонентов состава тела на молекулярном уровне могут служить гидростатическая денситометрия, методы разведения, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; возможно также сочетание методов [6].

Объективная оценка клеточного строения тела позволяет выявить активную клеточную массу (выполняющую основную метаболическую работу), внеклеточную массу тела (выполняет опорную и транспортную функции), содержание жировой ткани и другие параметры [7]. В специальной литературе метод определения естественной радиоактивности

Константинова Анна Николаевна — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: www.mirovka88@mail.ru

Курлыкин Андрей Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: akurlyckin@yandex.ru

Овсянников Юрий Геннадьевич — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: yury.ovsyannikov@fcho-moscow.ru

Якименко Владислав Андреевич — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Keen2000@mail.ru

Пятиуровневая многокомпонентная модель состава тела [7]

Уровень организации	Компоненты
Элементный	O, C, H, N, Ca, P, S, K, Na, Mg
Молекулярный	вода, липиды (триглицериды, фосфолипиды), безжировая масса, белки, углеводы, минеральные вещества...
Клеточный	клетки, адипоциты, внеклеточная жидкость, клеточная жидкость, клеточная масса тела, внеклеточные твердые вещества...
Тканевой	скелетные мышцы, жировая ткань (подкожная, внутренняя)...
Организм в целом	голова, шея, туловище, конечности

всего тела указывают в качестве эталона для оценки содержания внутриклеточной жидкости. Внеклеточная масса содержит около 2% общего калия и состоит из внеклеточной жидкости и внеклеточных твердых веществ. Основными при оценке массы внеклеточной жидкости являются методы разведения бромидов и хлорида натрия [8].

Эталонными методами определения состава тела на тканевом уровне признаны КТ и МРТ, позволяющие получить объемную реконструкцию тела человека. Массу тканей и внутренних органов вычисляют на основе значений их объема.

Для характеристики организма в целом используют антропометрию, подводное взвешивание, волюминометрию, метод воздушной плевизмографии и фотонное сканирование [6, 4, 8]. Однако не все перечисленные методы применимы в рутинной педиатрической практике, тем более у детей с гематологическими заболеваниями.

В биологии измерение электропроводности используют для характеристики физических свойств тканей и изучения изменений, связанных с функционированием тканей и организма в целом. Структура биологической ткани неоднородна, и значительная часть тока проходит по межклеточным пространствам. Размеры клеток разных тканей неодинаковы, кроме того, сечение межклеточных пространств также различно и подвержено изменениям (отекам, набуханию, повреждению мембран). Изучение поляризационных свойств тканей как характеристик их структурно-функциональных особенностей составляет суть широко распространенного метода биоимпедансометрии. Биоимпедансный анализ позволяет оценивать объем внутри- и внеклеточной жидкости, жировую, безжировую, клеточную и мышечную массу тела и некоторые другие параметры [3, 5, 7, 8].

В зарубежных публикациях начало практического применения биоимпедансометрии для определения состава тела человека принято связывать с работами французского анестезиолога Аугуста Луи Томассета [41]. Он первым использовал данные биоимпедансного анализа для изучения динамики общей и внеклеточной жидкости, а также предложил рассчитывать объем этих жидкостей пропорционально отношению квадрата длины тела пациента к импедансу между тыльными сторонами кисти и диагонально расположенной стопы на частотах 1000 кГц и 5 кГц.

Электрический импеданс Z биологических тканей имеет два компонента: активное (R) и реактивное (X_c) сопротивление, — которые связаны соотношением:

$$Z^2 = R^2 + X_c^2.$$

Субстратом активного сопротивления являются биологические жидкости (вне- и внутриклеточная), обладающие ионным механизмом проводимости. Субстратом реактивного

сопротивления выступают клеточные мембраны. Для оценки количества общей воды организма, безжировой и скелетно-мышечной массы тела используют значения активного сопротивления на частоте 50 кГц, а внеклеточной жидкости — на частоте 5 кГц. По величине реактивной составляющей импеданса рассчитывают значения основного обмена и активной клеточной массы [6, 8].

Биоимпедансометрия привлекает неинвазивностью, точностью, мобильностью, возможностью использования в режиме мониторинга, а также низкой стоимостью. Эти характеристики позволяют рассматривать метод в качестве дополнительного направления обследования ребенка с гематологическим заболеванием.

Медицинские технологии, основанные на измерении электрического импеданса тканей пациента

1. Реография (bioimpedance cardiology) — метод исследования сердечной деятельности, основанный на измерении изменений полного электрического сопротивления (импеданса) грудной клетки, связанных с динамикой кровенаполнения сердца и крупных сосудов в течение сердечного цикла. Реографию применяют для изучения гемодинамики в малом круге кровообращения и фазового анализа сердечного цикла.

Центральный объем кровообращения и ударный объем легко измерить и интерпретировать. В ситуациях, связанных с угрозой отека легких, эти показатели позволяют оценить текущее состояние крови и скорость развития опасных тенденций в изменении типа кровообращения [8, 31]. Патологические изменения в системе кровотока неизбежно сопровождаются гемодинамической компенсацией с возможностью развития как гипердинамического, так и гиподинамического типа кровотока. Результаты ранее проведенных исследований позволяют целенаправленно корректировать АД и гемодинамический статус при гипертонической болезни, выявляя индивидуальные гемодинамические модуляторы [32, 44].

Сочетание реографии с другими методами эффективно при оценке риска неблагоприятных исходов в ургентной кардиологии и онкологической практике, а также при критических ситуациях, обусловленных развитием травматического шока [2, 17, 20, 43]. Метод обеспечивает непрерывный и неинвазивный мониторинг сердечного выброса, не зависящий от личности оператора [32].

2. Импедансная томография (electrical impedance tomography) — техника визуализации пространственного распределения электрических свойств биологической ткани посредством неинвазивного электрического зондирования. Вследствие низкого пространственного разрешения по качеству изображений срезов тела импедансная томография

уступает КТ. Преимущества метода: неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения и возможность оценивать поляризационные свойства легочной ткани в режиме мониторинга. Импедансная томография позволила оценить соотношение вентиляции/перфузия у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [22, 40] и оптимизировать параметры вентиляции легких [28, 30].

3. Анализ состава тела (*body composition analyses*). Суточные колебания массы тела, ката- или анаболическая направленность обусловлены мышечной деятельностью, калорийностью и качеством пищи, а также индивидуальными особенностями водно-солевого обмена [5, 10, 26]. Оценка нутритивного статуса является наиболее популярной областью применения биоимпедансных исследований. Примерно 80% биоимпедансных приборов используют диетологи, а также косметологи и другие специалисты в сложившейся индустрии коррекции фигуры и массы тела [8].

Биоимпедансные анализаторы состава тела позволяют количественно оценить содержание жировой, тощей, активной клеточной массы в организме, а также внутриклеточной, внеклеточной, интерстициальной и общей жидкости организма с возможностью определения этих параметров отдельно по регионам — в туловище и в каждой конечности.

Активное использование методики помогает в оценке физического развития детей и подростков, а также в подготовке профессиональных спортсменов [29, 33, 34, 37].

В настоящее время ожирение признано одним из самых распространенных хронических заболеваний: по данным ВОЗ, к началу XXI века избыточную массу имели около 30% населения [1]. Отсутствие диетологического контроля и коррекции образа жизни постепенно приводит к развитию метаболического синдрома, манифестации сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистым заболеваниям. Методика позволяет выявить скрытые формы ожирения: увеличение жировой массы тела с одновременным снижением безжировой массы без существенных изменений общей массы тела, вследствие чего значение ИМТ при повышенной и даже высокой процентной доле жировой массы остается в пределах половозрастной нормы [9]. При хирургическом лечении ожирения с помощью биоимпеданса определяют эффективность оперативных вмешательств [24, 36, 42].

Сочетание биоимпедансометрии и объемных измерений конечностей применяют для оценки периферического сосудистого кровотока с целью выявления и ранней терапии скрытой ишемии нижних конечностей [23].

4. Биоимпедансная спектроскопия (*bioimpedance spectrometry*) — неинвазивный способ оценки характеристик поверхностных тканей (на глубину до сантиметра, не только на наружных поверхностях, но и в полостях, в трубчатых органах) по ряду измеренных на различных частотах величин импеданса. Как правило, используют небольшие

локальные датчики-электроды, конструкция которых специфична для каждой области исследования.

Как показал анализ опубликованных данных, применение метода обеспечивает мониторинг водных секторов организма при анестезиологическом пособии [27], помогает оптимизировать диализную тактику и прогнозировать летальность у больных с хронической почечной недостаточностью [34, 35]. Возможность выявления локальных изменений в верхних конечностях позволила использовать биоимпедансную спектроскопию для диагностики и терапевтического контроля вторичной лимфедемы: в страдающей руке отмечено повышение содержания жировой ткани, не связанное с общим ожирением [25, 38].

Экспериментальным путем установлена возможность применения биоимпедансометрии для дифференциации здоровой и опухолевой ткани [9]. Оценка импеданса желудка, пораженного злокачественной опухолью, продемонстрировала статистически значимое отличие пораженных тканей от здоровых [12], что определило целесообразность использования данных биоимпедансометрии во время рассечения, определения границ поражения и удаления пораженных тканей. При развитии доброкачественных или злокачественных опухолей в молочной и щитовидной железах удалось выявить статистически значимые изменения показателей [3]. Как самостоятельный метод диагностики рака метод электроимпедансной томографии в настоящее время не применяют, но он пригоден при скрининговом обследовании с целью выявления онкозаболеваний молочных желез [21].

Практическое применение методики у гематологов больных, нуждающихся в трансплантации стволовых клеток, не только позволило оптимизировать диетологическое сопровождение, но и выявило дополнительные критерии, определяющие высокий риск осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и риск гипопункции трансплантата [13–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития гиповолемии — одна из значимых задач реанимационно-анестезиологического сопровождения [32, 39], столь же актуальная при обеспечении малоинвазивных манипуляций [2, 17].

В сравнении со «взрослой» медициной, лечебно-диагностический процесс в детской онкологии и гематологии предполагает значительно большее участие анестезиолога [18, 19].

Каждое из перечисленных направлений практического применения биоимпедансометрии специализировано для той или иной области клинической медицины. По нашему мнению, очевидна и перспективность использования метода в анестезиологическом предоперационном обследовании детей с гематологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А. П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненной. Дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 2009. С. 5.
2. Александров М. И., Спиридонова Е. А., Переходов С. Н., Бобринская И. Г. и др. Неинвазивная оценка гемодинамического статуса в комплексе предоперационного обследования больных колоректальным раком // *Общая реаниматология*. 2014. Т. X. № 3. С. 40–51.
3. Белик Д. В. Импедансная электрохирургия (аппараты и особенности применения). Новосибирск: Наука, 2000. С. 67–68.
4. Бондаренко Н. И., Каплан М. А. Изучение состава тела здорового человека посредством определения клеточной и внеклеточной массы по калию-40 методом радио-

метрии всего тела // *Вопр. антропологии*. 1978. Вып. 59. С. 48–57.

5. Горн М. М., Хейтц У. И., Сверинген П. Л. при участии Вебер К. С. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство) / Пер. с англ. СПб. — М.: Невский диалект — БИНОМ, 1999. 320 с.
6. Мартиросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. С. 36–37.
7. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. С. 23–29, 36, 37.
8. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Тарнакин А. Г., Гвоздиков Е. А. Применение биоимпедансных технологий в медицинской практи-

- ке. // IV Науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы». Москва, 23 марта 2002 г. М., 2002. С. 198–204.
9. Панченков Д. Н., Леонов С. Д., Родин А. В. Разработка алгоритма биоимпедансного анализа новообразований на модели перевиваемой опухоли РС-1 в эксперименте // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. 2013. Т. VI. № 3. С. 288–291.
 10. Петухов А. Б. Биоимпедансометрический спектральный анализ: возможности и перспективы использования метода в практической диетологии // *Вопр. питания*. 2004. Т. 73. № 2. С. 34–37.
 11. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Оникс 21 век, 2004. 216 с.
 12. Хачатрян А. П., Чернова Л. Н., Торнуев Ю. В. Новый экспресс-метод ранней диагностики рака желудка при гастроскопии // *Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии*. 1997. Т. 1. № 5. С. 255.
 13. Цейтлин Г. Я., Ващура А. Ю., Коновалова М. В., Балашов Д. Н. и др. Значение биоимпедансного анализа и антропометрии для прогнозирования осложнений у детей с онкологическими и неонкологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Онкогематология*. 2013. № 3. С. 48–54.
 14. Цейтлин Г. Я., Ващура А. Ю., Коновалова М. В., Скоробозатова Е. В. и др. Нутритивный статус и тканевый состав тела у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Онкогематология*. 2011. № 4. С. 27–33.
 15. Цейтлин Г. Я., Коновалова М. В., Анисимова А. В., Ващура А. Ю. и др. Сравнительное биоимпедансное исследование состава тела детей с различными формами онкологических заболеваний в состоянии ремиссии // *Онкогематология*. 2013. Т. 8. № 3. С. 48–54.
 16. Цейтлин Г. Я., Румянцев А. Г., Ващура А. Ю., Коновалова М. В. и др. Нутритивный статус и состояние основного обмена у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Дет. онкология*. 2012. № 3. С. 13–14.
 17. Чернозубенко А. В., Спиридонова Е. А., Шаршов Ф. Г., Румянцев С. А. и др. Оценка влияния межгоспитальной транспортировки на гемодинамический статус у детей с тяжелой травмой // *Медицина критических состояний*. 2013. № 5–6. С. 45–48.
 18. Щукин В. В., Спиридонова Е. А., Лазарев В. В., Харьков А. В. и др. Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств в детской онкогематологии: протокол предоперационной подготовки больного // *Онкогематология*. 2013. № 3. С. 22–26.
 19. Щукин В. В., Харьков А. В., Спиридонова Е. А., Лазарев В. В. и др. Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств в детской онкогематологии: возможности и ограничения ингаляционной и внутривенной анестезии // *Онкогематология*. 2013. № 4. С. 32–36.
 20. Ablonskytė-Dūdonienė R., Bakšytė G., Čeponienė I., Kriščiukaitis A. et al. Impedance cardiography and heart rate variability for long-term cardiovascular outcome prediction after myocardial infarction // *Medicina (Kaunas)*. 2012. Vol. 48. N 7. P. 350–358.
 21. Akhtari-Zavare M., Latiff L. A. Electrical impedance tomography as a primary screening technique for breast cancer detection // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015. Vol. 16. N 14. P. 5595–5597.
 22. Baumgardner J. E., Hedenstierna G. Ventilation/perfusion distributions revisited // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2016. Vol. 29. N 1. P. 2–7.
 23. Breen P. P., Gargiulo G. D. Hemodynamic monitor for rapid, cost-effective assessment of peripheral vascular function // *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014. P. 4795–4798.
 24. Dubnov-Raz G., Inge T. H., Ben-Ami M., Pienik R. et al. Body composition changes in adolescents after laparoscopic sleeve gastrectomy // *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2016. Vol. 12. N 2. P. 322–329.
 25. Dylke E. S., Ward L. C., Meerkink J. D., Nery L. et al. Tissue composition changes and secondary lymphedema // *Lymphat. Res. Biol*. 2013. Vol. 11. N 4. P. 211–218.
 26. Elia M. Measurement of total body water in patients with short-bowel syndrome // *Nutrition*. 2001. Vol. 17. N 5. P. 424–425.
 27. Ernstbrunner M., Kostner L., Kimberger O., Wabel P. et al. Bioimpedance spectroscopy for assessment of volume status in patients before and after general anaesthesia // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 10. P. e111139.
 28. Gong B., Krueger-Ziolek S., Moeller K., Schullcke B. et al. Electrical impedance tomography: functional lung imaging on its way to clinical practice? // *Expert Rev. Respir. Med*. 2015. Vol. 9. N 6. P. 721–737.
 29. Gutiérrez R., Aldea L., Cavia Mdel M., Alonso-Torre S. R. Relation between the body composition and the sports practice in teenager // *Nutr. Hosp*. 2015. Vol. 32. N 1. P. 336–345.
 30. Hsu C. F., Cheng J. S., Lin W. C., Ko Y. F. et al. Electrical impedance tomography monitoring in acute respiratory distress syndrome patients with mechanical ventilation during prolonged positive end-expiratory pressure adjustments // *J. Formos. Med. Assoc*. 2016. Vol. 115. N 3. P. 195–202.
 31. Jakovljević D. G., Trenell M. I., MacGowan G. A. Bioimpedance and bioelectance methods for monitoring cardiac output // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2014. Vol. 28. N 4. P. 381–394.
 32. Lorne E., Mahjoub Y., Diouf M., Slegheem J. et al. Accuracy of impedance cardiography for evaluating trends in cardiac output: a comparison with oesophageal Doppler // *Br. J. Anaesth*. 2014. Vol. 113. N 4. P. 596–602.
 33. Matias C. N., Monteiro C. P., Santos D. A., Martins F. et al. Magnesium and phase angle: a prognostic tool for monitoring cellular integrity in judo athletes // *Magnesian Res*. 2015. Vol. 28. N 3. P. 92–98.
 34. Matias C. N., Santos D. A., Júdice P. B., Magalhães J. P. et al. Estimation of total body water and extracellular water with bioimpedance in athletes: A need for athlete-specific prediction models // *Clin. Nutr*. 2016. Vol. 35. N 2. P. 468–474.
 35. Montgomery L. D., Gerth W. A., Montgomery R. W., Lew S. Q. et al. Monitoring intracellular, interstitial, and intravascular volume changes during fluid management procedures // *Med. Biol. Eng. Comput*. 2013. Vol. 51. N 10. P. 1167–1175.
 36. Ngho C. L., So J. B., Tiong H. Y., Shabbir A. et al. Effect of weight loss after bariatric surgery on kidney function in a multiethnic Asian population // *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2015. pii: S1550-7289(15)00288-9.
 37. Rodríguez Valero F. J., Gualteros J. A., Torres J. A., Umbarila Espinosa L. M. et al. Association between muscular fitness and physical health status among children and adolescents from bogotá, Colombia // *Nutr. Hosp*. 2015. Vol. 32. N 4. P. 1559–1566.
 38. Shah C., Vicini F., Beitsch P., Laidley A. et al. The use of bioimpedance spectroscopy to monitor therapeutic intervention in patients treated for breast cancer related lymphedema // *Lymphology*. 2013. Vol. 46. N 4. P. 184–192.
 39. Spiridonova E., Roumiantsev S., Sharshov F., Prometnoy D. et al. The reaction of blood circulation system on severe mechanical inguirs in childhood // *Shock*. 2013. Vol. 40. N 1. P. 30.
 40. Stankiewicz-Rudnicki M., Gaszyński T., Gaszyński W. Assessment of regional ventilation in acute respiratory distress syndrome by electrical impedance tomography // *Anaesthesiol. Intensive Ther*. 2015. Vol. 47. N 1. P. 77–81.
 41. Thomasset A. Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained // *Lyon Med*. 1962. Vol. 94. P. 107–118.
 42. Vahidi H., Talebpour A., Tabatabaie O., Talebpour M. Changes in the body composition after laparoscopic gastric plication: a short-term prospective case series // *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2015. pii: S1550-7289(15)00811-4.
 43. Valle R., Aspromonte N. Use of brain natriuretic Peptide and bioimpedance to guide therapy in heart failure patients // *Contrib. Nephrol*. 2010. Vol. 164. P. 209–216.
 44. Viigimaa M., Talvik A., Wojciechowska W., Kawecka-Jaszcz K. et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients // *Blood Press*. 2013. Vol. 22. N 6. P. 362–370. 

Библиографическая ссылка:

Курлыкян А. В., Константинова А. Н., Якименко В. А., Овсянников Ю. Г. Биоимпедансометрия в комплексе предоперационного обследования в детской гематологии (обзор литературы) // *Доктор.Ру. Гематология*. 2016. № 5 (122). С. 36–39.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер

А. С. Боровкова¹, К. И. Киргизов^{2,3}, Е. В. Скоробогатова³, Л. С. Зубаровская¹, Б. В. Афанасьев¹, А. Г. Румянцев²

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

³ Российская детская клиническая больница, г. Москва

Цель исследования: сравнить эффективность миелоаблативного кондиционирования (МАК) и кондиционирования редуцированной интенсивности (РИК) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у детей с синдромом Гурлер.

Материалы и методы. Проанализированы результаты алло-ТГСК, выполненной 31 пациенту с синдромом Гурлер (общее число трансплантаций — 33). Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составляла 15 месяцев (3–24), на момент аллогенной трансплантации — 22 месяца (9–42). В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали МАК (24 трансплантации у 23 детей) или РИК (9 трансплантаций у 8 детей). Источники трансплантата — родственные и неродственные доноры.

Результаты. При медиане наблюдения около 50 месяцев (7–140) живы 26 пациентов. Четырехлетняя общая выживаемость составила $69,5 \pm 0,16\%$ независимо от интенсивности режима подготовки.

Заключение. При подготовке детей с синдромом Гурлер к алло-ТГСК эффективность режимов кондиционирования со сниженной и полной интенсивностью сопоставима.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Children with Hurler's Syndrome

A. S. Borovkova¹, K. I. Kirgizov^{2,3}, E. V. Skorobogatova³, L. S. Zubarovskaya¹, B. V. Afanasiev¹, A. G. Rumyantsev²

¹ Raisa Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation Medicine, I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

³ Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

Study Objective: To compare the efficacy of myeloablative conditioning (MAC) and reduced-intensity conditioning (RIC) regimens used for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT) in children with Hurler's syndrome.

Materials and Methods: We analyzed the outcomes of allo-HSCT in 31 patients with Hurler's syndrome (total number of procedures 33). The median age was 15 months (3–24 months) at the time of diagnosis and 22 months (9–42 months) at the time of allogeneic transplantation. The preparation for allo-HSCT included MAC (24 procedures in 23 children) or RIC (9 procedures in 8 children).

Study Results: Twenty-six patients are still alive; the median follow-up is about 50 months (7–140 months). The overall 4-year survival rate is $69.5 \pm 0.16\%$, irrespective of the intensity of the preparatory regimen.

Conclusion: When used in children with Hurler's syndrome as part of preparation for allo-HSCT, full-intensity and reduced-intensity conditioning regimens show similar efficacy.

Keywords: children, mucopolysaccharidosis type I, hematopoietic stem-cell transplantation.

Мукополисахаридоз I типа — лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, ответственного за деградацию гликозаминогликанов. Самая тяжелая клиническая форма заболевания — синдром Гурлер. Заболеваемость

синдромом Гурлер составляет 0,61–1,30 : 100 000 живорожденных [21].

В основе патогенеза синдрома Гурлер лежит накопление в тканях дерматансульфата и гепарансульфата, что приводит к поражению внутренних органов: ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и селезенки, — а также

Афанасьев Борис Владимирович — д. м. н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: bvafan@gmail.com

Боровкова Анастасия Святославовна — врач-детский онколог отделения трансплантация костного мозга для детей № 1 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: bonastasya@mail.ru

Зубаровская Людмила Степановна — д. м. н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. ГБОУ ВПО «ЛСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Киргизов Кирилл Игоревич — к. м. н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: kirgiz-off@yandex.ru

Румянцев Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Скоробогатова Елена Владимировна — д. м. н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «РДКБ» Минздрава России. 119571, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: skorobog.e@mail.ru

к прогрессирующей задержке психомоторного развития, ухудшению зрения и слуха, органомегалии и деформации скелета [22].

Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составляет 10–12 месяцев [3, 15]. Ожидаемая продолжительность жизни больных синдромом Гурлер без лечения не превышает 10 лет (медиана — 5,3 года) [4, 21]. При своевременном начале ферментозаместительной терапии рекомбинантным препаратом ларонидазой улучшаются функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, повышается качество жизни пациентов, однако препарат, к сожалению, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не предотвращает поражение ЦНС [11].

В настоящее время единственным радикальным методом лечения синдрома Гурлер служит аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Первая успешная алло-ТГСК при синдроме Гурлер выполнена в 1980 г. [10]. В настоящее время в мире накоплен большой положительный опыт лечения синдрома Гурлер с помощью алло-ТГСК; по данным разных авторов, долгосрочная выживаемость составляет 50–85% [1, 5, 8, 13, 14].

При выполнении алло-ТГСК у детей с болезнями накопления, в частности с синдромом Гурлер, традиционно применяют миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК). Тем не менее эти режимы подготовки могут увеличивать риск развития тяжелых осложнений, приводя к повышенной летальности, связанной с трансплантацией, особенно у пациентов с низким общесоматическим статусом, характерным для детей с синдромом Гурлер в продвинутой стадии заболевания (т. е. более старшего возраста). Показано, что летальность реципиентов алло-ТГСК с общесоматическим статусом менее 80% после трансплантации составляет 28,3% против 16% в группе детей, имевших статус Карновского в модификации Ланского 80–100% [17].

Вследствие поражения миокарда и коронарных сосудов мукополисахаридами у пациентов с синдромом Гурлер чаще развиваются фатальные сердечно-сосудистые осложнения [16], ввиду специфического поражения повышен риск развития веноокклюзионной болезни печени [20]. В отдаленном периоде после алло-ТГСК описаны нарастание неврологического дефицита и нарушения поведения, связанные и с токсичностью МАК.

Внедрение режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз (кондиционирование редуцированной интенсивности — РИК) и повышение качества сопроводительной терапии позволили снизить токсичность подготовки пациентов с синдромом Гурлер к алло-ТГСК. Это особенно актуально для детей старшего возраста, у которых, как правило, более выражены клинические проявления основного заболевания [12]. С другой стороны, по данным различных исследований, применение РИК у пациентов с синдромом Гурлер увеличивает вероятность отторжения трансплантата и, как следствие, ухудшает общую выживаемость.

Цель работы: сравнить эффективность и токсичность МАК и РИК при подготовке к алло-ТГСК у детей с синдромом Гурлер.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 33 алло-ТГСК, выполненных 31 пациенту с синдромом Гурлер в период с 2004 по 2015 г. в трех клиниках Российской Федерации: ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ (главный врач — профессор, д. м. н. Н. Н. Ваганов),

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (генеральный директор — академик РАН, д. м. н., профессор А. Г. Румянцев), НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова МЗ РФ (директор — профессор, д. м. н. Б. В. Афанасьев).

Диагноз синдрома Гурлер устанавливали на основании клинических проявлений заболевания, результатов оценки активности альфа-L-идуронидазы, содержания гликозаминогликанов в моче и генетического исследования.

Анализ общей выживаемости выполнен методом Каплана — Мейера с использованием программных пакетов SPSS 17.0 и Statistica 8.0. Для вычисления медиан применяли табличный процессор Microsoft Office Excel 2007.

Медиана возраста на момент установления диагноза составила 15 месяцев (3–24), на момент алло-ТГСК — 22 месяца (9–42); РИК — 28 месяцев, МАК — 18 месяцев. В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали МАК (24 трансплантации у 23 детей) или РИК (9 трансплантаций у 8 детей). В группе с РИК алло-ТГСК выполняли от неродственного донора, полностью совместимого по генам HLA-системы (10/10, n = 6) или имеющего различие с реципиентом в 1 гене (9/10, n = 3). В группе с МАК неродственная алло-ТГСК проведена 18 пациентам (10/10, n = 17; 9/10, n = 1), родственная — 5 пациентам.

В большинстве случаев в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовали костный мозг (63,6%, n = 21), для 10 трансплантаций (30,3%) применяли периферические стволовые клетки крови (ПСКК), в 2 случаях (6,1%) — клетки пуповинной крови.

При РИК применяли мелфалан (в дозе 140 мг/м²), флударабин (в дозе 150 мг/м²) и антитимоцитарный иммуноглобулин (Атгам по 60 мг/кг). В основе МАК был треосульфан (42 г/м²) в комбинации с флударабином, мелфаланом и антитимоцитарным иммуноглобулином (в случае алло-ТГСК от неродственного донора), в 4 случаях вместо треосульфана использовали бусульфан (в дозе 6 мг/кг), в 4 случаях мелфалан заменяли на тиотепу (10 мг/кг). Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применяли циклоспорин или такролимус в комбинации с метотрексатом или микофенолата мофетиллом. Шести пациентам в группе с МАК перед алло-ТГСК дополнительно вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов в группе с РИК дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию на приборе CliniMACS.

Восстановление гемопоэза фиксировали при достижении числа лейкоцитов в периферической крови выше 1000/мкл, нейтрофилов — более 500/мкл при отсутствии стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Оценку донорского химеризма в периферической крови проводили на 30, 60, 90–100, 180 и 360-й дни после алло-ТГСК. Более 95% донорских клеток расценивали как полный донорский химеризм. В периоде после алло-ТГСК всем пациентам определяли активность альфа-L-идуронидазы. Клиническую стадию острой РТПХ и степень органного поражения оценивали в соответствии с общепринятой классификацией [18]. Выраженность клинических проявлений хронической РТПХ определяли по шкале NIN 2005 (NIN Consensus Conference, пересмотр 2014 г.), токсичность — по шкале NCI CTC ver. 3.0 (2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент анализа данных живы 26 пациентов с медианой наблюдения 50 месяцев (7–140).

Восстановление кроветворения

У всех пациентов зафиксировано приживание трансплантата с достижением полного донорского химеризма к 30-му дню после ТГСК и нормальной активностью альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах. Медиана восстановления числа нейтрофилов (более 500/мкл) составила 20 дней (11–29).

У 2 пациентов после РИК и 5 пациентов после МАК в различные сроки после алло-ТГСК зафиксирован смешанный гемопоэтический химеризм, с целью коррекции которого пациенты получали инфузии донорских лимфоцитов. В настоящее время у 2 из них сохраняется стабильный смешанный химеризм, у 5 пациентов (4 после МАК, 1 после РИК) отмечено вторичное отторжение трансплантата.

Четырехлетняя общая выживаемость после алло-ТГСК в общей группе составила $69,5 \pm 0,16\%$. При сравнении общей выживаемости после использования МАК и РИК статистически значимых различий не получено: 72,75% и 75,00% соответственно ($p = 0,24$, *рис.*).

Осложнения

После алло-ТГСК с МАК у 7 из 23 (30,4%) пациентов наблюдали мукозит III–IV степени. У пациентов после алло-ТГСК с РИК мукозита III–IV степени не зарегистрировано.

Токсические гепатиты I–II степени выявлены у 5 (62,5%) больных после алло-ТГСК с РИК и у 8 (34,8%) пациентов после алло-ТГСК с МАК ($p = 0,3$). В группе пациентов, получивших МАК, кожная токсичность II–III степени отмечена в 17 случаях (73,9%), после алло-ТГСК с РИК кожной токсичности не зарегистрировано ($p = 0,002$). В общей группе пациентов ($n = 29$) острая РТПХ II–IV степени развилась у 16 пациентов, в том числе клинически значимая (III–IV степени) — в 2 случаях; при этом оба случая клинически значимой острой РТПХ зарегистрированы у пациентов с РИК. Локализованная форма хронической РТПХ отмечена у 3 из 6 (50,0%) пациентов после РИК и у 2 из 23 (8,7%) пациентов после МАК ($p = 0,07$). Распространенной формы хронической РТПХ не зарегистрировано ни в одной группе (*табл.*).

Летальность

В группе пациентов, получивших МАК, во всех 3 случаях причиной смерти были инфекционные осложнения. Среди

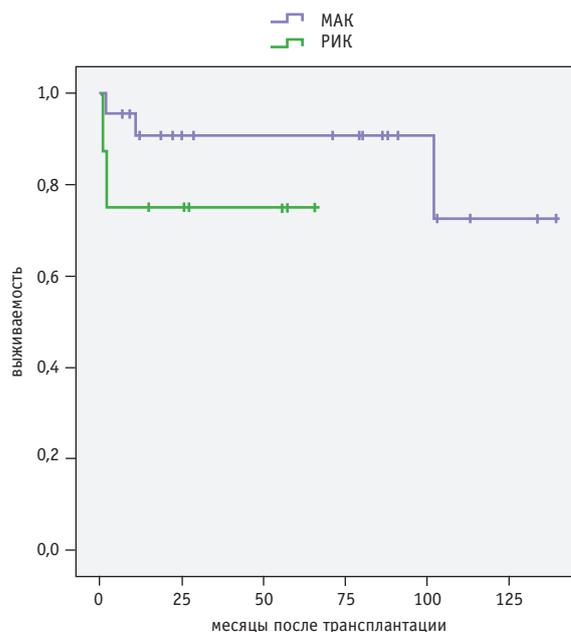
причин смерти после алло-ТГСК с РИК — острая РТПХ IV степени (1 пациент), TRALI-синдром (1 пациент).

ОБСУЖДЕНИЕ

Алло-ТГСК — единственный радикальный метод лечения, позволяющий значительно уменьшить выраженность клинических проявлений синдрома Гурлер, особенно поражения ЦНС.

Согласно большинству исследований, для больных синдромом Гурлер рекомендовано использование МАК [5, 19]. Однако у пациентов старшей возрастной группы с низким общесоматическим статусом применение МАК может быть ограничено. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation), оптимальным сроком выполнения алло-ТГСК является возраст до 2 лет, когда меньше степень мультиорганного вовлечения и возможно максимальное сохранение функций ЦНС. По литературным сведениям, у пациентов, перенесших трансплантацию в возрасте до 17 месяцев, зафиксирована лучшая бессобытийная выжи-

Рис. Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от режима кондиционирования



Таблица

Осложнения у пациентов с синдромом Гурлер после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от режима кондиционирования

Осложнения	РИК, n (%)	МАК, n (%)	p
Мукозит I–II степени	7/8 (87,5)	16/23 (69,6)	0,5
Мукозит III–IV степени	0/8	7/23 (30,4)	0,2
Гепатотоксичность I–II степени	5/8 (62,5)	8/23 (34,8)	0,3
Кожная токсичность II–III степени	0/8	17/23 (73,9)	0,002
Острая реакция «трансплантат против хозяина»	4/8 (50,0)	12/23 (52,2)	n. s.
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	3/6 (50,0%), легкая степень с поражением кожи, слизистых оболочек	2/23 (8,7), кожа	0,07
Смешанный химеризм	2/8 (25,0)	5/23 (21,7)	n. s.
Отторжение трансплантата	1/8 (12,5)	4/23 (17,4)	n. s.

ваемость: 71% при трансплантации до 17 месяцев против 55% — после этого возраста [5].

Одной из причин выбора РИК в нашем исследовании послужил старший возраст пациентов, медиана которого в этой группе составила 28 месяцев. В одном мультицентровом исследовании медиана возраста — 13,5 месяца [2], по другим данным — 18 месяцев [9].

В нашем исследовании общая выживаемость при алло-ТГСК с РИК и МАК не различалась (75,00% и 72,75%, $p = 0,24$). У всех пациентов к 30-му дню после алло-ТГСК зарегистрировано приживление трансплантата с достижением полного донорского химеризма. В целом частота развития ранних токсических осложнений в группах сопоставима. Тем не менее в раннем периоде после алло-ТГСК при использовании РИК не зафиксировано токсических осложнений III–IV степени, тогда как у 7 пациентов (30,4%) после МАК отмечено развитие мукозита III степени, у 5 пациентов (21,7%) — кожной токсичности III степени. Кожную токсичность II–III степени наблюдали только после МАК (73,9% vs 0%, $p = 0,002$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldenhoven M., Jones S., Bonney D., Borrill R. E. et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21. N 6. P. 1106–1109.
2. Aldenhoven M., Wynn R. F., Orchard P. J., O'Meara A. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study // *Blood.* 2015. Vol. 125. N 13. P. 2164–2172.
3. Beck M., Arn P., Giugliani R., Muenzer J. et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry // *Genet. Med.* 2014. Vol. 16. N 10. P. 759–765.
4. Bjoraker K. J., Delaney K., Peters C., Krivit W. et al. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006. Vol. 27. N 4. P. 290–296.
5. Boelens J. J., Aldenhoven M., Purtill D., Ruggeri A. et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning // *Blood.* 2013. Vol. 121. N 19. P. 3981–3987.
6. Boelens J. J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009. Vol. 15. N 5. P. 618–625.
7. Boelens J. J., Wynn R. F., O'Meara A., Veys P. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure // *Bone Marrow Transplant.* 2007. Vol. 40. N 3. P. 225–233.
8. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L., Arn P. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Eur. J. Pediatr.* 2012. Vol. 171. N 6. P. 911–919.
9. Hansen M. D., Filipovich A. H., Davies S. M., Mehta P. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen // *Bone Marrow Transplant.* 2008. Vol. 41. N 4. P. 349–353.
10. Hobbs J. R., Barrett A. J., Chambers D., James D. C. O. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation // *Lancet.* 1981. Vol. 2. N 8249. P. 709–712.
11. Jameson E., Jones S., Wraith J. E. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 11. CD009354.
12. Marsh R. A., Rao M. B., Gefen A., Bellman D. et al. Experience with Alemtuzumab, Fludarabine, and Melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and Alemtuzumab regimen // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21. N 8. P. 1460–1470.
13. Mitchell R., Nivison-Smith I., Anazodo A., Tiedemann K. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry // *Pediatr. Transplant.* 2013. Vol. 17. N 6. P. 582–588.
14. Orchard P. J., Milla C., Braunlin E., DeFor T. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome // *Bone Marrow Transplant.* 2010. Vol. 45. N 7. P. 1239–1246.
15. Pastores G. M., Arn P., Beck M., Clarke J. T. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I // *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 91. N 1. P. 37–47.
16. Peters C., Shapiro E., Anderson J., Henslee-Downey P. J. et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group // *Blood.* 1998. Vol. 91. N 7. P. 2601–2608.
17. Prasad V., Mendzibal A., Parikh S. H., Szabolcs P. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcome // *Blood.* 2008. Vol. 112. N 7. P. 2979–2989.
18. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H. G. et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading // *Bone Marrow Transplant.* 1995. Vol. 15. N 6. P. 825–828.
19. Sauer M., Meissner B., Fuchs D., Gruhn B. et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005 // *Bone Marrow Transplant.* 2009. Vol. 43. N 5. P. 375–381.
20. Strasser S., McDonald G. B. Gastrointestinal and hepatic complication // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Oxford, 2004. P. 635–664.
21. Wiseman D. H., Mercer J., Tylee K., Malaiya N. et al. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience // *J. Inher. Metab. Dis.* 2013. Vol. 36. N 2. P. 263–270.
22. Wraith J. E., Jones S. Mucopolysaccharidosis type I // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2014. Vol. 12. Suppl. 1. P. S102–106. ■

Библиографическая ссылка:

Боровкова А. С., Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Зубаровская Л. С. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 40–44.

Остеодеструкции у больных множественной миеломой: основной самостоятельный фактор прогноза?

А. П. Битюков, О. А. Рукавицын

Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко Минобороны России, г. Москва

Цель исследования: оценить влияние остеодеструкций, полинейропатии, почечной недостаточности и сахарного диабета на продолжительность жизни больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы законченные случаи (от момента диагностики до летального исхода) 29 больных ММ, лечившихся в ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко» МО РФ в период с 1988 по 2014 г. Среди пациентов было 24 мужчины (82,8%) и 5 женщин (17,2%) 46–83 лет (медиана возраста — 66 лет). Большинство обследованных (69,0%, n = 20) пожилого и старческого возраста.

Результаты. У 29 умерших больных ММ исследованы частота и выраженность остеодеструкций, полинейропатии, почечной недостаточности и сахарного диабета. Выраженность остеодеструкций, развившихся на первом году лечения больных ММ, была статистически значимо выше таковой в дебюте заболевания и обратно пропорциональна продолжительности их жизни.

Заключение. Остеодеструкции могут выступать в роли самостоятельного фактора прогноза при анализе продолжительности жизни больных ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, осложнения, остеодеструкции, полинейропатия, почечная недостаточность, сахарный диабет, периоды лечения, различия, корреляционный анализ, продолжительность жизни.

Bone Destruction in Multiple Myeloma: Main Independent Prognostic Factor?

A. P. Bitjukov, O. A. Rukavitsyn

N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Moscow

Study Objective: To assess the effect of bone destruction, polyneuropathy, renal failure, and diabetes on the survival time of multiple myeloma (MM) patients.

Materials and Methods: The study included a retrospective analysis of 29 closed files of patients who had received treatment at the Federal State Public Institution N. N. Burdenko Main Clinical Military Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, from 1988 until 2014. These patients had been followed up from diagnosis to death. The study population included 24 men (82.8%) and 5 women (17.2%), aged 46 to 83 (median age 66). Most of these patients (69.0%; n = 20) were old and senile.

Study Results: We studied the rate and severity of bone destruction, polyneuropathy, renal failure, and diabetes in 29 deceased MM patients. In these MM patients, bone destruction that developed during the first year of treatment was significantly more severe than it was at the onset of the disease.

Conclusion: Bone destruction can be an independent prognostic factor in an analysis of survival times in MM patients.

Keywords: multiple myeloma, complications, bone destruction, polyneuropathy, renal failure, diabetes, treatment periods, differences, correlation analysis, survival times.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении больных множественной миеломой (ММ), осложнения этого заболевания по-прежнему занимают важное место в ведении таких пациентов.

Увеличение общей продолжительности жизни больных ММ, возможное благодаря непрерывному лечению с применением химиопрепаратов, нередко сопровождается нежелательными явлениями (НЯ), определяющими не только качество жизни пациентов, но и дальнейшую тактику их ведения, прогноз и выживаемость. Кроме того, такие осложнения, как остеодеструкции, полинейропатия и почечная недостаточность, а также сахарный диабет, исходно присутствовавшие у больных ММ, могут прогрессировать в процессе лечения вплоть до необратимости развившихся изменений. Особенности взаимосвязи продолжительности жизни больных ММ и осложнений, наблюдаемых у этой категории пациентов, до конца не изучены [4].

Цель исследования: оценить степень влияния НЯ (остеодеструкции, полинейропатии, почечной недостаточности

и сахарного диабета) на продолжительность жизни пациентов с ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ законченных случаев (от момента установления диагноза до летального исхода) 29 больных ММ, лечившихся в гематологическом центре ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко» МО РФ в период с 1988 по 2014 г. В выборку были включены 24 (82,8%) мужчины и 5 (17,2%) женщин, что отражает специфику контингента ведомственного лечебного учреждения. Возраст больных варьировал от 46 до 83 лет (медиана возраста составила 66 лет), причем большинство обследованных (69,0%, n = 20) были пожилого и старческого возраста.

Все больные обследованы по единому протоколу (формализованной истории болезни) включавшему: оценку жалоб, сбор анамнеза; осмотр по органам и системам органов; клинический и биохимический анализы крови; клинический анализ мочи; иммунохимическое исследование белков сыво-

Битюков Александр Петрович — врач-гематолог 17-го гематологического отделения (хронических гемобластозов с химиотерапией) ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: hem17@icloud.com

Рукавицын Олег Анатольевич — д. м. н., профессор, начальник гематологического центра ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3. E-mail: ngc@list.ru

ротки крови и мочи; ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки и костей скелета, КТ и МРТ позвоночника (в случае необходимости); биопсию костного мозга. Стадию заболевания определяли в соответствии с системой ISS (International Staging System, 2005). На первой стадии заболевания наблюдали только 1 пациента (3,5%), на второй стадии — 9 больных (31,0%), на третьей — 19 пациентов (65,5%).

Пациенты получали лечение в соответствии с общепринятыми принципами ведения больных ММ: цитостатическую терапию, глюкокортикоиды, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и сопроводительную терапию, включавшую трансфузии компонентов крови (эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы крови, тромбоцитного концентрата), антибиотикотерапию, анальгетику.

При регистрации НЯ оценивали присутствие и выраженность остеодеструкций, полинейропатии, почечной недостаточности и сахарного диабета, различая предшествовавшие состояния и осложнения, возникшие вследствие лечения. Степень выраженности НЯ определяли в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0 и регистрировали в грейдах, где 1 — минимальный, а 5 — максимальный грейд.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corp.). Для оценки статистической значимости различий по каждому патологическому состоянию (остеодеструкции, полинейропатии, нефропатии, сахарному диабету) в разные интервалы наблюдений (дебют, 0–1 год, 1–3 года, 3–5 лет) сравнивали грейды каждого вида нарушений, используя критерий Фридмана. Наблюдения без грейда (0) или с пропущенными значениями (0 или выбывшие больные) исключали из анализа. Для определения различий выраженности НЯ в смежных интервалах наблюдений (дебют и 0–1 год; 0–1 год и 1–3 года; 1–3 года и 3–5 лет) использовали одновыборочный критерий Вилкоксона. Взаимосвязь выраженности НЯ с продолжительностью жизни больных ММ исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей группе больных ММ ($n = 29$) выделены три подгруппы пациентов в соответствии с продолжительностью жизни после установления диагноза. Первая подгруппа включала проживших не более года ($n = 11$); пациенты второй подгруппы прожили более года, но не дольше 3 лет ($n = 6$); больные третьей подгруппы прожили не менее 5 лет после установления диагноза ММ ($n = 12$). Нарушения (остеодеструкции, полинейропатию, нефропатию, сахарный диабет) регистрировали в дебюте заболевания, в течение первого года, в интервалах лечения от года до 3 лет и от 3 до 5 лет (табл.).

В дебюте заболевания у пациентов ($n = 29$) зарегистрировано 35 случаев НЯ, включавших как самостоятельные заболевания, так и сочетания патологических процессов.

В течение первого года лечения у больных ММ ($n = 11$) наблюдались 16 случаев осложнений: остеодеструкции — 8 (50,0%), полинейропатия — 1 (6,2%), почечная недостаточность — 7 (43,8%); случаев сахарного диабета не зарегистрировано.

Среди больных, проживших более года после установления диагноза ММ ($n = 6$), НЯ распределились следующим образом: остеодеструкции — 5 случаев (35,7%), полинейропатия — 5 (35,7%), почечная недостаточность — 3 (21,4%), сахарный диабет — 1 (7,2%).

В интервале наблюдения 3–5 лет у больных ММ ($n = 12$) зарегистрировано 13 НЯ: остеодеструкции — 7 (53,8%), полинейропатия — 2 (15,4%), почечная недостаточность — 3 (23,1%), сахарный диабет — 1 (7,7%).

Проанализированы различия выраженности НЯ в разные интервалы времени [3]. Выявление корреляционной взаимосвязи между продолжительностью жизни больных ММ и выраженностью осложнений основывалось на предположении об их обратной взаимозависимости. Для решения этой задачи оценены значение и сила корреляции между продолжительностью жизни больных и грейдом НЯ, выявленных у них, за каждый временной интервал [1, 2].

При оценке выраженности остеодеструкций в разные периоды наблюдения больных ($n = 6$) различий не выявлено ($F_r = 3$, $df = 3$, $p < 0,392$). Отсутствие различий мы объяснили небольшим количеством больных, проживших более 3 лет, когда каждому значению выраженности остеодеструкций у пациента в дебюте ММ соответствовало значение выраженности этого нарушения в интервалах наблюдения того же пациента. Прочие больные, не имевшие грейда выраженности остеодеструкций (выбывшие в результате смерти или с остеодеструкцией, развившейся не в дебюте заболевания, а позже), исключены из расчетов.

Для сравнения выраженности остеодеструкций в смежных интервалах наблюдения мы сопоставили грейды остеодеструкций в этих интервалах («дебют» и «0–1 год»; «0–1 год» и «1–3 года»; «1–3 года» и «3–5 лет»), как при попарном сравнении двух зависимых выборок, используя одновыборочный критерий Вилкоксона. При этом не понадобилось расчета нового критического уровня статистической значимости. Получены следующие результаты:

- степень выраженности остеодеструкций в интервале лечения «0–1 год» статистически значимо выше их грейда в дебюте заболевания ($n = 20$; $W = 15$, $Z = -2,236$, $p = 0,025$);

Таблица

Нежелательные явления, зарегистрированные в различные периоды наблюдения больных множественной миеломой

Периоды наблюдения	Число больных	Нежелательные явления, n (%)				всего
		остеодеструкции	полинейропатия	хроническая почечная недостаточность	сахарный диабет	
Дебют	29	20 (57,1)	2 (5,7)	11 (31,5)	2 (5,7)	35 (100)
От 0 до 1 года	11	8 (50,0)	1 (6,2)	7 (43,8)	0	16 (100)
От 1 до 3 лет	6	5 (35,7)	5 (35,7)	3 (21,4)	1 (7,2)	14 (100)
От 3 до 5 лет	12	7 (53,8)	2 (15,4)	3 (23,1)	1 (7,7)	13 (100)

- статистически значимых различий грейдов остеодеструкций в интервалах наблюдения «0–1 год» и «1–3 года» ($n = 14$) не обнаружено ($W = 3, Z = -1,414, p = 0,157$);
- различий выраженности остеодеструкций между интервалами наблюдения «1–3 года» и «3–5 лет» ($n = 7$) не выявлено ($W = 1, Z = -1,0, p = 0,317$).

Оценить статистическую значимость различий выраженности полинейропатии в разные интервалы наблюдений при помощи критерия Фридмана и критерия Вилкоксона не представлялось возможным из-за ограниченного числа пар пациентов с полинейропатиями. Так, в дебюте заболевания полинейропатию наблюдали только у 2 пациентов (11,8%), на 1-м году лечения — у 5 (29,4%), в интервале наблюдения от года до 3 лет — у 8 (47,0%), с 3 до 5 лет — у 2 больных (11,8%).

Статистически значимых различий по степени выраженности почечной недостаточности у больных ММ ($n = 2$) в разные периоды наблюдения не обнаружено ($F_r = 3, df = 3, p = 0,392$). При сравнении грейдов почечной недостаточности в смежные интервалы наблюдения («дебют» и «0–1 год»; «0–1 год» и «1–3 года»; «1–3 года» и «3–5 лет») с помощью одновыборочного критерия Вилкоксона как для попарного сравнения двух зависимых выборок получены следующие результаты:

- статистически значимых различий выраженности почечной недостаточности ($n = 11$) между дебютом заболевания и интервалом наблюдения «0–1 год» не выявлено ($W = 3, Z = -1,342, p = 0,180$);
- не выявлено различий выраженности почечной недостаточности ($n = 5$) между интервалами наблюдения «0–1 год» и «1–3 года» ($W = 1, Z = -1,0, p = 0,317$);
- исследование значимости различий по грейду почечной недостаточности в парных наблюдениях ($n = 3$) между интервалами наблюдения «1–3 года» и «3–5 лет» с помощью одновыборочного критерия Вилкоксона ограничено малым числом больных.

Оценить статистическую значимость различий выраженности сахарного диабета в разные интервалы наблюдений при помощи критерия Фридмана и критерия Вилкоксона не представлялось возможным из-за ограниченного числа пациентов с сахарным диабетом. Так, в дебюте заболевания сахарный диабет наблюдали только у 2 пациентов, на 1-м году лечения — у 1, в интервале наблюдения «1–3 года» — у 3, «3–5 лет» — у 1 больного, что показывает отсутствие роста частоты этого сопутствующего заболевания с течением времени.

Таким образом, при сравнении выраженности НЯ в разные интервалы наблюдения больных ММ выявлено значимое увеличение выраженности только остеодеструкций: на первом году лечения выраженность этих осложнений статистически значимо выше их грейда в дебюте заболевания.

Следовательно, остеодеструкции как наиболее важный вид осложнений могут влиять на течение ММ и их можно рассматривать как самостоятельный прогностический признак, определяющий продолжительность жизни таких пациентов. Для проверки этой гипотезы проведен корреляционный анализ между степенью выраженности остеодеструкций больных ММ в интервале наблюдения «0–1 год» и продолжительностью жизни ($n = 20$). С этой целью применим коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

В результате расчетов выявлена обратная, средняя и достоверная связь продолжительности жизни больных ММ со степенью выраженности остеодеструкций ($r_s = -0,447, p = 0,048, n = 20$).

Для исключения влияния возраста больных на выраженность остеодеструкций (например, патологических переломов и деформации костей скелета вследствие остеопороза) мы проверили гипотезу об отсутствии взаимосвязи возраста пациентов со степенью остеодеструкции (H_0), вновь используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

В результате корреляционного анализа статистически значимой взаимосвязи возраста пациентов с выраженностью остеодеструкций не обнаружено ($r_s = -0,117, p = 0,624, n = 20$), что подтверждает взаимосвязь выраженности остеодеструкций и продолжительности жизни больных ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистически значимые различия выраженности нежелательных явлений у больных множественной миеломой (ММ), выявленные в нашем исследовании, отражают значительное ухудшение состояния пациентов, «переживших» год с момента установления диагноза. Самым значимым осложнением у таких больных являются остеодеструкции, степень выраженности которых умеренно влияет на продолжительность жизни пациентов, уменьшая ее. При этом выраженность остеодеструкций не зависит от возраста больных ММ, что заставляет рассматривать данный вид осложнений как самостоятельный фактор, снижающий продолжительность жизни таких пациентов.

Возможно, при анализе большего числа наблюдений подобная закономерность проявится более четко. Однако патогенетический смысл влияния возрастающей выраженности остеодеструкций на продолжительность жизни больных ММ (что наиболее значимо проявляется на первом году лечения) скорее всего останется неизменным, так как эта взаимосвязь отражает растущий объем миеломы, несмотря на лечение.

Результаты исследования заставляют продолжить работу по изучению выраженности остеодеструкций как самостоятельного прогностического фактора в анализе продолжительности жизни больных ММ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гржибовский А. М. Корреляционный анализ // Экология человека. 2008. № 9. С. 50–60.
2. Гржибовский А. М. Корреляционный анализ в медицинских исследованиях // Бюлл. СГМУ. 2000. № 2. С. 22–23.
3. Гржибовский А. М. Одномерный анализ повторных измерений // Экология человека. 2008. № 4. С. 51–60.

4. Рукавицын О. А., Сидорович Г. И. Парпротеинемические гемобластозы. СПб.: Д-П; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 166–168.
5. Унгурияну Т. Н., Гржибовский А. М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // Экология человека. 2011. № 5. С. 56–58. 

Библиографическая ссылка:

Битюков А. П., Рукавицын О. А. Остеодеструкции у больных множественной миеломой: основной самостоятельный фактор прогноза? // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 45–47.

Применение метода «Тромбориск» для оценки гемостаза у детей с тромбозом глубоких вен

П. А. Жарков, А. В. Полетаев, М. А. Грачёва, Е. А. Серёгина, А. В. Пшонкин

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Цель исследования: определение чувствительности и специфичности теста «Тромбориск» при нарушениях в системе протеина С у детей с тромбозом глубоких вен на фоне терапии злокачественных новообразований.

Материалы и методы. Проспективным методом набрана когорта пациентов в возрасте 1–16 лет ($n = 30$). Проведен комплекс исследований: определение активности протеина С, концентрации свободного протеина S, волчаночного антикоагулянта (с ядом гадюки Рассела и с кварцевым активатором) и резистентности к активированному протеину С (РАПС), а также тест «Тромбориск».

Результаты. Чувствительность теста «Тромбориск» составила 78%, специфичность — 71%, прогностическая ценность положительного результата — 90%, отрицательного результата — 50%. Коэффициент корреляции Спирмена между значением теста «Тромбориск» и активностью протеина С составил 0,47 (* $P = 0,03$), концентрацией свободного протеина S — 0,18 ($P = 0,42$) и РАПС — 0,53 (* $P = 0,01$).

Заключение. Тест «Тромбориск» — чувствительный и эффективный инструмент, применимый для скрининга нарушений в системе протеина С у детей с тромбозом глубоких вен.

Ключевые слова: «Тромбориск», тромбоз, тромбофилия, дети, протеин С, скрининг.

ThromboPath Assay for Assessment of Hemostasis in Children with Deep Vein Thrombosis

P. A. Zharkov, A. V. Poletaev, M. A. Gratcheva, E. A. Seregina, A. V. Pshonkin

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Study Objective: To determine the sensitivity and specificity of the ThromboPath assay for detecting abnormalities in the protein C system in children with deep-vein thrombosis who are receiving treatment for malignant neoplasms.

Materials and Methods: Patients, aged 1 to 16 ($n = 30$), were prospectively recruited in a study cohort. The study examinations included measuring protein C activity, levels of free protein S and lupus anticoagulant (dilute Russell's viper venom time and testing with a silica activator), and activated protein C resistance (APCR) and the ThromboPath assay.

Results: The sensitivity and specificity of the ThromboPath assay were 78% and 71%, respectively, and its positive predictive value and negative predictive value were 90% and 50%, respectively. The Spearman's rank correlation coefficient (R_s) was 0.47 (* $P = 0.03$), 0.18 ($P = 0.42$) and 0.53 (* $P = 0.01$) for the correlation between the results of the ThromboPath test and protein C activity, free protein S levels, and APCR, respectively.

Conclusion: The ThromboPath assay is a sensitive and effective screening tool for finding abnormalities in the protein C system in children with deep-vein thrombosis.

Keywords: ThromboPath, thrombosis, thrombophilia, children, protein C, screening.

Как показано ранее, распространенность венозных тромбозов (ВТ) у детей невысока и не превышает 1 : 10 000 детей в год [3, 5, 12]. Тем не менее, по данным крупного эпидемиологического исследования, выполненного в США, в период с 2001 по 2007 г. количество ВТ у детей возросло почти в 2 раза [7]. Это увеличение в разной степени наблюдается во всех возрастных группах и среди пациентов подросткового возраста достигает 94 : 10 000 обращений, приближаясь к значениям, известным для взрослых пациентов [7, 13]. В большинстве случаев это вторичные окклюзии, возникающие на фоне травм, обширных хирургических вмешательств, наличия центрального венозного катетера, септических состояний или злокачественных новообразований (ЗН) [3, 5–7, 12]. Так, частота ВТ у детей с ЗН крови превышает 10% и достигает 16% среди детей, получающих терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза [2].

Формирование ВТ — всегда комплексный процесс, зависящий как от «внутренних» причин (таких как особенно-

сти системы свертывания крови и сосудистой стенки), так и от внешних воздействий на организм ребенка. Особого внимания в патогенезе ВТ у детей заслуживает тромбофилия — состояние повышенной склонности к тромбозам. В настоящее время у детей доказана роль следующих маркеров тромбофилии: дефицита естественных антикоагулянтов (протеина С, S, антитромбина), персистенции волчаночного антикоагулянта (ВА) или антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии и гиперлипопротеинемии по липопротеину (а), а также носительства полиморфизмов FV-Лейден и FII G20210A [14]. Большинство этих маркеров относится к системе протеина С или является ее частью. Поскольку исследование полной панели данных тестов, как правило, длительно, дорого и не всегда оправданно, то необходимы скрининговые тесты, позволяющие заподозрить те или иные проявления тромбофилии в организме ребенка. Одним из таких тестов является «Тромбориск» (HemosIL ThromboPath, Instrumentation Laboratory, США). Данный метод основан на способности эндогенного протеи-

Грачёва Марина Андреевна — научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: gerus.marina@gmail.com

Жарков Павел Александрович — к. м. н., врач-гематолог консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: pzharkoff@gmail.com

Полетаев Александр Владимирович — врач клинической лабораторной диагностики, руководитель группы клинического гемостаза ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: poletaev_alexandr@mail.ru

Пшонкин Алексей Вадимович — врач-гематолог, заведующий стационаром кратковременного лечения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: alexey.pshonkin@gmail.com

Серёгина Елена Александровна — научный сотрудник группы клинического гемостаза ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: elserereg@inbox.ru

на С, активированного с помощью вещества Protac (экстракта змеиного яда щитомордника — *Agkistrodon contortrix*), ингибировать генерацию тромбина, индуцированную тканевым тромбопластином. Количество выработанного тромбина оценивают по изменению оптической плотности (ОП), измеренной при длине волны 405 нм в присутствии (А) и в отсутствие (В) Protac с помощью специфичного к тромбину хромогенного субстрата.

У взрослых пациентов этот метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью [9], однако диагностическая значимость данного теста у детей до сих пор не исследована.

Цель исследования: определение чувствительности и специфичности теста «Тромбориск» при нарушениях в системе протеина С у детей с тромбозом глубоких вен (ТГВ) на фоне терапии ЗН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективным методом была набрана группа пациентов в возрасте 1–16 лет ($n = 30$) с объективно подтвержденным ТГВ, которым проводили лечение ЗН в условиях стационара ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева». До начала антикоагулянтной терапии выполнен забор венозной крови в стандартные вакуумные пробирки с 3,2%-м (0,106 М раствором цитрата натрия (Monovette Sarstedt, Германия, 3 мл). После центрифугирования (1,500 g, 15 минут, центрифуга Thermo Scientific Labofuge 400, Германия) плазма крови была отобрана во вторичные пробирки и заморожена ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$). В день исследования образцы плазмы крови размораживали на водяной бане при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 минут. Проведен комплекс исследований: определение активности протеина С (HemosIL Protein C), концентрации свободного протеина S (HemosIL Free Protein S), волчаночного антикоагулянта с ядом гадюки Рассела — ВАЯГР (HemosIL dRVVT screen, HemosIL dRVVT confirm) и с кварцевым активатором — ВАКА (HemosIL Silica Clotting Time), резистентности к активированному протеину С — РАПС (HemosIL Factor V Leiden (APCTM Resistance V)), а также тест «Тромбориск» (HemosIL ThromboPath).

Результаты теста «Тромбориск» выражали в процентах Protac-индуцированного ингибирования свертывания (Protac-induced coagulation inhibition — PiCi%) и вычисляли по формуле:

$$\text{PiCi}\% = [(B - A)/B] \times 100,$$

где А и В — значения ОП тестируемой плазмы крови с Protac (А) и без него (В).

Снижение PiCi% свидетельствует о нарушениях антикоагулянтного пути протеина С, а также может быть связано с наличием РАПС, снижением концентрации протеина S и присутствием ВА [9].

За положительный результат теста «Тромбориск» принята величина менее 82,5% PiCi. Активность протеина С и концентрацию свободного протеина S считали пониженными при значениях соответствующих тестов менее 70%, за наличие РАПС принято значение менее 2,2. За положительное значение ВАЯГР и ВАКА принимали показатель более 1,2. Все измерения проведены на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США).

Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическую значимость теста «Тромбориск»

при нарушениях в системе протеина С определяли с помощью стандартных методик [1]. Для оценки корреляций результата теста «Тромбориск» с активностью протеина С и концентрацией свободного протеина S, а также РАПС использовали коэффициент Спирмена (КС). Статистический анализ проведен с применением программного пакета OriginPro 8.0 (Microcal Software, Нордхэмптон, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования снижение активности протеина С зарегистрировано у 13 пациентов, концентрации свободного протеина S — у 13, положительный тест на ВАЯГР — у 2 пациентов (определяли у 29 пациентов), ВАКА — у 7 (определяли у 29 пациентов), РАПС выявлена у 2 детей. То или иное нарушение определено у 23 больных. Положительное значение теста «Тромбориск» обнаружено у 21 ребенка, при этом в 18 случаях это соответствовало изменениям в системе протеина С (табл. 1).

Таким образом, истинно положительные результаты теста «Тромбориск» получены в 18 случаях, ложноположительные — в 2, ложноотрицательные — в 5 и истинно отрицательные — в 5 случаях. Чувствительность метода составила 78%, специфичность — 71%, прогностическая ценность положительного результата — 90%, а отрицательного результата — 50%.

Чувствительность и специфичность теста к изменениям отдельных показателей системы протеина С представлена в таблице 2.

Выявлены слабые корреляции между лабораторными тестами: КС между результатом теста «Тромбориск» и активностью протеина С (рис. 1) составил 0,47 ($p = 0,03$), для корреляции между значением теста «Тромбориск» и РАПС (рис. 2) КС = 0,53 ($p = 0,01$). Корреляции между результатом теста «Тромбориск» и концентрацией свободного протеина S не наблюдалось: КС = 0,18 ($p = 0,42$). Корреляционный анализ проводили по данным 21 пациента с отрицательными значениями ВАЯГР и ВАКА.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, это первое исследование, посвященное применению теста «Тромбориск» у детей с ТГВ на фоне ЗН. Чувствительность и специфичность данного теста к нарушениям в системе протеина С у взрослых пациентов хорошо изучены. Кроме того, в настоящее время получены результаты использования этого теста как интегрального показателя баланса про- и антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени [11], у женщин при нормально [8] и патологически [4] протекающей беременности.

Как показано на основании мультицентрового исследования, «Тромбориск» обладает 100%-й чувствительностью к нарушениям в системе протеина С. Чувствительность данного метода к присутствию ВА, дефициту протеина С или протеина S несколько ниже и составляет 97,5%, 95,0% и 87,1% соответственно [9]. Специфичность метода также более чем удовлетворительная: положительное значение теста «Тромбориск» при отсутствии изменения активности протеинов С и S, ВА или FV-Лейден отмечено только у 13,6% пациентов [9]. Нами получены сходные результаты, однако чувствительность теста к сниженной активности протеинов С и S была немного ниже.

Таким образом, данный тест обладает высокой чувствительностью (78%) и достаточной специфичностью (71%) для скрининга нарушений в системе протеина С у детей с ТГВ на фоне терапии ЗН. Интересно, что в нашем случае значение

Демографические данные и результаты лабораторных тестов обследованных пациентов

№	Пол	Возраст, лет	Тромбориск, %	Протеин С, %	Протеин S, %	ВАЯГР	ВАКА	РАПС
1	Ж	16,00	76,91	41,00	58,50	отр	отр	3,11
2	М	1,50	86,07	144,00	60,20	отр	отр	3,21
3	М	4,00	77,17	176,00	77,30	отр	отр	3,01
4	Ж	4,00	85,53	71,00	75,50	отр	пол	3,22
5	Ж	11,00	81,87	69,00	55,70	отр	отр	3,22
6	М	2,00	78,05	64,00	66,10	отр	отр	2,99
7	Ж	1,50	83,44	91,00	76,60	отр	отр	2,61
8	М	4,00	78,62	42,00	41,70	отр	отр	2,73
9	М	5,00	76,69	97,80	48,20	отр	пол	3,10
10	М	3,00	77,56	68,00	68,50	отр	отр	2,51
11	Ж	8,00	54,26	63,00	90,40	пол	пол	2,56
12	М	13,00	57,29	86,00	59,80	отр	отр	1,88
13	М	3,00	77,93	121,00	51,30	отр	пол	2,98
14	Ж	0,50	64,12	35,00	67,50	отр	отр	3,20
15	Ж	13,00	84,91	95,00	80,40	отр	отр	3,09
16	М	5,00	77,39	64,00	76,80	отр	отр	2,93
17	Ж	7,00	80,13	97,00	29,60	отр	отр	2,91
18	Ж	3,00	56,87	65,00	66,20	отр	отр	1,92
19	Ж	1,50	60,26	56,00	90,80	отр	пол	3,10
20	М	6,00	82,72	67,00	59,70	отр	отр	3,04
21	М	0,25	72,34	78,00	145,10	отр	пол	3,04
22	Ж	1,50	71,84	137,00	151,00	отр	отр	2,82
23	Ж	11,00	84,50	60,00	83,90	отр	отр	3,00
24	М	15,00	78,54	80,00	83,90	пол	отр	2,75
25	М	1,50	89,44	88,00	93,50	отр	пол	3,06
26	Ж	3,00	82,25	83,00	111,40	отр	отр	3,09
27	Ж	11,00	84,58	160,00	81,00	отр	отр	3,19
28	Ж	10,00	96,52	186,00	164,30	отр	отр	3,24
29	Ж	4,00	61,26	48,00	72,70	нд	нд	2,66
30	Ж	9,00	65,57	58,00	83,90	отр	отр	2,97

Примечание: нд — нет данных; отр — отрицательный результат; пол — положительный результат.

чувствительности, особенно к сниженной активности протеина С или концентрации свободного протеина S, несколько ниже такового в группах взрослых пациентов. Нельзя исключить связь этой ситуации с относительно небольшим размером нашей выборки. Кроме того, мы не проводили валидации значений теста «Тромбориск» на выборке здоровых добровольцев, а использовали стандартное значение менее 82,5%, рекомендованное производителем.

Особого внимания заслуживают положительные значения теста, позволяющие выявить те или иные нарушения в системе протеина С с вероятностью 0,9. Несмотря на продемонстрированные статистически значимые корреляции значения теста «Тромбориск» с активностью протеина С и значением РАПС, корреляции между результатами теста «Тромбориск» и концентрацией свободного протеина S не наблюдалось ($KC = 0,18$; $r = 0,42$). Поскольку протеин S является кофактором протеина С и не оказывает прямого антикоагулянтного действия, то можно предположить, что снижение концентрации свободной формы данного белка уменьшает генерацию тромбина нелинейно, что также отражается на результатах теста «Тромбориск».

Интересна и прогностическая роль данного теста. Если применение глобального метода оценки нарушений в системе протеина С относительно риска ВТ у взрослых может быть оправданно [10], то у детей предсказательная сила положительных значений теста в отношении ВТ до сих пор неизвестна. С экономической точки зрения, вероятно, прямые затраты на проведение данного теста ниже ожидаемых при проведении всей панели исследований системы протеина С (активность протеина С, концентрации свободного протеина S, РАПС, ВА). В нашем исследовании те или иные нарушения в системе протеина С выявлены у 21 из 30 пациентов, однако, как видно из *таблицы 1*, чаще всего снижение активности протеина С и концентрации свободного протеина S было неглубоким, а подавляющее большинство положительных результатов теста на ВА получены при исследовании с кварцевым активатором. Роль незначительного снижения активности протеинов С и S в формировании тромбозов у детей с ЗН до сих пор освещена недостаточно, и, учитывая относительно низкую распространенность тромбозов у детей, обоснованность применения данного теста с прогностической целью в общей популяции представляется сомнительной.

Таблица 2

Основные параметры теста «Тромбориск» по отношению к нарушениям в системе протеина С

Показатель метода	Протеин С	Протеин S	ВАЯГР	ВАКА	РАПС
ИП	12	11	2	5	2
ЛП	8	9	17	14	18
ЛО	2	2	0	2	0
ИО	8	8	10	8	10
ЧМ, %	86	85	100	71	100
СМ, %	50	47	37	36	36
ПЦПР, %	60	55	10	26	10
ПЦОР, %	80	80	100	80	100

Примечание. ИП — истинно положительные результаты; ЛП — ложноположительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЧМ — чувствительность метода; СМ — специфичность метода; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Кроме того, для любого теста необходима внутрилабораторная валидация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов можно считать тест «Тромбориск» чувствительным и эффективным инструментом, применимым для скрининга нарушений в системе протеина С у детей с тромбозом глубоких вен, возникшим на фоне терапии злокачественного новообразования. Прогностическая роль данного метода применительно к педиатрическому тромбозу оста-

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Жарков П. А., Грачёва М. А., Ройтман Е. В., Феоктистова Е. В. и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. № 3 (63). С. 29–34.
3. Andrew M., David M., Adams M., Ali K. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE // Blood. 1994. Vol. 83. N 5. P. 1251–1257.
4. Ferroni P., La Farina F., Palmirotta R., Martini F. et al. Predictive value of thrombopath determination in women with infertility and pregnancy complications // Clin. Chim. Acta. 2010. Vol. 411. N 1–2. P. 37–42.
5. Nowak-Göttl U., von Kries R., Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1997. Vol. 76. N 3. F. 163–167.
6. O'Brien S. H., Klima J., Termuhlen A. M., Kelleher K. J. Venous thromboembolism and adolescent and young adult oncology inpatients in US children's hospitals, 2001 to 2008 // J. Pediatr. 2011. Vol. 159. N 1. P. 133–137.
7. Raffini L., Huang Y. S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007 // Pediatrics. 2009. Vol. 124. N 4. P. 1001–1008.

Библиографическая ссылка:

Жарков П. А., Поletaев А. В., Грачёва М. А., Серёгина Е. А. и др. Применение метода «Тромбориск» у детей с тромбозом глубоких вен // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 48–51.

Рис. 1. Корреляция между результатами теста «Тромбориск» и активностью протеина С

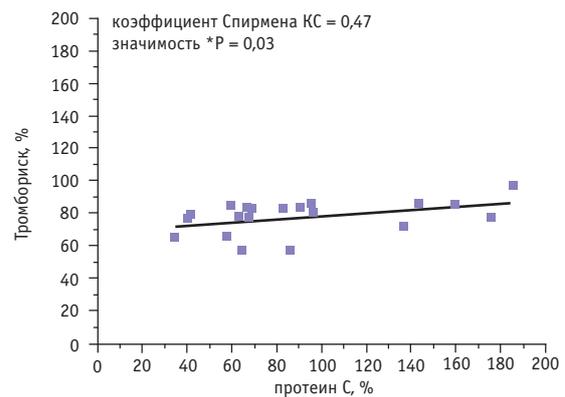
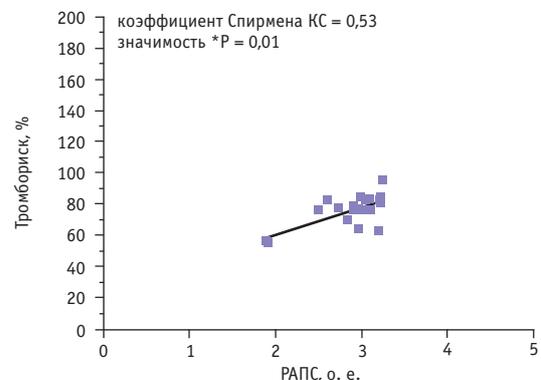


Рис. 2. Корреляция между результатами теста «Тромбориск» и резистентностью к активированному протеину С.

Примечание: о. е. — относительные единицы



ся неизученной, и для ее выяснения необходимы дальнейшие исследования.

8. Smirnov M., Cao Z., Diaz D., Triscott M. HemosIL ThromboPath: a global assay sensitive to procoagulant shift in hemostasis with pregnancy progression // 19th International Conference on Thrombosis. Tel Aviv, 2006.
9. Toulon P., Smirnov M., Triscott M., Safa O. et al. A new chromogenic assay (HemosIL ThromboPath) is sensitive to major prothrombotic risk factors affecting the protein C pathway. Results of a multicenter study // Thromb. Res. 2009. Vol. 124. N 1. P. 137–143.
10. Tripodi A., Legnani C., Lemma L., Cosmi B. et al. Abnormal Protac-induced coagulation inhibition chromogenic assay results are associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism // J. Thromb. Thrombolysis. 2010. Vol. 30. N 2. P. 215–219.
11. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V. et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method // Hepatology. 2010. Vol. 52. N 1. P. 249–255.
12. Van Ommen C. H., Heijboer H., Büller H. R., Hirasing R. A. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands // J. Pediatr. 2001. Vol. 139. N 5. P. 676–681.
13. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism circulation. 2003. Vol. 107. N 23. Suppl. 1. P. S14–18.
14. Young G., Albisetti M., Bonduel M., Brandao L. et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Circulation. 2008. Vol. 118. N 13. P. 1373–1382. [D]

Внепеченочная портальная гипертензия у больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией

А. В. Деженкова¹, О. Ф. Никулина¹, Н. В. Цветаева¹, Е. А. Киценко², Е. П. Сысоева¹, Е. А. Лукина¹

¹ Гематологический научный центр, г. Москва

² Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва

Цель статьи: охарактеризовать трудности дифференциальной диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и развития редкого тромботического осложнения — внепеченочной портальной гипертензии, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, — а также трудности определения оптимальной лечебной тактики в подобной ситуации.

Основные положения. ПНГ — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови. Основными характеристиками классической формы ПНГ являются хронический внутрисосудистый гемолиз и высокая частота тромботических осложнений, ведущих к необратимому поражению жизненно важных органов. Современная диагностика ПНГ основывается на идентификации патологической популяции клеток с дефицитом поверхностных GPI-связанных белков посредством проточной цитометрии. Внедрение в клиническую практику метода иммунофенотипирования клеток ПНГ-клона существенно повысило возможности диагностики этого заболевания.

В качестве клинического примера сложной дифференциальной диагностики ПНГ приводится описание истории болезни пациентки с тромбозом портальной системы и внепеченочной портальной гипертензией, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями.

Заключение. Поздняя диагностика ПНГ ассоциируется с развитием тяжелых тромботических осложнений, ведущих к поражению жизненно важных органов или систем органов, что может стать основной клинической проблемой и причиной летального исхода.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анемия, тромбоцитопения, тромбоз воротной вены, внепеченочная портальная гипертензия, спленэктомия.

Extrahepatic Portal Hypertension in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Clinical Case

A. V. Dezhenkova¹, O. F. Nikulina¹, N. V. Tsvetaeva¹, E. A. Kitsenko², E. P. Sysoeva¹, E. A. Lukina¹

¹ Hematological Scientific Center, Moscow

² B. V. Petrovsky Russian Research Surgical Center, Moscow

Purpose of the Paper: 1) To outline the difficulties of the differential diagnosis between paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and a rare thrombotic complication — extrahepatic portal hypertension complicated by recurrent gastrointestinal hemorrhage, and 2) to describe the difficulties in determining optimal treatment approaches in such situations.

Key Points: PNH is a rare acquired clonal blood disorder. The main characteristics of classical PNH include chronic intravascular hemolysis and a high rate of thrombotic complications that lead to irreversible damage of vital organs. Nowadays, the diagnosis of PNH relies on flow cytometry to identify the abnormal population of cells deficient in superficial GPI-anchored proteins. The implementation of immunophenotyping of PNH clone cells into clinical practice has significantly improved the diagnosis of this condition. Difficulties in the differential diagnosis of PNH are illustrated by a clinical case of portal vein thrombosis and extrahepatic portal hypertension complicated by recurrent gastrointestinal hemorrhage in a female patient.

Conclusion: When diagnosed at late stages, PNH is associated with severe thrombotic complications that damage vital organs or organ systems, which may become the main clinical problem and result in death.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anemia, thrombocytopenia, portal vein thrombosis, extrahepatic portal hypertension, splenectomy.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание системы крови. Основными характеристиками его классической формы являются хронический внутрисосудистый гемолиз и высокая частота тромботических осложнений, в том числе ведущих к необратимому поражению жизненно важных органов с развитием хронической почечной недостаточности, легочной гипертензии, ишемической энцефалопатии [3].

В основе патогенеза ПНГ лежит соматическая мутация X-сцепленного гена, отвечающего за синтез белка фосфатидилинозитола гликана класса А, — *PIG-A*. Этот ген входит в состав специфической структуры клеточной мембраны — гликозилфосфатидилинозитолового (GPI) якоря, функции которого включают фиксацию широкого спектра антигенов и рецепторов на поверхностной мембране клеток: CD55, CD59, CD14, CD16, CD58 и др. Среди них наибольшее значение имеют CD55 и CD59 — поверхностные белки, которые

Деженкова Анна Владимировна — врач-гематолог, аспирант научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: dezhenkova@list.ru

Киценко Евгений Александрович — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского». E-mail: kitsenko-surgeon@mail.ru

Лукина Елена Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделением орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: lukina.e@blood.ru

Никулина Ольга Федоровна — к. м. н., научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: nikoulinaof@mail.ru

Сысоева Елена Павловна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: sysoeva.e@blood.ru

Цветаева Нина Валентиновна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ Минздрава России. 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4. E-mail: tsvetaeva.n@blood.ru

защищают собственные клетки от разрушительного действия системы комплемента. Отсутствие CD55 и CD59 ассоциируется с нарушением регуляции системы комплемента и развитием хронического внутрисосудистого комплементопосредованного гемолиза [11].

Современная диагностика ПНГ основывается на идентификации патологической популяции клеток с дефицитом поверхностных GPI-связанных белков методом проточной цитометрии. Иммунофенотипирование клеток периферической крови позволяет идентифицировать патологическую CD55- и CD59-негативную популяцию, а также определить процент патологических клеток и величину отдельных субпопуляций эритроцитов с различной степенью дефицита GPI-связанных белков.

Лабораторная картина ПНГ характеризуется симптомами гемолитической анемии с ретикулоцитозом, снижением концентрации сывороточного гаптоглобина и повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови [9]. Клинически развитие внутрисосудистого гемолиза, как правило, сопровождается резкой слабостью, одышкой, сердцебиением, повышением температуры тела во время гемолитических кризов. Патогномоничный признак ПНГ — появление мочи черного цвета, что связано с присутствием в моче продуктов разрушения эритроцитов — гемоглобина и гемосидерина. Этот феномен отмечается, как правило, в утренние часы, так как во время сна наступает физиологический ацидоз, способствующий активации системы комплемента. Вместе с тем гемоглобинурия не является обязательным визуальным симптомом заболевания.

Типичное клиническое проявление ПНГ — абдоминальные боли различной локализации и интенсивности, которые, как правило, наблюдаются в период гемолитического криза. Патогенез болей в животе связывают с преходящей ишемией тканей кишечника, развивающейся вследствие спазма и/или тромбозов мелких мезентериальных сосудов [2].

Тромбозы, чаще венозные, реже артериальные, являются характерным осложнением ПНГ и могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности, легочной гипертензии, внутри- или внепеченочной портальной гипертензии, хронической ишемии головного мозга [7, 12]. В патогенезе тромботических осложнений важную роль играет внутрисосудистый гемолиз, при котором в циркуляцию выходит свободный гемоглобин, оказывающий токсическое действие на эндотелий сосудов и поверхностные мембраны клеток крови. Повреждающие эффекты свободного гемоглобина и продуктов его расщепления нейтрализуются оксидом азота, который восстанавливает оксоферрил-форму гемоглобина (гем-Fe(IV)=O) до нетоксичной окисленной формы — гем-Fe(III) [4]. В физиологических условиях оксид азота продуцируется клетками сосудистого эндотелия и обладает ангиопротективными эффектами: вызывает вазодилатацию, препятствует агрегации тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. В эксперименте истощение запасов оксида азота ассоциируется с вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и адгезией нейтрофилов к эндотелию [1], что, по-видимому, многократно повышает риск развития тромботических осложнений у больных ПНГ.

По данным литературы, при классической форме ПНГ тромботические осложнения в 37% случаев наблюдаются в течение 10 лет после установления диагноза [10]. Локализация тромбозов характеризуется большим разнообразием: отмечают тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда — Киари), нижней полой вены, портальной системы (селезе-

ночной, воротной, брыжеечных вен), сосудов легких, почек и головного мозга [5, 7, 9]. По данным эпидемиологических исследований, от 40% до 67% летальных исходов при ПНГ — следствие именно тромботических осложнений [6, 8, 12].

Целью статьи является описание истории болезни пациентки С. как клинического примера сложной дифференциальной диагностики ПНГ и развития редкого тромботического осложнения — внепеченочной портальной гипертензии, осложненной рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, — а также трудности определения оптимальной лечебной тактики в подобной ситуации.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С., 1988 года рождения. Из анамнеза известно, что симптомы анемии впервые появились у больной в возрасте 17 лет (2005 г.); тогда при обследовании выявили панцитопению (гемоглобин (Hb) — 52 г/л, эритроциты — $1,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $26,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,0 \times 10^9/л$) и снижение клеточности костного мозга с угнетением всех ростков кроветворения по данным миелограммы. Больной был установлен диагноз идиопатической апластической анемии и назначена иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А (CsA) 325–400 мг/сут) в сочетании с подкожным введением рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю. В течение последующих полутора лет состояние больной оставалось стабильным, однако на фоне лечения произошла прибавка веса в 20 кг. В сентябре 2007 г. больная перенесла приступ острых болей в животе, сопровождавшихся лихорадкой, тошнотой и рвотой, что было расценено как токсический гепатит, связанный с приемом CsA, и послужило основанием для снижения дозы препарата. В анализах крови сохранялась трехростковая цитопения (Hb — 65 г/л, эритроциты — $2,05 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $65,0 \times 10^9/л$, лейкоциты — $3,3 \times 10^9/л$).

В 2008 г. больная впервые прошла обследование в Гематологическом научном центре (ГНЦ), где были выявлены лабораторные признаки ПНГ: Кумбс-негативная гемолитическая анемия с ретикулоцитозом 50–60%, повышение концентрации ЛДГ до 3700 Ед/л, наличие гемосидерина в моче и положительная проба Хэма. На основании результатов обследования и данных анамнеза был установлен диагноз: «апластическая анемия с синдромом пароксизмальной ночной гемоглобинурии». Однако нельзя с уверенностью исключить гипопластический вариант ПНГ. Лечение CsA было прекращено. С этого времени больной проводились заместительные гемотрансфузии с частотой 1 раз в 4–6 месяцев; введение рчЭПО продолжалось до 2010 г. и в последующем было отменено.

В 2009 г. (в возрасте 21 года) при плановом обследовании впервые были выявлены признаки портальной гипертензии: спленомегалия (+2–3 см ниже края реберной дуги), варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода и желудка 2-й степени. При доплеровском исследовании кровотока в сосудах портальной системы была выявлена картина кавернозной трансформации воротной вены.

В 2010 г. заболевание впервые осложнилось развитием желудочно-кишечного кровотечения, источником которого явилось ВРВ пищевода и желудка. Кровотечение не удалось остановить консервативным путем, и больной было проведено хирургическое лечение: лапаротомия и гастротомия с прошиванием варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Послеоперационный период протекал гладко, проводились заместительные гемотрансфузии. В течение

последующих 2 лет больная состояла под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства, специалистов ГНЦ и портальных хирургов. Частота гемолитических кризов и потребность в гемотрансфузиях не превышала 2–3 раз в год.

В июне 2011 г. произошел рецидив желудочно-кишечного кровотечения со снижением Hb до 55 г/л. По данным gastroscopии, источником кровотечения служили множественные эрозии слизистой оболочки желудка. Кровотечение было купировано консервативным путем — трансфузиями свежемороженой плазмы, отмытых эритроцитов.

В июле — августе 2011 г. больная находилась на плановом обследовании и лечении в ГНЦ. В анализе крови: Hb — 85 г/л, эритроциты — $3,25 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — $48,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $2,9 \times 10^9$ /л; сывороточные показатели обмена железа: ферритин — 18,8 мкг/л (при норме 40–80 мкг/л), железо — 8 мкмоль/л (10–21 мкмоль/л), общая железосвязывающая способность — 77 мкмоль/л (40–70 мкмоль/л), насыщение трансферрина железом — 12% (25–35%), трансферрин — 2,65 г/л (2,55–2,65 г/л).

На основании результатов обследования и пристрастного анализа анамнестических данных был сформулирован диагноз: «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Тромбоз портальной системы (воротной вены, зоны конfluence, дистальных отделов селезеночной и верхней брыжеечной вен). Внепеченочная портальная гипертензия: спленомегалия, иммунная цитопения, варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями. Состояние после гастрономии с прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода (28.03.2010). Постгеморрагическая железодефицитная анемия».

Обсуждался вопрос о необходимости повторного хирургического лечения для профилактики рецидивов кровотечений из варикозно-расширенных вен. Учитывая высокий риск интра- и послеоперационных осложнений (гемолиз, тромбозы и кровотечение), от профилактического оперативного лечения было решено воздержаться. Были рекомендованы симптоматическая терапия, заместительные гемотрансфузии при Hb менее 70 г/л, динамическое наблюдение специалистов клиники орфанных заболеваний ГНЦ и портального хирурга.

С января 2012 г. частота гемолитических кризов постепенно выросла до 1 раза в 2–3 месяца с максимальным снижением Hb до 50 г/л, что потребовало интенсификации режима заместительной гемотрансфузионной терапии.

В ноябре 2014 г. развился очередной эпизод желудочно-кишечного кровотечения, источником которого были варикозно-расширенные вены пищевода. По этому поводу было проведено их эндоскопическое лигирование. В анализах крови отмечено постепенное углубление тромбоцитопении и лейкопении (тромбоциты — $25,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты — $1,5 \times 10^9$ /л).

В феврале 2015 г. больная была вновь госпитализирована в ГНЦ для определения лечебной тактики.

При поступлении в клинику: состояние средней степени тяжести, самочувствие относительно удовлетворительное. Пациентка повышенного питания (рост — 168 см, вес — 78 кг). Спонтанный геморрагический синдром отсутствует. Имеются гепатомегалия (+1 см ниже края реберной дуги), спленомегалия (+8 см ниже края реберной дуги). В анализах крови: глубокая анемия (Hb — 60 г/л, эритроциты — $2,0 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитопения ($25,0 \times 10^9$ /л), лейкопения ($1,3 \times 10^9$ /л), гипербилирубинемия (общий билирубин —

61,0 мкмоль/л, непрямой билирубин — 51,0 мкмоль/л), изолированное повышение АСТ до 2,5 нормы (до 100 Ед/л), повышение ЛДГ до 9 норм (до 3500 Ед/л). В коагулограмме отмечена тенденция к гипокоагуляции: АЧТВ — 40 с, гипопротромбинемия (55%). Иммунофенотипирование клеток крови выявило наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов: эритроциты I типа (нормальная экспрессия CD59) составили 50%, II типа (частичный дефицит CD59) — 5,6%, III типа (полное отсутствие CD59) — 44,4%; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 — 98,5%, гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 — 98%. В пунктате костного мозга обнаружено расширение эритроидного ростка (55%) с морфологическими признаками дизэритропоэза, в трепанобиоптате костного мозга — морфологическая картина умеренной гипоплазии кроветворения с расширением эритроидного ростка. УЗИ органов брюшной полости подтвердило наличие кавернозной трансформации воротной вены и спленомегалии (195 × 72 мм), селезеночная вена не визуализировалась. По данным эзофагогастродуоденоскопии — ВРВ пищевода и желудка 3-й степени, катаральный гастрит.

По полученным данным, на момент обследования ведущей клинической проблемой у больной ПНГ являлась внепеченочная портальная гипертензия в результате тромбоза портальной системы, развившегося более 5 лет назад (вероятно, в 2007 г., когда имел место эпизод острых болей в животе). Внепеченочная портальная гипертензия и ее осложнения — рецидивирующие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка на фоне глубокой тромбоцитопении и гипопротромбинемии — представляли основную угрозу для жизни больной. С одной стороны, данная ситуация служила показанием для хирургического лечения портальной гипертензии: спленэктомии с повторной гастротомией и прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода для профилактики рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений. С другой стороны, проведение спленэктомии с возможным последующим развитием постспленэктомического тромбоцитоза у пациентки с ПНГ — дополнительный фактор риска развития тромботических осложнений, в том числе в раннем послеоперационном периоде. Решение о тактике лечения больной было принято консилиумом специалистов — гематологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов ГНЦ и портальных хирургов Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского (РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского): по жизненным показаниям необходимо хирургическое лечение с проведением серии трансфузий эритроцитов для уменьшения патологического клона в качестве подготовки к оперативному вмешательству. Больной было трансфузировано 2000 мл эритроцитной массы, что привело к уменьшению патологического клона эритроцитов с 50% до 25%.

Операция спленэктомии, сочетанная с гастротомией и прошиванием варикозно-расширенных вен желудка и нижней трети пищевода, а также с диагностической биопсией печени, была выполнена 30.03.2015. Проведение оперативного вмешательства было сопряжено со значительными техническими трудностями, обусловленными спаечным процессом после предыдущей лапаротомии, массой мелких и крупных расширенных венозных сосудов — коллатералей, повышенной кровоточивостью тканей. Общая кровопотеря составила 4000 мл. В результате операции была удалена селезенка массой 900 г и размерами 18 × 12 × 6 см.

При гистологическом исследовании ткани удаленной селезенки была выявлена картина фиброконгестивной селе-

зенки, в биоптате печени обнаружены умеренные дистрофические изменения.

Ранний послеоперационный период осложнился развитием двусторонней нижнедолевой плевропневмонии. Большая получала лечение антибактериальными препаратами (цефтриаксон) и профилактическую антикоагулянтную/антиагрегантную терапию (низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 0,8–1,2 мл/сут и клопидогрел 75 мг/сут) под контролем коагулограммы (АЧТВ, анти-Ха-активность) и тромбоэластограммы. Проводились также заместительные трансфузии эритроцитной массы и раствора альбумина, метаболическая терапия витамином В₁₂, фолиевой кислотой, витамином Е. На фоне лечения Нб стабилизировался в пределах 90–100 г/л, число тромбоцитов и лейкоцитов повысилось до нормальных значений ($340,0 \times 10^9/\text{л}$ и $4,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Нормализовалось содержание сывороточного билирубина, активность ЛДГ снизилась с 3500 до 2000 Ед/л.

Через 3 недели после операции пациентка в относительно удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение под наблюдением специалистов клиники ГНЦ, портального хирурга РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского и гематолога по месту жительства. Ей было рекомендовано продолжить профилактическую антикоагулянтную терапию НМГ (0,4–0,8 мл/сут) и заместительные трансфузии отмытых эритроцитов при снижении Нб до 65–70 г/л.

На момент подготовки статьи период наблюдения за больной после оперативного лечения портальной гипертензии составляет 8 месяцев. Состояние и самочувствие больной относительно удовлетворительные. За указанный период пациентка перенесла один гемолитический криз с максимальным снижением Нб до 70 г/л, потребовавший проведения заместительных гемотрансфузий. Кроме этого случая, Нб стабильно находится на уровне 90 г/л. Число тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормальных значений ($280,0 \times 10^9/\text{л}$ и $3,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Пациентка продолжает получать антикоагулянтную терапию НМГ в профилактической дозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бувальцев В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Межд. мед. журн.* 2001. № 3. С. 86–87.
2. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Хроническая гемолитическая анемия с постоянной гемосидеринурией и пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Болезнь Маркиафавы // *Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология.* М.: Медицина, 1970. С. 135–145.
3. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* 2014. Т. 9. № 2. С. 20–28.
4. Шумаев К. Б., Космачевская О. В., Топунов А. Ф. Оксид азота — с гемоглобином и не только // *Химия и жизнь.* 2008. № 4. С. 22–25.
5. de Latour R. P., Mary J. Y., Salanoubat C., Terriou L. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories // *Blood.* 2008. Vol. 112. N 8. P. 3099–3106.
6. Hill A., Richards S. J., Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентки исходно (с 17 лет) имела место апластическая анемия с трансформацией в пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) или, исходя из данных анамнеза, наблюдался гипопластический вариант ПНГ. На фоне иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и длительного введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больной развился тромбоз портальной системы — воротной, селезеночной и верхней брыжеечной вен, — который привел к развитию коллатерального кровообращения и внепеченочной портальной гипертензии, осложнившейся рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями. Последние, в свою очередь, способствовали вторичному нарушению эритропоэза вследствие развития абсолютного дефицита железа. Не исключено, что усиление трансфузионной зависимости в 2012–2014 гг. было следствием скрытых кровопотерь из желудочно-кишечного тракта на фоне портальной гастро- и колопатии, свойственной больным с выраженной портальной гипертензией. В пользу данного предположения свидетельствует лабораторная картина истинного дефицита железа, в то время как на практике снижение гемоглобина рассматривалось только как проявление гемолитического процесса.

Трудное решение о необходимости проведения хирургического лечения портальной гипертензии (спленэктомии) базировалось на понимании того, что очередное кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у пациентки с глубокой тромбоцитопенией и гипопротромбинемией может оказаться фатальным. При выборе между опасностью летального исхода вследствие желудочно-кишечного кровотечения и риском новых тромботических осложнений у спленэктомированной больной ПНГ чаша весов склонилась в пользу хирургического лечения. Относительно гладкий послеоперационный период и результаты динамического наблюдения больной в течение последующих 8 месяцев оправдали наши ожидания и позволяют делать осторожные оптимистичные прогнозы на фоне профилактической антикоагулянтной терапии.

haemoglobinuria // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. N 3. P. 181–192.

7. Hillmen P., Lewis S. M., Bessler M., Luzzatto L. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 19. P. 1253–1258.
8. Kelly R., Richards S., Hillmen P., Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 911–921.
9. Parker C., Omine M., Richards S., Nishimura J. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106. N 12. P. 3699–3709.
10. Risitano A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders // *Immunobiology.* 2012. Vol. 217. N 11. P. 1080–1087.
11. Sharma V. R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 11. N 9. Suppl. 13. P. S2–8.
12. Socié G., Mary J. Y., de Gramont A., Rio B. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology // *Lancet.* 1996. Vol. 348. N 9027. P. 573–577. 

Библиографическая ссылка:

Деженкова А. В., Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Киценко Е. А. и др. Внепеченочная портальная гипертензия у больного пароксизмальной ночной гемоглобинурией // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 52–55.

Принципы анестезиологического обеспечения малоинвазивных процедур у детей с гематологическими заболеваниями

Ю. Г. Овсянников¹, В. В. Щукин¹, Е. А. Спиридонова², П. А. Жарков¹

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель работы: обозначение принципов анестезиологического обеспечения малоинвазивных вмешательств у пациентов детского возраста с гематологическими заболеваниями.

Основные положения. Данные принципы лежат в основе протоколов анестезиологического обеспечения малоинвазивных вмешательств, принятых в ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Статья иллюстрирована клиническим примером предоперационного обследования и анестезиологического обеспечения ребенка с геморрагической тромбоцитопатией: сочетанным дефицитом плотных и α-гранул тромбоцитов.

Заключение. Малоинвазивные процедуры у детей с гематологическими заболеваниями следует проводить в соответствии с принятыми протоколами и регламентами анестезиологического обеспечения. Необходимы дальнейшая разработка и уточнение существующих протоколов ведения пациентов данной группы.

Ключевые слова: анестезиологическое пособие, внутривенная анестезия, геморрагический синдром, ингаляционная анестезия, интубация трахеи, малоинвазивные вмешательства, тромбоцитопения.

Principles for Providing Anesthesia to Pediatric Patients with Hematological Disorders During Minimally Invasive Procedures

Yu. G. Ovsyannikov¹, V. V. Shchukin¹, E. A. Spiridonova², P. A. Zharkov¹

¹ Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

² A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective of the Paper: To outline the principles for providing anesthesia to pediatric patients with hematological disorders during minimally invasive procedures.

Key Points: These principles were used as a basis for anesthesia protocols for minimally invasive procedures. The protocols were implemented at the Federal State Budget-Funded Institution Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia. This paper also includes a description of a clinical case: a pre-operative examination and the delivery of anesthesia to a child with hemorrhagic thrombocytopenia, a concurrent deficiency of dense and alpha-granules of platelets.

Conclusion: In pediatric patients with hematological disorders, minimally invasive procedures should be performed in accordance with approved protocols and regulations for anesthetic services. Management protocols currently available for this patient population should be further developed and refined.

Keywords: anesthesia services, intravenous anesthesia, hemorrhagic syndrome, inhalation anesthesia, tracheal intubation, minimally invasive procedures, thrombocytopenia.

Целесообразность широкого использования малоинвазивных процедур в качестве метода диагностики и лечения впервые сформулирована в 1987 г. Дж. Уикхэмом [11]. Как указано автором, «...если существует минимальное повреждение биологических тканей в точке проникновения инструмента (или инструментов), то такая процедура называется малоинвазивной». Позднее в широкой медицинской практике приняли термин «малоинвазивное вмешательство», подразумевающий применение эндоскопических инструментов и/или дистанционное управление инструментами при непрямом наблюдении определенной части тела больного (например, хирургического поля). В настоящее время к малоинвазивным процедурам отнесены и методы медицинской визуализации (в том числе с исполь-

зованием радиоактивных элементов): КТ, МРТ, гамма-камера, позитронно-эмиссионная томография и др. Более чем 25-летний опыт применения малоинвазивных вмешательств в различных областях клинической медицины показал безусловную эффективность этих методов, позволивших значительно расширить показания к выполнению диагностических и лечебных процедур в амбулаторных условиях вследствие меньшей травматичности для больного [18].

Вместе с тем, несмотря на значительно меньшее периоперационное агрессивное воздействие по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами, малоинвазивные манипуляции сопряжены с определенным риском развития осложнений. Существуют и риски, связанные с анестезией.

Жарков Павел Александрович — к. м. н., врач-гематолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: pzharkoff@gmail.com

Овсянников Юрий Геннадьевич — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: yury.ovsyannikov@fccho-moscow.ru

Спиридонова Елена Александровна — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: Elena.Spiridonova@fccho-moscow.ru

Щукин Владислав Владимирович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vladislav.schukin@fccho-moscow.ru

Особенности клинических проявлений гематологических заболеваний, характеризующиеся значимыми изменениями системы гемостаза и патологической деформацией иммунного ответа, диктуют необходимость использования дифференцированных протоколов лечения и, следовательно, исключают возможность полного унифицирования методов анестезиологической протекции. Вероятность периоперационных осложнений для рассматриваемого контингента больных необходимо прогнозировать с учетом возможности развития кровотечения или, напротив, тромбозов, а также urgentных ситуаций, обусловленных манифестацией острой сердечно-сосудистой недостаточности вследствие исходно сниженных резервов адаптации [10–12, 16, 17].

Анестезиологическое сопровождение малоинвазивных диагностических и хирургических вмешательств в детской гематологии осуществляется в соответствии с положениями Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (редакция от 13.07.2015, с изменениями от 30.09.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 24.07.2015), приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “анестезиология и реаниматология”», а также приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 909н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям по профилю “анестезиология и реаниматология”».

Показаниями для анестезиологического обеспечения малоинвазивных вмешательств в детской гематологии служат следующие клинические ситуации [7, 8]:

- обеспечение центрального сосудистого доступа;
- пункции костного мозга и поясничные пункции;
- лучевая и радиоизотопная диагностика;
- лучевая терапия;
- эндоскопические исследования;
- стоматологические манипуляции;
- отоларингологические операции.

Требования к препаратам для общей анестезии в детской гематологии: быстрота действия, безопасность, контролируемость анестетического эффекта, возможность использования в условиях гиповолемии [1–6, 9, 13–15]. Среди препаратов для индукции в общую анестезию у детей наиболее распространен севофлуран [3–5, 8, 13–15]. Препарат обладает относительно приятным запахом и не раздражает слизистые оболочки дыхательных путей, что позволяет обеспечить комфортное проведение аппаратно-масочной индукции у детей без рутинной предварительной премедикации.

В ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России используют анестезиологические протоколы, в соответствии с которыми близкие люди находятся с ребенком на начальных этапах анестезии. Присутствие родителей в момент засыпания ребенка успокаивает его. Родителям ребенка тщательно объясняют, каковы возможные риски развития побочных реакций на ингаляцию анестетика, на что они должны обращать внимание, а также действия медицинского персонала в указанных ситуациях. Проведение комфортной для ребенка индукции севофлураном возможно со скоростью, сопоставимой с действием внутривенных анестетиков. При использовании не более 2 минимальных альвеолярных концентраций (МАК) изменения частоты дыхания и дыхательного объема не превышают 30% исходных значений.

Индукция осуществляется на спонтанном дыхании во избежание нарушений механики дыхания, а также выраженных изменений давления в дыхательных путях. Выполнение индукции севофлураном возможно методом «пошаговой» индукции или методом «болусной» индукции [3]. Окончанием индукции считают достижение концентрации севофлурана в выдыхаемом воздухе, равном MAK_{Et} .

Под MAK_{Et} принято понимать концентрацию анестетика в конце выдоха, достаточную для выполнения мягкой интубации трахеи при отсутствии в 50% случаев двигательной реакции на раздувание манжеты без использования дополнительных средств для анестезии. Достижение MAK_{Et} позволяет обеспечить надежную проходимость дыхательных путей посредством интубации трахеи при необходимости избежать применения миорелаксантов (например, в случае прогнозируемых «трудных дыхательных путей»). MAK_{Et} у детей от года до 9 лет составляет 2,69–2,83 об%, а у пациентов старше 16 лет — 4,52 об%.

Поддержание анестезии при моноанестезии севофлураном отличается некоторыми особенностями. На этапе поддержания анестезии концентрацию препарата уменьшают до 2,5 об%, а поток свежего газа снижают до 1–2 л/мин. Однако в целом анестетик характеризуется высокой степенью управляемости анестезии как на этапе ее поддержания, так и на этапе пробуждения.

У детей с обеспеченным сосудистым доступом в случае экстренной операции и при высоком риске регургитации предпочтительна внутривенная индукция в анестезию, в прочих случаях обеспечение венозного доступа возможно после ингаляционной индукции. Кроме того, иногда родители ребенка или сам пациент, достигший 15 лет, настаивают именно на внутривенной анестезии, мотивируя отказ от ингаляционной анестезии севофлураном риском развития возбуждения или рвоты. Принимая во внимание необходимость поддержания устойчивого продуктивного контакта анестезиолога с больным и его родственниками, действия анестезиологической службы должны быть направлены на достижение компромиссного решения между предпочтениями больного и объективными показаниями к применению того или иного метода анестезии. Выбор внутривенного метода анестезии может быть обусловлен «технологическими» факторами, например отсутствием в малой операционной наркозно-дыхательной аппаратуры с современными испарителями; столь же значимо и отсутствие принудительного отвода газов от аппарата, в связи с чем происходит загрязнение воздуха операционной парами севофлурана.

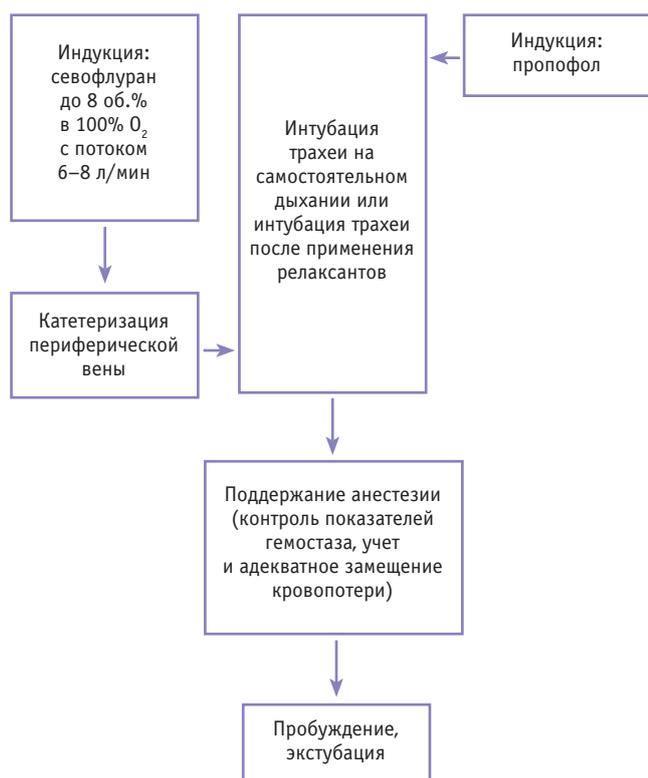
Стандартная схема анестезии при выполнении малоинвазивной операции в области носоглотки представлена на рисунке [8]. Если пациенту ранее установлен внутривенный катетер, то схема анестезии отличается внутривенной индукцией с обязательным применением миорелаксантов для интубации [8].

Ниже приведен клинический пример предоперационного обследования и анестезиологического обеспечения ребенка с геморрагической тромбоцитопатией: сочетанным дефицитом плотных и α -гранул тромбоцитов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка А. А., 5 лет, наблюдалась гематологом консультативного отделения Центра в связи с жалобами на повторные носовые кровотечения попеременно из правой и левой ноздри и однократно — из обеих. В возрасте 3 лет интенсивность носовых кровотечений увеличилась. Описанные

Рис. Схема анестезии при выполнении операции в области носоглотки



эпизоды максимальной длительностью до 30 минут наблюдались практически ежедневно, вне зависимости от времени суток, чаще купировались самостоятельно, однократно был необходим вызов бригады скорой помощи. Других проявлений геморрагического синдрома у ребенка не наблюдалось, травм, операций, экстракции зубов не было. Кроме того, в феврале 2014 г. у пациентки обнаружена шейная лимфаденопатия шейно-подчелюстной области неясного генеза (периодически — примерно раз в 3 месяца — получает курсы антибактериальной терапии с хорошим эффектом). Максимальный размер лимфатического узла (в шейной группе) — 24 мм, в динамике без увеличения. Как известно из семейного анамнеза, у старшей сестры также отмечали рецидивирующие носовые кровотечения, легкое появление экхимозов, обструктивный бронхит; у матери — обильные менструации, в детстве были рецидивирующие носовые кровотечения. По результатам обследования, у девочки не обнаружено признаков геморрагической коагулопатии и/или болезни Виллебранда, исследование функциональной активности тромбоцитов выявило сочетанный дефицит плотных и α -гранул. Ребенок осмотрен оториноларингологом консультативного отделения Центра. Учитывая основное заболевание, рекомендована плановая госпитализация для проведения оперативного вмешательства в объеме отсепаровки слизистой оболочки перегородки носа и биопсии подчелюстного лимфатического узла.

При поступлении состоянии ребенка удовлетворительное. Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски, кожный геморрагический синдром представлен единичными посттравматическими экхимозами. Периферические лимфатические узлы — единичные мелкие мягкие, безболезненные, пальпируются по задней шейной, передней шейной, подмышечной и паховой группам. При пальпации мягких тканей поднижнечелюстного треуголь-

ника слева выявлено смещаемое безболезненное образование плотнoэластической консистенции до 2,5–3,0 см в диаметре. Кожа над образованием не изменена. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Пальпируется край печени, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления — без особенностей. В рамках предоперационного обследования у ребенка подтвержден сочетанный дефицит плотных и α -гранул тромбоцитов. Данных за геморрагическую коагулопатию не получено.

На основании клинических данных анестезиологическое обеспечение предполагалось выполнить в условиях комбинированной анестезии с искусственной вентиляцией легких через эндотрахеальную трубку. Тест Маллампа-ти I. ASA III. Статус операции: II (операции умеренной степени риска).

Учитывая высокий риск развития интраоперационного жизнеугрожающего кровотечения, принято решение о плановой катетеризации центральной вены в предоперационном периоде. Во избежание непреднамеренной травматизации центральных сосудов при «слепой» методике постановки центрального венозного катетера, а также повышенного риска кровоточивости из места пункции за сутки до оперативного вмешательства пациентке установлен катетер типа PICC-line диаметром 3 Fr. Установка катетера выполнена в медиальную подкожную вену левого плеча (*v. basilica*) под контролем ультразвуковой навигации в динамической методике и под R-графическим контролем положения, без технических сложностей.

Принимая во внимание риск жизнеугрожающего кровотечения, на интраоперационный период в отделе трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток зарезервирован тромбоцитный концентрат, а также заготовлен концентрат активированного рекомбинантного человеческого фактора свертывания крови VII (pVIIa).

Согласно рекомендациям гематолога, в рамках антигеморрагической профилактики за сутки до хирургического вмешательства начата терапия этамзилатом по 100 мг через каждые 8 часов в/в струйно. Непосредственно за час до вмешательства дополнительно введено 200 мг этамзилата. На фоне адекватного местного гемостаза проведены эндоскопическая подслизистая отслойка зоны Киссельбаха слева, биопсия подчелюстного лимфатического узла слева. Во время операции план хирургического вмешательства выполнен. С целью защиты дыхательных путей в течение анестезии пациентка после внутривенной индукции интубирована оротрахеально, затем проводили эндотрахеальную анестезию на основе десфлурана для более быстрого восстановления сознания и глоточных рефлексов в послеоперационном периоде. Течение анестезии без особенностей, кровотечение минимальное. После окончания оперативного вмешательства надманжеточное пространство осмотрено эндоскопически, санировано. Пациентка экстубирована по восстановлению триады Гейла. В послеоперационном периоде повышения кровоточивости не наблюдали.

Через час после вмешательства повторно введен раствор этамзилата в дозе 200 мг в/в струйно. В течение первых послеоперационных суток проводили профилактику этамзилатом по 200 мг через каждые 8 часов, затем дозу препарата снизили до 100 мг через каждые 8 часов в/в струйно. Ребенок повторно осмотрен гематологом на 1-е и 3-и сутки после операции. Ввиду отсутствия кровотечения антигеморрагическая

профилактика прекращена на 4-е сутки. Введения тромбоцитного концентрата или рVIIa не потребовалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малоинвазивные процедуры у детей с гематологическими заболеваниями выполняют в соответствии с принятыми

протоколами и регламентами анестезиологического обеспечения. Предоперационная подготовка предусматривает расширенное обследование, включающее лабораторную и инструментальную диагностику, в условиях взаимодействия реанимационно-анестезиологической и гематологической служб стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бараш П. Дж., Куллен Б. Ф., Стэлтинг Р. К. Клиническая анестезиология. 3-е изд. М.: Мед. лит., 2004. С. 82–84, 89–91, 228–230, 367.
2. Детская анестезиология и реаниматология / Под ред. В. А. Михельсона, В. А. Гребенникова. М.: Медицина, 2001. 382 с.
3. Лазарев В. В., Цыпин Л. Е., Линькова Т. В., Прокопьев Г. Г. и др. Церебральная оксиметрия методом параинфракрасной спектрометрии при индукции анестезии ингаляцией севофлурана в потоке воздуха у детей // Вестн. интенсивн. тер. 2008. № 4. С. 28–30.
4. Салтанов А. И. Основные вопросы анестезиологического обеспечения в клинике детской онкологии // Дет. хирургия. 2001. № 5. С. 35–39.
5. Сидоров В. А., Цыпин Л. Е., Гребенников В. А. Ингаляционная анестезия в педиатрии. М.: МИА, 2010. 192 с.
6. Соленова Л. Г. Эпидемиологические исследования в профилактике рака // Информ. бюлл. «Первичная профилактика рака». 2007. Т. 2. № 6. С. 3–6.
7. Щукин В. В., Спиридонова Е. А., Лазарев В. В., Харьков А. В. и др. Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств в детской онкогематологии: протокол предоперационной подготовки больного // Онкогематология. 2013. № 3. С. 22–26.
8. Щукин В. В., Харьков А. В., Спиридонова Е. А., Лазарев В. В. и др. Анестезиологическое обеспечение малоинвазивных вмешательств в детской онкогематологии: возможности и ограничения ингаляционной и внутривенной анестезии // Онкогематология. 2013. № 4. С. 32–36.
9. Arlachov Y., Ganatra R. H. Sedation/anaesthesia in paediatric radiology // Brit. J. Radiol. 2012. Vol. 85. N 1019. P. e1018–e1031.
10. Da Silva P. S., de Aguiar V. E., Waisberg D. R., Passos R. M. et al. Use of ketofol for procedural sedation and analgesia in children with hematological diseases // Pediatr. Int. 2011. Vol. 53. N 1. P. 62–67.
11. Di Girolamo S., Mazzone S., Di Mauro R., Giacomini P. et al. Surgical management of rhinosinusitis in onco-hematological patients // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2014. Vol. 7. N 4. P. 302–306.
12. Dogan Z., Yildiz H., Coskuner I., Uzel M. et al. Anesthesia for a patient with Fanconi anemia for developmental dislocation of the hip: a case report // Braz. J. Anesthesiol. 2014. Vol. 64. N 3. P. 201–204.
13. Kim S., Kim Y., Koo Y. Deep sedation with sevoflurane insufflated via a nasal cannula in uncooperative child undergoing the repair of dental injury // Am. J. Emergency Med. 2013. Vol. 31. N 5. P. 894.e1–894.e3.
14. Kim J. M., Lee J. H., Lee H. J., Koo B. N. Comparison of emergence time in children undergoing minor surgery according to anesthetic: desflurane and sevoflurane // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. N 3. P. 732–738.
15. Montes R. G., Bohn R. A. Deep sedation with inhaled sevoflurane for pediatric outpatient gastrointestinal endoscopy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000. Vol. 31. N 1. P. 41–46.
16. Rodriguez-Merchan E. C. Special features of total knee replacement in hemophilia // Expert. Rev. Hematol. 2013. Vol. 6. N 6. P. 637–642.
17. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents // Semin. Hematol. 2009. Vol. 46. N 1. Suppl. 2. P. S26–32.
18. Wickham J. E. A. The new surgery // Br. Med. J. 1987. Vol. 295. N 6613. P. 1581–1582. **D**

Библиографическая ссылка:

Овсянников Ю. Г., Щукин В. В., Спиридонова Е. А., Жарков П. А. Принципы анестезиологического обеспечения малоинвазивных процедур у детей с гематологическими заболеваниями // Доктор.Ру. Гематология. 2016. № 5 (122). С. 56–59.

Случай анемии Даймонда — Блекфена с посттрансфузионной перегрузкой железом тяжелой степени

Д. В. Федорова, Л. И. Папуша, Г. В. Терещенко, А. М. Митрофанова, М. Е. Лохматова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

Цель работы: демонстрация случая анемии Даймонда — Блекфена (АДБ) с тяжелой посттрансфузионной перегрузкой железом; привлечение внимания к проблеме хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых пациентов с АДБ.

Основные положения. АДБ — заболевание из группы врожденных синдромов костномозговой недостаточности, характеризующееся угнетением эритропоэза и врожденными пороками развития.

Основой терапии АДБ служит применение глюкокортикоидов и трансфузии эритроцитной массы с последующей хелацией железа. Оба варианта терапии сопряжены с развитием тяжелых побочных явлений.

В статье приведено наблюдение за ребенком с АДБ, продолжительно испытывавшим перегрузку железом.

Заключение. Сложность ведения пациентов с АДБ определяется практически неизбежным развитием серьезных побочных эффектов лечения. Критически важно раннее начало адекватной хелаторной терапии.

Ключевые слова: анемия Даймонда — Блекфена, перегрузка железом, дети.

Case of Diamond–Blackfan Anemia Accompanied by Severe Transfusional Iron Overload

D. V. Fedorova, L. I. Papusha, G. V. Tereshchenko, A. M. Mitrofanova, M. E. Lokhmatova

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Objective of the Paper: To describe a case of Diamond–Blackfan anemia (DBA) accompanied by severe transfusional iron overload, and to raise the awareness of chelation therapy in transfusion-dependent patients with DBA.

Key Points: Diamond–Blackfan anemia is a congenital bone-marrow-insufficiency syndrome characterized by birth defects and the inhibition of erythropoiesis.

Corticosteroids and RBC transfusions, followed by iron chelation, are the mainstay of therapy for DBA. Both therapies are associated with severe side effects.

This paper includes a description of a clinical case of DBA in a pediatric patient who had prolonged iron overload.

Conclusion: Management of DBA is challenging because serious treatment-related side effects are almost inevitable. The early initiation of appropriate chelation therapy is critical.

Keywords: Diamond–Blackfan anemia, iron overload, children.

Анемия Даймонда — Блекфена (АДБ) представляет собой редкое заболевание из группы врожденных синдромов костномозговой недостаточности, характеризующееся угнетением эритропоэза, частыми врожденными аномалиями и пороками развития. Частота встречаемости заболевания составляет приблизительно 7 : 1 млн детей, рожденных живыми [4, 19, 26].

Классические симптомы АДБ включают макроцитарную (реже нормоцитарную) анемию с ретикулоцитопенией, дебютирующую на первом году жизни (в половине случаев — до 3 месяцев), при относительно нормальном числе нейтрофилов и тромбоцитов. Для таких пациентов характерен нормоклеточный костный мозг с аплазией эритроидного ростка кроветворения, сохранным миелопоэзом и адекватным числом мегакариоцитов. Нередко увеличена активность аденозиндезаминазы эритроцитов, повышена концентрация фетального гемоглобина (Hb) [4, 13, 20].

С появлением молекулярно-биологической диагностики выявлено значительное число случаев АДБ с «неклассиче-

скими» проявлениями. У таких пациентов возможны незначительные гематологические изменения или даже их полное отсутствие в сочетании с врожденными аномалиями, характерными для АДБ [26, 28].

Более чем у половины больных АДБ присутствуют врожденные аномалии развития (краниоцефальные аномалии, аномалии кистей рук, особенно большого пальца), встречаются врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло) и мочеполовой системы (подковообразная почка, удвоение мочевыводящих путей, гипоспадия). Примерно у трети пациентов с АДБ отмечают низкий рост, обусловленный, однако, не только конституциональными особенностями, но и побочными эффектами терапии (перегрузкой железом вследствие постоянных гемотрансфузий, длительным приемом ГК) [4, 20, 26, 28].

АДБ выделили в самостоятельную нозологическую единицу в 1938 г. [10]. Однако первый успешный шаг к пониманию патогенеза заболевания был сделан только в 1999 г., когда

Лохматова Марина Евгеньевна — к. м. н., заведующая консультативным отделением ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: marina.lokhmatova@fccho-moscow.ru

Митрофанова Анна Михайловна — врач-патологоанатом ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: anna.mitrofanova@fccho-moscow.ru

Папуша Людмила Ивановна — к. м. н., врач-эндокринолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Lyudmila.Papusha@fccho-moscow.ru

Терещенко Галина Викторовна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Galina.Tereshenko@fnkc.ru

Федорова Дарья Викторовна — клинический ординатор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: darya.v.fedorova@gmail.com

у 10 из 40 обследованных пациентов обнаружили мутации в гене, кодирующем RPS19 — структурный белок малой субъединицы рибосом [12]. Дальнейшие исследования подтвердили наличие различных вариантов мутаций в одном из аллелей гена RPS19 приблизительно у 25% больных [18, 22].

Позднее у пациентов с АДБ были обнаружены более редкие мутации еще в 9 генах, кодирующих рибосомные белки. Пять из этих белков относятся к малой субъединице рибосом (RPS7, RPS10, RPS17, PPS24 и RPS26) и еще четыре — к большой (RPL5, RPL11, RPL26 и RPL35A) [6, 8, 9, 11, 14–17]. Мутации в генах рибосомных белков обнаруживают более чем у 60% пациентов с АДБ [25–27]. Недавно описаны мутации в гене GATA1 — эритроидного фактора транскрипции [24].

Около половины случаев заболевания АДБ спорадические, остальные — семейные, наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью и различной экспрессивностью даже в пределах одной семьи [6].

В основе терапии АДБ лежит применение глюкокортикоидов (ГК), при отсутствии ответа на них или в возрасте менее года — трансфузии эритроцитной массы с последующей хелацией железа и, реже, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [1, 26]. Согласно данным Североамериканского регистра больных АДБ, около 80% пациентов инициально отвечают на терапию ГК, однако более половины из них впоследствии прекращают прием ГК из-за утраты ответа или неприемлемых побочных эффектов [27].

Регулярные трансфузии эритроцитной массы служат второй линией терапии АДБ. Основное и закономерное осложнение регулярных трансфузий — перегрузка организма железом, вследствие чего необходимо раннее начало адекватной хелаторной терапии [1, 26]. Согласно некоторым литературным данным, пациенты с АДБ более предрасположены к быстрому развитию тяжелой перегрузки железом по сравнению с другими трансфузионно-зависимыми больными (в частности, с большой формой β -талассемии) [5, 23].

Ниже приведено описание клинического наблюдения за ребенком, длительно получавшим заместительные трансфузии эритроцитной массы после утраты первоначального ответа на ГК и продолжительно испытывавшим посттрансфузионную перегрузку железом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 1997 г. р., находилась под наблюдением гематолога с 1999 года.

С первых суток жизни у девочки отмечена глубокая анемия (концентрация Hb при рождении — 93 г/л), первая заместительная трансфузия эритроцитной массы проведена в родильном доме. Диагноз АДБ установлен в возрасте 4 месяцев на основании характерной клинической картины, данных общего анализа крови и миелограммы.

До 3-летнего возраста пациентка получала ежемесячные трансфузии эритроцитной взвеси. В ноябре 2000 г. начата терапия ГК: проведен недельный курс метилпреднизолона в дозе 5 мг/кг в сутки с дальнейшим снижением дозы. На фоне приема метилпреднизолона достигнута трансфузионная независимость — с января 2001 г. девочка не нуждалась в заместительной терапии. Для сохранения медикаментозной компенсации гемопоэза девочке продолжена терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки в альтернирующем режиме. Дальнейшее снижение дозы происходило медленно, к августу 2005 г. удалось снизить дозу препарата до 0,57 мг/кг в сутки через день. На фоне терапии уровень Hb стойко сохранялся выше 100 г/л.

Однако в июне 2006 г., после перенесенного острого бронхита, у ребенка отмечено резкое падение концентрации Hb до 83 г/л, повлекшее за собой необходимость увеличения дозы метилпреднизолона до 1 мг/кг в сутки через день. Вновь был достигнут гематологический ответ, однако после еще одного инфекционного заболевания в декабре 2006 г. уровень Hb снова снизился до 80 г/л. Дозу метилпреднизолона увеличили до 1,2 мг/кг в сутки через день — вновь с положительным эффектом, но развившиеся многочисленные побочные эффекты терапии ГК (отставание в физическом развитии, экзогенный синдром Кушинга, остеопороз, лекарственная катаракта обоих глаз) потребовали отмены метилпреднизолона с апреля 2007 г. После нее отмечено неуклонное снижение концентрации Hb. С ноября 2007 г. (возраст ребенка — 10 лет) была возобновлена регулярная ежемесячная заместительная терапия эритроцитной взвесью.

Повышение концентрации ферритина сыворотки крови (до 1480 мкг/л) впервые выявлено в ноябре 2008 г. Через год, в октябре 2009 г., концентрация ферритина составила 2950 мкг/л, начата хелаторная терапия препаратом деферазирокс в дозе 1000 мг/сут (< 30 мг/кг в сутки). Через 1,5 месяца после начала приема препарат был отменен в связи с развитием токсического гепатита (повышения активности печеночных трансаминаз до 2000 Ед/л). С июня 2010 г. по февраль 2012 г. девочка получала дефероксамин в дозе 2000 мг в сутки подкожно капельно. В связи с техническими сложностями хелаторную терапию проводили нерегулярно.

В августе 2013 г. ребенок проходил обследование в ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. При осмотре обращали на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза (двусторонний эпикант, низкая линия роста волос на лбу, крыловидная шея), отставание в физическом развитии. В возрасте 15 с половиной лет рост девочки составлял 136 см (менее 3-го центиля).

Отмечалась нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная анемия (концентрация Hb — 79 г/л, MCV — 85 фл, MCH — 29 пг, Ret 1‰) при сохранном числе тромбоцитов и лейкоцитов (число тромбоцитов — 192 тыс/мкл, лейкоцитов — 5 тыс/мкл). Обнаружены выраженная гиперферритинемия (4277 мкг/л), умеренное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ — 112 Ед/л, АСТ — 62 Ед/л), остальные показатели находились в пределах нормы.

Для оценки степени перегрузки железом и выявления осложнений проведено комплексное обследование: чрезкожная пункционная биопсия печени, МРТ сердца, гипофиза и органов брюшной полости в режиме T2*, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости с ARFI-эластографией, исследование гормонального профиля. Гистологическое исследование ткани печени показало хронический гепатит средней выраженности (индекс гистологической активности по Кноделю — 4 балла, степень фиброза по METAVIR — 1 балл), гемосидероз печени 4 степени (рис. 1). Содержание железа в печеночной ткани составило 18,6 мг/г сухого вещества печени (норма — менее 2 мг/г сухого вещества). При МРТ в режиме T2* отмечено значительное накопление железа в печени с соответствующим уменьшением времени релаксации МР-сигнала (1,4 мс при норме более 11,4 мс), в поджелудочной железе (23,8 мс при норме более 33,3 мс) и гипофизе (8,9 мс при норме более 9 мс), кроме того, выявлено уменьшение гипофиза (55,44 мм³) (рис. 2). В миокарде накопления железа не выявлено (33 мс, норма — более 20 мс). Диагностирован остеопороз поясничного отдела позвоночника. Эндокринологическое обследование показало гипогонадотропный гипогонадизм и вторичную

аменорею. Пациентке и ее матери выполнено генетическое исследование мутаций в генах рибосомных белков (RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL11, RPL5, RPL35a) и гене GATA1, однако мутации не обнаружены, что не исключает диагноз АДБ (у трети больных не удается выявить генетические нарушения).

В связи с тяжелой перегрузкой организма железом принято решение о возобновлении хелаторной терапии. Поскольку дефероксамин в России отсутствует, то препаратом выбора стал деферазирокс в дозе 1000 мг/сут (25 мг/кг в сутки). Кроме того, начата заместительная гормональная терапия препаратом, содержащим 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. С учетом костного возраста (15 лет, по результатам рентгенографии кисти) ростостимулирующая терапия признана нецелесообразной.

Хелаторную терапию пациентка переносила удовлетворительно, без признаков печеночной токсичности. По результатам контрольного обследования в декабре 2013 г. отмечены значительное снижение концентрации ферритина сыворотки крови (до 1840 мкг/л), нормализация активности трансаминаз (АЛТ — 45 Ед/л, АСТ — 28 Ед/л). Вместе с тем, по данным МРТ в режиме T2*, наблюдалось дальнейшее усугубление перегрузки организма железом: время отклика магнитного поля в печени — 0,65 мс, в миокарде — 10,05 мс, в гипофизе — 6,88 мс. Дополнительно выявлены нарушение гликемии натощак, нормаинсулинемическая инсулинорезистентность. Пациентка жаловалась на ухудшение зрения, при офтальмологическом осмотре зафиксировано прогрессирование катаракты в обоих глазах. Девочке проведено опера-

тивное лечение — факоэмульсия хрусталиков с имплантацией интраокулярных линз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложность ведения пациентов с АДБ, обусловленную практически неизбежным развитием серьезных побочных эффектов терапии, а также необходимостью привлечения врачей многих специальностей.

АДБ — уникальное заболевание, при котором некоторые больные с раннего возраста непрерывно получают ГК в течение многих лет, иногда всю жизнь. Максимально допустимая поддерживающая доза препарата составляет 0,5 мг/кг в сутки, в случае невозможности поддержания ответа на такой дозе терапию ГК рекомендуют прервать и перевести пациента на регулярную заместительную терапию с адекватной хелацией [26, 28]. В описанном случае поддерживающая терапия в течение продолжительного времени включала более высокие дозы ГК, что связано со сложностью регулярной трансфузионной и хелаторной терапии по месту жительства пациентки.

У больных АДБ перегрузка железом развивается быстрее, чем у пациентов с другими заболеваниями, получающими эквивалентный объем трансфузионной поддержки [5, 23]. Это делает очень важным своевременное начало хелаторной терапии и адекватный мониторинг ее эффективности.

Из доступных сегодня препаратов-хелаторов железа для пациентов с АДБ разрешено применение дефероксамина и деферазирока. Прием деферипрона больными АДБ ассоциирован с развитием агранулоцитоза [26]. Применение дефероксамина предполагает подкожное введение препарата в течение 8–12 часов не менее 5 дней в неделю [3]. Подобный режим создает определенные технические сложности, значительно ограничивая образ жизни пациента и его семьи. В нашем случае невозможность поддержания адекватной схемы введения дефероксамина привела к существенному усугублению перегрузки железом в течение 2 лет.

«Золотым стандартом» выявления перегрузки организма железом служит пункционная биопсия печени с определением содержания железа в сухом веществе печени. В последние годы альтернативой этой инвазивной методике стала МРТ органов-мишеней в режиме T2* [2, 7, 30]. Основными органами-мишенями эндокринной системы при перегрузке железом являются гипофиз и поджелудочная железа. Гипогонадотропный гипогонадизм — наиболее частое эндокринное осложнение перегрузки железом гипофиза, диагностируемое более чем у половины пациентов (60%). Согласно некоторым зарубежным работам, степень снижения интенсивности МР-сигнала T2* и уменьшение объема гипофиза соотносятся с тяжестью поражения гипофиза вследствие перегрузки железом. Накопление железа в гипофизе происходит в первые 10 лет жизни, в связи с чем МРТ головного мозга (гипофиза) целесообразна в допубертатном возрасте для выявления ранних признаков перегрузки гипофиза железом [21]. Своевременное назначение хелаторной терапии либо ее интенсификация на этом этапе позволяет избежать необратимых поражений гипофиза. Нарушение толерантности к глюкозе у пациентов с перегрузкой железом обусловлено в первую очередь развитием инсулинорезистентности вследствие поражения печени. В дальнейшем при накоплении железа в поджелудочной железе снижается секреция инсулина и развивается сахарный диабет. Средний возраст манифестации углеводных нарушений у пациентов

Рис. 1. Гистологическая картина печени.

А. Минимальная перипортальная лимфоидная инфильтрация. Депозиты коричневого пигмента (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение). Б. Нежный перипортальный фиброз без септ (трехцветная окраска по Массон, 200-кратное увеличение). В. Массивные депозиты гемосидерина в гепатоцитах и вне клеток (окраска по Перлсу, 100-кратное увеличение)

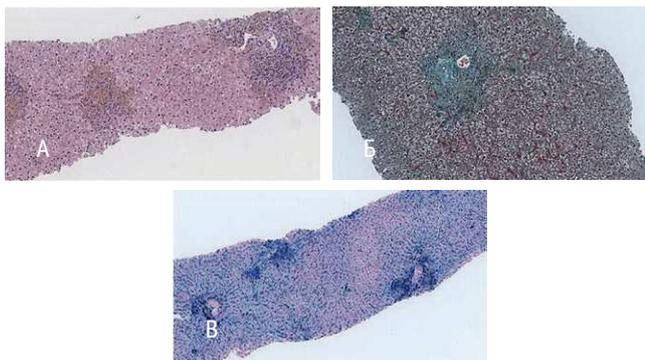
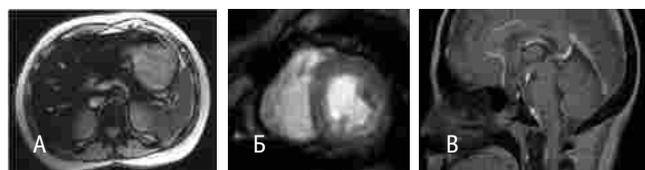


Рис. 2. Оценка накопления железа в печени, поджелудочной железе, гипофизе и миокарде с помощью магнитно-резонансной томографии в режиме T2*



с избытком железа — 10 лет, поэтому всем больным старше этого возраста рекомендован ежегодный оральный глюкозо-толерантный тест [28].

У нашей пациентки гипогонадотропный гипогонадизм и инсулинорезистентность развились в возрасте 15 лет. Была назначена заместительная терапия половыми стероидами, рекомендована диетотерапия с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров животного происхождения.

Определение концентрации ферритина сыворотки крови широко применяют для рутинного мониторинга эффективности хелаторной терапии, однако уровень ферритина не всегда строго коррелирует с истинным количеством железа в организме, особенно в тканях миокарда [29]. В описанном клиническом случае следует отметить явное несоответствие динамики концентрации ферритина и результатов МРТ после возобновления приема деферазирокса. Так, при снижении концентрации ферритина сыворотки более чем в 2 раза (с 4277 до 1840 мкг/л)

по данным МРТ было выявлено дальнейшее усугубление перегрузки железом тканей печени, миокарда и гипофиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с анемией Даймонда — Блекфена (АДБ) получают всю жизнь лечение глюкокортикоидами (ГК) или регулярную заместительную терапию. Критически важно раннее начало адекватной хелаторной терапии наряду с мониторингом ее эффективности.

Побочные эффекты приема ГК и перегрузки железом затрагивают различные ткани и органы [3, 26, 29], поэтому в ведении пациентов с АДБ исключительно важен мультидисциплинарный подход с привлечением не только гематолога, но и эндокринолога, кардиолога, ортопеда, офтальмолога и врачей других специальностей. Только комплексный подход может обеспечить приемлемое качество жизни таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Масчан А. А., Сметанина Н. С., Масчан М. А., Лукина Е. А. Анемия Даймонда — Блекфена. Клинические рекомендации // *Детская гематология* / Под ред. А. Г. Румянцева, А. А. Масчана, Е. В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 72–81.
2. Anderson L. J., Holden S., Davis B., Prescott E. et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // *Eur. Heart J.* 2001. Vol. 22. N 23. P. 2171–2179.
3. Aydinok Y., Kattamis A., Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 165. N 6. P. 745–755.
4. Ball S. Diamond Blackfan anemia // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. URL: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/487.full> (дата обращения — 15.02.2016).
5. Berdoukas V., Nord A., Carson S., Puliyel M. et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age // *Am. J. Hematol.* 2013. Vol. 88. N 11. P. E283–E285.
6. Boria I., Garelli E., Gazda H. T., Aspesi A. et al. The ribosomal basis of Diamond — Blackfan anemia: mutation and database update // *Hum. Mutat.* 2010. Vol. 31. N 12. P. 1269–1279.
7. Carpenter J. P., He T., Kirk P., Roughton M. et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron // *Circulation.* 2011. Vol. 123. N 14. P. 1519–1528.
8. Cmejla R., Cmejlova J., Handrkova H., Petrak J. et al. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond — Blackfan anemia // *Hum. Mutat.* 2007. Vol. 28. N 12. P. 1178–1182.
9. Danilova N., Gazda H. T. Ribosomopathies: how a common root can cause a tree of pathologies // *Dis. Model. Mech.* 2015. Vol. 8. N 9. P. 1013–1026.
10. Diamond L. K., Blackfan K. D. Hypoplastic anemia // *Am. J. Dis. Child.* 1938. Vol. 56. P. 464–467.
11. Doherty L., Sheen M. R., Vlachos A., Choessel V. et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond — Blackfan anemia // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 86. N 2. P. 222–228.
12. Draptchinskaja N., Gustavsson P., Andersson B., Pettersson M. et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond — Blackfan anaemia // *Nat. Genet.* 1999. Vol. 21. N 2. P. 169–175.
13. Ellis S. R. Nucleolar stress in Diamond Blackfan anemia pathophysiology // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842. N 6. P. 765–768.
14. Farrar J. E., Nater M., Caywood E., McDevitt M. A. et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond — Blackfan anemia // *Blood.* 2008. Vol. 112. N 5. P. 1582–1592.
15. Gazda H. T., Grabowska A., Merida-Long L. B., Latawiec E. et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond — Blackfan anemia // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. N 6. P. 1110–1118.
16. Gazda H. T., Preti M., Sheen M. R., O'Donohue M. F. et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities

and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in Diamond — Blackfan anemia // *Hum. Mutat.* 2012. Vol. 33. N 7. P. 1037–1044.

17. Gazda H. T., Sheen M. R., Vlachos A., Choessel V. et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond — Blackfan anemia patients // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83. N 6. P. 769–780.
18. Horos R., von Lindern M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan Anaemia // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 159. N 5. P. 514–527.
19. Jaako P., Flygare J., Karlsson S. Diamond — Blackfan anemia: pathogenesis, management and development of future therapies // *Hematology education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* 2013. Vol. 7. P. 101–108.
20. Lipton J. M., Ellis S. R. Diamond — Blackfan anemia: diagnosis, treatment, and molecular pathogenesis // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009. Vol. 23. N 2. P. 261–282.
21. Noetzli L. J., Panigrahy A., Hyderi A., Dongelyan A. et al. Pituitary iron and volume imaging in healthy controls // *Am. J. Neuroradiol.* 2012. Vol. 33. N 2. P. 259–265.
22. Pospisilova D., Cmejlova J., Ludikova B., Stary J. et al. The Czech National Diamond — Blackfan Anemia Registry: clinical data and ribosomal protein mutations update // *Blood Cells Mol. Dis.* 2012. Vol. 48. N 4. P. 209–218.
23. Roggero S., Quarello P., Vinciguerra T., Longo F. et al. Severe iron overload in Blackfan — Diamond anemia: a case-control study // *Am. J. Hematol.* 2009. Vol. 84. N 11. P. 729–732.
24. Sankaran V. G., Ghazvinian R., Do R., Thiru P. et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond — Blackfan anemia // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. N 7. P. 2439–2443.
25. Smetanina N. S., Mersyanova I. V., Kurnikova M. A., Ovsyannikova G. S. et al. Clinical and genomic heterogeneity of Diamond Blackfan anemia in the Russian Federation // *Pediatr. Blood and Cancer.* 2015. Vol. 62. N 9. P. 1597–1600.
26. Vlachos A., Ball S., Dahl N., Alter B. P. et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 142. N 6. P. 859–876.
27. Vlachos A., Blanc L., Lipton J. M. Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease // *Expert Rev. Hematol.* 2014. Vol. 7. N 3. P. 359–337.
28. Vlachos A., Muir E. How I treat Diamond — Blackfan anemia // *Blood.* 2010. Vol. 116. N 19. P. 3715–3723.
29. Ware H. M., Kwiatkowski J. L. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children // *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013. Vol. 60. N 6. P. 1393–1406.
30. Wood J. C. Impact of iron assessment by MRI // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. URL: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/443.full> (дата обращения — 15.02.2016). 

Библиографическая ссылка:

Федорова Д. В., Папуша Л. И., Терещенко Г. В., Митрофанова А. М. и др. Случай анемии Даймонда — Блекфена с посттрансфузионной перегрузкой железом тяжелой степени // *Доктор.Ру. Гематология.* 2016. № 5 (122). С. 60–63.

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только оригинальные, ранее не печатавшиеся работы. Направление в редакцию статей, опубликованных в других (в том числе электронных) изданиях, либо материалов, посланных для размещения в них, не допускается.

2. Материалы следует направлять по электронной почте на адрес redaktor@rusmg.ru. Почтовый адрес редакции и другие контакты можно уточнить по тел. (495) 580-09-96.

3. Максимальный объем статей: для исследований — 25 000 знаков с пробелами, для обзорных работ — 35 000 знаков. Межстрочный интервал полуторный, поля не менее 2 см, шрифт Times New Roman — 14.

4. Рукописи представляются с письмом об отсутствии конфликта интересов и с сопроводительным письмом, содержащим название статьи (не более 100 знаков с пробелами) и сведения об авторе¹:

- фамилия, имя, отчество (полностью);
- ученая степень (кандидат наук, доктор наук), ученое звание (доцент, профессор), должность (заведующий, директор и т. д.);
- место работы: организационно-правовая форма учреждения или организации (ГБОУ, ФГБУ и т. д.) и полное название;
- индекс, адрес места работы (полностью);
- контактные данные: номер телефона для решения рабочих вопросов и корректный адрес электронной почты для опубликования в «Доктор.Ру».

5. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (ВАК) к статье должны быть написаны резюме и ключевые слова.

Структура резюме:

а) в резюме к исследовательским статьям кратко представляются цели, дизайн исследования (например, рандомизированное, сравнительное и т. д.), материалы и методы, результаты работы, заключение;

б) в резюме к обзорным статьям указываются цели, кратко излагаются основные положения и заключение работы.

В ключевых словах приводятся от трех до пяти слов или словосочетаний, которые могут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1000 знаков с пробелами для обзорных статей и 1500 — для исследовательских статей.

б. Исследовательские работы должны содержать цель исследования и включать следующие разделы:

– «Материалы и методы» с приведением сведений об организации, на базе которой проводилось исследование (организация, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериев включения и исключения из исследования), методиках проведения измерений, способах представления и обработки данных (с указанием методов определения статистической значимости);

- «Результаты работы»;
- «Обсуждение и выводы»;
- «Заключение» (только по собственному материалу).

Научные обзоры пишутся по работам последних пяти лет. Обзорные статьи также рекомендуется структурировать, в частности, необходимо сформулировать цель обзора и выделить заключение. Подзаголовки одного уровня должны иметь одинаковое оформление.

7. Текст статьи следует адаптировать к правилам журнала:

- лекарственные средства должны иметь международные непатентованные наименования, которые пишутся со строчной буквы; торговые названия допускаются только в исключительных случаях и обязательно пишутся с прописной буквы;
- названия генов, в отличие от белков, пишутся курсивом;
- сокращения не должны затруднять восприятие статьи, их употребление должно быть оправданным;
- если вводятся сокращения, то при первом написании они подлежат обязательной расшифровке и в дальнейшем применяются только сокращенные написания;
- в подзаголовках статьи, в названиях рисунков и таблиц допустимы только общеупотребительные сокращения.

8. Требования к рисункам и таблицам:

- в тексте статьи должны присутствовать ссылки на рисунки, фото и таблицы;
- все рисунки, фото и таблицы должны быть пронумерованы и иметь названия;
- рисунки, фото и таблицы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники — источники приводятся в списке литературы, а после названий рисунков и таблиц указываются их номера в квадратных скобках;
- авторские фото должны содержать информацию об авторе (ФИО, год);
- рисунки и таблицы не должны дублировать информацию, приведенную в тексте статьи, и наоборот;
- рисунки не должны повторять материалы таблиц, и наоборот;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотографии должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — jpeg или tiff; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см;
- графики, диаграммы, рисунки должны выполняться в программах Excel, PowerPoint, с помощью Word (см. вкладки для рисования), быть доступными для редактирования и представляться на отдельном листе вместе с подписями;
- в таблицах должно быть четко обозначено соответствие строк; все столбцы таблиц должны быть озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки таблиц должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк).

¹ В случае если над материалом работал авторский коллектив, должны приводиться сведения о каждом авторе. Количество авторов — не более шести.

Примечание. Полную версию «Требований к авторам» читайте на официальном сайте «Доктор.Ру» (<http://medicina-journal.ru>).