

ПЕДИАТРИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Авторы номера

Румянцев А. Г.
Варфоломеева С. Р.
Солопова Г. Г.
Сацук А. В.
Хамин И. Г.
Петрова М. Н.
Литвинов Д. В.
Карелин А. Ф.
Козлова А. Л.
Барабанова О. В.
Калинина М. П.
Новичкова Г. А.
Старостин Н. Н.
Бологов П. А.
Сугак А. Б.
Николаева Г. Н.
Муфтахова Г. М.
Качанов Д. Ю.
и другие

Елена Владимировна Самочатова

Интервью с профессором, заслуженным врачом России, заведующей отделом клинических исследований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 10 (111), 2015

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия
Выпуск «Доктор.Ру» Педиатрия
Онкогематология
№ 10 (111) — 2015 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
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

ГЕПЕ Н. А.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава России

Главный редактор
выпуска «Доктор.Ру» Педиатрия
Онкогематология

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

Редакционный совет
выпуска «Доктор.Ру» Педиатрия
Онкогематология

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

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

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

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

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

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

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

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

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ВЫПУСКА «ДОКТОР.РУ» ПЕДИАТРИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Новичкова Галина Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора
по научно-клинической работе ФГБУ «Федеральный научно-
клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России



Уважаемые коллеги,

данный номер приурочен к четырехлетию открытия
Федерального научно-клинического центра детской
гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия
Рогачёва (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва).

ФНКЦ ДГОИ — современное, уникальное и крупнейшее в Европе специализированное
научно-исследовательское и лечебное учреждение, которое ведет свою историю
с 1991 года. Основными направлениями работы Центра являются создание и внедрение
современных протоколов и технологий лечения злокачественных заболеваний крови
и лимфоидной ткани, солидных опухолей, наследственных и приобретенных заболеваний
крови и тяжелых иммунных расстройств у детей. Это один из самых крупных мировых
центров по проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей,
ежегодно здесь проводят 180–200 трансплантаций, бóльшую часть из которых
составляют аллогенные от родственных и неродственных доноров. В данном выпуске
мы представляем публикации, демонстрирующие разностороннюю деятельность Центра.

В первой статье номера представлен обзор современных принципов мультицентровых
исследований в медицине. Сегодня без доказательной медицины, чьей основой
и являются мультицентровые исследования, невозможно представить развитие
исследовательской мысли в медицинской науке. Одной из критически значимых
проблем, влияющих на результаты лечения детей с гематологическими
и онкологическими заболеваниями, являются профилактика и лечение инфекционных
осложнений; в номере представлена уникальная статья, посвященная организации
работы службы инфекционного контроля.

Особенностью работы Центра является мультидисциплинарный подход в лечении
детей со злокачественными заболеваниями, поэтому многие из статей представляют
собой научные труды групп ученых и врачей различных специальностей — детских
гематологов-онкологов, хирургов, специалистов функциональной диагностики
и многих других. В журнале опубликованы как оригинальные, так и обзорные статьи.
Мы надеемся, что материалы будут полезны в работе врачей различных специальностей.

Неотрывно с ФНКЦ ДГОИ связано Национальное общество детских гематологов
и онкологов (НОДГО) — общественная организация, созданная по инициативе ведущих
специалистов ФНКЦ. Мы объединились, чтобы сформировать профессиональное
сообщество, которое будет помогать и врачам, и пациентам. Сегодня членами НОДГО
являются 650 специалистов практически из всех регионов РФ. НОДГО —
член Национальной медицинской палаты РФ и Союза педиатров России. Деятельность
Общества основывается на традициях и опыте ФНКЦ ДГОИ. Девиз НОДГО «Общие усилия
во благо детей!» созвучен основным принципам и целям Центра. Внедрение единых
стандартов лечения и ухода за детьми заложено в цель образовательной программы,
в рамках которой ведущие специалисты ФНКЦ ДГОИ приезжают в регионы РФ или
доктора из региональных центров на время становятся членами команды врачей
ФНКЦ ДГОИ.

В 2015 году состоится уже VI Межрегиональное совещание НОДГО. В нем примут
участие более 500 делегатов. Большое событие ждет нас в 2016 году: Центр и Общество
заслужили почетное право на проведение Международного конгресса Азиатского
общества детской онкологии (25–28 мая 2016 г., г. Москва).

INTERVIEW

- 4–5 Prof. E. V. Samotchatova: "Hematology attracted me by its wonderful logical nature"

HEMATOLOGY/ONCOLOGY

- 6–13 **Principles and Tools of Evidence-Based Medicine in Pediatric Hematology/Oncology.**
A. G. Rumyantsev, S. R. Varfolomeeva, N. S. Grachyov, A. I. Karatchunsky, G. A. Novichkova
- 14–22 **Setting up Infection-Control Service in Pediatric Hematology-Oncology Clinical Hospitals.**
G. G. Solopova, A. V. Satsuk, Yu. L. Shchemelinskaya, V. P. Pirumova, O. V. Pimenova,
A. A. Mastchan, G. A. Novichkova
- 23–29 **Acute Renal Failure in Children with Hematological Malignancies.**
I. G. Khamin, M. N. Petrova, D. S. Lunev, V. V. Lazarev, D. V. Litvinov, G. A. Novichkova, A. A. Mastchan
- 30–37 **Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems.**
D. V. Litvinov, A. F. Karelin, K. I. Romanova, Yu. V. Rumyantseva, A. I. Karatchunsky
- 38–45 **Autoinflammatory Syndromes in Children: Literature Review and Own Clinical Reports.**
A. L. Kozlova, O. V. Barabanova, M. P. Kalinina, A. Yu. Shcherbina
- 46–51 **Bevacizumab in Treating Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.**
M. P. Kalinina, G. A. Novichkova, M. A. Kumskova, O. K. Timofeeva, N. S. Grachyov
- 52–56 **Efficacy of Using Thawed-and-Washed Red Blood Cells in Children with Hematological Malignancies.**
N. N. Starostin, P. A. Bologov, P. E. Trakhtman
- 57–61 **Pathophysiology and Diagnosis of Cardiomyopathy in Patients with Beta-thalassemia: Literature Review.**
A. B. Sugak, G. N. Nikolaeva, E. V. Feoktistova
- 62–68 **Effects of Extrinsic Factors on Development of Neuroblastoma in Babies During First Year of Life.**
G. M. Muffakhova, D. Yu. Katchanov, L. L. Pankratieva, T. V. Shamanskaya, G. A. Novichkova,
S. R. Varfolomeeva
- 68 **NEWS**

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Pediatric Hematology/Oncology
No. 10 (111) — 2015

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, Pediatrics

N. A. GEPPE

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Pediatric Hematology/Oncology

G. A. NOVICHKOVA

Editorial Board
Doctor.Ru, Pediatric Hematology/Oncology

S. R. VARFOLOMEEVA
A. I. KARATCHUNSKY
A. A. MASTCHAN
A. N. NASEDKIN
A. G. RUMYANTSEV
E. V. SAMOTCHATOVA
N. S. SMETANINA
A. YU. SHCHERBINA

Journal Director
E. G. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

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

Associate Editor
O. P. Gagalchiy

Editorial Board
doctor.ru@rusmg.ru

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

For advertising inquiries please contact us at:
marketing@rusmg.ru
np@rusmg.ru
reklama@rusmg.ru
therapy@rusmg.ru

Office Manager
reception@rusmg.ru

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

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

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.

Printed by: 000 MORÉ Agency
Frequency: 16 issues a year
Circulation: 5,000 copies

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

Директор журнала	Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru
Научные редакторы	Варфоломеева С. Р., д. м. н. Карачунский А. И., д. м. н. Масчан А. А., д. м. н. Новичкова Г. А., д. м. н. Румянцев А. Г., д. м. н., академик РАН Сметанина Н. С., д. м. н. Щербина А. Ю., д. м. н.
Руководитель проекта	Елисова О. В., к. м. н., redaktor@rusmg.ru
Ответственный редактор	Галальчи О. П.
Редакция	doctor.ru@rusmg.ru
Медицинский директор	Кнорринг Г. Ю., к. м. н., science@rusmg.ru
Реклама	marketing@rusmg.ru np@rusmg.ru reklama@rusmg.ru therapy@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: 16 номеров в год. Тираж: 5000 экз.

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

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 10 (111) — 2015 ГОД
ПЕДИАТРИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Профессор Е. В. Самочатова: «Гематология привлекла меня своей удивительной логичностью»

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

- 6–13 **Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии.**
Румянцев А. Г., Варфоломеева С. Р., Грачёв Н. С., Карачунский А. И., Новичкова Г. А.
- 14–22 **Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии.**
Солопова Г. Г., Сацук А. В., Щемелинская Ю. Л., Пирумова В. П., Пименова О. В., Масчан А. А., Новичкова Г. А.
- 23–29 **Острая почечная недостаточность у детей с онкогематологической патологией.**
Хамин И. Г., Петрова М. Н., Лунев Д. С., Лазарев В. В., Литвинов Д. В., Новичкова Г. А., Масчан А. А.
- 30–37 **Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы.**
Литвинов Д. В., Карелин А. Ф., Романова К. И., Румянцева Ю. В., Карачунский А. И.
- 38–45 **Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения).**
Козлова А. Л., Барабанова О. В., Калинина М. П., Щербина А. Ю.
- 46–51 **Бевацизумаб в лечении носовых кровотечений при наследственной геморрагической телеангиэктазии.**
Калинина М. П., Новичкова Г. А., Кумскова М. А., Тимофеева О. К., Грачёв Н. С.
- 52–56 **Эффективность применения размороженных и отмытых эритроцитов у детей с гемобластомами.**
Старостин Н. Н., Бологов П. А., Трахтман П. Е.
- 57–61 **Патофизиология и диагностика кардиомиопатии при β-талассемии (обзор литературы).**
Сугак А. Б., Николаева Г. Н., Феоктистова Е. В.
- 62–68 **Влияние внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года.**
Муфтахова Г. М., Качанов Д. Ю., Панкратьева Л. Л., Шаманская Т. В., Новичкова Г. А., Варфоломеева С. Р.
- 68 **НОВОСТИ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	УЗИ	— ультразвуковое исследование
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ФНО/TNF	— фактор некроза опухоли
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИЛ	— интерлейкин	Эхо-КГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛЖ	— левый желудочек	СРБ	— С-реактивный белок
МКБ	— Международная классификация болезней	FDA	— Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США)
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	Hb	— гемоглобин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	Ig	— иммуноглобулин
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов		

«Гематология привлекла меня своей удивительной логичностью»

Самочатова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, заслуженный врач России, профессор, заведующая отделом клинических исследований Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, главный редактор журнала «Онкогематология»



— Елена Владимировна, Вы по образованию врач-педиатр. В онкогематологию пришли уже зрелым врачом, имея определенный опыт в педиатрии. Почему Вы решили стать онкогематологом?

— Гематология мне нравилась еще в институте, потому что устройство системы гемопоэза и процессы, которые происходят в ней, удивительно логичны. Патогенез рахита, например, мне никак не давался: я не видела там логики.

Окончив институт, я пошла работать участковым педиатром в Пролетарском районе Москвы, куда меня распределили, и честно проработала там два года, а в 1965 году поступила в ординатуру на базе Морозовской детской больницы.

Самым интересным и трудным в больнице было четырнадцатое гематологическое отделение, перед которым дрожали все ординаторы, — в нем находились тяжелые и непонятные больные лейкозами и другими сложными заболеваниями. В отделении был замечательный коллектив, а структура работы отличалась от традиционной — например, в субботу и воскресенье больных могли отпускать домой. Меня не сразу туда взяли, и трудности, связанные с работой, заставили понять, что мне нравится это направление.

При кафедре педиатрии номер один Второго Московского государственного медицинского института имени Н. И. Пирогова, которой заведовала профессор Наталья Сергеевна Кисляк, была открыта научная лаборатория детской гематологии, где я и отработала десять лет младшим научным сотрудником. И тогда же встретила Александра Григорьевича Румянцева, с которым позже началась наша совместная деятельность.

В это время стали бурно развиваться исследования гемопоэтической и иммун-

ной систем, что немедленно отразилось и на понимании основ онкогематологии. Вдруг выяснилось, что лимфоциты — это не малоинтересные клетки, а визитная карточка иммунной системы: в их составе находятся и стволовые клетки гемопоэза, и функционально разнонаправленные участники иммунологических реакций, регуляторных и защитных. Изменилось понимание лимфопролиферативных заболеваний. Все это было сложно и очень интересно, новации проходили через нашу лабораторию, активно обсуждались, приходилось много читать, в основном зарубежную литературу, и тогда мне очень пригодилось знание английского.

Примерно с 1970-го года я была в лаборатории то старшим, то младшим научным работником, то лаборантом, поскольку часто уезжала, но все-таки защитила кандидатскую диссертацию. В это время Александр Григорьевич увлекся проблемами значения иммунитета в гематологии, защитил кандидатскую и докторскую диссертации и ушел заведовать кафедрой поликлинической педиатрии Второго МОЛГМИ имени Н. И. Пирогова, а меня отправил заниматься гематологией в Российской детской клинической больнице.

Там находилось тогда только отделение онкологии, и было непонятно, куда направлять пациентов с острыми лейкозами и лимфомами, которые составляют большинство случаев детских опухолей. Александр Григорьевич, я и двое молодых врачей — Алексей Александрович Масчан и Олег Игоревич Крыжановский — занимались диагностикой (я считала миелограммы, например), определяли тактику лечения и сами его проводили. Тогда мы ничего не боялись, наверное, потому, что еще очень мало знали. Потом пришли и другие сотрудники, образовалась славная команда энтузиастов-гематологов.

Не все остались в этой специальности, но каждый внес свой вклад в ее становление. А первые мои соратники заняли в ней ведущие позиции.

Происходившая в стране перестройка повлияла на многие стороны жизни, а для развития отечественной онкогематологии это было золотое время, потому что тогда мы подошли к пониманию того, что именно нужно делать, ведь за рубежом уже вылечивали 50% больных с детскими лейкозами, а у нас всего 5–7%, и те случаи описывались как великие достижения. Но когда «железный занавес» исчез, вдруг стало можно все — читать, слушать, учиться за рубежом! А. Г. Румянцев в 1990 году собрал в Тульской области около трехсот детских гематологов и онкологов тогда еще Советского Союза, была проведена международная школа, и это событие имело удивительные результаты: началось внедрение международных протоколов лечения детей, больных гемобластомами, в практику отечественного здравоохранения.

К нам стали приезжать выдающиеся учителя профессии из Германии, Франции, Австрии, США — они старались научить нас основам организации системы помощи больным с онкогематологическими заболеваниями, передать современную информацию о программах успешного лечения. В страну присылали оборудование для отделений и лабораторий, помогали препаратами, стали принимать российских врачей и сотрудников лабораторий на обучение.

Очень много врачей поехало учиться в Мюнстер, Берлин, другие города Германии, в Париж и Бостон. Я была одной из первых: в 1990 году месяц жила в Мюнстере у профессора Гюнтера Шеллонга, руководителя отделения гематологии/онкологии Университета Мюнстера, который специально для меня, не знающей немецкого, проводил обсуждения больных на

английском языке. Там я освоила проведение лечебных протоколов группы БФМ (Берлин, Франкфурт, Мюнстер) и привезла их в Россию. До сих пор этот «золотой стандарт» в лечении детских лимфом используется в ряде российских детских больниц с неплохими результатами.

Хорошие контакты со многими немецкими клиниками и с профессорами лично остались до сих пор, они с нами общаются, учат и помогают. В США остался контакт с Бостоном и Мемфисом, где расположен легендарный госпиталь Святого Иуды — одна из лучших специализированных клиник. Он до сих пор существует во многом благодаря пожертвованиям и известен во всем мире. В 1989 году было создано общество «Гематологи мира — детям», которое существовало под высоким патронажем и сделало немало хороших дел. Когда по линии этого общества к нам прислали врачей из госпиталя Святого Иуды, мы попросили о возможности обучать в нем наших врачей. В этом госпитале много специалистов из разных стран, они работают с пониманием того, что, несмотря на все проблемы, главное в нашей профессии — помочь больному ребенку, там им дают возможность учиться и работать. Была тогда и «русская» программа, которой я занималась, там побывали на стажировках (бесплатно!) почти 70 врачей и специалистов-онкогематологов из России.

— **Вы росли в врачебной семье, где несколько поколений служили благородной медицинской профессии, — расскажите об этом, пожалуйста.**

— Мой дедушка, крестьянин по происхождению, стал земским фельдшером и был настолько хорош, что земство за свои деньги отправило его сына, моего отца, учиться в лучшую московскую гимназию. Папа стал врачом-фтизиатром — ведь тогда туберкулез был истинно социальным злом. Мой отец работал фтизиатром в известной больнице в Сокольниках, где лечили тогда костный туберкулез. В начале войны он вывез всех своих пациентов (а это были лежачие больные, тяжелейшие!) в Пермскую область и привез всех живыми обратно в 1944 году. Получил звание заслуженного врача и орден Ленина. Его пример на меня и повлиял, отец говорил: «Делай свое дело и не бойся, если ты можешь — ты должен». Мама тоже была фтизиатром, у нее своя история. Вся моя детская жизнь прошла под знаком предназначения медицинской профессии.

— **Вы подробно рассказали об этапах становления онкогематологии**

в том, что касается передового ее края. Однако очевидно, что в 70-е годы вне передовых центров никакой гематологической службы не было...

— Вы удивитесь, но служба-то была. Первым самостоятельным гематологическим отделением в Москве было четырнадцатое отделение Морозовской больницы, однако в разных городах имелись не только единичные койки, но даже отделения и были неплохие врачи. Специализированные отделения существовали тогда в онкодиспансерах. В областных больницах были гематологические отделения, ведь эта область медицины включает в себя и различные врожденные патологии, анемии, тромбоцитопении, так что гематологических больных было очень много.

С созданием Института детской гематологии в 1991 году (в составе восьми человек во главе с А. Г. Румянцевым) появилась возможность учить врачей, готовить средний медперсонал. Были организованы обучающие выезды в регионы, наши сотрудники объехали всю страну: читали лекции, проводили семинары и консультации, встречались с руководством здравоохранения, с родителями больных. Организовывались центры, где врачей неплохо учили. Было создано сообщество детских гематологов, и сейчас оно включает не только гематологов, онкологов и иммунологов, но и специалистов лабораторий, представителей технических дисциплин и хирургов.

Понадобилось почти двадцать лет, чтобы в стране появился современный Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, где я сейчас работаю. И теперь во многих городах в клиниках имеются возможности хорошо лечить детей с разными болезнями из области гематологии и онкологии. В создании сообщества единомышленников очень важную роль сыграли те, кто стоял в начале этого пути. И многие из них продолжают активно участвовать в этой работе.

— **В чем заключаются перспективы направления?**

— В прошлом веке был совершен прорыв в развитии нашей области: были открыты секреты патогенеза ряда лейкозов и опухолей, появились целенаправленно действующие таргетные препараты, были созданы эффективные программы лечения многих болезней. Конец прошлого века ознаменовался многими замечательными событиями, раскрытием патогенетического значения генетических перестроек. Гематология всегда была на острие

развития, она привела генетику, без которой нет онкологии, в практику. Без лаборатории генетики не может быть настоящей службы онкогематологии. Выяснение точной причины заболевания — залог правильного лечения. Патогенетическая терапия — это таргетное лечение, и его не может быть без хорошей диагностики.

Сейчас появилось огромное количество таргетных препаратов, которые вмешиваются в регуляцию клеток. Сегодняшнее время онкогематологии — время генетики и молекулярной генетики. Для этого необходима диагностическая база, требуются лекарства и так далее, но прежде всего нужны хорошо подготовленные специалисты — врачи, биологи, медицинские генетики. Должны быть созданы образовательные программы с включением таких курсов — не только на университетском уровне, но и в медицинских институтах. Будущие медики должны сделать эту информацию «своей», научиться понимать глубинные проблемы, связанные с перестройкой генов, молекулярными процессами.

Второй момент: в нашей специальности диагноз можно иногда поставить по правильному анализу клеток крови, но точная диагностика обычно требует серьезных исследований, и она дорогая. Врачи должны знать, куда и как направить пациента, чтобы этот процесс прошел правильно и быстро для конкретного больного. Часто все беды с того и начинаются, что никто не отвечает за это по-настоящему ответственно.

— **Что для Вас самое сложное в Вашей профессии?**

— Самое сложное — оказаться в той точке, когда понимаешь, что не в силах помочь больному, что, даже сделав все на уровне современных знаний и возможностей, вылечить больного не можешь. И это одно из самых сложных решений — правильно понять, что приходит такой момент, когда надо перейти на паллиативную терапию. Чтобы его принять, нужно много знать, быть хорошим специалистом, это решение дается непросто, его всегда обсуждают консилиумом, взять на себя роль бога в данном случае очень тяжело.

Очевидно, что мы реально сталкиваемся со случаями смерти своих пациентов. Это трудно. Но мы уже можем вылечить многих больных с прежде смертельными заболеваниями. Именно это привлекает в нашей специальности — научиться преодолевать невозможное.

Специально для *Доктор.Ру*
Кнорринг Г. Ю.

Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии

А. Г. Румянцев^{1,2}, С. Р. Варфоломеева¹, Н. С. Грачёв¹, А. И. Карачунский¹, Г. А. Новичкова¹

¹ Федеральное научно-клиническое центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва

² Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Научно-клинические исследования (НКИ) представляют собой научно обоснованные экспериментальные клинические исследования лекарственных средств (доклиника, I, II, III и IV фазы клинического исследования), их комбинаций, протоколов лечения (параллельные и перекрестные сравнительные постмаркетинговые исследования), популяционные (исследования в определенных группах населения страны, округа, субъекта Федерации). Во всех случаях научно-клинических исследований используется клиничко-экспертный статистический аппарат, требующий разработки проспективной базы данных конкретного исследования, т. е. электронного сопровождения НКИ. В течение последних 25 лет в практике НКИ используется метаанализ — особый статистический подход, систематизирующий объединение независимых научных исследований для выявления различий результатов, полученных в отдельных исследованиях, и/или количественной оценки влияния исследуемых опций на определенный исход.

Обзор систематизирует все варианты НКИ для врачей всех специальностей на примере детской гематологии/онкологии.

Ключевые слова: научно-клинические исследования лекарственных средств, популяционные клинические исследования, рандомизация, статистика, метаанализ, детская гематология, детская онкология.

Principles and Tools of Evidence-Based Medicine in Pediatric Hematology/Oncology

A. G. Rumyantsev^{1,2}, S. R. Varfolomeeva¹, N. S. Grachyov¹, A. I. Karatchunsky¹, G. A. Novichkova¹

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Clinical-research studies are scientifically valid experimental clinical studies of medicinal products. They include studies of individual medicinal products (pre-clinical and phase I, II, III and IV clinical studies), their combinations, and treatment protocols (parallel and cross-over comparative postmarketing studies) and population-based studies (conducted in specific populations of a country or country's district or territory). For all types of studies, experts use statistical methods and tools specific for clinical settings. This requires prospective data collection to form study-specific databases, i.e. to provide electronic support for clinical-research studies.

Over the last 25 years, researchers conducting these studies have used metaanalysis, a special statistical approach that systemizes pooled data from independent scientific studies to detect differences in the results of separate studies and/or to quantify the effects of the studied options on a certain outcome.

This review is intended for physicians from various fields. It illustrates all types of clinical research studies, using the example of pediatric hematology/oncology studies.

Keywords: clinical research studies of medicinal products, population-based clinical studies, randomization, statistics, metaanalysis, pediatric oncology, pediatric hematology.

Научно-клинические исследования представляют собой основной инструмент изучения эффективности новых методов диагностики, лечения, медицинской реабилитации и других медицинских вмешательств, в том числе с применением новых лекарственных средств (ЛС). Они основаны на проведении организованных на междисциплинарном уровне клиничко-лабораторных исследований, «золотым стандартом» которых являются многоцентровые проспективные рандомизированные контролируемые (сравнительные) клинические исследования, а также популяционных исследований с оценкой эффективности применения изучаемого вмешательства [3, 5]. При этом в первом случае объектом исследования служат отдельные пациенты или

группы пациентов, объединенных какой-либо нозологией, а во втором — группы населения (определенные популяции).

Любое экспериментальное клиническое исследование проводят с целью сравнения определенного вмешательства (например, нового ЛС или новой программы, протокола лечения и/или профилактики заболевания) с отсутствием лечения или с применением стандартных видов лечения, а также с целью изучения связи определенного эффекта с обусловившей его причиной. Экспериментальные исследования всегда проспективные. Их дизайн предполагает отбор определенной категории пациентов из общей популяции, распределение участников по группам сравнения, наблюдение в течение заданного периода времени, опре-

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна — д. м. н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Грачёв Николай Сергеевич — к. м. н., доцент, заведующий отделением хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Карачунский Александр Исаакович — д. м. н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: info@fnkc.ru

Румянцев Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» 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

деление исходов, обусловленных применением нового ЛС, метода лечения или другого вмешательства (рис. 1). Экспериментальные клинические исследования — основа разработки и применения современных методов научных исследований в медицине. Их проведение сопряжено со значительными трудностями, которые не встречаются при постановке классического лабораторного эксперимента. Эксперимент в лаборатории подразумевает строго контролируемые условия и небольшой набор переменных, в то время как на результаты клинических исследований оказывают влияние разнообразные факторы окружающей среды.

Экспериментальные исследования обладают целым рядом преимуществ перед другими методами эпидемиологических исследований. Рандомизированные контролируемые клинические исследования позволяют оценить эффективность и безопасность нового ЛС или другого вмешательства с минимальной вероятностью систематической ошибки. Рандомизация (случайное распределение пациентов на группы) дает возможность сформировать группы пациентов, сопоставимые по продолжительности и тяжести заболевания, полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии, и устранить влияние различных факторов (как известных, так и неизвестных) на результаты лечения [6].

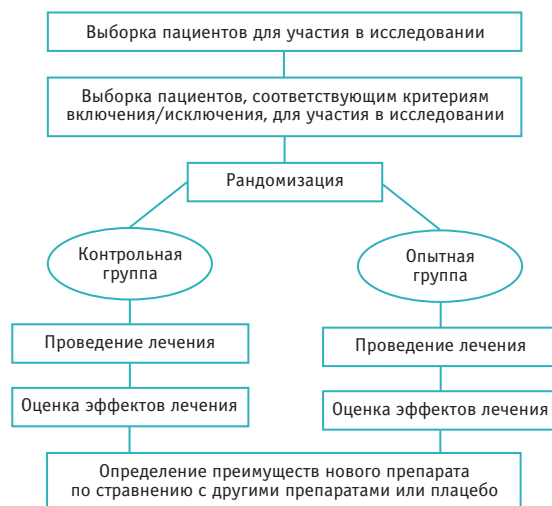
При включении пациентов в экспериментальное исследование ученые или группа ученых собирают подробную информацию об исходном состоянии определенных параметров, а затем получают аналогичную информацию через установленные промежутки времени в динамике наблюдения. Таким образом, исследователи могут постоянно контролировать изменения переменных в ходе исследования, регулировать дозу изучаемого ЛС или комбинации ЛС, а также интенсивность вмешательства [1].

Контрольные группы, в которых проводят лечение с уже известной эффективностью и переносимостью или применяют плацебо (отсутствие лечения), предоставляют возможность количественно оценить влияние нового ЛС или другого вмешательства на исход.

Недостатки экспериментальных исследований связаны прежде всего с тем, что жесткие критерии отбора пациентов приводят к формированию весьма однородной выборки, это ограничивает возможности обобщения полученных результатов и их распространения на пациентов другого возраста, пола, расы и больных, страдающих сопутствующими заболеваниями или получающих другие средства. Так, в клинических исследованиях принимает участие ограниченное число тщательным образом отобранных пациентов, которые получают лечение и находятся под наблюдением в течение ограниченного срока и в контролируемых искусственных условиях. При изучении хронических заболеваний принципиально важно длительное наблюдение за пациентами для определения исходов лечения. Это приводит к существенному повышению затрат, вероятности потери пациентов в ходе наблюдения, а также к отсрочке получения научно обоснованных рекомендаций по лечению.

Для подтверждения различий эффективности и безопасности протоколов лечения в исследуемой и контрольной группах обычно необходим большой объем выборки, особенно при значительной вариабельности ответа пациентов на проводимое лечение. Большой размер выборки обуславливает высокую стоимость клинических исследований, а включение в исследование достаточного числа пациентов может представлять значительные трудности. Кроме того, при планировании исследования часто возникает целый

Рис. 1. Пример дизайна экспериментального клинического исследования (рисунок авторов)



ряд этических проблем (например, сомнения в допустимости использования плацебо, фазы «отмытки», ограничений сопутствующей терапии и т. д.), не позволяющих оптимально организовать исследование с научной точки зрения.

Соответственно, результаты применения ЛС в рандомизированных клинических исследованиях не позволяют в полной мере прогнозировать результаты их использования в обычной клинической практике.

Фармакоэпидемиологические исследования расширяют представления об эффективности и безопасности нового метода лечения, так как их проводят на больших и неоднородных группах пациентов в течение длительного времени. Таким образом, фармакоэпидемиологические исследования дают возможность изучать не только безопасность, но и терапевтическую эффективность нового препарата, в том числе его влияние на отдаленные исходы.

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведение клинических исследований новых ЛС необходимо для получения достоверной информации об их эффективности и безопасности и разрешения на применение препарата в клинической практике по определенному показанию. Клиническое исследование дает объективную информацию обо всех сторонах действия ЛС и определяет возможность его клинического использования [10]. Кроме того, результаты таких исследований служат основанием для выработки принципов применения ЛС в клинической практике. При их проведении необходимо получить статистически значимые результаты, не подвергая пациентов необоснованному риску [7].

Клинические исследования можно рассматривать в качестве альтернативы накоплению информации об эффективности и безопасности определенного метода лечения отдельными клиницистами в рамках практической работы. В клинических исследованиях сбор информации проводят систематизированно, в то время как наблюдения из практики врача обычно несистематические, качественные (а не количественные) и более субъективные. С другой стороны, клинические исследования способны дать ответ только на те вопросы, которые были определены при планировании работы. При анализе личного опыта врача иногда удается заметить и такие факторы, возможно, влияющие на безопас-

ность и эффективность лечения, которые не были выявлены в клиническом исследовании.

В настоящее время существуют различные виды клинических исследований. Основная идея любого из них — испытание нового ЛС у пациентов после успешного завершения доклинических исследований (лабораторных исследований *in vitro*, опытов на животных и фармацевтических исследований), подтвердивших его безопасность, потенциальную эффективность и определивших режим дозирования. В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «биомедицинские исследования с участием людей должны <...> основываться на адекватно проведенных лабораторных исследованиях и экспериментах на животных» [11]. В то же время данные, полученные в доклинических исследованиях (в том числе на животных), нельзя прямо экстраполировать на людей, что определяет необходимость дальнейшего изучения.

Дизайн клинических исследований ЛС может различаться по видам изучаемого лечения и терапии сравнения, методикам отбора и распределения пациентов на группы, доступности информации о проводимом лечении для пациентов, врачей-исследователей и представителей спонсора.

При проведении проспективного исследования пациентов отбирают по заранее принятому плану (протоколу) и назначают им исследуемый препарат (метод лечения). В установленные сроки оценивают заранее определенные показатели — выживаемость, смертность, осложнения, рецидивы и т. д. В ретроспективных исследованиях анализируют уже произошедшие события, поэтому в них велика вероятность искажения результатов под влиянием многочисленных факторов.

Самый простой вид клинического исследования — несравнительное исследование, в котором все пациенты получают новое ЛС, а контрольная группа отсутствует. Обычно такие исследования проводят только для оценки определенного эффекта нового ЛС. Достоверные данные могут быть получены только в сравнительных (контролируемых) клинических исследованиях, в которых новое ЛС сравнивают с плацебо или стандартным препаратом, эффективность и переносимость которого известны. Сравнение двух ранее не изученных доз нового ЛС нельзя отнести к контролируемым исследованиям, так как неизвестны эффективность и переносимость обоих методов лечения. В то же время сравнение более высокой дозы препарата с уже изученной дозой можно рассматривать как контролируемое исследование [9].

Контрольную группу иногда составляют пациенты, которые получали определенное лечение в прошлом (исторический контроль) или получают его в настоящее время в рамках стандартного медицинского обслуживания. Другими словами, сравнительные клинические исследования не всегда предусматривают рандомизацию.

В качестве контроля в сравнительных клинических исследованиях могут выступать:

- плацебо;
- другой активный препарат, определенный протоколом исследования;
- пациенты, не получающие никакого лечения;
- пациенты, получающие другую дозу того же препарата;
- пациенты, получающие обычное лечение, которое строго не оговаривается протоколом;
- анамнестические данные включенных в исследование пациентов;
- анамнестические данные других пациентов.

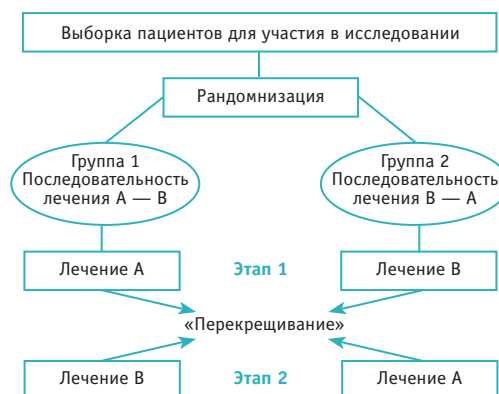
Результаты исследований с историческим контролем менее достоверны, чем результаты проспективных рандомизированных контролируемых исследований, когда пациенты исследуемой и контрольной групп получают лечение одновременно (параллельно). Это связано прежде всего с тем, что в первом случае невозможно добиться достаточного сходства двух групп, так как со временем меняются структура населения, особенности образа жизни, питания и физической активности, качество диагностики и оказания медицинской помощи, а также квалификация врачей, организация работы лечебных учреждений и многое другое. В результате в большинстве исследований с историческим контролем эффективность лечения завышается. Подобные исследования подтверждали преимущества новых препаратов в 84% случаев, а параллельные исследования — только в 11% [20]. По данным В. Spilker, более высокая эффективность новых ЛС была установлена в 44 из 56 клинических исследований с историческим контролем, однако подтверждалась только в 10 из 50 проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований [18].

Чтобы обеспечить равномерное распределение пациентов на группы и добиться их максимального сходства по полу, возрасту, тяжести заболевания и другим показателям, проводят рандомизацию (от английского слова *random* — случайный). При рандомизации последовательность включения больных в ту или иную группу определяется на основании случайных чисел, сгенерированных компьютером. Выбор группы не зависит от предпочтений врача или пациента. Рандомизация — ключевой аспект и стандарт качества современных клинических исследований. Чтобы еще более сократить разницу между группами, используют стратификацию, или стратификационную рандомизацию, — разделение пациентов на подгруппы в зависимости от наличия какого-либо события в анамнезе, симптома, степени тяжести или осложнения заболевания и т. д.

Сравнительные исследования могут быть параллельными или перекрестными. В параллельном исследовании пациенты каждой группы получают только один вид лечения, в то время как в перекрестном исследовании участники, распределенные на группы, получают все варианты лечения, но в разное время и в различной последовательности (рис. 2). Преимущества и недостатки параллельного дизайна по сравнению с перекрестным суммированы в таблице 1 [2].

Для исключения влияния субъективных факторов на оценку эффекта лечения применяют процедуру «ослепления» (маскирования), когда от пациента и врача скрывают принад-

Рис. 2. Схема простейшего перекрестного исследования [5]



Преимущества и недостатки параллельного дизайна клинического исследования в сравнении с перекрестным дизайном

Преимущества	Недостатки
<ol style="list-style-type: none"> 1. Меньшая длительность исследования: в каждой группе только один период лечения. 2. Качество данных менее подвержено воздействию отклонений от протокола (таких как пропуски визитов, преждевременное выбывание пациентов из исследования). 3. Стабильность течения заболевания у пациентов не имеет значения. 4. Не существует проблемы влияния терапии, предшествовавшей исследуемой 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Необходимость включения большего числа пациентов. 2. Большая вариабельность данных, так как разные пациенты получают различную терапию

лежность пациента к исследуемой или контрольной группе. В простых слепых исследованиях пациент, в отличие от исследователя, не знает, какое лечение ему назначено. В двойных слепых исследованиях эту информацию не имеют ни врач, ни пациент, а в тройных слепых — ни пациент, ни врач, ни организаторы исследования, которые обрабатывают полученные данные. В слепых исследованиях значительно снижается возможность преднамеренных искажений, а непреднамеренные распределяются между группами примерно в равной пропорции и нивелируют друг друга. Слепые исследования более достоверны; в некоторых областях медицины, где невозможно получать объективную информацию о состоянии пациентов с помощью приборов и где высока доля субъективной оценки, они представляют единственно верный выбор.

ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

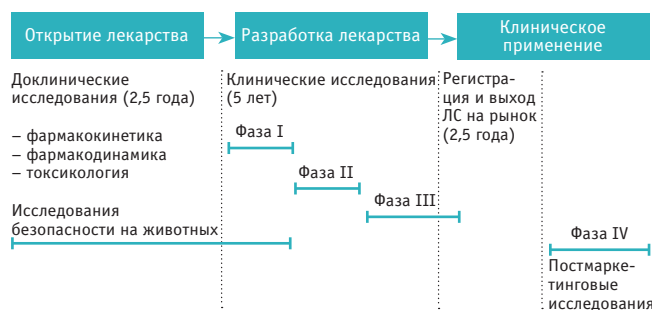
Выделяют четыре фазы клинических исследований нового ЛС (рис. 3).

I фаза. Первый опыт применения нового активного вещества у человека. Клинические исследования проводят с участием небольшого числа здоровых добровольцев (10–20 взрослых мужчин). Если новый препарат (например, противоопухолевый) высокотоксичен, то в исследования I фазы включают пациентов с соответствующим заболеванием. Основная цель исследований I фазы — предварительно оценить безопасность и переносимость ЛС (определить наибольшую переносимую дозу, нежелательные явления), изучить фармакодинамику и фармакокинетику, а также решить, стоит ли продолжать его дальнейшую разработку. Изучение 60–80% новых препаратов прекращается на этом этапе из-за проблем с безопасностью.

II фаза. Первые контролируемые исследования ЛС у 100–300 пациентов с заболеванием, для лечения которого планируется применять ЛС. Задачи II фазы — подтверждение терапевтического эффекта, выбор эффективной дозы и режима назначения, а также дальнейшая оценка безопасности и переносимости нового ЛС. После завершения II фазы только треть препаратов продолжают изучать в исследованиях III фазы.

III фаза. Многоцентровые двойные слепые рандомизированные контролируемые клинические исследования с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов. Обычно в исследованиях III фазы принимают участие 1000–3000 пациентов, однако проводятся и мегаисследования среди 10 000–15 000 пациентов. Их основная цель — получение дополнительных доказательств эффективности и безопасности различных форм нового лекарственного

Рис. 3. Общая схема исследований нового лекарственного средства (рисунки авторов)



препарата, его терапевтических и фармакоэкономических преимуществ и изучение основных нежелательных лекарственных реакций, возможного взаимодействия с другими ЛС, влияния возраста и сопутствующих состояний на эффективность и безопасность лечения. После успешного завершения III фазы клинических исследований производитель нового ЛС подает документы на регистрацию препарата в соответствующие государственные органы для применения его в клинической практике (см. рис. 3). Однако после исследований III фазы регистрируется только около 25% препаратов.

IV фаза. Пострегистрационные клинические исследования проводят после начала продаж препарата для дополнительной оценки безопасности и результатов длительного применения ЛС у различных групп пациентов (женщин, детей, лиц пожилого или старческого возраста). В данных исследованиях учитываются разнообразные факторы риска, сопутствующие заболевания и терапия.

Пострегистрационные исследования предполагают выявление нежелательных лекарственных реакций, факторов риска их возникновения и определение стратегии применения нового ЛС в клинической практике.

Если зарегистрированное ЛС планируют применять по новому, еще не зарегистрированному показанию, необходимо проведение дополнительных исследований (начиная со II фазы) для регистрации этого показания.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Совершенно очевидно, что клинические исследования, особенно рандомизированные контролируемые, являются отличным методом определения преимуществ новых ЛС, под-

ходов к лечению. Рандомизированные контролируемые клинические исследования обычно считают наиболее строгим с научной точки зрения методом, используемым для проверки гипотез. В то же время они не лишены недостатков [15]. Так, рандомизированные контролируемые клинические исследования позволяют судить о способности нового ЛС, вида лечения или вмешательства давать желаемый эффект в «идеальных» условиях, созданных при проведении клинического исследования. В то же время они не дают возможности точно оценить их реальную эффективность и безопасность в обычной клинической практике, поскольку обстоятельства клинического применения ЛС значительно отличаются от условий, в которых оно изучалось в ходе клинического исследования (табл. 2) [2, 9].

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКОЙ

1. *Количество пациентов.* После завершения предрегистрционных исследований и получения разрешения на клиническое применение препарата его начинают использовать у сотен тысяч пациентов в различных социально-экономических и клинических условиях, в то время как общее число участников рандомизированных клинических исследований III фазы составляет всего нескольких тысяч. Относительно небольшое число пациентов не позволяет выявить нежелательные эффекты ЛС, отмечающиеся с частотой менее 1/100 или 1/1000, а частота некоторых серьезных нежелательных реакций может составлять 1/10 000 или 1/100 000. Согласно так называемому правилу трех, для выявления (с вероятностью 95%) нежелательных лекарственных реакций, встречающихся с частотой 1/N, необходимо наблюдать в 3 раза больше пациентов ($3 \times N$) [18]. Эти реакции, возможно, останутся незамеченными отдельными врачами, назначающими препарат своим пациентам, но могут иметь существенное значение для общественного здравоохранения, если, допустим, препарат ежедневно начинают принимать 100 000 больных, а нежелательная реакция создает угрозу для жизни. Кроме того, клинические исследования практически не позволяют выявить отсроченные нежелательные реакции (типа D): канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, нарушения со стороны репродуктивной системы, — которые могут возникать через месяцы или годы после лечения, в том числе у лиц, внутриутробно подвергшихся воздействию ЛС.

2. *Репрезентативность исследуемой популяции пациентов.* Выборка пациентов, включаемых в то или иное клиническое исследование, редко бывает репрезентативной для всей генеральной совокупности пациентов с определенным заболеванием. Так, в клинические исследования обычно не включают несовершеннолетних пациентов или людей старческого возраста, больных с сопутствующими заболеваниями (хотя они имеются почти у 40% взрослых пациентов), лиц с возможными противопоказаниями к назначению нового ЛС или с факторами риска возникновения нежелательных лекарственных реакций и т. д. Например, по данным метаанализа клинических исследований при хронической сердечной недостаточности, средний возраст включенных в них пациентов составил 60 лет, 25% были женщинами и 86% получали лечение ингибиторами АПФ (иАПФ). В то же время в обычной медицинской практике средний возраст таких пациентов превышает 70 лет, женщины составляют не менее половины и только около 20% пациентов получают лечение иАПФ [19].

3. *Диагноз изучаемого заболевания.* В развитых странах примерно 40% всех состояний в обычной медицинской практике не соответствуют принятым критериям диагноза. В рутинной практике лечение зачастую назначают без установления определенного диагноза, что не позволяет переносить результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований на популяцию пациентов с недифференцированными состояниями.

4. *Лекарственные взаимодействия.* Обычно в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях строго оговаривается перечень разрешенных и запрещенных сопутствующих препаратов. Это снижает риск лекарственных взаимодействий по сравнению с условиями обычной клинической практики, когда пациент может принимать рецептурные и безрецептурные препараты, назначенные различными специалистами, в рамках самолечения, а также биологически активные добавки, средства народной медицины, лекарственные растения и определенные продукты питания (например, напитки, содержащие хинин, грейпфрутовый сок, и т. д.).

5. *Доза препарата.* Пациенты в клинических исследованиях обычно более точно следуют рекомендациям в отношении приема исследуемого препарата, в то время как в обычной клинической практике доза и режим применения ЛС соблюдаются пациентами менее тщательно. Это может приводить как к недостаточной эффективности лечения, так и повышать вероятность возникновения дозозависимых нежелательных реакций (типа А).

6. *Использование суррогатных критериев эффективности, а не клинических исходов.* Для определения клинических исходов в результате вмешательства обычно требуется длительное наблюдение за пациентами. Для сокращения продолжительности во многих рандомизированных контролируемых клинических исследованиях используют суррогатные маркеры, что может приводить к ложным заключениям. Классическим примером служит изучение эффективности антиаритмических препаратов при инфаркте миокарда, которые способны восстанавливать нормальный сердечный ритм (суррогатный маркер), но приводят к повышению смертности больных (клинический исход).

7. *Клиническая оценка и наблюдение за пациентами.* В условиях клинического исследования наблюдение и оценку состояния пациентов обычно проводят более часто и тщательно, чем в повседневной клинической практике, где в силу различных причин менее вероятны соблюдение пациентами предписанных рекомендаций и проведение оптимальной терапии. Поэтому результаты лечения пациентов в клинических исследованиях обычно лучше, чем в реальных условиях.

8. *Оценка одного вмешательства, а не нескольких проводимых одновременно вмешательств.* Дизайн клинического исследования обычно предусматривает оценку эффективности только одного вмешательства. Однако лечение хронических заболеваний в условиях реальной практики чаще всего требует одновременного проведения нескольких различных лечебных мероприятий, что, несомненно, влияет на результат.

9. *Проведение клинических исследований в условиях крупных лечебных учреждений.* Клинические исследования в большинстве случаев проводят на базе крупных клинических больниц или центров. При этом категория пациентов (например, по тяжести заболевания, социальному статусу), стандарты диагностики и оказания медицинской помощи

Преимущества и недостатки рандомизированных контролируемых клинических исследований [14]

Преимущества	Недостатки
<ol style="list-style-type: none"> 1. Четкая оценка одиночной переменной (например, эффекта лекарственного средства в сравнении с плацебо) в строго определенной группе пациентов. 2. Проспективный дизайн. 3. Гипотетико-дедуктивный подход (выдвижение опровержимой гипотезы с ее проверкой). 4. Потенциальное исключение ошибки путем сравнения двух в остальном идентичных групп. 5. Возможность проведения в последующем метаанализа 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Слишком малая выборка пациентов или недостаточная длительность периода наблюдения. 2. Большинство клинических исследований спонсируются крупными исследовательскими институтами, университетами, фармацевтическими компаниями или правительством, которые в конечном счете диктуют направление исследований. 3. Использование суррогатных критериев оценки эффективности вместо оценки клинических исходов. 4. Возможные скрытые систематические ошибки вследствие несовершенной рандомизации, нерепрезентативности выборки пациентов, неполноценной процедуры «ослепления»

в таких клиниках могут значительно отличаться от условий первичного этапа оказания медицинской помощи.

Рандомизированные контролируемые клинические исследования можно считать «золотым стандартом» при проведении медицинских исследований только при соблюдении определенных условий. Такой дизайн оптимален при изучении эффективности лечебного или профилактического вмешательства, но он мало пригоден для оценки методов диагностики или скрининга (предпочтительный дизайн — поперечное исследование), определения прогноза заболевания (оптимальный дизайн — продольное когортное исследование), изучения этиологии заболевания (для этого проводят когортные исследования или исследования случай-контроль), в зависимости от распространения заболевания ценная информация может быть также получена путем описания отдельных случаев [9].

В определенной степени различия между условиями клинических исследований и реальной клинической практикой нивелируются при проведении крупных многоцентровых исследований, для которых отбирают пациентов в различных клинических центрах по единому протоколу. Это позволяет уменьшить некоторые из перечисленных выше недостатков за счет увеличения этнического разнообразия пациентов, участия большого числа различных клиник и специалистов и дает возможность более реалистично оценить эффекты проводимого вмешательства [4, 12, 17]. Другой возможный путь устранения недостатков предрегистрационных рандомизированных клинических исследований — проведение постмаркетинговых исследований IV фазы, в которых часто используют методы и дизайн классических фармакоэпидемиологических исследований [2] и метаанализ результатов клинических исследований [16, 21].

Таким образом, необходимо осознавать, что:

- даже прекрасно спланированные и выполненные, сложные и продолжительные рандомизированные контролируемые клинические исследования III фазы не всегда позволяют адекватно смоделировать эффективность и безопасность применения препарата в реальной практике;
- эта информация может быть получена в клинических исследованиях IV фазы, в которых используются различные методы клинической эпидемиологии;

- во многих случаях может оказаться правильным с этической, научной и политической точки зрения разрешить клиническое применение нового ЛС по результатам выполненных клинических исследований при условии безотлагательного проведения эпидемиологических исследований после регистрации нового ЛС [3].

МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Метаанализ представляет собой статистический подход для объединения независимых научных исследований. Его основное значение заключается в получении новой информации путем анализа имеющихся результатов проведенных исследований. Метаанализ — систематический метод, использующий статистический анализ для объединения результатов отдельных исследований с целью количественной оценки общего влияния определенной процедуры или переменной на исход [13]. Помимо оценки общего эффекта метаанализ используют для выявления возможных причин различий результатов, полученных в отдельных исследованиях.

Отличительная черта этого метода в сравнении с традиционным качественным обзором литературы — систематизированное, структурированное и максимально объективное представление и анализ всей доступной информации. Традиционные обзоры литературы обычно являются субъективными.

Метаанализ обеспечивает концептуальные и количественные характеристики для проведения строгих систематических обзоров литературы, при этом сходные показатели из сравнимых исследований сводятся в таблицы, а показатели эффективности соответствующим образом комбинируются.

Чаще всего метаанализ выполняется для обобщения результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на изучение определенного вида лечения при конкретном заболевании. Обычно данный метод позволяет получить общую оценку эффективности определенного вмешательства в виде суммарного отношения шансов, которые могут быть определены для различных подгрупп пациентов, например только мужчин. Более сложные варианты метаанализов позволяют также

изучить вариабельность результатов различных исследований и, если результаты противоречивы, установить возможные причины их расхождения.

Позднее появились метаанализы результатов наблюдательных эпидемиологических исследований и публикации, посвященные особенностям их методологии [16, 21]. Такие метаанализы в большей степени ориентированы на выявление возможных причин расхождений полученных результатов, включая возможные систематические ошибки.

Основные цели метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований:

- увеличение статистической мощности оценки основных критериев эффективности в различных подгруппах пациентов (в тех случаях, когда размеры выборок в отдельных исследованиях недостаточны для демонстрации статистической значимости различий);
- разрешение неопределенности в тех случаях, когда результаты проведенных исследований противоречивы;
- получение ответов на вопросы, которые не рассматривались в исходных исследованиях.

Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований может оказаться полезным при изучении целого ряда фармакоэпидемиологических вопросов, таких как:

- выявление относительно редких неблагоприятных исходов лечения (в частности, нежелательных лекарственных реакций), которые невозможно оценить в отдельных клинических исследованиях;
- определение причин противоречивых результатов отдельных клинических исследований;
- выделение подгрупп пациентов, у которых определенное ЛС или другое вмешательство может оказаться более (или менее) эффективным;
- выбор оптимального вида лечения из нескольких альтернативных;
- исследование новых показаний к применению ЛС.

Преимущества метаанализа особенно очевидны в тех случаях, когда размеры популяций в отдельных клинических исследованиях недостаточны для оценки эффектов ЛС или получения статистически значимых результатов.

В то же время выполнение метаанализа сопровождается целым рядом методологических проблем, среди которых наиболее значимыми являются проблемы качества анализируемых исследований, допустимость объединения результатов различных исследований, вероятность систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, возможность систематической ошибки, связанной с отбором данных для включения в метаанализ.

В последние годы метаанализы получают все большую популярность. Однако наряду с горячими сторонниками метаанализа, активно разрабатывающими и применяющими его для поиска ответов на разнообразные научные и прак-

тические вопросы, есть и противники данного метода, обоснованно указывающие на возможные источники ошибок, перечисленные выше.

Наиболее обширной базой, в которой собрано наибольшее количество метаанализов, выполненных независимыми экспертами, является Кокрановская электронная библиотека, которая доступна онлайн (<http://www3.interscience.wiley.com>) и на CD-дисках. Наполнением базы данных занимается Кокрановское сотрудничество врачей (названное так в честь английского эпидемиолога А. Кокрана, впервые сформулировавшего концепцию метаанализа). К настоящему времени Кокрановским сотрудничеством подготовлено почти 10 000 метаанализов в самых различных областях медицины. В Кокрановской библиотеке, помимо базы данных систематических обзоров и самих метаанализов, имеется также база данных контролируемых клинических исследований, отвечающих современным стандартам качества, реферативная база данных обзоров по эффективности медицинских вмешательств и база данных по методологии проведения обзоров.

Все более очевидно, что значение метаанализа как метода научного исследования, направленного на оценку эффективности различных вмешательств и формирование рекомендаций по тактике лечебных и профилактических медицинских мероприятий, постоянно растет. При взвешенной интерпретации результатов метаанализов с учетом их сильных и слабых сторон данный метод может оказаться весьма полезным в решении разнообразных фармакоэпидемиологических вопросов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Необходимо отметить, что ни один из видов исследований, описанных выше, по отдельности не позволяет дать однозначный ответ на наиболее важный вопрос профилактики и терапии: насколько определенным лекарственным препаратом, методом лечения или профилактики, а также любое другое вмешательство являются эффективными и безопасными для клинической практики? Наиболее эффективным и доказательным методом выбора тактики и протокола лечения являются многоцентровые проспективные кооперированные клинические исследования, исключающие селекцию пациентов и лечащих врачей.

Важно отметить, что последовательное улучшение результатов приведенного на рисунке исследования не было связано с введением в протоколы лечения новых лекарств. Движущей силой успеха была научно-организационная составляющая на основе риск-зависимых модификаций лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом [8]. Из данного обзора следует, что только комплексное использование перечисленных методов и оценка результатов дают возможность определить наиболее безопасный и эффективный метод (протокол, технологию и т. д.), который следует внедрять в практику общественного здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атkinson А. Дж., Абернети Д. Р., Дэниэлс Ч. И., Дедрик Р. Л. и др. Принципы клинической фармакологии. М.: Практическая медицина, 2013. 532 с.
2. Галлин Д. И., Огнибене Ф. П. Принципы и практика клинических исследований / Пер. с англ. Под ред. Г. Т. Сухих. М.: Практическая медицина, 2013. 451 с.
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.

4. Карачунский А. И., Румянцева Ю. В., Румянцев А. Г. и др. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2011. Т. 10. № 2. С. 15–31.
5. Мальцев В. И., Ефимцева Т. К., Белоусов Ю. Б., Коваленко В. Н. и др. Клинические испытания лекарств. Киев: МОРИОН, 2006. 456 с.
6. Мелихов О. Г. Фазы и виды клинических исследований // *Клиническая фармакология и терапия*. 1997. Т. 6. № 2. С. 45–49.

7. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_176361 (дата обращения — 27.02.2015).
8. Румянцев А. Г. Эмпирическая, биологическая и организационная эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // *Вопр. гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2015. № 1. С. 4–7.
9. Румянцев А. Г., Варфоломеева С. Р., Осипов С. Г. Основные инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2009. Т. 9. № 1. С. 5–17.
10. Стецюк О. У., Андреева И. В., Пасечник Е. С. Основные инструменты доказательной медицины и фармакоэпидемиологии // *Клин. фармакология и терапия*. 2008. Т. 17. № 1. С. 48–55.
11. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека: Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. URL: <http://www.drugreg.ru/Depart/NPA/helsinki.htm> (дата обращения — 27.02.2015).
12. Ashaq K., Yusuf B. J., Jilani A. Z., Owais S. S. et al. Stem cell transplantation for high risk acute lymphoblastic leukemia in paediatric patients in first remission (Protocol) // *The Cochrane Library*. 2013. N 2. 11 p.
13. Berlin J. A. *The Use of Meta-analysis in Pharmacoepidemiology* // *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. / Ed. by B. L. Strom. N. Y.: John Wiley & Sons. Ltd. 2000. P. 633–659.
14. Bero L. A., Rennie D. Influences on the quality of published drug studies // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 1996. Vol. 12. N 2. P. 209–237.
15. Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in health care: important progress during the past century, but plenty of scope for doing better // *BMJ*. 1998. Vol. 317. N 7167. P. 1167–1168.
16. Egger M., Smith G. D., Phillips A. N. Meta-analysis: principles and procedures // *BMJ*. 1997. Vol. 315. N 7121. P. 1533–1537.
17. Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S., Bühner C. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia*. 2015. doi: 10.1038/leu.2015.63.
18. Spilker B. *Guide to Clinical Trials*. N. Y.: Raven Press, 1991. 1184 p.
19. Stolley P. D., Laporte J.-R. *The Public Health, the University, and Pharmacoepidemiology* // *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed / Ed. by B. L. Strom. N. Y.: John Wiley & Sons. Ltd., 2000. P. 75–89.
20. Tognoni G., Alli C., Avanzini F., Bettelli G. et al. Randomised clinical trials in general practice: lessons from a failure // *BMJ*. 1991. Vol. 303. N 6808. P. 969–971.
21. Van Dalen E. C., Raphaël M. F., Caron H. N., Kremer L. C. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. 10.1002/14651858.CD006647.pub4. 

Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии

Г. Г. Солопова, А. В. Сацук, Ю. Л. Щемелинская, В. П. Пирумова, О. В. Пименова, А. А. Масчан, Г. А. Новичкова

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

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальных исходов у онкогематологических пациентов в период проведения интенсивной терапии. К ухудшению результатов терапии приводят как непосредственно инфекционные осложнения (атрибутивная смертность), так и нарушенный тайминг проводимой химиотерапии. Известно, что при соблюдении качественной профилактики частоту внутрибольничных инфекций можно значительно сократить. В данной статье представлен обзор современных и эффективных мероприятий, позволяющих снизить риск развития инфекционных осложнений в стационаре.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, дети, инфекционный контроль, гематология, онкология.

Setting up Infection-Control Service in Pediatric Hematology-Oncology Clinical Hospitals

G. G. Solopova, A. V. Satsuk, Yu. L. Shchemelinskaya, V. P. Pirumova, O. V. Pimenova, A. A. Mastchan, G. A. Novichkova

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

Infectious complications are the leading cause of death in patients with hematological malignancies who are receiving intensive treatment. Treatment results are affected by both infectious complications (infection-attributed mortality) and by changes in chemotherapy timing. It is well-established that appropriate prevention measures help significantly reduce the rates of hospital infections. This paper summarizes the current effective measures that reduce the risk of in-hospital infectious complications.

Keywords: hospital infections, children, infection control, hematology, oncology.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ), или, в соответствии с современной терминологией, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), остаются основной причиной смерти и страданий госпитализированных пациентов во всем мире [2]. Частота развития ИСМП в отделениях высокого риска, таких как реанимация, может достигать 40% [20]. Известно, что в экономически развитых странах ВБИ развиваются у 5–12% пациентов, в то время как в развивающихся странах, в том числе в России, этот показатель как минимум в 2 раза выше [4, 23]. При внутрибольничном инфицировании продолжительность и стоимость госпитализации увеличиваются в 3–4 раза, а показатели смертности — в 5–7 раз [3]. Все более актуальной становится проблема роста и повсеместного распространения микроорганизмов, не чувствительных к антибактериальным препаратам. По данным Европейского центра по контролю заболеваемости (ECDC), около 37 000 пациентов ежегодно умирает от инфекций, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к действию антибиотиков. Таким образом, развитие ВБИ является важной проблемой, влияющей на безопасность пациентов и качество оказываемой медицинской помощи [23].

У иммунокомпрометированных пациентов, в том числе со злокачественными заболеваниями крови и солидными

опухолями, подавление функций кроветворной и иммунной систем связано как с основным заболеванием, так и с воздействием химио- и иммуносупрессивной терапии.

Особую роль в развитии инфекций, вызванных эндогенной флорой, у данной группы пациентов играют нарушение защитных барьеров кожи и слизистых оболочек, а также развитие органной недостаточности — нередкого осложнения интенсивной химиотерапии. Помимо этого, значимым фактором риска является наличие практически у каждого такого пациента различных устройств и систем жизнеобеспечения, таких как центральные венозные катетеры (ЦВК), шунты, трахео- и гастростомы, зонды и др.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

При планировании и внедрении программ по предотвращению развития и распространения инфекций в стационарах необходимо учитывать основные механизмы передачи инфекционных агентов. Наиболее частый путь — контактный. Различают прямой контакт (телесный, с биологическими субстанциями), когда инфекционный патоген передается напрямую от инфицированного к иммунокомпрометированному пациенту, и опосредованный контакт (через руки персонала, оборудование, окружающую среду).

Масчан Алексей Александрович — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: amaschan@mail.ru

Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru

Пименова Ольга Владимировна — главная медицинская сестра ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: olga.pimenova@fccho-moscow.ru

Пирумова Валентина Петровна — врач-гематолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: valentina.pirumova@fccho-moscow.ru

Сацук Анастасия Владимировна — к. м. н., врач-эпидемиолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Anastasya.Satsuk@fccho-moscow.ru

Солопова Галина Геннадьевна — к. м. н., заведующая отделом инфекционного контроля ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: galina.solopova@fccho-moscow.ru

Щемелинская Юлия Леонидовна — врач-эпидемиолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Yuliya.Shemelinskaya@fccho-moscow.ru

средованный — через контаминированные предметы, такие как дверные ручки, стетоскопы, игрушки и т. д. Гемоконтактные инфекции могут распространяться во время инвазивных манипуляций через зараженные иглы и другие острые/режущие предметы, а также при попадании биологического материала на кожу и слизистые оболочки. Респираторные патогены передаются воздушным (*Mycobacterium tuberculosis*, вирусы кори и ветряной оспы) или капельным путем (*Bordetella pertussis*, вирусы гриппа, аденовирус) [8].

В различных международных рекомендациях приводится ряд мероприятий, позволяющих выполнять профилактику инфекционных осложнений максимально эффективно [19, 24]. С высокой степенью доказательности рекомендованы наличие в палатах системы приточно-вытяжной вентиляции, осуществляющей высокий воздухообмен; фильтров тонкой очистки воздуха High Efficiency Particulate Absorption (HEPA), удаляющих частицы размером $\geq 0,3$ мкм; позитивного давления между палатой пациента и коридором ($\geq 2,5$ Па), а также хорошей герметизации щелей и стыков в помещениях. Важным фактором в профилактике инфекций, в первую очередь инвазивных микозов, является грамотное проведение ремонта в клинике. Необходимо помнить, что в присутствии пациентов нельзя осуществлять никаких пылеобразующих работ. Сотрудники инженерных и технических служб должны всегда согласовывать проведение необходимых работ с эпидемиологической службой. Место реконструкций обязательно нужно отгораживать специальной пылезащитной рамой, поток пациентов должен перенаправляться, им необходимо использовать защитные аэрозольные респираторы (FFP2-типа). После завершения ремонтных работ должна проводиться многократная комплексная уборка с последующим микробиологическим контролем воздуха.

Дополнительным важным условием, предотвращающим возможность инфицирования, является исключение контакта пациентов с такими высококонтаминированными объектами, как цветы, земля, транспортные картонные коробки, животные и птицы. Для детской клиники еще одним фактором передачи инфекций являются игрушки. Не допускаются мягкие плюшевые игрушки, не поддающиеся санитарной обработке. Тряпичные игрушки могут быть только персональными, их необходимо стирать как минимум раз в неделю. Твердые пластиковые игрушки следует обрабатывать дезинфицирующим средством и/или мыть в зависимости от того, играет ими один пациент или нет.

Иммунокомпрометированным пациентам необходимо соблюдать низкобактериальную диету. В частности, пациенты не должны употреблять в пищу сырые, термически необработанные продукты из рыбы и мяса, сырую зелень, невымытые овощи и фрукты, ягоды, кисло-молочные продукты, содержащие живые культуры микроорганизмов, а также мед, соевый соус, сухофрукты, орехи, специи. Разрешены любые продукты, прошедшие термическую обработку, мытые фрукты и овощи с толстой кожей, хлеб и выпечка (в том числе дрожжевые).

Особое внимание должно уделяться личной гигиене. Учитывая высокую вероятность развития мукозита/стоматита, пациенты должны проводить регулярную обработку полости рта, используя только мягкую или силиконовую зубную щетку.

Требования к внешнему виду медицинского персонала и ухаживающих лиц заключаются в необходимости закрывать участки тела с высоким уровнем микробной колонизации, такие как подмышки и ступни ног (нельзя носить майки, необ-

ходимо надевать носки); нужно убирать длинные волосы; запрещены формы пирсинга с переходом на кожу со слизистых оболочек губ и носа; нельзя носить шерстяную одежду.

Необходимо подчеркнуть, что сразу при поступлении пациента в стационар лечащий врач должен в доступной форме объяснить больному и ухаживающему за ним лицу все вышеперечисленные особенности питания и ухода.

Медицинский персонал должен осознавать ответственность и значимость своих действий по предупреждению инфекций: не контактировать с пациентами при наличии признаков острых инфекционных заболеваний; в случае возможного контакта с такими инфекциями, как ветряная оспа, корь, краснуха и др., получать консультацию у инфекционистов; соблюдать рекомендованные схемы иммунизации, в том числе от гриппа, дифтерии, кори, гепатита В.

Реализация мероприятий по профилактике инфекций в стационаре возможна только при наличии разработанных и стандартизированных алгоритмов действий (аналогичных англоязычному SOP — Standard Operating Procedure), позволяющих медицинскому персоналу грамотно и профессионально действовать в соответствии с существующими рисками.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ФКНЦ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЁВА

Еще на этапе проектировки и строительства новой клиники ФКНЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (далее — Центр) были максимально продуманы и внедрены методы профилактики инфекций. Установлена мощная система приточно-вытяжной вентиляции, производящая 280 тыс. кубометров очищенного воздуха в час с HEPA-фильтрацией; в частности, в отделениях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в операционном блоке в течение часа происходит двадцатикратный воздухообмен, в остальных отделениях — восьмикратный. Для уменьшения количества пыли в палатах установлены наружные жалюзи, в отделении ТГСК мониторы телевизоров расположены за стеклом бокса. Стены в палатах покрыты специальным экологически безопасным составом, который может подвергаться обработке дезинфицирующими средствами. Все щели в помещениях тщательно герметизированы медицинским силиконом. В системе водоподготовки предусмотрена противолегионеллезная очистка.

В связи с высоким риском развития инфекций у пациентов Центра было решено создать отдел инфекционного контроля (ОИК), особенностью которого является мультидисциплинарный подход к профилактике и лечению инфекций. В отделе работают клиницисты со знанием детской гематологии и инфекционных болезней и госпитальные эпидемиологи. В структуру отдела включена бактериологическая лаборатория, где проводится весь комплекс диагностических исследований: классический микробиологический анализ с современными возможностями идентификации патогенов, включая масс-спектрометрию, иммуноферментный анализ и молекулярную диагностику. Руководит отделом врач-гематолог, прошедший дополнительную специализацию в области клинической микробиологии.

Основным направлением деятельности группы эпидемиологов является создание надлежащего санитарно-эпидемиологического режима в учреждении. В Центре разработано более 70 алгоритмов и регламентов: «Правильная обработка

рук», «Порядок работы в ламинарном шкафу», «Принципы работы с центральными венозными катетерами», «Принципы ухода за трахеостомами и гастростомами» и т. д. С целью контроля их выполнения эпидемиологи проводят систематический внутренний аудит с обязательным микробиологическим анализом. Сотрудники ОИК совместно с главной медицинской сестрой Центра регулярно организуют образовательные семинары и мастер-классы с последующим экзаменационным тестированием медицинского персонала.

Целью работы клиницистов ОИК являются изучение спектра бактериальных инфекций и инвазивных микозов у пациентов Центра, анализ резистентности микроорганизмов и эффективности терапии. Совместно с лечащими врачами ими проводятся ежедневные осмотры и обсуждения пациентов с инфекционными осложнениями, разрабатываются лечебно-диагностические планы.

С учетом того что все пациенты Центра относятся к группе риска развития тяжелых инфекций, было принято решение о проведении двух скрининговых программ: одна из них направлена на выявление микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), вторая — на обнаружение носительства метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Согласно принятому плану пациенты проходят первичное обследование при госпитализации и в период проведения интенсивного лечения обследуются с периодичностью в среднем один раз в месяц. Результаты скрининговых исследований в дальнейшем учитываются при принятии решения об эмпирической и целенаправленной антимикробной терапии пациентов, а также, в случае необходимости, позволяют своевременно предпринять изоляционные меры.

Важно подчеркнуть, что выявление у пациентов БЛРС не является абсолютным показанием к проведению пероральной деконтаминации. G. J. Lewis и соавт. продемонстрировали, что сокращение использования фторхинолонов приводит к снижению уровня резистентности синегнойной палочки [12]. На сегодняшний день во многих западных гематологических центрах рутинную пероральную деконтаминацию не проводят именно из-за опасности колонизации организма пациентов мультирезистентными патогенами. В Центре также было решено отказаться от широкого профилактического использования антибиотиков, в первую очередь фторхинолонов, и применять их лишь в исключительных случаях, когда в анамнезе у пациента уже была тяжелая инфекция, вызванная мультирезистентными микроорганизмами.

В случае колонизации MRSA пациенты получают деконтаминацию в условиях изоляции, снятие которой проводится только при достижении отрицательного микробиологического результата. Поскольку наиболее частым локусом колонизации является полость носа, для деконтаминации используются интраназальные аппликации 2%-ной мази мупироцина, слизистые полости рта обрабатываются растворами антисептиков, содержащих хлоргексидин, октенидин или повидон-йод.

Проведение скрининга позволило достичь низкой частоты встречаемости MRSA-инфекций в Центре. За 2014 год колонизация MRSA была зарегистрирована у 55 из 1328 (4,14%) пациентов «на входе» в клинику, последующий скрининг, проводившийся в динамике, выявил лишь 8 (0,6%) пациентов с MRSA. Бактериемия, вызванная MRSA, развилась в трех из этих восьми случаев, что составило 1,28% от общего числа бактериемий ($n = 234$) и 2,17% от грамположительных бактериемий ($n = 138$). И лишь у одного пациента,

которому не проводилась деконтаминация, развился MRSA-ассоциированный сепсис. Полученные данные подтверждают оправданность и эффективность проводимого скрининга, лекарственной профилактики и изоляции пациентов с MRSA.

Мероприятия, направленные на профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

Для эффективной реализации профилактики инфекций ОИК Центра были выделены следующие основные направления: гигиена рук как основной путь предотвращения ИСМП, дезинфекция поверхностей, стерилизация оборудования, организация изоляционных мероприятий и внедрение системы контроля использования антибиотиков и противогрибковых препаратов.

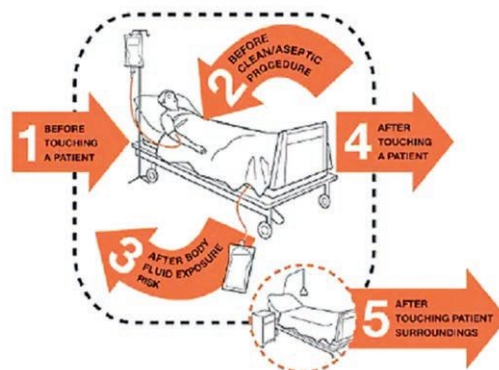
Гигиена рук. Доказано, что гигиена рук является наиболее значимым фактором в предупреждении развития ВБИ. Обработка рук эффективна при соблюдении ряда условий: 1) при правильно выбранном антисептике, 2) правильной технике и 3) своевременном исполнении. Доказано, что антисептик должен содержать не менее 70% этилового либо 60% пропилового спирта. Техника выполнения обработки рук представлена европейским стандартом EN 1500. Доказано также, что по сравнению с регулярной обработкой рук кожными антисептиками частое мытье рук водой и мылом приводит к более выраженной сухости и, как следствие, к развитию хронических поражений кожи рук [13].

Мытье рук необходимо при видимом загрязнении и в случаях контаминации спорообразующими бактериями, такими как *Clostridium difficile*. В 2009 г. ВОЗ опубликовала рекомендации по гигиене рук, в которых выделены «пять моментов обработки рук»: 1) перед контактом с пациентом, 2) перед проведением асептических манипуляций, 3) после потенциального контакта с любыми биологическими жидкостями, 4) после контакта с пациентом и 5) после контакта с поверхностями, окружающими пациента (рис. 1)[22].

Однако необходимо помнить о том, что существуют факторы, делающие технически грамотную обработку рук неэффективной. В нескольких крупных исследованиях по гигиене

Рис. 1. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по гигиенической обработке рук [22].

Примечание. 1 — перед контактом с пациентом; 2 — перед выполнением асептических процедур; 3 — после возможного контакта с биологическими жидкостями; 4 — после контакта с пациентом; 5 — после контакта с поверхностями, окружающими пациента



рук к таким факторам были отнесены ношение на запястьях часов или браслетов, ношение колец либо накладных ногтей, а также длина свободного края ногтей, превышающая 2 мм [10, 11, 22].

Несмотря на то что гигиеническая обработка рук является краеугольным камнем в предотвращении развития ИСМП, по данным D. Pittet, частота ее выполнения не превышает 50%. В крупных наблюдательных исследованиях выявлены основные факторы, приводящие к низкой выполняемости обработки рук: нехватка времени у персонала, неудобное расположение или малое количество дозаторов кожных антисептиков, боязнь развития поражения кожи рук, уверенность в защитных свойствах перчаток, отсутствие ролевой модели поведения коллег, а также скептицизм и несогласие с рекомендациями [18].

В Центре постоянно ведется обучение медперсонала, пациентов и родителей правильной технике обработки рук, проводятся мастер-классы, созданы методические пособия и видеофильмы. Имеется большое количество мотивирующих плакатов с демонстрацией техники обработки рук. Продумана система расположения дозаторов, в том числе прикроватных, с качественными гипоаллергенными антисептиками. Уделяется внимание не только обработке, но и уходу за кожей рук персонала — имеется достаточное количество специализированных защитных и лечебных кремов. Эта мера является одним из факторов, повышающих выполняемость процедуры.

Дезинфекция поверхностей. Очевидно, что обеспечение гигиенической безопасности, а именно удаление патогенной флоры, недопущение ее роста и распространения, требует применения качественных и эффективных дезинфицирующих средств. Наиболее загрязненными объектами являются поверхности, находящиеся в непосредственной близости от пациента, что было показано в исследовании по обнаружению ванкомицинрезистентного энтерококка в палате после выписки пациента (рис. 2) [16]. К объектам большой значимости относятся также предметы, наиболее часто контактирующие с руками: дверные ручки, кнопки и т. д. Поэтому в Центре обработке этих мест уделяется особое внимание.

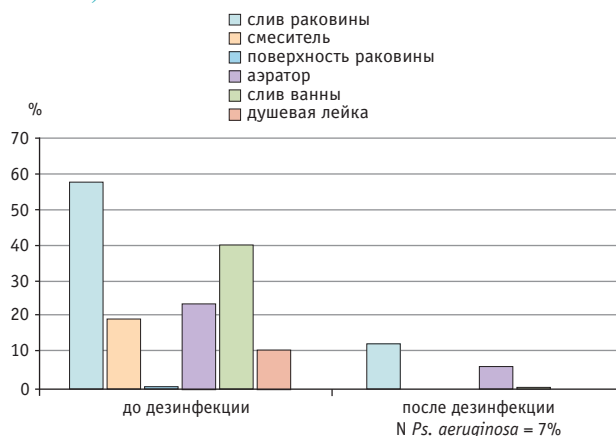
В Центре внедрен наиболее современный метод уборки при помощи систем уборочных тележек и мопов. Применяются двухшаговый метод и метод предварительной подготовки мопов и салфеток с соблюдением принципов цветового кодирования. Сотрудники ОИК разработали все необходимые алгоритмы работы, в том числе касающиеся выбора дезинфектантов и моющих средств, режимов дезинфекции, последовательности проведения уборки, режимов стирки и хранения мопов. В Центре регулярно проводится контроль качества уборки, включающий в себя проверку концентрации рабочих растворов дезинфектантов, использование специальных флуоресцирующих маркеров, микробиологический анализ. Для исследований эпидемиологи делают смывы с различных поверхностей и заборы воздуха аспирационным методом. Микробиологические исследования проводят как в рамках программы производственного контроля Центра, так и по эпидемиологическим показаниям. Такие исследования, в частности, позволили подобрать оптимальные режимы дезинфекции стоков в случае колонизации синегнойной палочкой (рис. 3).

Стерилизация. В комплексе мер по предотвращению развития ИСМП принципиально важна грамотная организация очистки и стерилизации хирургических инструментов. Для

Рис. 2. Выявление ванкомицинрезистентного энтерококка в палате после выписки пациента [15]



Рис. 3. Снижение контаминации *Pseudomonas aeruginosa* после проведения дезинфицирующей обработки стоков, % (данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва)



предотвращения риска инфицирования персонала в клинических отделениях Центра проводится только первичная дезинфекция инструментария, вся последующая обработка, включая предстерилизационную очистку, дезинфекцию и стерилизацию, выполняется в центральном стерилизационном отделении (ЦСО).

В целях сохранения стерильности материалов в Центре используют закрытые транспортные тележки, предотвращающие контаминацию. Эпидемиологи Центра проводят тщательный контроль эффективности отмывки специальными тестами — имитаторами загрязненных инструментов. Для стерилизации большей части инструментов используют классический метод паровой стерилизации. Деликатные инструменты (в том числе применяемые в нейрохирургии, офтальмологии), инструменты, не подвергающиеся обычной стерилизации (оптика, дрели, провода и т. д.), обрабатывают методом низкотемпературной плазменной стерилизации. Исключением из принятых правил дезинфекции является обработка эндоскопического оборудования, которая проводится непосредственно в отделении эндоскопии в соответствии с совместимостью тех или иных эндоскопов с различными дезинфектантами.

По виду проводимых манипуляций в Центре установлены три моечных машины: для бронхоскопов, гастроскопов и колоноскопов. Хранение чистых эндоскопов происходит в эндоскопическом шкафу, оборудованном HEPA-фильтрами, что обеспечивает возможность их использования в течение 72 часов. Для транспортировки в другие отделения (ОРИТ,

операционный блок) используются специализированные тележки со стерильными одноразовыми пакетами-вкладышами. Применение таких транспортных систем необходимо и для предотвращения обратной контаминации после использования эндоскопа, в отделении эндоскопии его транспортируют для последующей обработки в упакованном виде.

Организация изоляции. Несмотря на весь комплекс эпидемиологических мероприятий, в клинике периодически выявляются пациенты, колонизированные мультирезистентными патогенами. В таких ситуациях помимо стандартных мер предосторожности важно организовать изоляционные мероприятия. В Центре принята изоляция четырех видов: контактная, контактная с необходимостью мытья рук, аэрозольная и контактно-аэрозольная. На дверь палаты изолированного пациента снаружи помещают табличку с указанием требований, предъявляемых к поведению персонала, посетителей и ухаживающих лиц (рис. 4). В тамбур палаты устанавливают столик с необходимым расходным материалом, а также контейнеры для сбора отходов классов А и Б.

Система оптимизации использования антибиотиков. В последние два десятилетия все более значимой в разных странах становится проблема развития инфекций, вызываемых мульти- и панрезистентными микроорганизмами. ВОЗ определила растущую антибиотикорезистентность как одну из наиболее важных проблем здоровья человечества. В глобальном докладе ВОЗ (2014) отмечено, что весь мир вступает

в эру недействительности антибиотиков даже при развитии банальных инфекций [21]. Данная проблема усугубляется крайне ограниченными возможностями фармакологической индустрии в разработке и выпуске новых поколений антибактериальных препаратов [6].

Одна из основных причин формирования резистентности состоит в нерациональном использовании антимикробных препаратов. Международный и национальный опыт свидетельствует о том, что основным мероприятием по сдерживанию антибиотикорезистентности является введение программ по контролю использования антибиотиков [1]. Выполнение этой задачи возможно при осуществлении целого комплекса действий, таких как введение алгоритма эмпирической антибактериальной терапии, внедрение оптимальных схем комбинированной и целенаправленной терапии, контроль своевременной отмены антибактериального лечения, оптимизация интраоперационной антибактериальной терапии. В Центре разработаны алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении, а также выработаны основные принципы целенаправленной терапии.

В алгоритме эмпирической терапии даны характеристики таких состояний, как нейтропеническая лихорадка, сепсис, различные виды локальной инфекции. Пациенты стратифицированы на группы риска по развитию инфекционных осложнений, принадлежность больного к той или иной группе риска определяет выбор стартовой эмпирической антибактериальной терапии. В алгоритме указаны необходимый объем исследований, условия модификации и своевременной отмены антибактериальной терапии. По прошествии года от момента внедрения алгоритма были изучены результаты его использования. В сравнении с предыдущим годом в Центре отмечено снижение применения таких антибиотиков, как ванкомицин (на 64%), пиперациллин/тазобактам (на 15%), аминогликозиды (на 15%), фторхинолоны (на 7%). В то же время на 25% увеличилось использование цефалоспоринов 3-го и 4-го поколения и на 30% — линезолида.

Следует уточнить, что отделения Центра различались по своей приверженности к взаимодействию с ОИК и к применению представленного алгоритма. Наилучшее внедрение системы оптимизации использования антибиотиков продемонстрировало ОРИТ. Несмотря на то что в ОРИТ концентрируются наиболее тяжелые соматические больные как онкогематологического, так и хирургического профиля, в отделении удалось значимо сократить применение антибиотиков всех классов (рис. 5). При этом уровень инфекционной летальности, ассоциированной с развитием грибково-бактериальных осложнений, не повысился.

Известно, что показателем, характеризующим эффективность программы контроля использования антибиотиков, является индекс лекарственной устойчивости (ИЛУ), который отображает динамику устойчивости микроорганизмов в зависимости от частоты потребления различных антимикробных препаратов. По истечении года использования алгоритма в Центре был проведен анализ резистентности наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов. Показано снижение ИЛУ таких патогенов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и ряд других грамотрицательных микроорганизмов (рис. 6). Данные результаты, на наш взгляд, являются достаточно успешными, так как за год до внедрения алгоритма в Центре крайне актуальной была борьба с синегнойной палочкой, единственным препаратом при этом был

Рис. 4. Принципы организации контактно-аэрозольной изоляции (данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва)







STOP! КОНТАКТНО-АЭРОЗОЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ	
пути передачи инфекции: 	
	обработайте руки кожным антисептиком перед контактом с пациентом
	наденьте маску и одноразовый халат при входе в палату при контакте с пациентом наденьте перчатки
	держите дверь в палату закрытой
	при выходе из палаты: – сбросьте перчатки, одноразовый халат, маску в отходы «класс Б» – обработайте оборудование (фонендоскоп, УЗИ-аппарат и т. д.) не выносите отходы из палаты
	обработайте руки кожным антисептиком перед выходом из палаты

Рис. 5. Динамика сокращения использования антибиотиков в отделении реанимации и интенсивной терапии, DDD (daily defined dose — установленные суточные дозы) на 100 койко-дней (данные Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва)

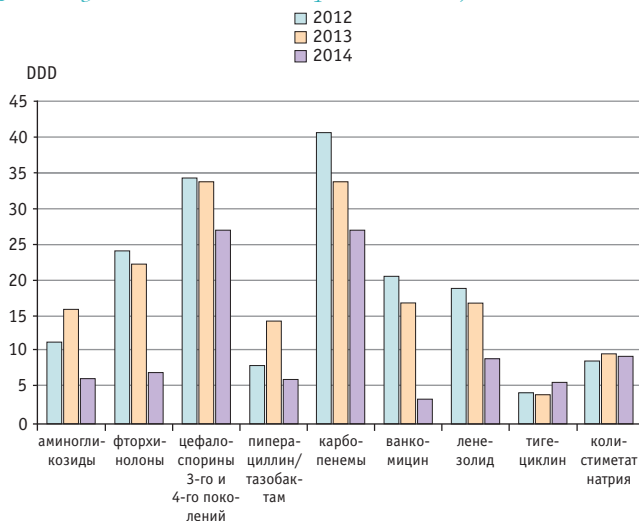
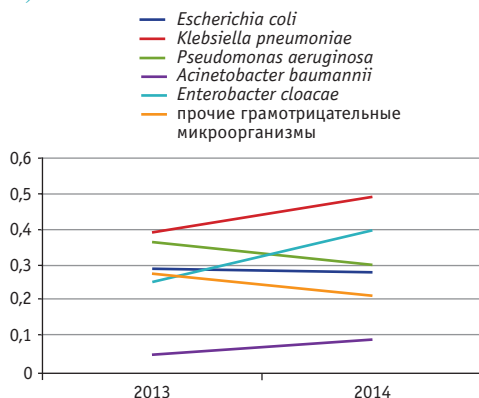


Рис. 6. Динамика индекса лекарственной устойчивости (данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва)



коли-стиметат натрия. Однако на графике четко прослеживается рост ИЛУ *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и *Acinetobacter baumannii*.

Исходя из вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

- сокращение и оптимизация расходов антибиотиков необходимы;
- на примере наиболее тяжелых пациентов Центра, находящихся в ОРИТ, достоверно показано, что это возможно;
- данные мероприятия напрямую влияют на снижение резистентности микроорганизмов и, что немаловажно, позволяют существенно оптимизировать расход финансовых ресурсов.

Перспективные направления работы службы инфекционного контроля

Все вышперечисленные мероприятия по профилактике и оптимизации лечения инфекционных осложнений явля-

ются базовыми и находятся в постоянном развитии и усовершенствовании. В настоящее время запланированы и начинают свою реализацию различные новые протоколы по предотвращению ВБИ.

Эти проекты направлены в первую очередь на катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК), инфекции, связанные с оперативным вмешательством, вентилятор-ассоциированные пневмонии и инфекции мочевыводящих путей, ассоциированные с наличием мочевых катетеров.

Известно, что наиболее частым видом ВБИ являются КАИК [22, 23]. С целью минимизации частоты их развития в Центре создан алгоритм по уходу за ЦВК, подобраны наиболее эффективные средства дезинфекции и фиксации. Несмотря на очень высокий коэффициент использования ЦВК у пациентов клиники, частота развития КАИК в различных отделениях Центра не отличается от международных данных и на сегодняшний день составляет 1,24–2,51 случая на 1000 катетер-дней [17]. Для дальнейшего снижения частоты КАИК запланирован комплекс дополнительных мероприятий: создание группы сосудистого доступа, проведение тренингов с использованием видеоматериалов и других обучающих программ для врачей и среднего медицинского персонала.

Второй по частоте ИСМП является инфекция области хирургического вмешательства. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), при проведении операций высокого риска частота развития инфекций может достигать 30%, что приводит к увеличению смертности в 2–10 раз [5, 9]. В Центре за 2014 год проведено 1147 оперативных вмешательств, в соответствии с данными CDC, частота постхирургических инфекций могла превысить 300 случаев в год.

Для профилактики инфекций, связанных с хирургическим вмешательством, все операционные клиники Центра оборудованы системой вентиляции с ламинарными потоками воздуха, проходящими через HEPA-фильтры. Перед проходом в операционный блок предусмотрено обязательное переодевание персонала, пациентов и сопровождающих их родителей. Доказанным фактором риска развития инфекции является бритье области оперативного вмешательства, поэтому в Центре применяются специальные атравматичные клипперы с одноразовыми насадками, в том числе для нейрохирургических манипуляций [15]. В связи с тем что, как известно, гипотермия пациента во время операции также является фактором риска развития инфекции, было принято решение при проведении любых оперативных вмешательств использовать системы для интраоперационного обогрева [14].

Особая значимость в Центре придается интраоперационной антибактериальной профилактике. Во внимание принимаются предполагаемая флора с учетом анатомической локализации операции, данные предшествующего скрининга на MRSA и БЛРС и фармакокинетические особенности антибактериальных препаратов. Антибактериальная профилактика может быть успешной только при правильном выборе антибиотика и при его применении в правильной дозе и в правильное время [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предупреждение развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), должно быть приоритетным направлением для любой клиники. Главным мотивирующим фактором, помимо оптимизации расходов клиники, является сохранение здоровья и жизни пациентов. Каждый

сотрудник, от директора до представителей младшего медицинского персонала, должен нести индивидуальную ответственность за предотвращение развития ИСМП и являться частью команды инфекционного контроля. При организации

грамотного инфекционного контроля нет второстепенных деталей, соблюдая весь комплекс предупредительных мер, можно предотвратить до 50% случаев развития внутрибольничных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусаров В. Г., Замятин М. Н., Теплых Б. А., Оприщенко И. В. и др. Антибиотикорезистентность: пути решения проблемы в многопрофильном стационаре // *Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. 2014. Т. 9. № 3. С. 108–112.
2. Основные компоненты для программ профилактики инфекций и инфекционного контроля: Всемирная организация здравоохранения. URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2009_1/ru/index.html (дата обращения — 29.02.2015).
3. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // *Эпидемиология и инфекц. болезни*. 2011. № 1. С. 4–7.
4. Allegranzi B., Bagheri Nejad S., Combescure C., Graafmans W. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2011. Vol. 377. N 9761. P. 228–241.
5. Anderson D. J., Kaye K. S., Classen D., Arias K. M. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2008. Vol. 29. Suppl. 1. P. S51–61.
6. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 2013. Vol. 12. N 22. P. 1–15. URL: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/12/1/22> (дата обращения — 29.02.2015).
7. Classen D. C., Evans R. S., Pestotnik S. L., Horn S. D. et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection // *N. Engl. J. Med*. 1992. Vol. 326. N 5. P. 281–286.
8. Damani N. *Manual of infection prevention and control*. Oxford university press, 2012. P. 6–7.
9. Dimick J. B., Pronovost P. J., Cowan J. A., Lipsett P. A. Complications and costs after high-risk surgery: where should we focus quality improvement initiatives? // *J. Am. Coll. Surg*. 2003. Vol. 196. N 5. P. 671–678.
10. Fagernes M., Lingaas E. Factors interfering with the microflora on hands: a regression analysis of samples from 465 healthcare workers // *J. Adv. Nurs*. 2011. Vol. 67. N 2. P. 297–307.
11. Hautemaniere A., Cunat L., Diguio N., Vermier N. et al. Factors determining poor practice in alcoholic gel hand rub technique in hospital workers // *J. Infect. Public Health*. 2010. Vol. 3. N 1. P. 25–34.
12. Lewis G. J., Fang X., Gooch M., Cook P. P. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2012. Vol. 33. N 4. P. 368–373.
13. Löffler H., Kampf G., Schmermund D., Maibach H. I. How irritant is alcohol? // *Br. J. Dermatol*. 2007. Vol. 157. N 1. P. 74–81.
14. Melling A. C., Ali B., Scott E. M., Leaper D. J. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2001. Vol. 358. N 9285. P. 876–880.
15. Niël-Weise B. S., Wille J. C., van den Broek P. J. Hair removal policies in clean surgery: systematic review of randomized, controlled trials // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2005. Vol. 26. N 12. P. 923–928.
16. Noskin G. A., Stosor V., Cooper I., Peterson L. R. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 1995. Vol. 16. N 10. P. 577–581.
17. Pirumova V. P., Solopova G. G., Mougkou K., Kopsidas I. et al. Central line associated bloodstream infections in a pediatric cancer center in Russia // *ESPID*. 2015, in press.
18. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals // *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. Vol. 21. N 6. P. 381–386.
19. Sullivan K. M., Dykewicz C. A., Longworth D. L., Boeckh M. et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2001. N 1. P. 392–421.
20. Vincent J. L., Rello J., Marshall J., Silva E. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // *JAMA*. 2009. Vol. 302. N 21. P. 2323–2329.
21. World health organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. URL: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en> (дата обращения — 29.04.2015).
22. World health organization. Guidelines on Hand Hygiene in Health Care, 2009. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf (дата обращения — 29.04.2015).
23. World health organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507_eng.pdf (дата обращения — 29.02.2015).
24. Yokoe D., Casper C., Dubberke E., Lee G. et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated // *Biol. Marrow Transplant*. 2009. Vol. 44. N 8. P. 495–507. ■

Острая почечная недостаточность у детей с онкогематологической патологией

И. Г. Хамин¹, М. Н. Петрова¹, Д. С. Лунев¹, В. В. Лазарев², Д. В. Литвинов¹, Г. А. Новичкова¹, А. А. Масчан¹

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Цель обзора: обсуждение основных принципов диагностики острого повреждения почек и особенностей данного осложнения у детей с онкогематологической патологией, определение показаний к началу почечно-заместительной терапии (ПЗТ).

Основные положения. Острая почечная недостаточность является частым синдромом, развивающимся у пациентов реанимационного профиля и существенно осложняющим течение основного заболевания. В статье обсуждаются собственные данные о применении почечно-заместительных технологий в сравнении с опубликованными литературными данными. Анализируется эффективность применения данного вида терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Акцентируется внимание на различных режимах профилактики тромбообразования при проведении ПЗТ, использовании регионарной цитратной антикоагуляции у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. Анализируются возможные осложнения ПЗТ и летальность в группе пациентов с острым повреждением почек.

Заключение. На современном этапе развития интенсивной терапии ПЗТ становится одним из основных методов лечения тяжелых пациентов, наряду с ИВЛ. Однако, несмотря на возможности раннего протезирования почечной функции у детей онкогематологического профиля, выживаемость среди пациентов, получающих данный вид терапии, остается чрезвычайно низкой, что является отражением общей тяжести состояния пациентов

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, почечно-заместительная терапия, онкогематологическая патология.

Acute Renal Failure in Children with Hematological Malignancies

I. G. Khamin¹, M. N. Petrova¹, D. S. Lunev¹, V. V. Lazarev², D. V. Litvinov¹, G. A. Novichkova¹, A. A. Mastchan¹

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Objectives of the Review: 1) To discuss the basic principles of diagnosing acute renal damage and the specific features of this complication in children with hematological malignancies and 2) to define the indications for renal-replacement therapy (RRT).

Key Points: Acute renal failure is commonly seen in patients in intensive-care units and significantly complicates the underlying disease. The authors discuss their own experiences with renal-replacement therapies and compare that to published data. They also analyze the efficacy of these therapies in patients with a history of hematopoietic stem-cell transplantation. In addition, they focus on different treatment regimens used to prevent thrombotic events in patients receiving RRT and describe the use of regional citrate anticoagulation in patients at high risk of hemorrhage. The review also analyzes the possible complications of RRT and the mortality rate in patients with acute renal damage.

Conclusion: At the current stage of intensive-care development, RRT is becoming one of the main treatment options for severely-ill patients; others include mechanical ventilation. However, despite the fact that in children who have hematological malignancies renal function can be replaced at early stages, survival rates in subjects receiving this therapy remain very low, reflecting the severity of their overall status.

Keywords: acute renal failure, renal-replacement therapy, hematological malignancies.

Дисфункция почек представляется одним из наиболее частых патологических состояний у реанимационных пациентов, нередко являясь симптомом полиорганной недостаточности. Под острой почечной недостаточностью (ОПН) принято понимать остро возникшие нарушения гомеостатической функции почек вследствие их органического повреждения, что проявляется в быстром и выраженном снижении диуреза и азотовыделительной функции, водно-электролитном и кислотно-щелочном дисбалансе, а также сопровождается поражением фактически всех органов и систем организма [4–6].

В 2004 г. на Второй Международной консенсус-конференции группы Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) термин «острая почечная недостаточность» был заменен на «острое почечное повреждение» (ОПП) и была принята новая классификация, получившая название RIFLE — Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss (утрата), End-stage renal disease (терминальная хроническая почечная недостаточность) [13]. Согласно данной классификации, стадирование ОПП осуществляют на основе повышения уровня сывороточного креатинина (СК) крови или снижения расчетной вели-

Лазарев Владимир Викторович — д. м. н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 7. E-mail: 1dca@mail.ru

Литвинов Дмитрий Витальевич — к. м. н., заместитель главного врача ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: litvinov_d_v@mail.ru

Лунев Денис Сергеевич — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: dennismoga@yandex.ru

Масчан Алексей Александрович — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: amaschan@mail.ru

Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: gnovichkova@yandex.ru

Петрова Мария Николаевна — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: knjajna-mary@rambler.ru

Хамин Игорь Геннадьевич — к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: igorhamin@yandex.ru

чины клубочковой фильтрации либо диуреза (табл. 1) [10, 13].

В 2012 г. были приняты «Практические Клинические рекомендации «Болезни почек: улучшение глобальных результатов» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) международной Рабочей группы по острому почечному повреждению (Acute Kidney Injury Work Group), определяющие ОПП как повышение уровня СК на 0,3 мг/дл или более ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или в 1,5 раза или более по сравнению с исходным уровнем (если данное повышение произошло в течение предшествующих 7 дней). Диагноз ОПП устанавливают также, если объем выделяемой мочи составляет менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов [20]. Стадирование ОПП согласно рекомендациям KDIGO представлено в таблице 2.

Нарушение функции почек встречается у 2–7% пациентов стационаров, у пациентов же реанимационных отделений частота ОПП достигает 35% [7].

Около 5% пациентов реанимационных отделений нуждаются в почечно-заместительной терапии (ПЗТ). В некоторых группах, например среди больных, перенесших кардиохирургические операции или с определенными нозологиями (сепсисом и др.), число пациентов, которым требуется ПЗТ, достигает в отдельных случаях 70% [20, 23, 24, 28]. В целом количество больных в отделениях интенсивной терапии, нуждающихся в таком лечении, возросло с 50 человек на 1 млн населения в конце 80–90-х годов XX века до 270 на 1 млн населения в 2006 г. Для сравнения: количество пациентов с острым повреждением легких, которым требуется проведение ИВЛ, оценивают в 112–323 человека на 1 млн населения [2, 9, 28].

Таблица 1

Классификация острого почечного повреждения RIFLE [13] * Норма сывороточного креатинина — 44–88 мкмоль/л [1]

Стадии	Уровень сывороточного креатинина / клубочковая фильтрация	Диурез
Стадия риска (Risk)	повышение уровня сывороточного креатинина в 1,5 раза от исходного* <i>или</i> снижение клубочковой фильтрации более чем на 25% (норма 90–140 мл/мин)	< 0,5 мл/кг/ч за 6 часов
Повреждение (Injury)	повышение уровня сывороточного креатинина в 2 раза <i>или</i> снижение клубочковой фильтрации более чем на 50%	< 0,5 мл/кг/ч за 12 часов
Недостаточность (Failure)	повышение уровня сывороточного креатинина в 3 раза <i>или</i> более чем на 350 мкмоль/л, <i>или</i> его острое повышение на 45 мкмоль/л, <i>или</i> снижение клубочковой фильтрации более чем на 75%	< 0,35 мл/кг/ч за 24 часа <i>или</i> анурия в течение 12 часов
Утрата функции (Loss)	стойкая потеря почечной функции более 4 недель	
Терминальная хроническая почечная недостаточность (End-stage renal disease)	необратимая почечная недостаточность в течение 3 месяцев и более	

Таблица 2

Стадии острого почечного повреждения согласно клиническим рекомендациям Kidney Disease: Improving Global Outcomes [20]

Стадия	Сывороточный креатинин	Объем выделяемой мочи
1	в 1,5–1,9 раза выше исходного уровня <i>или</i> повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/ч за 6–12 часов
2	в 2,0–2,9 раза выше исходного уровня	< 0,5 мл/кг/ч за 12 часов или более
3	в 3,0 раза выше исходного уровня, <i>или</i> повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), <i>или</i> начало заместительной почечной терапии <i>или</i> у больных младше 18 лет снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации < 35 мл/мин на 1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/ч за 24 часа или более <i>или</i> анурия в течение 12 часов или более

Считается, что повышение уровня СК на 45 мкмоль/л ассоциировано с 6,5-кратным повышением риска смерти, 3,5-кратным увеличением длительности госпитализации и дополнительными затратами на лечение, составляющими около 7500 долларов США [9, 24].

Несмотря на значительные достижения в области почечно-заместительных технологий, летальность, ассоциированная с ОПП в отделениях интенсивной терапии остается неизменной на протяжении последних трех десятилетий и достигает 50% [2, 5]. Факторы риска летального исхода, обусловленного ОПП, представлены в *таблице 3*.

В последние годы состояние пациентов реанимационного профиля с ОПП значительно улучшилось за счет развития продленной ПЗТ. Под этим понимают любые экстракорпоральные методы лечения, используемые круглосуточно в течение длительного периода. В настоящее время проводят несколько процедур: гемофильтрацию, гемодиализ, гемодиализацию и ультрафильтрацию [11].

При постоянной вено-венозной *гемофильтрации* кровь течет по одну сторону высокопроницаемой мембраны. Это происходит из-за конвекции, когда вода и маленькие молекулы (менее 20 кДа, в зависимости от размера пор фильтра) проходят сквозь мембрану из зоны высокого давления в область низкого давления. *Ультрафильтрат* замещается физиологическим раствором до фильтра (преддилюция) или после фильтра (постдилюция) по принципу «разбавить и отжать». Белки плазмы и клетки крови слишком велики и поэтому не проникают через мембрану. Чем выше объемы ультрафильтрации, тем больше клиренс молекул. При продленной вено-венозной ультрафильтрации происходит изолированное удаление воды.

При постоянном вено-венозном *гемодиализе* кровь течет по одну сторону высокопроницаемой мембраны, диализат — по другую сторону и в противоположном направлении относительно тока крови. За счет диффузии маленькие молекулы

проходят сквозь мембрану по градиенту концентрации (вода не перемещается через мембрану) со скоростью, обратно пропорциональной их молекулярной массе. Постоянная вено-венозная *гемодиализация* сочетает в себе принципы диффузии и конвекции.

Продленные почечно-заместительные процедуры позволяют постоянно медленно удалять жидкость, корректировать нарушения кислотно-щелочного, осмолярного и электролитного состояний, не влияя существенным образом на гемодинамику, благодаря чему в выборе лечения пациентов реанимационных отделений с ОПП им отдается приоритет перед более традиционной интермиттирующей диализной терапией. Дополнительные эффекты ПЗТ включают регрессию интерстициального отека, массивное удаление широкого спектра патогенных субстратов, коррекцию гипертермии и т. д.

Основным показанием к началу острого диализа служит ОПП, соответствующее критериям «Повреждение» или «Недостаточность» по классификации RIFLE: олигоанурия с темпом диуреза менее 0,3–0,5 мл/кг/ч (< 50 мл/м²/ч) без ответа на введение фуросемида в дозе 10 мг/кг/сут на фоне 2–3-кратного повышения уровня СК. Для педиатрии существенной проблемой также является формирование выраженного отека легких, сердечной недостаточности, рефрактерной гипертензии. Ургентными показаниями к началу диализной терапии являются электролитные нарушения, прежде всего гиперкалиемия и диснатриемия (*табл. 4*).

В 2012–2014 гг. в отделении реанимации Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва было проведено 176 сеансов почечно-заместительных процедур для лечения 69 детей: 25% детей были первого года жизни, 22% больных находились в раннем детском возрасте (1–3 года), 24% — в возрасте от 4 до 10 лет, 29% — старше 10 лет.

Таблица 3

Факторы риска смерти критических пациентов с острым повреждением почек по результатам многофакторного анализа

Авторы	Число больных	Летальность, %	Критерии острого повреждения почек	Факторы риска в соответствии с перечнем авторов
C. Guerin и соавт. [18]	1086	65,9	креатинин/олигурия	возраст, баллы SAPS II, число эпизодов острого почечного поражения, статус хронических заболеваний, диализ, ишемия
R. L. Mehta и соавт. [21]	605	51,9	креатинин	возраст, мужской пол, респираторная, печеночная, гематологическая недостаточность, уровни креатинина, мочевины, диурез, частота сердечных сокращений
P. G. Metnitz и соавт. [22]	839	62,8	диализ	искусственная вентиляция легких, вазопрессоры, сердечно-легочная реанимация, метаболический ацидоз/алкалоз
M. Osterman и соавт. [26]	15 090	36,1	RIFLE	возраст, баллы APACHE II, неизлечимое заболевание, искусственная вентиляция легких, классы RIFLE, число органических дисфункций, экстренная операция, нехирургический диагноз
S. Uchino и соавт. [30]	1738	60,3	мочевина/олигурия	возраст, задержка диализа, искусственная вентиляция легких, тяжесть состояния, вазопрессоры, метаболический и гематологический диагноз, септический и кардиогенный шок, гепаторенальный синдром

Таблица 4

Показания к острому диализу у детей [3, 11, 12, 25]

№ п/п	Показания
1	Перегрузка жидкостью: <ul style="list-style-type: none"> • отек легких; • застойная сердечная недостаточность; • рефрактерная гипертензия; • олигурия после кардиохирургических операций; • олигурия во время экстракорпоральной мембранной оксигенации
2	Электролитные и кислотно-щелочные нарушения, рефрактерные к другой терапии: <ul style="list-style-type: none"> • гиперкалиемия (подъем калия в сыворотке крови выше 6,0, несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; калий в сыворотке крови выше 6,5–7,0 ммоль/л); • гипо- или гипернатриемия; • гиперфосфатемия (> 10 мг/дл, 5 ммоль/л); • острый метаболический ацидоз
3	Токсины: <ul style="list-style-type: none"> • уремия (зуд, плеврит, перикардит, симптомы поражения ЦНС) • повышение уровня креатинина; • гиперурикемия; • экзогенные токсины (литий, салицилаты, этанол, метанол, бромид, этиленгликоль, аминокликозиды)
4	Врожденные нарушения обмена веществ: <ul style="list-style-type: none"> • энцефалопатия; • гипераммониемия
5	Двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

Основным показанием к началу диализной терапии в 27 (39,1%) случаях служило развитие почечной недостаточности в структуре полиорганной недостаточности, как правило, на фоне развития тяжелого сепсиса и септического шока. В 18 (26,1%) случаях триггером для начала диализа был нарастающий уровень азотемии со средним уровнем мочевины $16,0 \pm 6,25$ ммоль/л и креатинина $127,6 \pm 65,3$ мкмоль/л. У 11 пациентов (15,9%) показанием являлась анурия. С меньшей частотой встречались электролитные нарушения (у 7 больных, 10,1%) и нарастание клинически значимого отека (у 6 пациентов, 8,7%).

У большинства детей (38 из 69) основными диагнозами были злокачественные образования лимфоидной и кровяной ткани (лимфобластные и миелобластные лейкозы, лимфомы и т. д.), у 20 из 69 — солидные опухоли различной локализации.

Одной из особенностей онкогематологической патологии является развитие синдрома острого лизиса опухоли (СОЛ), который послужил причиной развития ОПП приблизительно у каждого седьмого из наших пациентов (13%).

СОЛ может быть спонтанным, но как правило, индуцируется началом химиотерапии и сопровождается развитием комплекса метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму крови внутриклеточного содержимого и метабо-

литов. Данное состояние часто сопровождается развитием почечной недостаточности, которое чаще всего развивается в течение первых четырех дней после начала специфической противоопухолевой химиотерапии, возможен и более поздний дебют синдрома (до 7 дней).

Наиболее часто СОЛ развивается у пациентов с агрессивными лимфоидными опухолями, особенно с острым лимфобластным лейкозом и лимфомой Беркитта, которые высокочувствительны к глюкокортикоидам и химиопрепаратам (табл. 5). К другим факторам риска относятся большая масса опухоли, гиперлейкоцитоз, наличие дегидратации, неадекватная сопроводительная терапия на начале индукционной химиотерапии. Риск развития ОПП при СОЛ повышен в группе больных с предшествующим поражением почек [8].

По классификации М. S. Cairo и М. Bishop (2004), различают лабораторный и клинический СОЛ (табл. 6). Лабораторный СОЛ характеризуется развитием гиперурикемии, повышением уровня калия, гиперфосфатемии и снижением уровня кальция. При клиническом СОЛ, наряду с лабораторными показателями, нарушается сердечный ритм (вплоть до остановки сердца), развивается судорожный синдром, возникают отеки, дыхательная недостаточность и другие клинически значимые симптомы [14].

Значительную часть рассматриваемой группы наших пациентов, получивших ПЗТ, составляли дети после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Это был практически каждый четвертый больной, находившийся на продленном диализе (18 пациентов, 26%). Согласно литературным данным, перегрузка жидкостью более чем на 20% является независимым фактором риска летального исхода у критически больных детей после ТГСК. При этом начало ПЗТ улучшает оксигенацию у пациентов после ТГСК, по крайней мере, в первые 48 часов после начала терапии. Однако выживаемость среди детей после ТГСК, кому потребовалось одновременное проведение ИВЛ и диализной терапии, согласно литературным данным, варьирует от 0 до 17% [16].

В работе С. Gilbert и соавт. (2013) был проведен анализ лечения 319 пациентов после ТГСК [12]. Из них у 68 (21,3%)

Таблица 5

Группы риска развития синдрома острого лизиса опухоли [8]

Уровень риска	Факторы риска
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • острый лимфобластный лейкоз и агрессивные лимфомы; • другие гематологические опухоли с лейкоцитозом > 50–109/л; • большая масса опухоли; • уровень лактатдегидрогеназы — 2 нормы и более; • дегидратация, нарушения функции почек, неадекватная сопроводительная терапия на начале индукции; • опухолевая инфильтрация почек
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • негематологические опухоли; • низкий уровень лактатдегидрогеназы; • небольшая масса опухоли; • отсутствие гиперлейкоцитоза; • нормоволемия и нормальная функция почек

развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ. У 20 пациентов (6,3%), наряду с дыхательной недостаточностью, развилась почечная недостаточность, потребовавшая ПЗТ. Тридцатидневная, госпитальная и общая смертность у всех пациентов, которым проводили ИВЛ, составила соответственно 55,9% (38 из 68), 63,2% (43 из 68) и 86,8% (59 из 68).

У тех пациентов, которым проводили ИВЛ и ПЗТ одновременно, тридцатидневная, госпитальная и общая смертность составила соответственно 60,0% (12 из 20), 90,0% (18 из 20) и 100% (20 из 20). Общая смертность у пациентов, которым потребовалась ИВЛ без ПЗТ, составила 81,3% (39 из 48) (рис. 1) [17].

Среди наших пациентов, перенесших ТГСК и получавших ПЗТ, летальность в 2012–2014 гг. составила 55%. Низкие показатели выживаемости, на наш взгляд, объясняются крайней степенью тяжести состояния, как правило, наличием тяжелой полиорганной недостаточности, аплазии кроветворения, тяжелых инфекционных проблем смешанной (бактериально-грибково-вирусной) этиологии. Это подтверждается и литературными данными [19].

По данным J. N. Chewing и соавт., на основе анализа 132 детей, которым проводили ТГСК, показано, что распространенность почечной недостаточности на 30-й день после ТГСК может превышать 50% с летальностью на 100-й день после ТГСК выше 70% [15]. Авторы исследования выявили, что наличие ОПП на 30-й день после ТГСК ассоциировано с летальностью до 100-го дня после трансплантации. Вместе с тем не было показано статистически значимого влияния ОПП на летальность в конце первого года после трансплантации (табл. 7).

Среди наших пациентов после ТГСК у 8 (44,4%) человек показанием к началу ПЗТ была ОПП в структуре полиорганной недостаточности, у 5 (27,8%) — сепсис, у 3 (16,7%) — анурия и у 2 (11,1%) — нарастающая азотемия. Среднее значение мочевины на момент начала ПЗТ в данной группе пациентов составило $16,8 \pm 6,2$ ммоль/л, а креатинина — $110,7 \pm 53,4$ мкмоль/л.

Таблица 6

Классификация синдрома острого лизиса опухоли [14]

Синдром	Критерии
Лабораторный*	<ul style="list-style-type: none"> • уровень мочевой кислоты ≥ 8 мг/дл или его повышение на 25% от начального уровня; • уровень калия $\geq 6,0$ мэкв/л или на 25% от начального уровня; • уровень фосфатов $\geq 6,5$ мг/дл или его увеличение на 25% от начального уровня; • уровень кальция ≤ 7 мг/дл или его снижение на 25% от начального уровня
Клинический	<ul style="list-style-type: none"> • повышение уровня креатинина в 1,5 раза от верхней границы нормы и более; • нарушения сердечного ритма или внезапная смерть, обусловленная гиперкалиемией; • судорожный синдром; • отечный синдром; • дыхательная недостаточность

* Лабораторный синдром острого лизиса опухоли включает два критерия или более в период трех дней до начала химиотерапии и семи дней после ее проведения.

Проведение ПЗТ характеризуется некоторым процентом осложнений. Более ранний возраст пациентов (< 12 месяцев), а следовательно, и меньшая масса тела (< 10 кг) ассоциированы с определенными трудностями обеспечения сосудистого доступа, что может встречаться, по литературным данным, у 10% детей [10, 23, 27]. Среди других осложнений, связанных с проведением острого диализа у детей, отмечают гипотензию (до 30% случаев; как правило, ее возникновение не связано с теми или иными характеристиками пациента или типом выполняемой процедуры) и клинически значимый геморрагический синдром (до 10% случаев) [27].

Проблемы при катетеризации имели место у 11 (15,9%) из 69 наших пациентов, а клинически значимый геморрагический синдром, потребовавший прекращения ПЗТ, наблюдался у 3 детей (4,3%).

В связи с риском развития геморрагических осложнений, при проведении экстракорпоральных технологий достаточно пристальное внимание уделяют антикоагуляционной терапии. Согласно рекомендациям KDIGO [20], у больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции при проведении интермиттирующего диализа следует использовать антикоагуляцию нефракционированным или низкомолекулярным

Рис. 1. Результаты выживаемости реанимационных пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которым проводили искусственную вентиляцию легких и почечно-заместительную терапию (ПЗТ) [17]

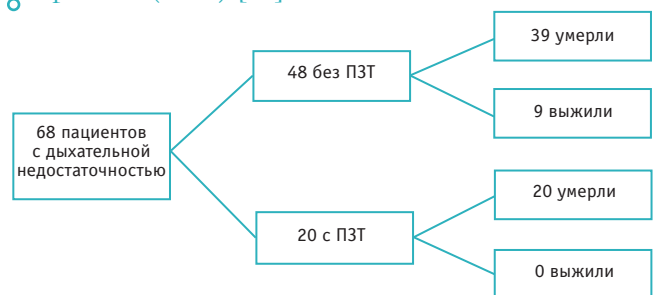


Таблица 7

Распространенность острой почечной недостаточности (ОПП) и летальность среди детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [15]

Параметр	Наличие ОПП на 7-й день	Наличие ОПП на 30-й день
ОПП I степени	8/132 (6%)	19/132 (14%)
ОПП II степени	9/132 (7%)	30/132 (23%)
ОПП III степени	6/132 (5%)	21/132 (16%)
Летальность на 100-й день	3/19 (16%)	14/19 (73%)*
Летальность на конец 1-го года после ТГСК	5/43 (12%)	25/43 (58%)**

* P = 0,05.

** P = 0,4.

Примечание. Частота ОПП разной степени рассчитана в процентах от общего количества обследованных детей, летальность — от общего числа летальных случаев в указанные сроки.

гепарином (эти средства предпочтительнее других антикоагулянтов). При продленной ПЗТ рекомендуется применять регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительнее, чем использовать гепарин) у больных, не имеющих противопоказаний для введения цитрата (рис. 2).

В качестве стандартной поддерживающей дозы гепарина при ПЗТ рекомендовано использование 10–20 ЕД/кг/ч (табл. 8) [7].

Однако практически все пациенты онкогематологического профиля, имея индуцированную химиотерапией или обусловленную основным заболеванием аплазию кроветворения, имеют и низкий уровень тромбоцитов, а также нередко нарушения коагуляционного гемостаза, причиной которых является печеночная недостаточность. Так, средний уровень тромбоцитов на момент начала ПЗТ составлял $59 \times 10^9/\text{л}$, протромбиновый индекс — $56,3 \pm 22,7\%$, а показатель фибриногена — $2,43 \pm 1,29 \text{ г/л}$.

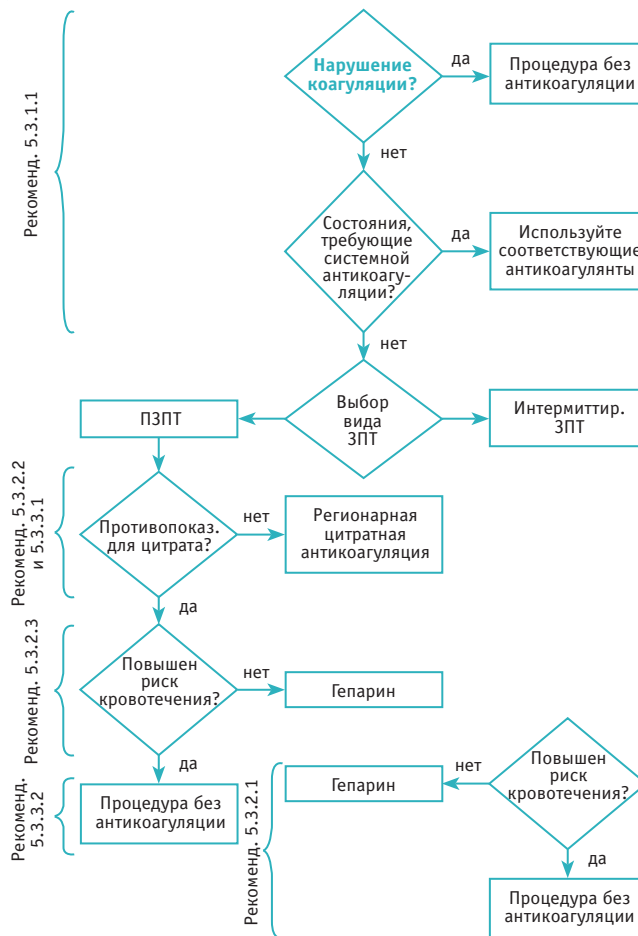
В 80% случаев мы использовали существенно меньшие дозы гепарина — как правило, около 5–10 Ед/кг/ч, а в 20% случаев доза гепарина была меньше 5 Ед/кг/ч или не использовалась вообще.

Кроме того, необходимо сказать, что до недавнего времени мы старались воздерживаться от переливания тромбоцитарной массы у пациентов, находящихся на диализе, опасаясь тромбирования сета. Однако это переливание у пациентов при экстремально низкой тромбоцитопении, на первый взгляд, не сопровождалось уменьшением сроков службы сетов, и мы хотели бы показать это в дальнейшем в разработанном и спланированном исследовании.

Все бóльшую актуальность из-за высокого риска кровотечений в данной группе пациентов приобретает гемодиализ с регионарной цитратной антикоагуляцией. Такой метод мы использовали в 2012–2014 гг. у 4 (5,8%) пациентов.

Ряд исследований продемонстрировал достаточную эффективность и безопасность цитратного диализа даже у маленьких детей. Так, в работе 2014 г. J. Soltysiak и соавт. проводили ретроспективный анализ 30 критически больных детей: 16 пациентам выполняли регионарную цитратную антикоагуляцию (РЦА-ПЗТ) и 14 — антикоагуляцию гепарином (ГА-ПЗТ), длительность ПЗТ составляла по меньшей мере 24 часа [21]. Средний вес детей — $8,69 \pm 5,63 \text{ кг}$. Среднее время на РЦА-ПЗТ и ГА-ПЗТ — $148,73 \pm 131,58$ и $110,24 \pm 105,38$ часа соответственно. Продолжительность работы сета была значительно выше при РЦА-ПЗТ, чем при ГА-ПЗТ. Использование цитратного диализа у маленьких детей характеризовалось более продолжительной жизнью сета ($58,04 \pm 51,18$ часа против $37,64 \pm 32,51$ часа; $p = 0,03$) и бóльшим процентом выживаемости детей (37% против 14%). Однако в группе цитратного диализа чаще наблюдали электролитные и метаболические нарушения. Кроме того, основным противопоказанием для использования цитрата является наличие печеночной недостаточности.

Рис. 2. Оценка потенциального риска и пользы антикоагулянтов в соответствии с практическими рекомендациями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2012) [20]



Летальность среди детей, нуждающихся в проведении ПЗТ, так же как и среди взрослых, достигает 50% [2, 19, 28]. Синдром полиорганной недостаточности встречается в педиатрических реанимациях, по данным литературы, у 30–50% детей с летальностью (особенно при сепсисе), по результатам некоторых исследований, до 90% [16, 19].

Показано, что бóльший процент перегрузки жидкостью (более 20%) ассоциирован с повышенной летальностью, более длительным восстановлением функции почек, а также с более продолжительной ИВЛ, более длительным пребыванием в реанимационном отделении и с бóльшей длительностью общей госпитализации [16, 19, 23, 24].

Среди других факторов, влияющих на летальность у детей с ОПП, отмечают позднее начало ПЗТ (по прошествии более чем 5 суток от начала заболевания), при котором летальность

Таблица 8

Рекомендации по антикоагулянтной терапии

Риск кровотечения	Начальная доза, Ед/кг	Поддерживающая доза, Ед/кг/час	Активированное частичное тромбoplastиновое время, сек	Активированное время свертывания, сек
Нет	50	10–20	60	< 250
Низкий	15–25	5–10	45	160–180
Высокий	10	2,5–5	30	120

выше, чем при раннем начале (менее 5 суток), с отношением шансов 1,56 (95%-ный ДИ: 1,02–2,37). Независимыми предикторами летальности являются более выраженная тяжесть состояния на момент поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, оцениваемая по шкале Pediatric Risk Of Mortality, онкологический диагноз как основная нозология и малый вес ребенка [10, 23].

Среди наших пациентов общая летальность составила 63% и в подавляющем большинстве случаев была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В интенсивной терапии детей с онкогематологическими заболеваниями ПЗТ становится одним из основных методов лече-

ния наряду с ИВЛ. Однако, несмотря на возможности раннего протезирования почечной функции у детей онкогематологического профиля, выживаемость среди пациентов, получающих данный вид терапии, остается чрезвычайно низкой, что является отражением общей тяжести состояния пациентов.

Высокий риск геморрагического синдрома на фоне аплазии кроветворения, нарушения коагуляционного гемостаза актуализируют более широкое внедрение РЦА-ПЗТ, не сопряженной с риском увеличения частоты осложнений и уменьшения продолжительности жизни сета. В перспективах развития данного вида лечения намечается использование колонок, обработанных полимиксином, в терапии тяжелого сепсиса и септического шока, вызванных полирезистентной грамотрицательной флорой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доскин В. А., Келлер Х., Мураенко Н. М., Тонкова-Ямпольская Р. В. Морфофункциональные константы детского организма: Справочник. М.: Медицина, 1997. 288 с.
2. Интенсивная терапия. Национальное руководство / Под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. Т. I. С. 856–910.
3. Критерии инициации заместительной почечной терапии при критических состояниях. Пособие для врачей / Под ред. Т. В. Мухомедовой. Новосибирск, 2011. 28 с.
4. Малышев В. Д., Андрюхин И. М., Веденина И. В., Омаров Х. Т. и др. Интенсивная терапия. Руководство для врачей / Под ред. В. Д. Малышева. М.: Медицина, 2002. 584 с.
5. Миронов П. И. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы дефиниции, оценки тяжести и прогноза // Новости анестезиологии и реаниматологии. 2009. № 2. С. 3–17.
6. Наумова В. И., Папаян А. В. Почечная недостаточность у детей. Л.: Медицина, 1991. 288 с.
7. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Под ред. Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовского. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009. 468 с.
8. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. М.: «Медпрактика-М», 2006. С. 275–278.
9. Angus D. C., Linde-Zwirble W. T., Lidicker J., Clermont G. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29. N 7. P. 1303–1310.
10. Askenazi D. J., Goldstein S. L., Koralkar R., Fortenberry J. et al. Continuous renal replacement therapy for children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 162. N 3. P. 587–592.
11. Barry P., Morris K., Ali T. *Paediatric Intensive Care. Oxford Handbook of Pediatric Intensive Care.* Oxford University Press, Oxford, 2010. 896 p.
12. Beed M., Sherman R., Mahajan R. *Emergencies in Critical Care.* Oxford University press, Oxford, 2009. 624 p.
13. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A., Mehta R. L. et al. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* 2004. Vol. 8. N 4. R. 204–212.
14. Cairo M. S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 127. N 1. P. 3–11.
15. Chewning J. H., Koralkar R., Goldman F. K., Askenazi D. Acute Kidney Injury (AKI) in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients Predicts Day 100 Mortality // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. N 2. Suppl. P. S245.
16. Elbahlawan L., Morrison R. R. Continuous renal replacement therapy in children post-hematopoietic stem cell transplantation: the present and the future // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2012. Vol. 7. N 5. P. 381–387.
17. Gilbert C., Vasu T. S., Baram M. Use of mechanical ventilation and renal replacement therapy in critically ill hematopoietic stem cell transplant recipients // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. N 2. P. 321–324.
18. Guerin C., Girard R., Selli J. M., Perdrix J. P. et al. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. N 3. Pt. 1. P. 872–879.
19. Hayes L. W., Oster R. A., Tofil N. M., Tolwani A. J. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy // *J. Crit. Care.* 2009. Vol. 24. N 3. P. 394–400.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 1–126.
21. Mehta R. L., Pascual M. T., Gruta C. G., Zhuang S. et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. N 5. P. 1350–1357.
22. Metnitz P. G., Krenn C. G., Steltzer H., Lang T. et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2002. Vol. 30. N 9. P. 2051–2058.
23. Modem V., Thompson M., Gollhofer D., Dhar A. V. et al. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children // *Crit. Care Med.* 2014. Vol. 42. N 4. P. 943–953.
24. Neveu H., Kleinknecht D., Brivet F., Loirat P. et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. N 2. P. 293–299.
25. Nicolai T. *Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin* // Springer. 2012. P. 105–131.
26. Ostermann M., Chang R. W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE // *Crit. Care Med.* 2007. Vol. 35. N 8. P. 1837–1843.
27. Santiago M. J., López-Herce J., Urbano J., Solana M. J. et al. Complications of continuous renal replacement therapy in critically ill children: a prospective observational evaluation study // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13. N 6. P. 184.
28. Schrier R. W., Wang W. Acute renal failure and sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. N 2. P. 159–169.
29. Soltysiak J., Warzywoda A., Kociński B., Ostalska-Nowicka D. et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children // *Pediatr. Nephrol.* 2014. Vol. 29. N 3. P. 469–475.
30. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H., Morgera S. et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. N 9. P. 1961–1967. 

Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы

Д. В. Литвинов^{1,2}, А. Ф. Карелин¹, К. И. Романова¹, Ю. В. Румянцева^{1,2}, А. И. Карачунский^{1,2}

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

Цель статьи: в настоящем обзоре предпринята попытка суммировать основные достижения международных кооперированных групп в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и проблемы в этой области, остающиеся на сегодняшний день нерешенными.

Основные положения. В статье описано развитие программной терапии ОЛЛ у детей в мире. Особое внимание уделено таким ее компонентам, как глюкокортикоиды, высокие дозы метотрексата, L-аспарагиназа, терапия, направленная на профилактику поражения ЦНС. Представлено также развитие программной терапии ОЛЛ у детей в России с использованием мирового опыта и собственных разработок. Проведен краткий сравнительный анализ эффективности различных протоколов, используемых для лечения ОЛЛ в российских клиниках, рассмотрены попытки оптимизации терапии в рамках протоколов серии «Москва — Берлин» (ALL-MB 91, ALL-MB 2002, ALL-MB 2008), освещены остающиеся проблемы терапии ОЛЛ в России и предложения по ее усовершенствованию, повышению эффективности и снижению токсичности.

Заключение. Современные программы химиотерапии позволяют добиваться излечения 80% детей с ОЛЛ, но терапия остается достаточно интенсивной и токсичной. Многие вопросы по-прежнему являются дискуссионными, что диктует необходимость проведения дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований в этой области.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, протокольная терапия, мультицентровые исследования, метотрексат, L-аспарагиназа, дексаметазон, преднизолон, краниальное облучение.

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment: Current Options and Unsolved Problems

D. V. Litvinov^{1,2}, A. F. Karelin¹, K. I. Romanova¹, Yu. V. Romyantseva^{1,2}, A. I. Karatchunsky^{1,2}

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Purpose of the Paper: The authors tried to summarize the key achievements of international cooperative groups in treating childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and to outline the problems that remain unsolved in this field.

Key problems: This paper provides a historical review of how protocol-based treatment for childhood ALL has been developed worldwide. The authors specifically focus on such treatment components as glucocorticoids, high doses of methotrexate, L-asparaginase, and therapies aimed at preventing central-nervous-system (CNS) damage.

They also describe the development in Russia of protocol-based treatment for childhood ALL, which has been supported by worldwide experience and national innovations. In addition, they carry out a brief comparative-efficacy analysis of different treatment protocols for ALL used in Russian clinical hospitals; report attempts to optimize treatment given under ALL-Moscow-Berlin protocols (ALL-MB 91, ALL-MB 2002, ALL-MB-2008); and outline problems related to ALL treatment that remain unsolved in Russia. One part of the paper focuses on the authors' suggestions about optimizing Russian protocols, improving their efficacy and reducing their toxicity.

Conclusion: Modern chemotherapy protocols for childhood ALL provide a cure rate of 80%; however, treatment remains rather intensive and toxic. Many issues are still questionable, thus highlighting the need for further relevant randomized multicenter studies.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, protocol-based therapy, multicenter studies, methotrexate, L-asparaginase, dexamethasone, prednisolone, cranial radiation.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится до 20% от всех злокачественных заболеваний и до 75% от всех лейкозием у детей и подростков [32, 43, 49]. Принципиальная возможность излечения подав-

ляющего большинства пациентов и их возвращения к полноценной жизни явилась, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении пяти десятилетий в США и Европе [1, 42]. Это стало одной из наиболее ярких страниц современной медицины.

Карачунский Александр Исаакович — д. м. н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: aikarat@mail.ru

Карелин Александр Федорович — к. м. н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: alexandr.karelin@gmail.com

Литвинов Дмитрий Витальевич — к. м. н., главный врач, заместитель медицинского директора ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: litvinov_d_v@mail.ru

Романова Ксения Игоревна — младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: romanovaksen@gmail.com

Румянцева Юлия Васильевна — д. м. н., заведующая отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: j.roumiantseva@mail.ru

РАЗВИТИЕ ПРИНЦИПОВ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Исследования применения химиотерапии (ХТ) в лечении злокачественных опухолей начались в 40-е годы XX века, главным образом в США. Несмотря на активный поиск новых лекарств и их комбинаций, до 60-х годов ОЛЛ оставался смертельным заболеванием и большинство детей с лейкоемией умирали в течение 2 месяцев после диагностики, а химиопрепараты использовались в основном для паллиативной терапии.

Одной из групп, принимавших участие в кооперированном проекте по изучению ОЛЛ у детей Национального института рака США (National Cancer Institute), была группа D. Pinkel в госпитале Святого Иуды в Мемфисе (St. Jude Children's Research Hospital). С 1962 г. она провела ряд клинических исследований, которые определили фундаментальные основы «тотальной терапии» ОЛЛ с целью «необратимого» излечения этого заболевания.

D. Pinkel и соавт. установили уникальность комбинации глюкокортикоидов (ГК), в частности преднизолона (Pred), с представителем семейства алкалоидов барвинка розового — винкристином (Vcr) для достижения (индукции) ремиссии, такая комбинация позволяла добиться ее у 90% пациентов. Другим ключевым компонентом явилась поддерживающая терапия (ПТ), представлявшая собой длительное применение 6-меркаптопурина и метотрексата (МТХ). ПТ позволила увеличить безрецидивную выживаемость (relapse-free survival — RFS) у большинства больных до 3–5 лет и более. Однако о возможности полного излечения от ОЛЛ стали говорить только после внедрения третьего ключевого компонента «тотальной терапии» — лечения, направленного на предотвращение лейкоемического поражения ЦНС, состоявшего из краниального облучения (КО) и интратекального введения химиопрепаратов [40, 41].

В целом лечение «коккультной» (скрытой) нейролейкемии стало главным событием конца 60-х годов XX века. За счет полихимиотерапии удавалось достигать ремиссии у 80% больных, но в последующем более чем у 50% пациентов развивались рецидивы в ЦНС, хотя первично опухолевые клетки в ликворе обнаруживались менее чем в 5% случаев. Это наблюдение привело к пониманию того, что у всех пациентов с ОЛЛ изначально существует клинически скрытое поражение мозговых оболочек. Не подвергаясь воздействию применявшейся в то время ХТ, опухолевые клетки в ЦНС становились источником не только нейрорецидивов, но и последующих костномозговых рецидивов. Только после введения терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, 50% детей с ОЛЛ стали выздоравливать, а частота нейрорецидивов снизилась до 5% [11, 13, 40, 41, 47, 53].

Следующий важный шаг в улучшении терапии ОЛЛ у детей был сделан руководителем отделения гематологии детской клиники Свободного университета (Западный Берлин) Н. Riehm, который заявил, что по-настоящему интенсивная программа лечения ОЛЛ с целью максимального уничтожения опухолевых клеток еще не создана и что для ее создания необходимы срочное развитие методов сопроводительной терапии и принципиально иная организация работы в клинике. Идея интенсификации индукции ремиссии ОЛЛ у детей, предложенная Н. Riehm, оказалась успешной, однако данное лечение стало возможным только в условиях высококвалифицированного отделения с обученным персоналом и хорошими техническими возможностями, где рано распознавались опасные для жизни осложнения терапии и принимались необходимые меры [32, 46, 47].

Учитывая первые успехи пилотного протокола в Берлине, с 1974 г. его проведение началось в Мюнстере (руководитель — проф. G. Schellong), а с 1975 г. — во Франкфурте-на-Майне (руководитель — проф. В. Kornhuber). Объединившись, в 1976 г. клиники организовали кооперированное исследование ALL-BFM 76 (BFM — Berlin, Frankfurt, Münster) [46]. Основной идеей стала стратификация пациентов на группы риска. Следствием этого явилась концепция риск-адаптированной терапии, согласно которой пациенты с благоприятными характеристиками должны получать минимально токсичную терапию, не подвергаясь риску развития тяжелых осложнений, в то время как у пациентов с неблагоприятными формами ОЛЛ высокоинтенсивная терапия увеличивает шансы на излечение. Для стратификации пациентов был введен эмпирически определенный прогностический индекс риска, учитывавший инициальное количество лейкоцитов, наличие поражения ЦНС и средостения, Т-иммунофенотип, цитохимические особенности бластных клеток, возраст и органомегалию. У пациентов с индексом риска 3 и более дополнительно проводился реиндукционный курс ХТ (протокол II), разработанный еще в 1974 г. для улучшения прогноза у пациентов с гиперлейкоцитозом. Концепция отсроченной интенсификации, разработанная группой BFM, вероятно, явилась одним из наиболее ценных вкладов в программы противолейкемической терапии, позволив существенно улучшить выживаемость у пациентов группы риска [24, 36].

К началу 80-х годов группе BFM удалось добиться резкого роста выживаемости детей с ОЛЛ, которая превысила 70%.

Прогресс в лечении ОЛЛ у детей, достигнутый группой BFM, не мог не привлечь внимание других исследовательских групп из различных стран. Концепция терапии, разработанная BFM, служит примером для создания собственных программ ХТ — появляются так называемые BFM-ориентированные протоколы. При этом каждая группа инициирует собственные исследования отдельных терапевтических элементов и факторов риска, результаты которых зачастую даже более интересны, чем те, что были получены в «основном» исследовании группы BFM.

В большинстве современных протоколов можно выделить три основных этапа терапии: индукцию ремиссии, интенсивную постремиссионную терапию и ПТ. При этом терапевтические элементы, направленные на контроль нейролейкемии, являются одной из важнейших составляющих успеха.

ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Глюкокортикоиды. ГК являются существенным компонентом терапии ОЛЛ. Попытки исключить их из индукционных протоколов привели к существенному ухудшению результатов [23]. Исторически основным ГК в терапии ОЛЛ являлся Pred, однако в ряде протоколов в качестве базового ГК применяется дексаметазон (Dexa). Основанием для этого выбора стала высокая эффективность последнего в профилактике нейролейкемии [22, 29, 35].

Существующие на сегодняшний день сравнительные данные о токсичности Pred и Dexa противоречивы [52]. В одних исследованиях выявлена бóльшая токсичность Dexa [10, 26], в то время как другие исследователи описывают одинаковую токсичность этих ГК [27, 34].

На основании известных данных сформировалось мнение, что оптимальный ГК для лечения ОЛЛ все еще не найден. Pred обладает высокой антилейкемической активностью, однако он проникает в ликвор хуже, чем Dexa, который, в свою очередь, наряду со всеми своими преимуществами, значительно

снижает сопротивляемость к инфекциям и обладает высокой токсичностью в отношении развития эндокринных и психических нарушений, остеонекрозов [9, 28, 33].

Метотрексат. Хотя эффективность MTX в лечении ОЛЛ широко исследовалась [12, 20], данные о сравнительной эффективности его высоких (HD-MTX) и низких доз (LD-MTX) противоречивы. Включение HD-MTX в протоколы лечения ОЛЛ происходило без рандомизированных клинических исследований, лишь на основании небезосновательных предположений о том, что высокие концентрации MTX в плазме приведут к лучшему проникновению в ЦНС и другие «забарьерные» органы и, соответственно, будут эффективны в лечении «скрытой» нейролейкемии и профилактике поражения яичек.

К сожалению, имеется мало хорошо организованных исследований с прямым сравнением HD-MTX и LD-MTX. Результаты двух таких исследований говорят в пользу HD-MTX [12, 39], в то же время в исследованиях UKALL и CCG преимуществ использования HD-MTX получено не было [22, 35]. В исследовании UKALL XI у пациентов, получавших HD-MTX, отмечено меньше нейрорецидивов, но параллельное увеличение количества костномозговых рецидивов привело к эквивалентной бессобытийной выживаемости пациентов (event-free survival — EFS) [25]. Группа BFM описала снижение частоты развития тестикулярных рецидивов при введении в протокол промежуточной дозы MTX (0,5 г/м²). В то же время использование HD-MTX (5 г/м²) в ее исследовании не привело к более эффективной профилактике тестикулярных рецидивов [19], как и в исследовании UKALL XI [25]. Метаанализ, проведенный исследователями из Оксфорда, показал, что HD-MTX оказывают небольшое влияние на частоту развития нейрорецидивов, но, вероятно, снижают риск развития костномозговых рецидивов по сравнению с LD-MTX [16].

Критическим вопросом в настоящий момент является не выбор оптимальной дозы MTX, а скорее определение подгрупп пациентов, в которых HD-MTX более эффективны [12]. Ранние исследования SJCRH свидетельствуют о том, что HD-MTX приносят пользу ограниченной подгруппе детей с ОЛЛ (с лейкоцитозом менее 25×10^9 /л, белой расы, в возрасте 2–10 лет, с гиперплоидией, без значимых транслокаций) [51].

L-аспарагиназа (L-aspar). Это уникальный по своей ферментативной природе противоопухолевый химиопрепарат, не обладающий выраженной миелотоксичностью и специфически влияющий на лимфобласты [46]. В течение последних 25 лет использование L-aspar с Vcr, ГК и антрациклинами является «золотым стандартом» большинства индукционных протоколов лечения детей с ОЛЛ [23, 41].

Значительные достижения в оптимизации терапии L-aspar сделаны благодаря исследованиям Онкологического института Дана — Фарбера США (Dana-Farber Cancer Institute). В них было показано значимое улучшение EFS при включении 20-30-недельной терапии L-aspar в протоколы консолидации (пятилетняя EFS составила 72% против 47% без использования L-aspar). При этом прогноз у пациентов, которые получали сокращенный курс L-aspar (менее 25 недель) из-за непреодолимых побочных эффектов, был хуже, чем у тех, кто получил полный курс препарата [50].

В 1994 г. при изучении фармакокинетики L-aspar фирмы MEDAC в исследованиях BFM было показано, что полная деплеция аспарагина как в плазме, так и в ликворе наблюдается при использовании L-aspar в дозах 10 000, 5000 и даже 2500 ЕД/м², но при использовании последней дозы терапевтическая активность препарата в плазме (более 100 ЕД/л) была достигнута лишь у половины пациентов,

поэтому в индукции ремиссии протоколов BFM начиная с 1995 г. L-aspar стала применяться в разовой дозе 5000 ЕД/м². Необходимо отметить, что все фармакокинетические исследования проводились на небольших группах больных и без учета различных факторов риска, никаких больших контролируемых мультицентровых исследований различных дозовых режимов L-aspar в мире до сих пор не проведено.

В практике препарат вводится внутривенно, внутримышечно или подкожно [7, 8]. Хотя это может приводить к различиям в фармакокинетике, информация по значимости путей введения весьма ограничена [45]. M. Nesbit и соавт. описали меньшую частоту развития аллергических реакций при внутримышечном введении, чем при внутривенном [38].

Важной проблемой использования L-aspar является образование антител, которые существенно влияют на аспарагиназную активность [7]. Это может клинически проявляться аллергическими реакциями [37], которые развиваются у $2/3$ пациентов, получавших терапию нативной L-aspar [12, 45], или приводить к быстрому снижению ферментативной активности без клинических проявлений [8, 54]. Частоту развития такой «молчаливой инактивации» еще предстоит изучить, но содержащиеся в литературе данные позволяют предположить, что она имеется более чем у 50% пациентов с рецидивом ОЛЛ, получавших L-aspar в составе терапии первой линии [31].

В целом, несмотря на более чем 30-летний опыт использования L-aspar, оптимальные дозы и режимы ее введения у различных подгрупп пациентов с ОЛЛ остаются неясными.

ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ПРОФИЛАКТИКУ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Начало 70-х годов XX века ознаменовалось введением терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, базовыми элементами которой явились КО и интратекальное введение химиопрепаратов [13, 41]. Третьим методом улучшения контроля нейролейкемии является интенсификация системной терапии с включением терапевтических элементов, обладающих высокой активностью в отношении менингеального поражения [41].

К 1990-м годам появилась статистика вторых опухолей, возникших у «детей-долгожителей», которые получили терапию в раннем детстве и находились в стойкой продолжительной ремиссии ОЛЛ [39]. Возникновение вторых опухолей было обусловлено канцерогенным эффектом некоторых химиопрепаратов, но прежде всего КО в рамках профилактики нейролейкемии. Хотя частота развития осложнений широко варьирует в разных исследованиях, вероятно, она выше у девочек [49, 53], а также у детей раннего возраста [15].

Ввиду побочных явлений КО, включая нейропсихологические и эндокринные последствия и вторичные опухоли, получили развитие альтернативные стратегии терапии, направленной на профилактику нейрорецидивов [13, 53].

Начиная с середины 80-х годов XX века исследователи стали широко использовать HD-MTX с целью профилактики развития нейрорецидивов и лечения «скрытой» нейролейкемии. Однако их результаты различались. В некоторых исследованиях HD-MTX были эффективнее КО в отношении профилактики нейрорецидивов [12, 21], тогда как в других не было показано их преимуществ над КО [12]. В нескольких исследованиях была выявлена равная эффективность HD-MTX и КО [12, 17, 25]. Необходимо отметить, что HD-MTX без интратекальной терапии не обеспечивают адекватной «ЦНС-направленной» терапии [44]. Метаанализ междуна-

родных исследований, включавший почти 3000 пациентов, показал, что добавление HD-MTX в различных дозировках и режимах введения не принесло улучшения с точки зрения ЦНС-терапии [16, 51]. В том же метаанализе была показана эквивалентность лучевой терапии и длительного использования интратекальных введений [16].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований по изучению эффективности терапии, направленной на профилактику поражения ЦНС, оптимальный риск-адаптированный терапевтический режим по-прежнему не разработан. Результаты некоторых исследований говорят о том, что ранняя интенсификация интратекальной терапии, наряду с интенсивной системной терапией, фактически предотвращает возникновение нейрорецидивов у детей с ОЛЛ [25], а также что большинство детей с ОЛЛ с большой вероятностью могут быть защищены от развития нейрорецидивов без использования КО [11, 22, 25, 29, 44].

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

За интенсивной фазой следует этап ПТ. Механизм противолейкемического действия ПТ остается невыясненным. Согласно одной из современных гипотез, эффект низкой «метрономной» терапии опосредованно реализуется через ангиогенное действие и угнетение стромальных элементов [49]. Основными препаратами на этом этапе являются пуриновые антиметаболиты и MTX, ключевая роль MTX заключается в облегчении метаболической активации 6-меркаптопурина в клетках.

Основные мировые кооперированные группы считают достаточной общую длительность терапии в 24 месяца [14]. Некоторые группы используют более длительную ПТ, особен-

но у мальчиков, в то же время в исследовании CCG показано, что продолжение ПТ более 3 лет не повышает эффективности лечения [32, 43, 49]. С другой стороны, попытки уменьшить ее продолжительность приводят к существенному ухудшению общей выживаемости (overall survival — OS) пациентов [36]. Однако в одном из исследований приблизительно половина пациентов, получавших терапию длительностью только 1 год, остаются в полной продолжительной ремиссии [36]. Этот факт говорит о том, что у части пациентов, по всей вероятности, может использоваться и менее длительная терапия, хотя до настоящего времени нет ни клинических, ни биологических индикаторов, позволяющих идентифицировать таких пациентов [32, 43, 49]. Залогом успеха ПТ является ее непрерывность, что подтверждено рядом исследований, согласно им выполнение ПТ в объеме менее 80% от требуемого является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития рецидива [14, 49].

Наряду с «классической» ПТ, представляющей собой длительное применение антиметаболитов, некоторые исследовательские группы используют пульсы Vcr + Dexa [22, 48]. Метаанализ, проведенный S. Richards и соавт., показал, что введение реиндукции/интенсификации приводит к 10–15%-му увеличению EFS у пациентов с ОЛЛ [14]. С другой стороны, V. Conter и соавт. не нашли различий в EFS у пациентов группы промежуточного риска (ImRG), получавших или нет пульсы Vcr + Dexa во время ПТ [18].

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ В РОССИИ

До 90-х годов XX века в России не существовало программного лечения ОЛЛ у детей. Различные клиники проводили

лечение пациентов с помощью чередующихся схем введения химиопрепаратов (ВАМП — Vcr, 6-меркаптопурин, метотрексат, Pred; ЦАМП — то же, но вместо Vcr циклофосфамид; применение интерферона и т. д.). Отсутствие в нашей стране организованной системы онкологической статистики, оценивающей результаты лечения, не позволяло назвать точную выживаемость детей с ОЛЛ, однако по данным ведущих клиник уровень пятилетней OS не превышал 20%, а десятилетней — 7% [1, 3, 4]. Одним из путей улучшения результатов лечения стало применение испытанных на Западе интенсивных программ ХТ с хорошо известными конечными результатами [5]. Именно по такому пути пошли многие отечественные центры и отделения детской гематологии/онкологии. Протоколы немецкой исследовательской группы BFM явились первой западной программой ХТ, которая начала широко использоваться в онкогематологических отделениях нашей страны и в 90-х годах стала стандартом *de facto* в России [5].

С 1991 г. НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва Минздрава России, Москва) использует для лечения детей с ОЛЛ оригинальный отечественный протокол «Москва — Берлин» (ALL-MB 91), созданный в сотрудничестве с клиникой «Шарите» (Берлин, Германия). Результаты терапии по протоколу ALL-BFM 90, полученные в данной клинике, были сопоставимы с результатами западных клиник [5], однако авторы считали, что эту довольно интенсивную и сложную программу терапии будет непросто проводить в России, поскольку она часто сопровождается тяжелыми побочными явлениями, требующими высококачественной и дорогостоящей сопроводительной терапии. Поэтому решено было создать такую же эффективную, но менее агрессивную и дорогую программу лечения с возможностью ее применения в других гематологических клиниках России. Специальными требованиями к новому протоколу были: отказ от применения высокодозной интенсивной ХТ; уменьшение потребности в трансфузиях компонентов крови; лечение пациентов в основном амбулаторно; отказ от облучения у большей части больных.

Основной научной идеей данной программы ХТ являлось представление о ключевой роли «оккультной» нейрорлейкемии в возникновении рецидивов и, следовательно, в неудачах лечения ОЛЛ у детей. В рамках этой концепции вместо классического стероида Pred был использован Dexam. Кроме того, были введены новый режим длительного (в течение нескольких месяцев) применения L-asf и локальная химиопрофилактика нейрорлейкемии путем ТИТ (тройная интратекральная терапия — MTX, цитарабин, Pred) [2]. Важными особенностями нового режима терапии ОЛЛ явились полный отказ от HD MTX, циклофосфана и цитарабина, значительная редукция кумулятивной дозы антрациклинов и отказ от КО для большинства больных.

В первом исследовании ALL-MB 91 пациенты были разделены на две группы риска: группу стандартного риска (SRG) и группу риска (RG). В основу определения групп риска были положены два основных фактора — возраст и инициальный лейкоцитоз.

Для того чтобы результаты такого исследования были объективными, решено было сравнить новый протокол по эффективности и токсичности со стандартным протоколом

ALL-BFM 90 в режиме моноцентрового рандомизированного исследования. К 1995 г. повторные статистические анализы данных показали абсолютную идентичность результатов лечения ОЛЛ у детей по двум протоколам ХТ. Вместе с тем протокол ALL-MB 91 уже в этом раннем исследовании обнаружил ряд преимуществ. При лечении по протоколу ALL-BFM 90 более 60% детей с ОЛЛ были отнесены к группам среднего (MRG) и высокого риска (HRG). Все эти дети получали КО. Подавляющее большинство (84%) пациентов, леченных по протоколу ALL-MB 91, относились к SRG, и облучение головы у этих детей не использовалось. У этой же группы пациентов была резко редуцирована кумулятивная доза антрациклинов. Побочные эффекты на программе ALL-MB 91 были умеренно выражены, пациентам требовалось меньше трансфузий эритроцитов, антибиотиков, и они меньше и реже находились в отделении [2].

С августа 1995 г. началось мультицентровое исследование ALL-MB 91/ALL-BFM 90m¹, в рамках которого набор больных был закончен в мае 2002 г. При этом в результате постепенного присоединения новых клиник в исследование было включено более 700 пациентов из 11 центров детской онкологии/гематологии России.

По результатам данного исследования, эффективность нового протокола ALL-MB 91 оказалась такой же, как у ALL-BFM 90m. Несмотря на отсутствие интенсивной высокодозной терапии, EFS больных ОЛЛ соответствовала стандартам, установленным в большинстве современных западных протоколов, и составляла $67 \pm 3\%$, причем у пациентов SRG она равнялась 73%, а у пациентов RG — 54%. Между двумя режимами не наблюдалось различий по частоте достижения полных ремиссий и числу рецидивов, а также по кривой выживаемости за 10 лет наблюдения как в целом, так и в зависимости от отдельных факторов риска [2].

Несмотря на хорошие результаты, оставался целый ряд нерешенных проблем терапии: высокая летальность в связи с терапией и высокая частота нейрорецидивов у больных RG [2, 6].

Успешный опыт исследования ALL-MB 91/ALL-BFM 90m показал эффективность технологии мультицентровых исследований для оптимизации терапии в гематологии/онкологии и оказал огромное влияние на изменение менталитета детских врачей-онкогематологов по всей России. Внедрение новых технологий лечения и подготовка медицинского персонала позволили распространить современные протоколы терапии ОЛЛ не только в клинике института, но и в крупнейших краевых, областных гематологических центрах РФ и Беларуси. Поэтому было решено продолжить совместную работу центров в виде постоянно действующей кооперированной группы «Москва — Берлин», организовав новое исследование ALL-MB 2002.

Протокол ALL-MB 2002 проводился в России в 2002–2008 гг. В исследовании приняли участие более 30 центров России и Белоруссии, за 5 с половиной лет исследования зарегистрировано более 1500 пациентов. Совершенствование принципов сопроводительной терапии, повышение опыта и квалификации медицинского персонала позволили использовать в новом протоколе у отдельных пациентов более интенсивные элементы терапии. Так, была дополнительно выделена подгруппа больных HRG, главной особенностью которой является первичная резистентность ОЛЛ

¹ ALL-BFM 90m — модифицированный протокол ALL-BFM 90, в рамках которого доза MTX уменьшена с 5 до 1 г/м² и длительность его инфузии увеличена с 24 до 36 часов. — Прим. авт.

к химиотерапии. По своим параметрам она соответствовала группе высокого риска протоколов ВФМ. Однако принципы стратификации остальных групп риска (в этом исследовании они стали называться «группа стандартного риска» — SRG и «группа промежуточного риска» — ImRG) остались прежними.

Несмотря на успех кооперированной группы «Москва — Берлин», не являющейся по идеологии БФМ-ориентированной, и конкурентные результаты лечения в целом, в ходе исследования ALL-MB 2002 был выявлен ряд проблем терапии ОЛЛ у детей в России. В первую очередь отмечена высокая летальность на этапе индукционной терапии и в состоянии ремиссии по сравнению с ведущими зарубежными клиниками. Частота смертей на этапе индукционной терапии была довольно высокой и составляла для всех пациентов 4,21%, а в группе HRG — 9,18%. Летальность в ремиссии у пациентов SRG и ImRG не различалась и составляла около 5%; у пациентов HRG, получавших интенсивную высокодозную терапию, — 11,22%. Причинами высоких показателей летальности стали относительно поздняя диагностика ОЛЛ в России и поступление детей в специализированные центры в плохом общем состоянии.

Полученные данные были положены в основу исследования ALL-MB 2008, одной из основных идей которого стала новая стратификация на группы риска. Учитывая сохраняющуюся высокую летальность на этапе индукционной терапии, исследователи решили использовать в фор-фазе и на ранних сроках индукции PEG-аспарагиназу (PEG-aspar) в надежде на более раннее достижение ремиссии, улучшение ответа на 8-й и 15-й дни терапии и, как следствие, на сокращение длительности аплазии, уменьшение частоты тяжелых инфекций и снижение ранней смертности. У части пациентов SRG согласно рандомизации антрациклины в индукции не использовались вовсе, при этом одной из задач являлось решение вопроса о том, приведет ли это к уменьшению токсичности без потери эффективности терапии. Еще одной задачей стало рандомизированное сравнение эффективности 9 введений PEG-aspar в дозе 1000 МЕ/м² и 18 введений аспарагиназы *Escherichia coli* в дозе 5000 МЕ/м² в терапии консолидации у больных SRG. В протоколе ALL-MB 2008 было также продолжено рандомизированное сравнение эффективности HD-MTX и LD-MTX. Одной из крайне важных задач исследования ALL-MB 2008 было решение вопроса о том, возможен ли полный отказ от КО у всех больных ОЛЛ или в отдельных подгруппах пациентов ImRG, а также достаточно ли для контроля нейтролейкемии применения дополнительных интратекальных введений в терапии консолидации.

Исследование ALL-MB 2008 было успешно завершено в 2014 г. Итоги этого исследования обсуждаются, и кооперированная группа готовится к публикациям. Материал, которым располагает кооперированная группа, уникален: в протокол включен 3461 больной со сроком наблюдения до 6 лет в возрасте от 1 месяца до 28 лет. По предварительным данным, 86% пациентов живы; EFS составила 81% (рис. 1, 2). Протокол имеет международную регистрацию и, по существу, является визитной карточкой российской клинической науки.

В 2015 г. начато исследование эффективности нового протокола ALL-MB 2015. Принципиальным отличием этого исследования является новая концепция стратификации на терапевтические группы, в которой основополагающую роль играют иммунофенотип и молекулярная генетика бласт-

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов и кумулятивный риск развития рецидивов в протоколах серии «Москва — Берлин» (данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва). Примечание. Здесь и на рисунке 2: ППР — полная продолжительная ремиссия, CI — кумулятивный риск, EFS — бессобытийная выживаемость

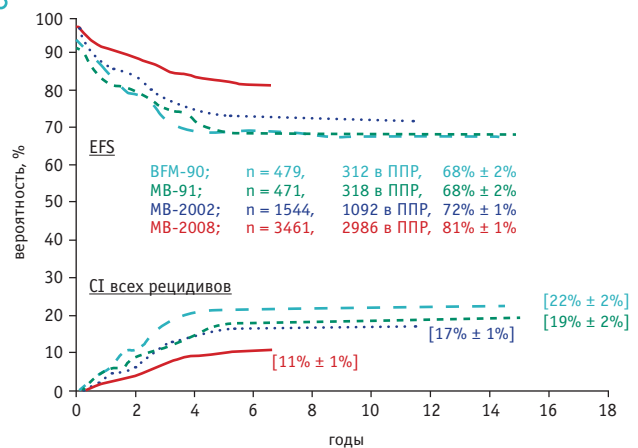
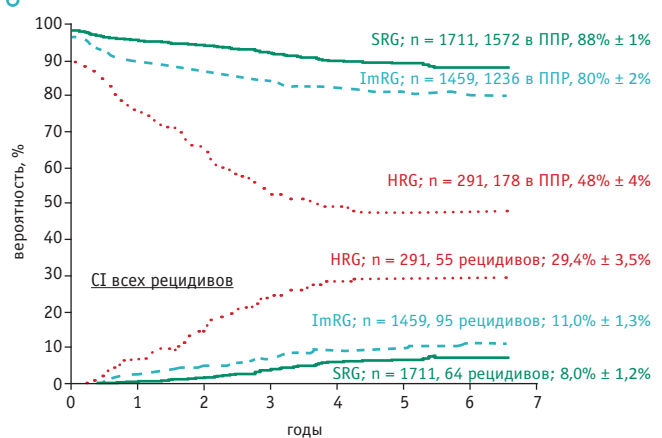


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от группы риска на протоколе ALL-MB 2008 (данные ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва)



ных клеток. Впервые разработана совершенно новая стратификация на группы риска для пациентов с Т-клеточным ОЛЛ, основанная как на клинических параметрах и ответе опухоли на терапию, так и на экспрессии CD1a на бластных клетках. Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников старше 15 лет выделяются в отдельную подгруппу, и среди них предполагается провести прямое рандомизированное сравнение эффективности различных ГК. На основе результатов предыдущих исследований вводятся обязательное применение у всех пациентов PEG-aspar на 3-й день терапии, LD-MTX в консолидации и дополнительная интратекальная терапия вместо КО у большей части пациентов. В надежде на возможное уменьшение токсичности терапии предполагается рандомизированное исследование преимуществ прерывистого курса Dexa в индукции перед его постоянным приемом. Планируется исследование эффективности использования новых препаратов у отдельных подгрупп пациентов с плохими результатами терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бессобытийная выживаемость детей, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), увеличилась с 5% в 1960-е до 75–80% в 2000-е годы. Ключевыми компонентами такого знаменательного прогресса являются: 1) 3–4-компонентная индукционная терапия (достижение ремиссии у 98–99% пациентов); 2) профилактика поражения ЦНС (уменьшение частоты нейрорецидивов до значений менее 10%); 3) интенсивная фаза терапии; 4) продолжительная фаза поддерживающей терапии.

Несмотря на то что современные программы химиотерапии позволяют добиваться излечения 80% детей с ОЛЛ, терапия остается достаточно интенсивной и токсичной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карачунский А. И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
2. Карачунский А. И., Мякова Н. В., Румянцева Ю. В., Тимаков А. М. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB 91/ALL-BFM 90M: анализ эффективности и токсичности // *Терапевт. арх.* 2007. Т. 79. № 7. С. 19–26.
3. Кисляк Н. С. Гемобласты у детей // *Педиатрия.* 1980. Т. 8. № 5. С. 3–12.
4. Кошель И. В., Курмашов В. И. Эффективность полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей за последние 10 лет // *Соврем. проблемы клин. гематологии и трансфузиологии.* Тб. 1985. С. 177–189.
5. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В., Жесткова Н. М., Жиганова Т. В. и др. Результаты лечения острого лейкоза у детей с использованием программ интенсивной терапии // *Гематология и трансфузиология.* 1994. Т. 39. № 2. С. 21–25.
6. Румянцева Ю. В., Карачунский А. И., Румянцев А. Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // *Педиатрия.* 2009. Т. 87. № 4. С. 19–27.
7. Asselin B. L., Kurtzberg J. Asparaginase // *Treatment of acute leukemias* / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 365–380.
8. Avramis V. I., Panosyan E. H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of asparaginase formulations: the past, the present and recommendations for the future // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. N 4. P. 367–393.
9. Balis F. M., Lester C. M., Chrousos G. P., Heideman R. L. et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. N 2. P. 202–207.
10. Belgaumi A. F., Al-Bakrah M., Al-Mahr M., Al-Jefri A. et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin // *Cancer.* 2003. Vol. 97. N 11. P. 2898–2903.
11. Bleyer W. A., Poplack D. G. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries // *Semin. Oncol.* 1985. Vol. 12. N 2. P. 131–148.
12. Brenner T. L., Evans W. E. Rationale for high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Treatment of acute leukemias* / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 339–356.
13. Chessells J. M. Central nervous system-directed therapy for acute lymphoblastic leukemia // *Treatment of acute leukemias* / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 161–172.
14. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet.* 1996. Vol. 347. N 9018. P. 1783–1788.
15. Christie D., Leiper A. D., Chessells J. M., Vargha-Khadem F. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex // *Arch. Dis. Child.* 1995. Vol. 73. N 2. P. 136–140.
16. Clarke M., Gaynon P., Hann I., Harrison G. et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood

По-видимому, дальнейшего улучшения результатов можно добиться, сделав ее более эффективной и менее токсичной для определенных подгрупп пациентов. Остаются спорными следующие вопросы: 1) клинические и лабораторные признаки, определяющие прогноз и, соответственно, выбор терапии; 2) прогностическая значимость определения минимальной остаточной болезни; 3) необходимая интенсивность инициальной индукционной терапии; 4) оптимальный режим профилактической ЦНС-терапии; 5) оптимальная продолжительность терапии; 6) показания к проведению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии; 7) эффективность и необходимость использования высоких доз метотрексата (HD-MTX) и др.

ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. N 9. P. 1798–1809.

17. Conter V., Aricó M., Valsecchi M. G., Rizzari C. et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin — Frankfurt — Münster-based intensive chemotherapy. The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13. N 10. P. 2497–2502.
18. Conter V., Valsecchi M. G., Sivestri D., Campbell M. et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a multicentre randomised trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. N 9556. P. 123–131.
19. Dördelmann M., Reiter A., Zimmermann M., Fengler R. et al. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998. Vol. 20. N 5. P. 444–450.
20. Evans W. E., Crom W. R., Abromowitch M., Dodge R. et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 314. N 8. P. 471–477.
21. Freeman A. I., Boyett J. M., Glicksman A. S., Brecher M. L. et al. Intermediate-dose methotrexate versus cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: a ten-year follow-up // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. Vol. 28. N 2. P. 98–107.
22. Gaynon P. S., Angiolillo A. L., Carroll W. L., Nachman J. B. et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 285–297.
23. Gaynon P. S., Lustig R. H. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood: molecular, cellular, and clinical considerations // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1995. Vol. 17. N 1. P. 1–12.
24. Henze G., Langermann H.-J., Ritter J., Schellong G. et al. Treatment strategy for different risk groups in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the BFM study group // *Modern Trends in Human Leukemia IV* / Ed. by R. Neth, R. C. Gallo, T. Graf, K. Mannweiler, K. Winkler. Heidelberg: Springer Merlin, 1981. P. 87–93.
25. Hill F. G., Richards S., Gibson B., Hann I. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALLXI (ISRC TN 16757172) // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 124. N 1. P. 33–46.
26. Hurwitz C. A., Silverman L. B., Schorin M. A., Clavell L. A. et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia // *Cancer.* 2000. Vol. 88. N 8. P. 1964–1969.
27. Igarashi S., Manabe A., Ohara A., Kumagai M. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. N 27. P. 6489–6498.
28. Ito C., Evans W. E., McNinch L., Coustan-Smith E. et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute

- lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. N 8. P. 2370–2376.
29. Kamps W. A., van der Pal-de Bruin K. M., Veerman A. J. P., Fiocco M. et al. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004 // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 309–319.
 30. Kimball Dalton V. M., Gelber R. D., Li F., Donnelly M. J. et al. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. N 8. P. 2848–2853.
 31. Kurtzberg J., Asselin B., Poplack D. et al. Antibodies to asparaginase alter pharmacokinetics and decrease enzyme activity in patients on asparaginase therapy // *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.* 1993. Vol. 34. P. 304.
 32. Margolin J. F., Poplack D. G. Acute lymphoblastic leukemia // *Principles and practice of pediatric oncology* / Ed. by P. A. Pizzo, D. G. Poplack. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. P. 409–462.
 33. Mattano L. A., Sather H. N., Trigg M. E., Nachman J. B. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. N 18. P. 3262–3272.
 34. Mitchell C. D., Richards S. M., Kinsey S. E., Lilliman J. et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97/99 randomized trial // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 129. N 6. P. 734–745.
 35. Mitchell C. D., Richards S., Harrison C. J., Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980–2001 // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 406–418.
 36. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A., Henze G. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 265–284.
 37. Müller H. J., Beier R., Löning L., Blütters-Sawatzki R. et al. Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 114. N 4. P. 794–799.
 38. Nesbit M., Chard R., Evans A., Karon M. et al. Evaluation of intramuscular versus intravenous administration of L-asparaginase in childhood leukemia // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1979. Vol. 1. N 1. P. 9–13.
 39. Niemeyer C. M., Gelber R. D., Tarbell N. J., Donnelly M. et al. Low-dose versus high-dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (Protocol 81-01 update) // *Blood.* 1991. Vol. 78. N 10. P. 2514–2519.
 40. Pinkel D. History and development of total therapy for acute lymphocytic leukemia // *Leukemia research: advances in cell biology and treatment* / Ed. by S. B. Murphy, J. R. Gilbert. N. Y.: Elsevier Science Publishing, 1983. P. 189–201.
 41. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. N 2. P. 179–181.
 42. Pui C.-H., Campana D., Evans W. E. Childhood acute lymphoblastic leukemia — current status and future perspectives // *Lancet Oncol.* 2001. Vol. 2. N 10. P. 597–607.
 43. Pui C.-H., Robison L. L., Look A. T. Acute lymphoblastic leukemia // *Lancet.* 2008. Vol. 371. N 9617. P. 1030–1043.
 44. Pullen J., Boyett J., Shuster J., Crist W. et al. Extended triple intrathecal chemotherapy trial for the prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. N 5. P. 839–849.
 45. Raetz E. A., Salzer W. L. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010. Vol. 32. N 7. P. 554–563.
 46. Riehm H., Gadner H., Henze G., Kornhuber B. et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment in three BFM studies (1970–1981) / Ed. by S. B. Murphy, J. R. Gilbert. N. Y.: Elsevier Science Publishing, 1983. P. 251–263.
 47. Riehm H., Gadner H., Henze G., Kornhuber B. et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies // *Haematol. Blood Transfus.* 1990. Vol. 33. P. 439–450.
 48. Schmiegelow K., Forestier E., Hellebostad M., Heyman M. et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 345–354.
 49. Schrappe M., Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Treatment of acute leukemias* / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 87–104.
 50. Silverman L. B., Stevenson K. E., O'Brien J. E. et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000) // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. N 2. P. 320–334.
 51. Sterba J., Valik D., Bajciová V., Kadlecová V. et al. High-dose methotrexate and/or leucovorin rescue for the treatment of children with lymphoblastic malignancies: do we really know why, when and how? // *Neoplasma.* 2005. Vol. 52. N 6. P. 456–463.
 52. Teuffel O., Kuster S. P., Hunger S. P., Conter V. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis // *Leukemia.* 2011. Vol. 25. N 8. P. 1232–1238.
 53. Veerman A. J. P. Diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia // *Treatment of acute leukemias* / Ed. by C.-H. Pui. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. P. 173–182.
 54. Zalewska-Szewczyk B., Andrzejewski W., Mlynarski W., Jedrychowska-Dańska K. et al. The anti-asparaginase antibodies correlate with L-asparaginase activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Leuk. Lymph.* 2007. Vol. 48. N 5. P. 931–936. ■

Аутовоспалительные синдромы в педиатрии (обзор литературы и собственные клинические наблюдения)

А. Л. Козлова¹, О. В. Барабанова², М. П. Калинина¹, А. Ю. Щербина¹

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

² Детская городская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы

В статье сделан обзор литературных данных, а также изложены собственные наблюдения по проблемам диагностики и терапии аутовоспалительных синдромов у детей. Представлены исторические справки, патогенез, клиническая картина, методы диагностики и терапии этой нозологии. Дан обзор генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления.

Рецидивирующая лихорадка, неспецифические воспалительные изменения и поражения различных органов являются типичными проявлениями аутовоспалительных синдромов. Мультидисциплинарный подход, осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как аутовоспалительные синдромы, являются ключом к успешному лечению.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, ингибитор интерлейкина 1, лихорадка, молекулярно-генетическое исследование.

Autoinflammatory Syndromes in Children: Literature Review and Own Clinical Reports

A. L. Kozlova¹, O. V. Barabanova², M. P. Kalinina¹, A. Yu. Shcherbina¹

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

² G. N. Speransky Pediatric City Clinical Hospital No. 9, Moscow Department of Healthcare

This paper summarizes published reports on the diagnosis and treatment of autoinflammatory syndromes in children and the authors' own experience in this area. The authors provide historical data and give information about the pathogenesis of these conditions, their clinical manifestations, diagnosis and treatment. The paper also includes an overview of genetically determined diseases caused by abnormalities in mechanisms that regulate inflammatory responses.

Recurrent fever, non-specific inflammatory changes and lesions in different organs are typical features of autoinflammatory syndromes. A multidisciplinary approach and awareness of primary-care physicians of rare conditions such as autoinflammatory syndromes are essential for successful treatment.

Keywords: autoinflammatory syndromes, interleukin-1 inhibitor, fever, molecular genetic testing.

В практике каждого педиатра встречаются больные с таким состоянием, как лихорадка неясного генеза. За последние несколько десятилетий список дифференциальных диагнозов этого состояния значительно расширился. Помимо инфекционных, аутоиммунных, паранеопластических причин лихорадки, нужно помнить об относительно новой группе заболеваний — аутовоспалительных синдромах (АВС).

АВС — достаточно разнородная группа редких, генетически обусловленных состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся лихорадкой и полиморфной клинической картиной, нередко имитирующей ревматические и другие заболевания в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [3, 20]. По классификации Европейского общества по изучению иммунодефицита, аутовоспалительные заболевания отнесены к первичным иммунодефицитным состояниям, а именно к группе дефектов врожденного звена иммунитета.

Термин «аутовоспалительные синдромы» появился в 1999 г. благодаря американскому исследователю Дону Кастнеру [20]. С тех пор перечень аутовоспалительных заболеваний посто-

янно пополняется за счет вновь открываемых синдромов. На сегодняшний день описано более 25 различных АВС [1, 3, 24], а также создана их классификация (табл. 1).

Значительный прогресс в изучении АВС был достигнут в конце XX века, когда благодаря стремительному развитию молекулярной биологии и молекулярной медицины удалось установить генетическую природу ряда моногенных аутовоспалительных заболеваний и тем самым приблизиться к пониманию их патогенеза. Тем не менее у остальных аутовоспалительных заболеваний генетические основы пока не выявлены. Кроме того, возникла концепция полигенных АВС, когда один или несколько генетических дефектов predispose к их развитию, однако не являются истинно причинно-значимыми. К этим заболеваниям относят системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета, синдром Маршалла (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и аденит — Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis, PFAPA), подагру и т. д.

Как возник термин «аутовоспалительные»? Воспаление является наиболее филогенетически древним механизмом

Барабанова Ольга Валерьевна — врач консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ. 113319, г. Москва, Шмитовский пр-д, д. 29, корп. 7. E-mail: baraba-olga@yandex.ru

Калинина Маргарита Павловна — младший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи с группой нейрохирургии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: margarita.kalinina@fnccho-moscow.ru

Козлова Анна Леонидовна — к. м. н., врач отделения иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: annatax-99@mail.ru

Щербина Анна Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая отделом клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: shcher26@hotmail.com

Таблица 1

Классификация синдромов острого лизиса опухоли [31]

Группа	Синдромы	Ген	Тип наследования
Периодические лихорадки	FMF	<i>MEFV</i>	AP
	HIDS/MKD	<i>MVK</i>	AP
	TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	AD
NLRPs-ассоциированные синдромы	FCAS, MWS, CINCA	<i>NLRP3</i>	AD
	FCAS 2	<i>NLRP12</i>	AD
Гранулематозная болезнь	Блау	<i>CARD15/NOD2</i>	AD
Протеасом-ассоциированные синдромы	Nakajo–Nishimura (синдром Накадзо — Нишимура) JMP CANDLE	<i>PSMB8</i>	AD
Пиогенные синдромы	PAPA	<i>PSTPIP</i>	AD
	Majeed (синдром Маджида)	<i>LPIN2</i>	AP
	DIRA	<i>IL1Ra</i>	AP
	DITRA	<i>IL36Ra</i>	AD

Примечание. AD — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный; CANDLE — Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated Temperature (хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и лихорадкой); CINCA — Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром); DIRA — Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1); DITRA — Deficiency of the Interleukin-36 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 36); FCAS — Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (семейный холодовой аутовоспалительный синдром); FMF — Familial Mediterranean Fever (семейная средиземноморская лихорадка); HIDS/MKD — Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы); JMP — Joint Contractures, Muscular Atrophy, Microcytic Anemia and Panniculitis-Induced Lipodystrophy (синдром, связанный с контрактурой суставов, мышечной дистрофией и панникулитами); MWS — Muckle–Wells Syndrome (синдром Макла — Уэлса); PAPA — Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом); TRAPS — Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome (периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа).

иммунной защиты. Оно ограничивает распространение патогена из очага первичной инфекции, привлекает в этот очаг иммунокомпетентные клетки, а также, в случае массивной инфекции, активизирует системные механизмы для борьбы с ней, в том числе и высокоспециализированные механизмы приобретенного иммунитета. Однако длительное, избыточное воспаление само по себе может стать серьезным повреждающим фактором, приводящим к деструкции тканей, истощению белково-синтетической функции, отложению амилоида и вторичному поражению внутренних органов. Поэтому в процессе филогенеза иммунной системы выработались сложные механизмы, регулирующие не только включение воспалительных реакций, но и их своевременное выключение. В основе ABC лежат генетические дефекты различных звеньев сложного механизма воспаления, которые приводят к нарушению его регуляции и к течению воспаления без инфекционной причины или на протяжении долгого времени после ее устранения [1]. В частности, такие дефекты ведут к нарушению взаимодействия белков, отвечающих за нормальную работу инфламмасом, например NLRP3-инфламмасы.

Инфламмасы представляют собой цитоплазматические белковые комплексы, распознающие типичные молекулярные маркеры патогенов и эндогенные молекулы опасности и обеспечивающие запуск и прекращение механизмов воспаления [37], в первую очередь продукцию активного ИЛ-1 [17]. Симптомы многих аутовоспалительных заболеваний схожи между собой и с симптомами более частых приобретенных воспалительных синдромов (например, ревматоидного артрита) именно потому, что различные первичные дефекты имеют единое последствие — избыток продукции провоспалительных цитокинов, основным из которых является ИЛ-1. Это также объясняет тот факт, что селективные ингибиторы цитокинов воспаления (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) эффективны при различных моногенных и полигенных ABC.

Своевременная диагностика ABC представляет сложную проблему, что связано, во-первых, с редкостью этих заболеваний и недостаточными знаниями о них среди различных специалистов и, во-вторых, с разнообразием их клинической картины [3, 5, 8]. Как было сказано выше, общими для этой группы заболеваний являются лихорадка (рецидивирующая с различными интервалами), воспалительная лабораторная активность во время эпизодов обострения, а нередко и в промежутках между ними, кожные сыпи и поражения слизистых оболочек, поражения суставов (от артралгий до тяжелых артритов с выраженной деформацией), лимфопролиферация. У наиболее часто встречающихся ABC нередко отмечают идентичную клиническую картину, поэтому во многих случаях окончательная верификация диагноза возможна только после проведения молекулярно-генетического исследования. Однако есть и характерные отличительные особенности отдельных синдромов.

СИНДРОМ МАРШАЛЛА (PERIODIC FEVER WITH APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS AND ADENITIS, PFAPA)

Периодический синдром с афтозным стоматитом, фарингитом и лимфаденитом, или синдром Маршалла, часто встречается в практике педиатров, инфекционистов и отоларингологов и на сегодняшний день относится к полигенным ABC [16, 36, 48]. В 1987 г. G. S. Marshall и соавт. впервые описали у 12 детей хронический синдром, который характеризовался эпизодами высокой лихорадки продолжительностью 4–8 дней, повторяющимися каждые 2–9 недель, в сочетании с афтозным сто-

матитом, фарингитом и шейным лимфаденитом; отмечалось, что у мальчиков этот синдром встречается чаще [35]. В 1989 г. были определены диагностические критерии синдрома, модифицированные спустя 10 лет [31, 36] (табл. 2).

Как правило, это заболевание дебютирует в раннем детском возрасте, что отражено в критериях синдрома (см. табл. 2), однако его развитие описано и у взрослых, наиболее поздний дебют зафиксирован в возрасте 37 лет [1, 43].

В начале очередной атаки больные отмечают недомогание, повышенную утомляемость, раздражительность. Нередко наблюдаются боли в животе, которые обычно имеют среднюю интенсивность и не требуют консультации хирурга. Фарингит, как правило, сопровождается одно- или двухсторонними наложениями на миндалинах, напоминающими ангину (рис. 1). Афты проявляются не у всех больных, обычно это мелкие (до 5 мм), несгруппированные, возможно, множественные поражения слизистой полости рта, которые возникают в первый день приступа и саморазрешаются в течение 5–10 дней. У некоторых больных афтозный стоматит может проявляться и в межприступный период [1, 36]. Часто выявляют лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение СОЭ [1]. Кроме того, по нашим данным, у больных с PFAPA встречаются более редкие симптомы (рис. 2).

Интересно, что для детей с синдромом Маршалла характерно редкое возникновение обычных респираторных вирусных инфекций в периоды атак заболевания [36].

Терапия синдрома складывается из воздействия на два звена развития заболевания и включает в себя: 1) купирование лихорадочного приступа и сопутствующей симптоматики; 2) предупреждение новых атак заболевания. При купировании приступа НПВП и антибиотики неэффективны, а разовое применение глюкокортикоидов (ГК) в дозе 1–2 мг/кг (по преднизолону) в момент атаки прерывает приступ. Этот факт используют для подтверждения диагноза (тест с преднизолоном). В редких случаях требуется повторное применение ГК на следующий день. В межприступный период пациенты с синдромом Маршалла здоровы, однако приступы продолжают рецидивировать. Стероиды нередко меняют длительность

Рис. 1. Фарингит с наложениями на миндалинах у больного с синдромом Маршалла (собственные данные)

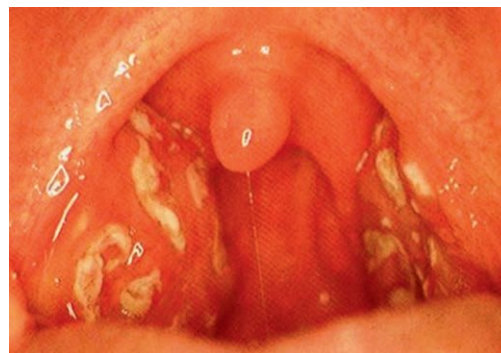


Рис. 2. Клиническая характеристика приступа синдрома Маршалла (собственные данные, 42 пациента), n

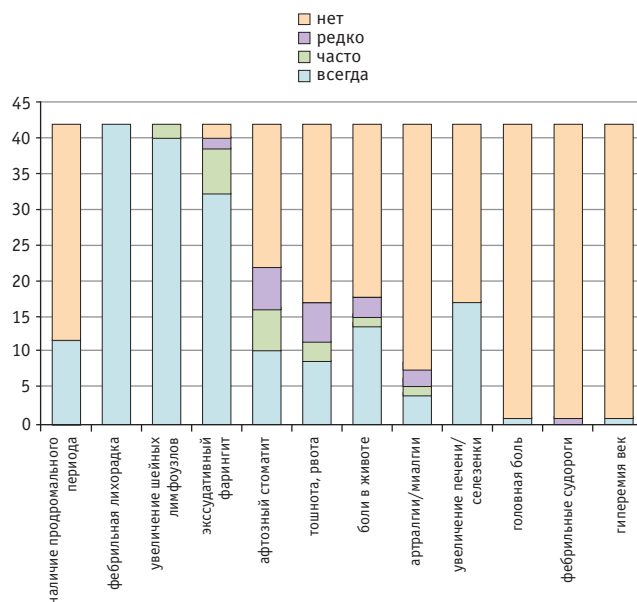


Таблица 2

Диагностические критерии синдрома Маршалла (Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis)

Критерий	Описание
Начало заболевания	ранний возраст (младше 5 лет)
Лихорадка	периодическая фебрильная (как правило, с четкой периодичностью)
Клинические симптомы	как минимум один из симптомов в отсутствие инфекции: <ul style="list-style-type: none"> афтозный стоматит; шейный лимфаденит; фарингит/тонзиллит
Бессимптомные интервалы	имеются
Дифференциальная диагностика	с циклической нейтропенией
Рост и развитие больного	нормальные

межприступного периода (как увеличивают, так и укорачивают его). Кардинальным способом лечения является хирургическое вмешательство (тонзиллэктомия или аденотонзиллэктомия), которое в 90–95% случаев приводит к выздоровлению ребенка [23] (рис. 3). Данное заболевание носит доброкачественный характер, не приводит к системным осложнениям и купируется самопроизвольно по мере роста ребенка.

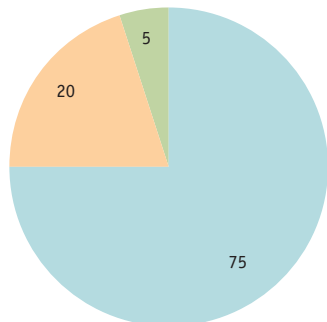
КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME, CAPS)

Возникает вследствие мутаций в гене CIAS1, кодирующем белок криопирин/NLRP3/PYPAF1 — основной компонент NLRP3-инфламмосомы. Дефект наследуется аутосомно-доминантно.

Клинически (и исторически) выделяют несколько нозологических форм в составе CAPS: семейный холодовой ABC (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS)/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Urticaria, FCU), синдром Макла — Уэллса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и младенческое мульти-системное воспалительное заболевание (Neonatal/Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID/IOMID)/хрони-

Рис. 3. Эффективность тонзиллэктомии в группе больных с синдромом Маршалла (собственные данные, 20 пациентов, время наблюдения от 1 года до 7 лет), %

- отсутствие приступов после тонзиллэктомии
- приступы после тонзиллэктомии стертые, редко
- сохранение полной картины приступов после тонзиллэктомии



ческий младенческий неврологический кожно-арткулярный синдром (Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, and Articular Syndrome, CINCA), которые, по сути, представляют собой разную комбинацию и степень выраженности симптомов CAPS. Представляет интерес тот факт, что одни и те же мутации могут вызывать различные клинические синдромы из этой группы [7, 9]. Кроме того, у 30–50% больных с типичной клинической картиной CAPS и хорошим ответом на терапию ИЛ-1-ингибитором не удается выявить мутации в гене *CIAS1* методами традиционного секвенирования. У многих таких больных обнаруживают соматические, мозаичные мутации этого гена [45].

FCAS/FCU — наиболее легкий вариант CAPS, со значительным снижением качества жизни, однако без поражения внутренних органов. Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающимися недомоганием, ознобом, артралгией, миалгией, появлением макулопапулезной или уртикарной сыпи, могут сочетаться с явлениями конъюнктивита и пери-арткулярным воспалением (рис. 4). Кожные высыпания могут сопровождаться зудом и болевым синдромом, наблюдаются приблизительно через 1,5 часа после стимула, сохраняются в течение 5–24 часов и купируются самостоятельно. Провоцирующими факторами являются холод, повышенная влажность, резкое понижение температуры окружающей среды. Приступы сопровождаются лейкоцитозом, увеличением СОЭ, повышением концентраций белков острой фазы (СРБ, сывороточного амилоида А). При биопсии элементов сыпи выявляется массивная нейтрофильная инфильтрация.

Клиническая картина **MWS** характеризуется регулярными (нередко ежедневными) эпизодами лихорадки, выраженным нарушением самочувствия, артралгиями, сыпью (см. рис. 4), конъюнктивитом, реже микрогематурией. Отмечают прогрессирующую лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, боли в животе. Помимо нарушения качества жизни, задержки роста, прогноз определяется выраженностью поражения глаз, нарушения слуха и в некоторых случаях — развитием амилоидоза органов. Снижение слуха и в последующем полная глухота являются следствием кохлеарного воспаления и у больных с MWS могут проявляться (без лечения) как в первые годы, так и на 2–3-м десятилетии жизни. Хроническое поражение глаз включает увеит, инфильтраты и рубцы радужки, помутнение роговицы, отек зрительного нерва (рис. 5), что со временем приводит к его атрофии. В совокупности все эти изменения ведут к прогрессирующему снижению зрения.

NOMID/CINCA — наиболее тяжелая форма CAPS. Характеризуется уртикарными высыпаниями, прогрессирующим поражением глаз, а также типичными деформирующими поражениями суставов и поражением нервной системы. Макулопапулезные, уртикарные высыпания часто присутствуют уже при рождении. Поражения суставов различны по степени: от транзиторного отека, не оставляющего никаких последствий в период между кризисами, до избыточного роста хряща, при биопсии которого описывают дезорганизацию хрящевой ткани в отсутствие клеток воспаления, приводящую к массивной деформации суставов и выраженной инвалидизации (рис. 6). Следствием поражения хряща является характерный лицевой дисморфизм: выдающиеся лобные

Рис. 4. Сыпь, характерная для криопиринассоциированных синдромов (собственные данные)

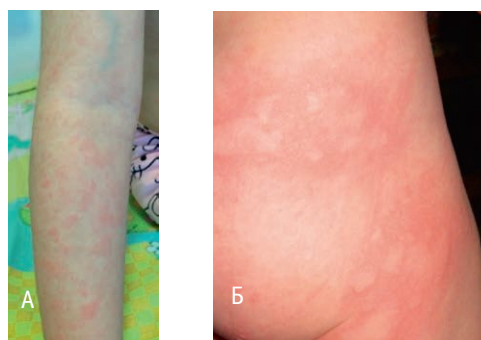


Рис. 5. Поражение глаз при синдроме Макла — Уэллса: отек диска зрительного нерва, спазм артерий, макулодистрофия (собственные данные)



Рис. 6. Изменения суставов большого младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием (собственные данные)



бугры и седловидная переносица (рис. 7). Поражение ЦНС проявляется в виде асептического менингита, повышенного внутричерепного давления, что со временем приводит к развитию гидроцефалии, церебральной атрофии, головных болей, судорожных синдромов, задержки психического развития различной степени. Результаты люмбальной пункции (повышенное содержание белка, нейтрофилов, иногда эозинофилов) свидетельствуют о течении хронического неинфекционного менингита. Лабораторно выявляют: анемию, лейкоцитоз, нейтрофилез, тромбоцитоз, увеличение СОЭ, повышение концентраций белков острой фазы. Характерно раннее развитие амилоидоза внутренних органов, в первую очередь почек, с развитием прогрессирующей полиорганной недостаточности [3, 27].

Терапия семейной холодовой крапивницы сводится к предупреждению воздействия холода и назначению НПВП во время атак. Единственным методом лечения для пациентов, страдающих синдромами MWS и NOMID/CINCA, является назначение ингибитора ИЛ-1 [3, 27].

ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕЦЕПТОРОМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ 1-ГО ТИПА (TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR 1 ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME, TRAPS)

TRAPS представляет собой синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген *TNFRSF1A*, мутация в котором отвечает за данную патологию, локализован на коротком плече 12-й хромосомы (12p13). Этот ген кодирует TNF-рецептор 1-го типа [22, 38]. Патогенез заболевания до конца не ясен, однако недавно проведенные исследования показали, что мутантный рецептор накапливается внутри клеток и это приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов вследствие активации синтеза активных радикалов кислорода и/или непосредственной активации инфламмосомы [14, 46].

TRAPS характеризуется приступами лихорадки, болями в животе и локальными миалгиями. Описаны также эпизодическая эритематозная сыпь, лимфаденопатия, конъюнктивит, односторонний периорбитальный отек (рис. 8), синдром отечной мошонки, артралгия/артрит (рис. 9) [4]. Продолжительность атак вариabельна (от одного дня до нескольких месяцев) и в среднем составляет 2–3 недели. Инфекции, стресс, повышенное физическое и эмоциональное напряжение часто являются провоцирующими факторами. У 10–25% пациентов течение заболевания приводит к развитию АА-амилоидоза с формированием полиорганной недостаточности [4, 22].

Терапия TRAPS до недавнего времени заключалась в применении ГК в момент приступа, однако это не обеспечивает полной эффективности и при длительном сроке закономерно сопровождается развитием нежелательных явлений. Несмотря на наличие мутации в гене, кодирующем TNF-рецептор, применение блокаторов TNF оказалось результативным не во всех случаях, отмечено, что их эффект является непродолжительным и зачастую неполным [13]. В настоящее время среди направлений терапии TRAPS, по мнению ряда экспертов и по нашему опыту, наиболее перспективно применение блокаторов ИЛ-1 [4, 12, 15].

ГИПЕР-IgD-СИНДРОМ (HYPERIMMUNOGLOBULINEMIA D SYNDROME, HIDS)

Ответственным за развитие HIDS является ген *MVK*, локализованный на длинном плече 12-й хромосомы (12q24), который

Рис. 7. Характерный лицевой дисморфизм больного младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием (собственные данные)



Рис. 8. Периорбитальный отек у больной с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (собственные данные)



Рис. 9. Поражение суставов у больной с периодическим синдромом, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (собственные данные)



кодирует синтез мевалонаткиназы [18]. Это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание. Следствием генетического дефекта является увеличение концентрации мевалоновой кислоты в моче на фоне приступа. Каким образом дефицит мевалонаткиназы вызывает развитие данной клинической патологии и повышение уровня IgD, до сих пор неизвестно.

Продолжительность приступов при данном заболевании составляет 3–7 дней, эпизоды обострения повторяются каждые 4–6 недель. Часто возникновению приступов предшествуют провоцирующие факторы: стресс, операция, травма, вакцинация. Приступы начинаются внезапно, с подъема температуры. Боли в животе, диарея, рвота, артралгия встречаются в 70–80% случаев. Часть пациентов подвергалась повторным лапаротомиям в связи с выраженностью болевого синдрома, при этом у них отмечали лишь признаки мезентериального лимфаденита. Во время атаки заболевания выявляют генерализованную лимфаденопатию (рис. 10) и у половины больных — спленомегалию, в 80% случаев обнаруживают пятнистую или пятнисто-папулезную сыпь локального характера (рис. 11), почти у 70% больных имеются проявления артрита, обычно симметричного, с поражением крупных суставов. При этом отмечено, что кожные и суставные симптомы разрешаются медленно [2].

Лабораторно определяют повышение уровня сывороточного IgD более чем на 100 МЕ/мл (откуда и происходит название синдрома), однако это необязательный симптом заболевания, особенно у детей младшего возраста [34]. Во время приступа также отмечают ускорение СОЭ, лейкоцитоз, повышение концентрации СРБ.

Лечение синдрома остается не до конца решенной проблемой. Использование колхицина и иммуносупрессантов не увенчалось успехом. Обнадеживающей представляется терапия селективными ингибиторами цитокинов, в первую очередь ингибитором ИЛ-1, а также ингибиторами ФНО [11, 47]. Для последней группы препаратов, однако, характерно «ускользание» эффекта со временем. Таким образом, полный контроль над симптомами у этих пациентов проблематичен.

Рис. 10. Лимфаденопатия у пациентки с гипер-IgD-синдромом (собственные данные)

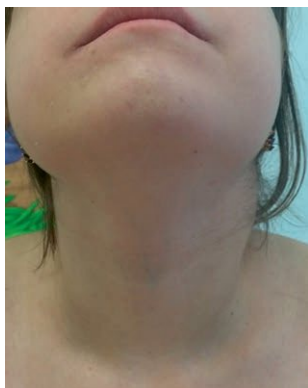


Рис. 11. Сыпь у пациентки с гипер-IgD-синдромом (собственные данные)



СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER, FMF)

FMF — один из наиболее исследованных синдромов, с которого началась эра изучения аутовоспалительных заболеваний. Как следует из названия, болезни наиболее подвержены представители национальностей, распространенных в зоне средиземноморского бассейна (евреи-сефарды, турки, армяне, северные африканцы и арабы). Ген, дефект которого обуславливает FMF, локализован на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) и обозначается как *MEFV* [1, 21]. Ген и его мутации впервые были описаны в 1997 г. Для этого заболевания характерен аутосомно-рецессивный тип наследования.

Характерны короткие эпизоды лихорадки (24–48 часов) в сочетании с выраженным серозитом, который проявляется в виде болей в животе и грудной клетке. В момент приступа возможны также рвота, артрит/артралгия, рожеподобные высыпания на коже. Обычно за год случается несколько эпизодов [6].

Для диагностики наиболее часто используют критерии Тель ха-Шомер (табл. 3) [10]. Для установления определенного диагноза необходимо наличие у пациента двух больших критериев или одного большого критерия и двух малых; вероятный диагноз устанавливают, если у пациента отмечены один большой и один малый критерии.

Для постановки окончательного диагноза крайне важно молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV*. Известно, что в типичных случаях FMF больные имеют гомозиготные мутации *MEFV*, однако описывают все больше случаев типичной клиники FMF и гетерозиготного носительства мутации *MEFV* [42]. Нельзя исключить, что у таких больных есть другие, в том числе соматические, генетические дефекты.

Колхицин является препаратом первой линии в лечении FMF [28], но некоторые пациенты с неполным ответом на терапию отмечают сохраняющиеся эпизоды лихорадки и/или имеют субклиническое повышение концентраций белков острой фазы. У части этих больных в будущем развивается амилоидоз. С развитием средств биологической терапии в лечении FMF у резистентных к колхицину пациентов с успехом стали использоваться блокаторы ИЛ-1 [39, 41].

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ (CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS, CRMO), ИЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ НЕБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ (CHRONIC NONBACTERIAL OSTEOMYELITIS, CNO)

Синдром впервые был описан в 1972 г. А. Giedion и соавт. [25]. Он характеризуется рецидивирующими неинфекцион-

Таблица 3

Критерии клиники Тель ха-Шомер (Тель-Авив) [10]

Большие критерии	Малые критерии
Рецидивирующие эпизоды лихорадки с полисерозитом	Рецидивирующие лихорадки
АА-амилоидоз при отсутствии других причин	Рожеподобные высыпания
Эффект от колхицина	Семейная средиземноморская лихорадка у родственников 1-й линии родства

ными очагами костной деструкции и является заболеванием преимущественно детского возраста: средний возраст начала составляет 10 лет (2–17 лет). В патологический процесс могут быть вовлечены все кости скелета, но чаще очаги локализируются в метафизах длинных костей и ключице [30, 44] (рис. 12). Часть пациентов, страдающих CRMО, имеют сопутствующие аутовоспалительные заболевания: псориаз, воспалительные заболевания кишечника, — что дополнительно подчеркивает его аутовоспалительную природу (рис. 13) [33].

Этиология заболевания неизвестна, однако есть ряд аутовоспалительных заболеваний с поражением костей и дополнительной симптоматикой, которые имеют выявленную генетическую основу: Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne (пиогенный стерильный артрит в сочетании с гангренозной пиодермией, выраженными акне и фурункулезом); Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1); Majeed. Патогенез поражения костей у этих больных не установлен, но существует версия, связанная с недостаточностью выработки ИЛ-10, нарушением цитокинового баланса, гиперпродукцией ФНО, ИЛ-6 и в последующем — с развитием воспалительного процесса в кости [29, 32].

Клиническая картина представлена болью в области поражения, местным повышением температуры, отеком, иногда общим повышением температуры тела. Лабораторные показатели при CRMО неспецифичны. У части больных наблюдают

Рис. 12. Магнитно-резонансные томограммы поражения костей больного хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом (собственные данные)



Рис. 13. Псориаз у больного хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом (собственные данные)



повышение концентраций острофазовых белков крови (СОЭ, СРБ), может быть обнаружен лейкоцитоз с нейтрофилезом, однако есть и больные с нормальными показателями крови [30]. Диагностические критерии CRMО представлены в таблице 4 [40]. Постановка диагноза CRMО правомочна при наличии двух больших критериев или одного большого критерия и трех малых.

Патоморфологическая картина CRMО характеризуется изменениями, укладывающимися в картину неспецифического воспаления. Они проявляются образованием в межкостных пространствах фокусов из полиморфноядерных лейкоцитов по типу микроабсцессов, по периферии которых определяются лимфоидная инфильтрация и рассеянные гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. Отмечают также явления перестройки, резко выраженного полнокровия и лакунарного рассасывания, сильнее проявляющегося вблизи очагов воспаления. В очагах с резко выраженными явлениями воспаления определяют склероз мелких сосудов системы питающей артерии, местами с возникновением тромбоза и явления, описываемого в литературе как «луковичный» склероз [40].

Рентгенологическую картину костных повреждений практически невозможно отличить от бактериального остеомиелита, что весьма усложняет дифференциальную диагностику. Поэтому обязательным этапом диагностического поиска является исключение бактериального остеомиелита, неопластических процессов (лимфомы, саркомы Юинга, лейкоза, гистиоцитоза, метастазирования и т. д.). В связи с этим проводят биопсию очага поражения для морфологического и микробиологического исследований.

Лечение CRMО эмпирическое и включает в себя использование НПВП, ГК, сульфасалазина, метотрексата, ингибиторов ФНО и бисфосфонатов. Однако существует множество разногласий по вопросу о необходимости применения препаратов II–III порядка (табл. 5) [26].

Прогноз при CRMО в целом удовлетворительный. Возможны прогрессирующий склероз в очагах поражения, чрезмерный гиперостоз, преждевременное закрытие зон роста длинных костей, прогрессирующий кифоз при поражении позвонков, в то же время есть данные о восстановлении костной структуры в очагах [19].

Таблица 4

Диагностические критерии мультифокального остеомиелита [40]

Большие критерии	Малые критерии
Рентгенологическое подтверждение остеолитического/склеротического поражения костей	Нормальные показатели крови/удовлетворительное общее состояние
Мультифокальное поражение костей	Концентрации СРБ, СОЭ незначительно/умеренно повышены
Пальмоплантарный пустулез, псориаз	Гиперостоз
Стерильная биопсия кости с воспалением и/или фиброзом, склерозом	Ассоциация с другими аутовоспалительными заболеваниями, кроме пальмоплантарного пустулеза, псориаза

Таблица 5

Препараты, используемые в лечении больных хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом [26]

Порядок	Лекарственные средства
I	нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, ибупрофен, индометацин)
II	глюкокортикоиды (короткий курс)
III	сульфасалазин или метотрексат + нестероидные противовоспалительные препараты
IV	бисфосфонаты (памидроновая кислота, алендроновая кислота и т. д.)
V	ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике аутовоспалительных синдромов (АВС) важную роль отводят генетическому анализу. Выявление мутаций причинных генов необходимо для верификации варианта АВС, которые нередко фенотипически очень схожи между собой. Кроме того, важно, что выявление причинного генетического

дефекта часто определяет тактику ведения больного и прогноз заболевания. Наконец, выявление причинной мутации позволяет провести консультирование всех членов семьи и при необходимости осуществить пренатальную или преимплантационную диагностику, благодаря чему можно предотвратить рождение других больных детей в семье или осуществить раннюю диагностику и своевременную терапию заболевания.

В настоящее время для лечения АВС используют спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Однако по-прежнему существует проблема резистентности к имеющейся в арсенале терапии. Это говорит о необходимости разработки новых биологических препаратов, позволяющих контролировать воспаление. Кроме того, патогенетическая терапия АВС является пожизненной, дорогостоящей и иногда сопровождается нежелательными реакциями, что ухудшает качество жизни больных. В таких случаях логично изучение эффективности методов терапии с применением клеточных технологий (трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии).

Больные с АВС нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием различных специалистов. Наиболее существенным аспектом диагностики представляется осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как АВС, поскольку раннее распознавание этих состояний является ключом к успешному лечению.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Барабанова О. В., Коноплева Е. А., Продеус А. П., Щербина А. Ю. Периодические синдромы // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 2. С. 21–24.
2. Иммунология детского возраста // Практическое руководство по детским болезням / Под ред. А. Ю. Щербины и Е. Д. Пашанова. М.: Медпрактика-М, 2006. Т. 8. 432 с.
3. Козлова А. Л., Мамзерова Е. С., Новичкова Г. А., Щербина А. Ю. Клинические проявления и терапия криоприн-ассоциированных периодических синдромов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. № 3. С. 42–48.
4. Козлова А. Л., Щербина А. Ю. Сложности диагностики и терапии периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014. № 3. С. 57–60.
5. Костик М. М., Снегирева Л. С., Дубко М. Ф., Масалова В. В. и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // Соврем. ревматология. 2013. № 3. С. 14–20.
6. Кузьмина Н. Н., Салугина С. О., Федоров Е. С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. С. 70–76.
7. Салугина С. О., Кузьмина Н. Н., Федоров Е. С. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2012. Т. 91. № 5. С. 120–132.
8. Федоров Е. С., Салугина С. О., Кузьмина Н. Н. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу // Соврем. ревматология. 2012. № 2. С. 49–59.
9. Aksentijevich I. D., Putman C., Remmers E. F., Mueller J. L. et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. N 4. P. 1273–1285.
10. Ben-Chetrit E., Urieli-Shoval S., Calko S., Abeliovich D. et al. Molecular diagnosis of FMF: lessons from a study of 446 unrelated individuals // Clin. Exp. Rheumatol. 2002. Vol. 20. N 4. Suppl. 26. P. S25–29.
11. Bodar E. J., van der Hilst J. C., Drent J. P., van der Meer J. W. et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model // Neth. J. Med. 2005. Vol. 63. N 7. P. 260–264.
12. Brizi M. G., Galeazzi M., Lucherini O. M., Cantarini L. et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. N 12. P. 907–908.
13. Bulua A. C., Mogul D. B., Aksentijevich I., Singh H. et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. N 3. P. 908–913.
14. Bulua A. C., Simon A., Maddipati R., Pelletier M. et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS) // J. Exp. Med. 2011. Vol. 208. N 3. P. 519–533.
15. Caorsi R., Federici S., Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 12. N 1. P. 81–86.
16. Dagan E., Gershoni-Baruch R., Khatib I., Mori A. et al. MEFV, TNF1A, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA // Rheumatol. Int. 2010. Vol. 30. N 5. P. 633–636.
17. Dinarello C. A. Blocking IL-1 in systemic inflammation // J. Exp. Med. 2005. Vol. 201. N 9. P. 1355–1359.
18. Drenth J. P., van der Meer J. W. Hereditary periodic fever // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. N 24. P. 1748–1757.
19. Eleftheriou D., Gerschman T., Sebire N., Woo P. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. N 8. P. 1505–1512.
20. Fietta P. Autoinflammatory diseases: the hereditary periodic fever syndromes // Acta Biomed. 2004. Vol. 75. N 2. P. 92–99.
21. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever // Nat. Genet. 1997. Vol. 17. N 1. P. 25–31.
22. Galon J., Aksentijevich I., McDermott M. F., O'Shea J. J. et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol. 12. N 4. P. 479–486.
23. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R. M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study // J. Pediatr. 2009. Vol. 155. N 2. P. 250–253.
24. Gattorno M. Autoinflammatory Diseases in Children. The lecture from 18th of September 2013, 'Conference Topical Problems of Diagnostics and Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis' // Вопр. соврем. педиатрии. 2014. Т. 13. № 2. С. 55–64. ■

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Прим. ред.

Бевацизумаб в лечении носовых кровотечений при наследственной геморрагической телеангиэктазии

М. П. Калинина, Г. А. Новичкова, М. А. Кумскова, О. К. Тимофеева, Н. С. Грачёв

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

Цель обзора: изучить литературные данные по применению препарата бевацизумаб для лечения рецидивирующих носовых кровотечений у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией (НГТ).

Основные положения. НГТ — это редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, для которого характерны сосудистая дисплазия с образованием телеангиэктазии на коже, слизистых оболочках респираторного, пищеварительного трактов и артериовенозные мальформации во внутренних органах. Рецидивирующие носовые кровотечения различной степени интенсивности являются основным симптомом болезни. В обзоре литературы освещены основные клинические аспекты заболевания, генетическая природа, а также методы лечения носовых кровотечений при НГТ. Статья посвящена применению препарата бевацизумаб — рекомбинантных моноклональных антител, ингибирующих фактор роста эндотелия сосудов, для лечения рецидивирующих носовых кровотечений у пациентов с НГТ.

Заключение. Использование бевацизумаба может снизить частоту, тяжесть и продолжительность кровотечений, повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, бевацизумаб, носовые кровотечения, дети.

Bevacizumab in Treating Epistaxis in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia

М. P. Kalinina, G. A. Novichkova, M. A. Kumskova, O. K. Timofeeva, N. S. Grachyov

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

Objective of the Review: To evaluate published data about using bevacizumab to treat recurrent epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT).

Key Points: Hereditary hemorrhagic telangiectasia is a rare autosomal dominant condition that is characterized by vascular dysplasia that leads to telangiectases on the skin and respiratory and gastrointestinal mucosa and arteriovenous malformations in the internal organs. Recurrent epistaxis of varying intensity is the key symptom of this disorder. This literature review describes the key clinical characteristics and genetic features of HHT and outlines treatment methods for epistaxis in HHT patients. The authors focus on the use of bevacizumab, a recombinant monoclonal antibody that inhibits vascular endothelial growth factor, to treat recurrent epistaxis in patients suffering from HHT.

Conclusion: Bevacizumab can reduce the rates, severity and duration of hemorrhage and improve patients' quality of life.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, bevacizumab, epistaxis, children.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) — редкое заболевание, известное также как болезнь Рандю — Ослера — Вебера, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Для него характерны сосудистая дисплазия с образованием телеангиэктазии на коже, слизистых оболочках респираторного, пищеварительного трактов и артериовенозные мальформации (АВМ) во внутренних органах [22, 25].

Цель обзора: изучить литературные данные по применению препарата бевацизумаб для лечения рецидивирующих носовых кровотечений у пациентов с НГТ.

Рецидивирующие носовые кровотечения различной степени интенсивности являются основным симптомом болезни. В статье представлены сведения об использовании препарата бевацизумаб — рекомбинантных моноклональных антител, ингибирующих фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), для лече-

ния рецидивирующих носовых кровотечений у пациентов с НГТ.

В 1864 г. Н. Sutton впервые описал рецидивирующие кровотечения у мужчины с телеангиэктазиями на коже и слизистых оболочках. К сожалению, нельзя было проследить наследственный характер симптомов, этот человек оказался сиротой [28]. В 1896 г. вышла статья Н. Rendu, в которой автор описал случай рецидивирующих носовых кровотечений и телеангиэктазий у 52-летнего мужчины, которые стали беспокоить его с 12 лет. У отца этого пациента были желудочно-кишечные кровотечения, мелена и сосудистые «звездочки» на носу, языке, верхней губе [24].

Термин «наследственная геморрагическая телеангиэктазия» был введен в 1909 г. F. Hanes [12]. Стоит отметить, что интерес к этому заболеванию вновь возрос после открытия генетической природы болезни и механизмов ее развития.

Грачёв Николай Сергеевич — к. м. н., доцент, заведующий отделением хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: nick-grachev@yandex.ru

Калинина Маргарита Павловна — младший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи с группой нейрохирургии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: lortmp@yandex.ru

Кумскова Мария Алексеевна — врач-гематолог консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: m.kumskova@gmail.com

Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Galina.Novichkova@fcho-moscow.ru

Тимофеева Оксана Константиновна — врач-оториноларинголог консультативно-поликлинического отделения ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ofeeva@gmail.com

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь встречается во всех этнических группах, с одинаковой частотой у мужчин и у женщин. Заболеваемость — 1 : 5000–10 000 [17]. Имеются данные, что в Северо-Восточной Англии эти цифры несколько меньше и составляют 1 : 40 000 [24], тогда как среди скандинавской популяции — 1: 6000 [17].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время выявлено четыре генетические формы НГТ. При первом варианте имеется мутация гена эндоглина. Он располагается на длинном плече 9 хромосомы (9q33-q34). Второй вариант вызван мутацией гена активин-рецептороподобной киназы 1-го типа (activin-receptorlike kinase 1 — ALK-1), который располагается на 12 хромосоме (12q11-q19). Эндоглин и ALK-1 представляют собой клеточные поверхностные рецепторы, участвующие в сигнальных механизмах, опосредованных трансформируемым фактором роста. Мутации генов эндоглина и ALK-1 приводят к снижению концентрации рецепторов на поверхности эндотелия сосудов [2].

Описан и третий вариант — мутация, связанная с геном, расположенным на 5 хромосоме. Четвертый вариант — редкая форма, вызываемая мутацией в гене *SHAD4* [2].

В основе патогенеза НГТ лежат анатомические и функциональные изменения сосудистого русла [5]. При этом заболевании происходит поражение кровеносных сосудов различного калибра с дегенерацией и гипоплазией мышечного и эластического слоев. В результате развивается очаговое истончение стенок, затем расширение просвета микрососудов. Кровоточивость объясняется чрезвычайно легкой ранимостью сосудистой стенки в месте ангиоэктазии.

Сосудистые мальформации представляют собой прямые артериовенозные соединения через тонкостенные аневризмы и варьируют от небольших телеангиэктазий до огромных АВМ, располагающихся во внутренних органах.

На ранней стадии патологического процесса возникает локальная дилатация, вовлекающая все слои стенки посткапиллярной вены. Затем это растяжение распространяется на артериолу, что в итоге приводит к формированию прямого их соединения без образования промежуточной капиллярной сети. Результатом данного процесса является снижение давления крови и скорости ее тока (рис. 1).

При гистологическом исследовании обнаруживают синусообразные расширения сосудов неправильной формы, истонченные стенки которых образованы эндотелиальными клетками и рыхлой соединительной тканью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

НГТ начинается как доброкачественное состояние, но прогрессирует с возрастом, вызывая серьезные осложнения. У большинства пациентов диагноз устанавливают в подростковом или уже зрелом возрасте. У новорожденных проявления НГТ обычно отсутствуют.

Основными симптомами заболевания являются носовые кровотечения, телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках, а также АВМ внутренних органов (табл.).

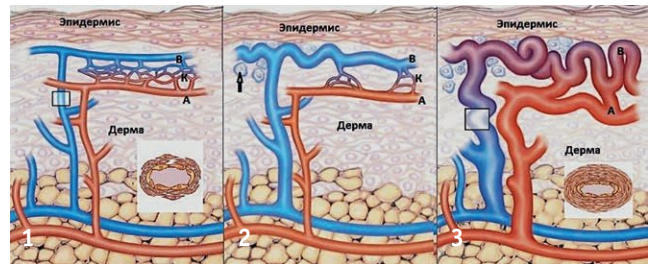
Носовые кровотечения — наиболее частое проявление НГТ. В 95% случаев они начинаются в возрасте 12 лет, их периодичность в среднем составляет 18 эпизодов в месяц. В большинстве случаев частота и тяжесть кровотечений увеличиваются к зрелому возрасту [3, 23].

Телеангиэктазии, появляясь на слизистых оболочках и коже, обычно ярко-красного цвета, достигают 3–10 мм

Рис. 1. Формирование кожного телеангиэктаза при наследственной геморрагической телеангиэктазии.

Примечание. (1) — норма, (2) — ранняя стадия формирования телеангиэктазии, (3) — «зрелая» телеангиэктазия.

Нормальная кожа пронизана артериолами (А), которые соединяются с венами (В) через капилляры (К). Ультраструктура нормальной посткапиллярной вены (показана в разрезе) состоит из просвета, эндотелиальных клеток второго и третьего рядов перicyтoв. На ранней стадии формирования телеангиэктазий единичные вены расширяются, но все еще соединяются с артериолами посредством единичных капилляров. Появляется периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (показана стрелкой). При «поздних» телеангиэктазах вены и их ветви резко расширены, удлинены и извиты. Артериолы не соединяются посредством расширенных коммуникант, минуя капилляры. Периваскулярная инфильтрация нарастает. Увеличивается толщина сосудистой стенки (по данным [5, 10])



в диаметре, не пульсируют, бледнеют при надавливании, их количество медленно увеличивается с возрастом. В классическом описании W. Osler выделяет три типа телеангиэктазий:

- ранний — небольшие неправильной формы пятнышки;
- промежуточный — по типу сосудистых «паучков»;
- поздний или узловатый — ярко-красные или пурпурно-фиолетовые округлые узелки диаметром 5–7 мм, выступающие над поверхностью кожи или слизистой оболочки на 1–3 мм.

У больных старше 25 лет часто обнаруживают телеангиэктазии двух или всех трех типов. Они могут располагаться на слизистой оболочке носа, губах, деснах, языке, на коже волосистой части головы, лица, конечностей. Особенно патогномичны телеангиэктазии на крыльях носа и мочках ушей [21]. На коже они вызывают лишь небольшие косметические дефекты. Однако при поражении слизистых оболочек, особенно полости носа и ЖКТ, телеангиэктазии могут вызывать значительные кровотечения, вплоть до развития железодефицитной анемии, гиповолемии и гипотензии. При коррекции постгеморрагических анемий необходим пероральный или парентеральный прием препаратов железа, а в тяжелых случаях — переливания эритроцитарной массы.

Клиническая картина АВМ различна в зависимости от их расположения во внутренних органах. При поражении легких возникает сброс крови, минуя микроциркуляторное русло, что приводит к низкому уровню оксигенации артериальной крови и увеличению сердечного выброса. Возрастает также риск венозной эмболии, инфарктов легких. При локализации мальформаций в головном мозге имеют

Клинические проявления наследственной геморрагической телеангиэктазии

Орган/система	Тип поражения	Локализация	Клинические проявления	Ургентные состояния	Диагностика
Нос	Телеангиэктазия	Слизистая оболочка	Кровотечения, железодефицитная анемия	Массивное кровотечение	Осмотр
Кожа	Телеангиэктазия	Губы, язык, нёбо, лицо, конъюнктивы, туловище, кожа под ногтевой пластинкой, подушечки пальцев	Косметический дефект	Отсутствуют	Осмотр
Легкие	Артериовенозные мальформации	Многоочаговые поражения, чаще в верхних долях	Бессимптомно, цианоз, мигрень, абсцессы мозга, тромбоз мболия, полицитемия, легочная гипертензия	Легочное кровотечение, гиповолемический шок, гемоторакс	Аускультация, определение газов крови, пульсоксиметрия, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография, ангиография
Центральная нервная система	Артериовенозные мальформации	Головной и спинной мозг	Бессимптомно, головная боль, субарахноидальное кровоизлияние	Транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, абсцесс мозга	Магнитно-резонансная томография (артерио- и венография), компьютерная томография
Желудочно-кишечный тракт (исключая печень)	Артериовенозные мальформации, телеангиэктазия, ангиодисплазия	Желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник	Бессимптомно, кровотечения, железодефицитная анемия	Рвота с кровью, мелена, алая кровь в стуле, гиповолемический шок	Эндоскопия, ангиография, компьютерная томография
Печень	Артериовенозные мальформации	Паренхима печени	Бессимптомно, портальная гипертензия, билиарные расстройства	Печеночная энцефалопатия	Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (артерио- и венография), ангиография

место ишемические или геморрагические инсульты, абсцессы мозга.

Возможны портальная гипертензия, поражение билиарного тракта, высокий риск сердечных осложнений при внутрипеченочном расположении шунтов [4, 11, 19].

ДИАГНОСТИКА

Заподозрить НГТ возможно при правильной оценке жалоб больного, данных осмотра и семейного анамнеза. Генетические методы диагностики не являются основными, поскольку лишь в 70–90% случаев удается обнаружить мутации генов *ENG2* и *ALK-1* [18, 20].

Большее значение придают диагностическим критериям Curacao, сформулированным в 1999 г.:

- рецидивирующие спонтанные носовые кровотечения;
- множественные телеангиэктазии на коже и слизистых оболочках;
- артериовенозные аневризмы внутренних органов (легких, головного и спинного мозга, печени, ЖКТ);
- наличие родственника 1-й линии родства, соответствующего первым трем критериям.

Диагноз считается подтвержденным, если у пациента имеются три или четыре критерия, возможным — при наличии двух критериев, сомнительным — менее двух критериев [26].

В соответствии с международными рекомендациями, при явном и возможном диагнозе НГТ показано обследование: МРТ-ангиография головного мозга, ЭхоКГ для исключения легочной гипертензии, КТ или МРТ брюшной полости и грудной клетки с обязательным внутривенным контрастированием для исключения поражения легких и печени.

В настоящее время разработана специальная шкала оценки степени тяжести носового кровотечения (Epistaxis Severity Score — ESS) в баллах. Она включает в себя шесть простых вопросов о частоте, длительности, интенсивности кровотечений, необходимости медицинской помощи, коррекции постгеморрагической анемии, трансфузионной зависимости (*рис. 2*) [13].

Ответ на каждый из вопросов оценивают в баллах, результаты суммируют при помощи специальной формулы (*рис. 3*) [13].

Носовое кровотечение классифицируется как легкое при 1–4 баллах, умеренное — от 5 до 7 баллов, тяжелое — при более чем 7 баллах [13].

ЛЕЧЕНИЕ

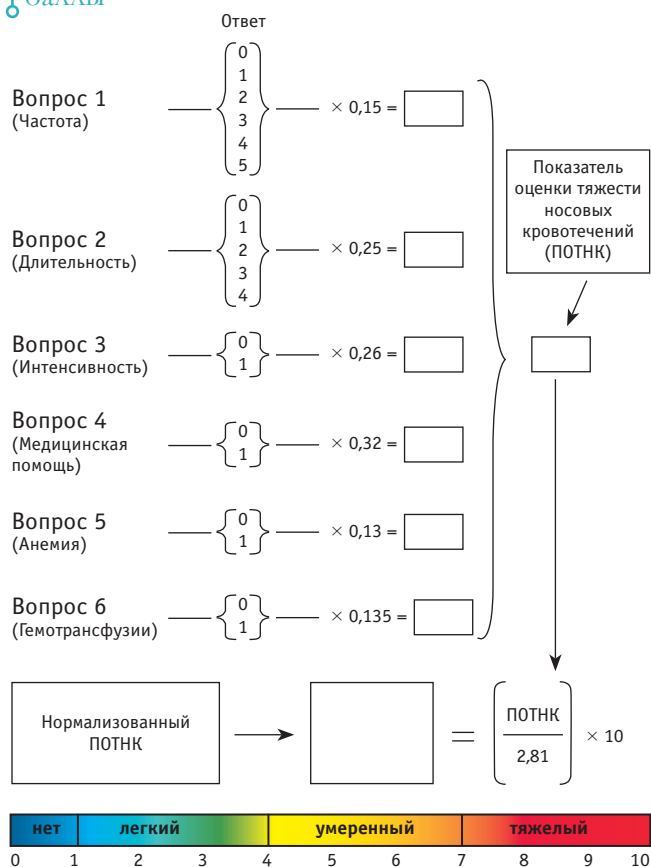
В лечении НГТ используют два основных принципа:

- контроль местных и общих симптомов (кровотечений различной локализации и их последствий);

Рис. 2. Опросник для оценки тяжести носовых кровотечений у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией [13]

1. Как часто возникают типичные носовые кровотечения?
 - Реже чем ежемесячно
 - Раз в месяц
 - Раз в неделю
 - Несколько раз в неделю
 - Раз в день
 - Несколько раз в день
2. Какова длительность носового кровотечения?
 - Менее минуты
 - 1–5 минут
 - 6–15 минут
 - 16–30 минут
 - Более 30 минут
3. Как Вы обычно описываете интенсивность носового кровотечения?
 - Обычно течет не сильно
 - Обычно «хлещет» и «заливает»
4. Нужна ли Вам медицинская помощь для остановки кровотечения?
 - Да
 - Нет
5. Проводилась ли Вам коррекция анемии?
 - Да
 - Нет
6. Нуждались ли Вы в трансфузии эритроцитарной массы?
 - Да
 - Нет

Рис. 3. Формула подсчета нормализованного показателя оценки тяжести носовых кровотечений (Epistaxis Severity Score) [13], баллы



- предотвращение осложнений, связанных с наличием АВМ в различных органах.

Лечение НГТ требует междисциплинарного подхода с привлечением гематолога, оториноларинголога, пульмонолога, интервенционного хирурга, невролога, нейрохирурга, генетика, кардиолога.

У пациентов с НГТ первой линией терапии рецидивирующих носовых кровотечений с уровнем доказательности А

могут быть увлажнители воздуха в доме, носовой душ солевыми растворами, тампонада носа, дермопластика области перегородки носа. Уровню доказательности В соответствуют лигирование сосудов, крио- и электрокаутеризация, коагуляция ветвей наружной сонной артерии, топические вазоконстрикторы, антиэстрогеновый противоопухолевый препарат тамоксифен. Описаны единичные случаи эффективности резекции пораженной слизистой оболочки полости носа в пределах подслизистого слоя (уровень доказательности С) [6].

В настоящее время ни один из перечисленных выше методов лечения не позволяет обеспечить должного уровня контроля носовых кровотечений. Разработка альтернативных методов терапии НГТ активно ведется во всем мире. Появилось большое количество научных работ, где достижения генной инженерии используются в терапии рецидивирующих носовых кровотечений.

Бевацизумаб — препарат рекомбинантных моноклональных антител, ингибирующих VEGF. Его применяют при злокачественных новообразованиях ЖКТ, легких и бронхов, молочной железы. В настоящее время проводят исследования эффективности, безопасности препарата и разрабатывают рекомендации для лечения им носовых кровотечений у больных НГТ [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

S. Dupuis-Girod и соавт. одними из первых сообщили о применении коротких курсов внутривенных инъекций бевацизумаба у пациентов с высоким сердечным выбросом при печеночной форме НГТ. В работу вошли данные о применении препарата у 24 больных, средний возраст которых составил 57 лет. Пациентам проводили лечение бевацизумабом в дозе 5 мг/кг в виде внутривенных инъекций каждые две недели, курс включал 6 введений. Период наблюдения — 6 месяцев со времени первой инъекции препарата. Исходный уровень сердечного выброса составил 5,0 л/мин/м². Из 24 пациентов 23 завершили курс, один прервал лечение после двух введений.

Полный ответ на терапию, то есть нормализация сердечного выброса, отмечена у 5 больных. Частичный ответ (любое снижение сердечного индекса) наблюдали у 15 человек. Неэффективной терапия оказалась у 3 пациентов.

Авторы измеряли длительность эпизодов носовых кровотечений в течение каждого месяца, она снизилась с 221 до 134 минут в течение первых трех месяцев и составляла в среднем 43 минуты через полгода от начала лечения. Среднее число эпизодов кровотечения в месяц уменьшилось с 26 до 20 случаев через три месяца от начала лечения и составляло по истечении полугодия 11 случаев ежемесячно. При помощи специального опросника оценивали качество жизни пациентов, его показатели на фоне лечения бевацизумабом улучшились [7].

Научные исследования были направлены на поиск новых методов введения препарата, учитывая большое количество осложнений при внутривенном использовании. J. Simonds и соавт. одними из первых интраназально стали применять VEGF и опубликовали ретроспективное исследование. Основной группе пациентов с рецидивирующими носовыми кровотечениями (n = 10) проводили коагуляцию источника кровотечения при помощи аргонового лазера и подслизистое введение бевацизумаба в дозировке 100 мг, в группе контроля (n = 9) выполняли только коагуляцию источника

кровотечения. По данным авторов, основные показатели оценки тяжести носовых кровотечений, такие как переливания эритроцитарной массы, экстренные госпитализации, прием пероральных и парентеральных препаратов железа, в течение года после лечения у больших обеих групп статистически значимо не различались [27].

T. Karnezis и соавт. в 2011 г. представили результаты своей работы по лечению носовых кровотечений. В исследование вошли 32 пациента, из которых 17 использовали бевацизумаб в виде спрея, 10 пациентам выполнили подслизистое введение препарата в стандартной дозировке 100 мг, 5 получали комбинированное лечение в виде спрея и подслизистого введения. Среднее по группам значение ESS снизилось с 7,0 до 2,9 балла в последующие 4 месяца ($p < 0,0001$) [15].

В 2012 г. эти же авторы опубликовали данные о лечении 19 пациентов, получавших интраназальные инъекции бевацизумаба в дозе 100 мг, с ретроспективным наблюдением в течение 12 месяцев. У 6 пациентов дополнительно использовали бевацизумаб в виде спрея в той же дозировке. ESS в среднем снизился с 8,15 до 3,50 балла в течение года [16]. К сожалению, тяжело оценить, какой способ введения препарата способствует максимальному снижению индекса ESS.

R. Guldman и соавт. опубликовали результаты небольшого проспективного исследования с участием 6 пациентов, применявших бевацизумаб в виде назального спрея в дозе 50 мг. ESS оценивали ежемесячно, побочные эффекты лечения не отмечены. Курс интраназального применения бевацизумаба давал статистически значимое снижение ESS в течение первых двух месяцев лечения ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно). В течение третьего месяца снижение ESS уже не было статистически значимым. Показатель степени тяжести носовых кровотечений не снижался у пациента с его исходным уровнем более 7 баллов. Авторы делают вывод, что применение препарата дает значимое снижение показателя тяжести носовых кровотечений в первые два месяца введения при его значении до начала лечения менее 7 баллов, т. е. при носовых кровотечениях умеренной тяжести [9].

ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБОМ

Бевацизумаб, являясь противоопухолевым препаратом, обладает рядом побочных действий, таких как перфорации ЖКТ, кровоизлияния и кровотечения, артериальная тромбоэмболия. Эти осложнения встречаются при распаде опухоли на фоне лечения. Наиболее часто пациентов беспокоят АГ, слабость, астения, диарея, боли в животе, повышение температуры тела. Очень редко в постмаркетинговых исследованиях отмечают гипертензивную энцефалопатию, синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии, головную боль, психические нарушения. Стоит отметить, что все эти осложнения наблюдали при парентеральном введении препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина М. П., Грачев Н. С., Кумскова М. А., Тимофеева О. К. Успешное лечение рецидивирующих носовых кровотечений введением бевацизумаба в подслизистую оболочку у пациентки с наследственной геморрагической телеангиоэктазией // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014. Т. 13. № 4. С. 75–78.
2. Ливандовский Ю. А., Туликина Н. В. Наследственная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю — Ослепра) // *Болезни сердца и сосудов*. 2009. Т. 4. № 3. С. 65–70.
3. Assar O. S., Friedman C. M., White R. I. Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Laryngoscope*. 1991. Vol. 101. N 9. P. 977–980.

Исследование, проводившееся во Франции S. Dupuis-Girod и соавт., показало, что у 21 пациента возникли 89 различных состояний, которые могли быть связаны с применением препарата бевацизумаб при НГТ. У одного больного развилась гипертоническая болезнь с АГ 3-й степени через месяц после инъекции препарата. В период трехмесячного наблюдения отмечены случаи головной боли ($n = 52$), тошноты и рвоты ($n = 12$), астении ($n = 9$), боли в животе ($n = 4$), миалгии ($n = 4$), диареи ($n = 6$), сыпи ($n = 1$). Ни у одного пациента не было кровотечений, тромбозомболических осложнений, перфораций ЖКТ или лейкоэнцефалопатий [7].

Было проанализировано применение препарата в форме назального спрея ($n = 26$), подслизистого введения ($n = 34$) в дозировке от 25 до 100 мг вместе с коагуляцией при помощи аргонного лазера. В 5 случаях сформировалась стойкая перфорация перегородки носа. Данные о формировании перфорации перегородки носа только при подслизистых инъекциях или использовании спрея авторы не приводят [13, 15, 17].


Международное руководство по лечению НГТ 2006 г. не рассматривает применение бевацизумаба в лечении НГТ как основную ветвь терапии [8]. Это положение было сформировано до выхода серии научных исследований терапии данным препаратом. Вероятно, эффективность и преобладание пользы над вероятным риском осложнений даст возможность широкого использования его в лечении носовых кровотечений. Особый интерес представляют малоинвазивные способы применения бевацизумаба (подслизистые инъекции или интраназальный спрей), возможные в амбулаторных условиях.

Первый опыт подслизистого введения бевацизумаба для терапии рецидивирующих носовых кровотечений у детей с НГТ был опубликован в России в 2014 г. Пятилетней девочке был проведен курс из двух подслизистых инъекций, что позволило снизить показатель тяжести носовых кровотечений с 7,8 до 2,0 баллов [1]. Таким образом, первое применение бевацизумаба в лечении носовых кровотечений у пациентки свидетельствует о его эффективности, но требуется накопление клинического опыта для взвешенной оценки результатов лечения и определения оптимального метода введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хочется отметить, что у многих пациентов имеет место тяжелое течение наследственной геморрагической телеангиоэктазии с массивными кровотечениями, требующими приема препаратов железа, трансфузий эритроцитарной массы. В настоящее время ни один из методов лечения не позволяет обеспечить должного контроля носовых кровотечений. Использование бевацизумаба может снизить частоту, тяжесть и продолжительность кровотечений, повысить качество жизни пациентов и уменьшить материальные затраты на их лечение.

4. Begbie M., Wallace G., Shovlin C. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler — Weber — Rendu syndrome): a view from the 21st century // *Postgrad. Med. J.* 2003. Vol. 79. N 927. P. 18–24.
5. Braverman I. M., Keh A., Jacobson B. S., Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia // *J. Invest. Dermatol.* 1990. Vol. 95. N 4. P. 422–427.
6. Cappell M. S., Lebwohl O. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies*, 2013. P. 301–303.
7. Dupuis-Girod S., Ginon I., Saurin J. C., Marion D. et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe

- hepatic vascular malformations and high cardiac output // *JAMA*. 2012. Vol. 307. N 9. P. 948–955.
8. Faughnan M. E., Palda V. A., Garcia-Tsao G., Geisthoff U. W. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia // *J. Med. Genet.* 2011. Vol. 48. N 2. P. 73–87.
 9. Guldmann R., Dupret A., Nivoix Y., Schultz P. et al. Bevacizumab nasal spray: Noninvasive treatment of epistaxis in patients with Rendu — Osler disease // *Laryngoscope*. 2012. Vol. 122. N 5. P. 953–955.
 10. Guttmacher A. E., Marchuk D. A., White R. I. Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia // *N. Eng. J. Med.* 1995. Vol. 333. N 14. P. 918–924.
 11. Haitjema T., Westermann C. J., Overtoom T. T., Timmer R. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler — Weber — Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment // *Arch. Intern. Med.* 1996. Vol. 156. N 7. P. 714–719.
 12. Hanes F. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia) // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1909. Vol. 20. P. 63–73.
 13. Hoag J. B., Terry P., Mitchell S., Reh D. et al. An epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Laryngoscope*. 2010. Vol. 120. N 4. P. 838–843.
 14. Horsley W. Bevacizumab (Avastin®) for hereditary haemorrhagic telangiectasia // *NETAG*. 2012. 11 p.
 15. Karnezis T. T., Davidson T. M. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis // *Laryngoscope*. 2011. Vol. 121. N 3. P. 636–638.
 16. Karnezis T. T., Davidson T. M. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with submucosal and topical bevacizumab therapy // *Laryngoscope*. 2012. Vol. 122. N 3. P. 495–497.
 17. Kjeldsen A. D., Vase P., Green A. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients // *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 245. N 1. P. 31–39.
 18. Lenato G. M., Lastella P., Di Giacomo M. C., Resta N. et al. DHPLC-based mutation analysis of ENG and ALK-1 genes in HHT Italian population // *Hum. Mutat.* 2006. Vol. 27. N 2. P. 213–214.
 19. McDonald J., Bayrak-Toydemir P., Pyeritz R. E. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis // *Genet. Med.* 2011. Vol. 13. N 7. P. 607–616.
 20. Olivieri C., Pagella F., Semino L., Lanzarini L. et al. Analysis of ENG and ACVRL1 genes in 137 HHT Italian families identifies 76 different mutations (24 novel). Comparison with other European studies // *J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 52. N 10. P. 820–829.
 21. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1901. Vol. 12. P. 333–337.
 22. Peery W. H. Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. N 5. P. 989–997.
 23. Plauchu H., de Chadarevian J. P., Bideau A., Robert J. M. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population // *Am. J. Med. Genet.* 1989. Vol. 32. N 3. P. 291–297.
 24. Porteous M. E., Burn J., Proctor S. J. et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis // *J. Med. Genet.* 1992. Vol. 29. N 8. P. 527–530.
 25. Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux // *Gaz. Soc. Hosp. (Paris)*. 1896. Vol. 68. P. 1322–1323.
 26. Shovlin C. L., Guttmacher A. E., Buscarini E., Faughnan M. E. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu — Osler — Weber syndrome) // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 91. N 1. P. 66–67.
 27. Simonds J., Miller F., Mandel J., Davidson T. M. The effect of bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia // *Laryngoscope*. 2009. Vol. 119. N 5. P. 988–992.
 28. Sutton H. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system // *Med. Mirror*. 1864. Vol. 1. P. 769–781. 

Эффективность применения размороженных и отмытых эритроцитов у детей с гемобластозами

Н. Н. Старостин, П. А. Бологов, П. Е. Трахтман

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

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности переливания размороженных и отмытых эритроцитов (РиОЭ) и обычной эритроцитной взвеси (ЭВ) детям, получавшим терапию при гемобластозах с анемическим синдромом.

Дизайн: сравнительное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Изучены истории болезни пациентов с гемобластозами и анемическим синдромом, получавших гемотрансфузионную терапию ЭВ (группа А, 30 пациентов) и РиОЭ (группа В, 28 пациентов).

Результаты. Внутри обеих групп отмечен прирост показателей красной крови. Хотя в группе пациентов, получивших РиОЭ, прирост уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита был статистически значимо ниже, чем у больных, которые получили ЭВ, учитывая изначально более низкие характеристики РиОЭ в сравнении с ЭВ, в целом можно подтвердить достаточную эффективность применения обеих эритроцитсодержащих сред.

Однако следует отметить, что потери гемоглобина и эритроцитов в дозе эритроцитной взвеси, подвергнутой глицеролизации, заморозке, деглицеролизации, составили в среднем 16% и 19% соответственно, что нашло свое отражение в уровнях прироста этих показателей после проведения трансфузии.

Заключение. Проведенное нами исследование позволяет констатировать достаточную эффективность обеих эритроцитсодержащих сред в коррекции анемического синдрома у пациентов с гемобластозами.

Ключевые слова: криоконсервация эритроцитов, гемобластоzy, трансфузии эритроцитов.

Efficacy of Using Thawed-and-Washed Red Blood Cells in Children with Hematological Malignancies

N. N. Starostin, P. A. Bologov, P. E. Trakhtman

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

Study Objective: To compare the efficacy of transfusions of thawed-and-washed red blood cells (RBC) and usual RBC suspension in children with hematological malignancies and anemia who have received treatment.

Study Design: This was a comparative retrospective study.

Materials and Methods: We have reviewed the medical charts of patients with hematological malignancies and anemia who had received transfusions of RBC suspension (Group A, 30 patients) or thawed-and-washed RBC (Group B, 28 patients).

Study Results: Both groups showed an increase in RBC parameters. Compared to transfusions of RBC suspension, transfusions of thawed-and-washed RBC led to significantly smaller increases in hemoglobin, RBC and hematocrit levels. However, taking into account the lower intrinsic efficacy of thawed-and-washed RBC, both RBC-containing products can be considered rather effective.

Of note, in a dose of RBC suspension that was glycerolized, frozen and deglycerolized, mean hemoglobin and RBC loss was 16% and 19%, respectively. This explained the smaller increases in hemoglobin and RBC levels in patients who received transfusions of thawed-and-washed RBC.

Conclusion: Our study proved that both RBC-containing products are quite effective in treating anemia in patients with hematological malignancies.

Keywords: cryopreservation of RBC, hematological malignancies, RBC transfusions.

Современные программы лечения пациентов с гемобластозами с внедрением высокоинтенсивных методов терапии, широким использованием трансплантации гематопозитических стволовых клеток ведут к увеличению числа пациентов, нуждающихся в трансфузиях эритроцитсодержащих сред (ЭСС). После внедрения современных ресуспендирующих растворов с добавлением полисахаридов, фосфатов и аденина в повседневную практику заготовки эритроцитарной массы вопрос о хранении эритроцитов для обеспечения потребности лечебных учреждений был в основном решен. Во многих областях медицины 42-дневный срок хранения эритроцитов позволил проводить необходимое число лечебных мероприятий, а компоненты крови, подлежащие списанию по истечении срока годности, стали составлять не бо-

лее 5%. Несмотря на это, сохраняются проблемы со своевременным обеспечением пациентов ЭСС, и прежде всего с удовлетворением остро возникшей потребности в трансфузии у пациентов с редкими группами крови, у сенсibilизированных больных при необходимости индивидуального подбора, а также при риске повторного развития аллергических реакций у реципиентов с длительным трансфузионным анамнезом. Актуальным остается вопрос о заготовке аутологичной крови.

Другой проблемой является предупреждение передачи гемотрансмиссивных инфекций. В связи с длительными сроками хранения замороженных эритроцитов появилась возможность их накопления в виде стратегического запаса, быстро готовящегося к применению. Особый акцент должен быть сделан на карантинизации ЭСС, существенно снижа-

Бологов Павел Андреевич — врач-трансфузиолог отделения трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Bologov@me.com

Старостин Николай Николаевич — врач-трансфузиолог отделения трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: nikolai.starostin@fcho-moscow.ru

Трахтман Павел Евгеньевич — д. м. н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Pavel.Trakhtman@fcho-moscow.ru

ющей риск инфицирования реципиентов гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией.

Эти факторы вновь пробудили интерес к разработке и внедрению методик длительного хранения компонентов крови.

Различные методы криоконсервации крови и ее компонентов, в особенности эритроцитов, были изучены достаточно давно. Замороженные компоненты крови — один из альтернативных методов их хранения; возможность их заморозки активно исследовалась в 50–60-х годах прошлого века, срок годности эритроцитарной массы в то время не превышал 21 дня. Проведение криоконсервации было сопряжено со значительными потерями жизнеспособности и функциональной активности клеток крови. В процессе заморозки водных растворов ледяные кристаллы создаются из «чистой» воды, а пространство между кристаллами заполняется концентрированными электролитами. Это приводит к дегидратации клеток за счет изменения осмотического давления и pH среды [3, 5]. Защита клеток при замораживании достигается добавлением криозащитных веществ (криопротекторов). Так как последние вызывают значительное увеличение осмолярности, при добавлении растворов необходимо внимательно отслеживать все процедуры, контролировать осмотические изменения, чтобы избежать необратимого повреждения клеточных структур и оболочек [3, 5, 8]. По своему воздействию криопротекторы делятся на две группы: внутриклеточные («проникающие») и внеклеточные («непроникающие»).

Внутриклеточные криопротекторы. Благодаря относительно простой химической структуре внутриклеточные криопротекторы легко проникают в клеточную мембрану и при низкой концентрации не представляют опасности в плане токсического воздействия на клетки. В процессе заморозки эти вещества увеличивают выход внутриклеточной воды и поддерживают осмотический баланс, что приводит к уменьшению объема клеток, а также снижает осмотическую нагрузку [7, 13].

К данному типу криопротекторов относятся глицерол, диметилсульфоксид (ДМСО), некоторые типы гликолей (этанол, метанол, пропиленгликоль и т. п.), широко используемые при длительном хранении замороженных тканей и клеток (банки спермы, криобанки, банки стволовых клеток и клеток пуповинной крови). Криозащитный эффект глицерола, который также называют низкомолекулярным неэлектролитом, заключается в проникновении в клеточную мембрану и в ядро клетки и в создании гиперосмолярной окружающей среды. Ранее глицерол использовали для криоконсервации большого числа клеток млекопитающих, эмбрионов и неоплодотворенных яиц. В настоящее время он применяется главным образом для криоконсервации эритроцитов. Основная концентрация глицерола составляет 20–40% (максимальная — 55%). ДМСО, так же как и глицерол, является неэлектролитом с низкой молекулярной массой и может использоваться для длительной криоконсервации как ядросодержащих, так и не ядросодержащих клеток. Однако, в отличие от глицерола, цитотоксические свойства ДМСО проявляются уже при концентрациях, превышающих 10%.

Внеклеточные криопротекторы. В связи с большой молекулярной массой внеклеточные криопротекторы не проникают в клеточную мембрану и в основном используются для быстрого и сверхбыстрого замораживания. Существует много примеров таких криопротекторов: моносахариды (глюкоза, гексоза), дисахариды (сахароза, трегалоза), трисахариды (рафиноза) и полимеры (поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль), а также другие высокомолекулярные

вещества, такие как декстран, модифицированный желатин, гидроксипропилкрахмал, альбумин.

Внеклеточные криопротекторы способны стабилизировать клеточную мембрану, а также обладают эффектом образования «стекловидного» вещества. При превращении воды в лед криопротекторы данного типа остаются за пределами клетки, обеспечивая создание пространства между клеточной мембраной и внеклеточной средой.

Вследствие изменения осмотического коэффициента внеклеточное давление вытесняет молекулы воды из медленно замерзающего межклеточного пространства, при этом не повреждается мембрана клетки [2, 10].

Размороженная эритроцитарная масса впервые была успешно перелита П. Л. Моллисоном (P. L. Mollison) в 1951 г. [6]. Эритроцитарная масса для этого переливания замораживалась с использованием 20%-ного раствора глицерола быстрым методом заморозки, открытым А. Т. Смитом (A. T. Smith) [8]. В стандарты клинической практики криоконсервирование эритроцитов введено в начале 1960 г. Для добавления используется высококонцентрированный (40%-ный) глицерол, что стало эталоном для большинства отделений ОПК на длительное время. После заморозки температура эритроцитов медленно снижается до -80°C , хранение происходит при -65°C . Этот метод впервые был описан Дж. Л. Таллисом (J. L. Tullis) и соавт. в 1958 г. [11, 12].

В 2011 г. FDA США зарегистрировала вторую версию аппарата Haemonetics ACP 215, который совершил прорыв в процессах глицеролизации и деглицеролизации, сделав их «закрытыми», защищенными от воздействий внешней среды.

Только недавно был частично преодолен главный недостаток криоконсервирования эритроцитов: с появлением в последние годы новых технологий и ресуспендирования жизнь эритроцитарной массы после разморозки стала составлять от 1 до 3 недель. С. R. Valery с группой ученых из Военно-морской научно-исследовательской лаборатории крови США, доказала достоверную возможность использования криоконсервированной эритроцитарной массы в течение 7 дней после ресуспендирования в добавочном растворе САГМ (аденин, глюкоза, маннитол) и 14 дней после ресуспендирования с использованием добавочного раствора — формула-3 (AS-3: цитрат, фосфат, глюкоза) соответственно [14, 15]. М. Bohonek и соавт. также доказали возможность использования криоконсервированной эритроцитарной взвеси в течение 3 недель [1].

Целью проведенного нами исследования был сравнительный анализ эффективности переливания размороженных и отмытых эритроцитов (РиОЭ) и обычной эритроцитной взвеси (ЭВ) детям, получавшим терапию при гемобластозах с анемическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с гемобластозами, находившихся на лечении в отделениях ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Минздрава России и получавших гемотрансфузионную терапию ЭВ (группа А, 30 пациентов) и РиОЭ (группа В, 28 пациентов). Группы были сопоставимы по средней массе, диагнозам, показаниям к трансфузии (табл. 1). От законных представителей всех пациентов было получено информированное согласие на выполнение диагностических процедур и проведение гемотрансфузий.

Основным критерием для проведения трансфузии являлось снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л при отсут-

ствии продолжающегося кровотечения. Дозу ЭВ для реципиентов обеих групп определяли из расчета 10–12 мл/кг.

ЭВ была получена из 450 мл цельной донорской крови, заготовленной с использованием системы для сбора крови (Terumo IMUFLEX WB-RR, Terumo Corporation, Япония), в качестве консерванта применяли ЦФГ (цитрат, дигидрофосфат, глюкоза). Центрифугирование мешков производили в жестком режиме (3500 об/мин) при температуре +4 °С в течение 15 минут с последующим добавлением САГМ. Все компоненты были подвергнуты лейкофильтрации и облучению рентгеновскими лучами в дозе 25 Гр.

Замораживанию подвергали эритроцитную массу, заготовленную на глюкозо-цитратном растворе и хранившуюся не более 5 дней после взятия от донора. Эритроцитная масса для криоконсервации была получена из лейкофильтрованной и облученной ЭВ путем центрифугирования и последующего удаления САГМ. В качестве ограждающего раствора выступал 57,1%-ный раствор глицерола. Смешивание эритроцитной массы с криоконсервирующими растворами проводили с помощью автоматической системы обработки клеток АСР 215 (Haemonetics, США). После глицеринизации контейнеры с эритроцитами подвергали замораживанию и хранению при температуре –80 °С. Средний срок хранения замороженных эритроцитов составлял 8 ± 1,5 месяца от даты глицеринизации. Деглицеринизацию и отмывание эритроцитов выполняли непосредственно перед трансфузией в автоматической системе обработки клеток АСР 215 с использованием закрытой одноразовой магистрали при последующем добавлении САГМ.

Клинические проявления анемического синдрома в исследовании не оценивались, оценка эффективности трансфузий ЭСС проводилась только по лабораторным показателям коррекции анемии. Определение прироста показателей красной крови выполнялись через 24 часа после проведения трансфузии. Конечными точками оценки эффективности лечения были показатели прироста гемоглобина, гематокрита, эритроцитов.

Статистическая обработка данных включала в себя: проверку нормальности распределения, расчет среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения. Использовали статистический критерий Стьюдента (t), уровень значения достоверности различий был принят 5% и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью сравнительной оценки качества компонентов все дозы ЭВ и РиОЭ были проанализированы перед трансфузией.

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов

Параметры	Группа А (n = 30)	Группа В (n = 28)
Средний возраст, лет	9,3 ± 1,5	8,1 ± 2,0
Пол (М/Ж), %	33,3/66,6	42,8/57,2
Средняя масса тела, кг	23,7 ± 5,0	25,4 ± 4,2
Диагноз, n:		
• острый миелобластный лейкоз	15	14
• ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	11	10
• острый лимфобластный лейкоз	4	4

Примечание. Для всех сравниваемых параметров $p > 0,05$.

Оценивались количество гемоглобина, эритроцитов и гематокрит (табл. 2). Средняя концентрация гемоглобина в РиОЭ на 16,5% ниже, чем в ЭВ, среднее содержание эритроцитов — на 11,8%, гематокрит на 12,8% ниже, чем в ЭВ. В процессе глицеролиза, деглицеролиза и хранения замороженных эритроцитов потери и частичный гемолиз эритроцитов неизбежны, что объясняет различия в показателях.

Для сравнения эффективности заместительной терапии ЭВ и РиОЭ мы проанализировали динамику уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в подгруппах с изначальным показателем гемоглобина 60–80 г/л (анемия тяжелой степени).

Подгруппы пациентов с тяжелой степенью анемии были сопоставимы: средняя масса тела детей, получавших ЭВ, составила 23,7 ± 5,0 кг, а получавших РиОЭ — 25,4 ± 4,2 кг ($p > 0,05$); объем использованной эритроцитарной массы у детей из группы ЭВ в среднем составил 271,6 ± 65,3 мл, а из группы РиОЭ — 263,0 ± 41,3 мл ($p > 0,05$).

Динамика лабораторных показателей красной крови в исследованных подгруппах представлена в таблицах 3–5. По исходным уровням гемоглобина, эритроцитов и гематокрита подгруппы практически не различались ($p > 0,05$).

После выполнения трансфузий показатели красной крови в обеих подгруппах повысились и достигли целевых значений, представленных в таблице 4.

При анализе эффективности гемотрансфузий внутри каждой из подгрупп отмечен прирост показателей красной

Таблица 2

Сравнительная характеристика эритроцитной взвеси и размороженных и очищенных эритроцитов (РиОЭ)

Показатели	Эритроцитная взвесь	РиОЭ
Гемоглобин, г/доза	55,80 ± 3,34	46,60 ± 1,50
Эритроциты, × 10 ¹² /л	6,16 ± 0,60	5,43 ± 0,30
Гематокрит, %	56,0 ± 4,80	48,80 ± 1,30

Примечание. Для всех сравниваемых показателей $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита до выполнения трансфузий в подгруппах пациентов

Показатели	Подгруппа А	Подгруппа В
Гемоглобин, г/л	76,60 ± 4,20	74,75 ± 7,05
Эритроциты, × 10 ¹² /л	2,60 ± 0,20	2,40 ± 0,20
Гематокрит, %	21,75 ± 1,40	21,10 ± 2,10

Примечание. Для всех сравниваемых показателей $p > 0,05$.

Таблица 4

Показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита после выполнения трансфузий в подгруппах пациентов

Показатели	Подгруппа А	Подгруппа В
Гемоглобин, г/л	100,10 ± 12,20	87,60 ± 8,40
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,42 ± 0,50	3,0 ± 0,27
Гематокрит, %	28,20 ± 3,70	24,40 ± 2,60

Примечание. Для всех сравниваемых показателей $p < 0,001$.

крови, однако в подгруппе пациентов, получивших РиОЭ, прирост уровней гемоглобина, эритроцитов и гематокрита был статистически значимо ниже (табл. 5). Учитывая изначально более низкие характеристики РиОЭ в сравнении с ЭВ (см. табл. 2), эффективность трансфузий ЭСС можно оценивать положительно.

В ходе оценки переносимости реципиентами трансфузий ЭВ и РиОЭ учитывали как общее состояние больных, так и динамику систолического и диастолического артериального давления, частоты пульса, дыхания, температуры тела. Во время и после трансфузий не было зафиксировано развития посттрансфузионных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Создание запасов компонентов донорской крови является неотъемлемой частью трансфузиологического обеспечения пациентов с гемобластомами. Применение современных консервирующих растворов значительно улучшило возможности бесперебойного снабжения таких больных эритроцитсодержащими компонентами, тем не менее растущая потребность в компонентах крови у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями по-прежнему делает актуальным создание запасов длительного хранения. Создание банка замороженных эритроцитов позволяет более гибко выстраивать донорскую политику, экономит компоненты крови за счет минимизации объема компонентов с истекшим сроком годности, позволяет создать экстренные и текущие запасы эритроцитов редких групп крови, уже подвергнутых всем способам дополнительной обработки (лейкофильтрация, облучение 25 Гр, отмывание), т. е. универсальных для большинства клинических ситуаций. В связи с длительными сроками хранения замороженных эритроцитов появляется возможность их накопления в виде стратегического запаса, который быстро готовится к применению. Особый акцент должен быть сделан на возможности карантинизации ЭСС, что существенно снижает риск инфицирования реципиентов гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией. Автоматическая глицеролизация, деглицеролизация и отмывание эритроцитов существенно снижают риск человеческой ошибки, переливание осуществляется с меньшим риском побочных реакций у пациентов. Деглицеринизированные клетки сопоставимы по объему, гематокриту и эффективности применения с обычными эритроцитами [4, 9]. Специальный питательный взвешивающий раствор САГМ обеспечивает лучшую прижи-

Прирост показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита после выполнения трансфузий в подгруппах пациентов

Показатели	Подгруппа А	Подгруппа В
Гемоглобин, г/л	23,50 ± 12,10	12,90 ± 6,50
Эритроциты, × 10 ¹² /л	0,80 ± 0,40	0,53 ± 0,27
Гематокрит, %	6,52 ± 3,70	3,20 ± 1,60

Примечание. Для всех сравниваемых показателей $p < 0,05$.

ваемость донорских эритроцитов в кровяном русле пациента и сохраняет морфофункциональную полноценность эритроцитов до 72 часов. Показания к назначению размороженных эритроцитов аналогичны таковым при назначении нативной ЭВ или нативных отмытых эритроцитов.

В целом при анализе результатов использования ЭСС можно подтвердить достаточную эффективность применения как ЭВ, так и РиОЭ.

Однако следует отметить ряд особенностей, выявленных при анализе результатов показателей в группах пациентов, получивших РиОЭ. Потери гемоглобина и эритроцитов в дозе ЭВ, подвергнутой глицеролизации, заморозке, деглицеролизации, составили в среднем 16% и 19% соответственно, что нашло свое отражение в уровнях прироста этих показателей после проведения трансфузии. При этом целевые показатели уровня гемоглобина и гематокрита были достигнуты у всех пациентов, которым переливалась размороженная и отмытая взвесь эритроцитов. Проведенный анализ не выявил клинически значимых различий в частоте развития побочных реакций при использовании таких компонентов донорской крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволяет констатировать достаточную эффективность обеих эритроцитсодержащих сред в коррекции анемии у пациентов с гемобластомами.

Вместе с тем сравнительный анализ показал, что, в сравнении с использованием эритроцитной взвеси, для достижения целевых значений гемоглобина и гематокрита реципиенту может потребоваться больший объем размороженных и отмытых эритроцитов либо их повторная трансфузия.

ЛИТЕРАТУРА

- Bohonek M., Petrás M., Turek I., Urbanová J. et al. Quality evaluation of frozen apheresis red blood cell storage with 21-day postthaw storage in additive solution 3 and saline-adenine-glucose-mannitol: biochemical and chromium-51 recovery measures // *Transfusion*. 2010. Vol. 50. N 5. P. 1007–1013.
- Horn E. P., Suttek A., Standl T., Rudolf B. et al. Transfusion of autologous, hydroxyethyl starch-cryopreserved red blood cells // *Anesth Analg*. 1997. Vol. 85. N 4. P. 739–745.
- Huggins C. E. Frozen blood // *Eur. Surg. Res*. 1969. Vol. 1. N 1. P. 3–12.
- Lionetti F. J., Hunt S. M. Cryopreservation of human red cells in liquid nitrogen with hydroxyethyl starch // *Cryobiology*. 1975. Vol. 12. N 2. P. 110–118.
- Lovelock J. E. The protective action of neutral solutes against haemolysis by freezing and thawing // *Biochem J*. 1954. Vol. 56. N 2. P. 265–270.
- Mollison P. L., Sloviter H. A. Successful transfusion of previously frozen human red cells // *Lancet*. 1951. Vol. 2. N 6689. P. 862–864.
- Pert J. H., Schork P. K., Moore R. A new method of low temperature blood preservation using liquid nitrogen and glycerol sucrose additive // *Clinical Research*. 1963. N 11. P. 197–202.
- Smith A. U. Prevention of haemolysis during freezing and thawing of red blood-cells // *Lancet*. 1950. Vol. 2. N 6644. P. 910–911.
- Sputtek A. Kryokonservierung von Blutzellen // *Transfusionsmedizin*. 2nd ed. / Ed. C. Mueller-Eckhardt. 1996, Springer, Berlin. P. 125–167.
- Sputtek A., Singbartl G., Langer R., Schleinzner W. et al. Cryopreservation of red blood cells with the non-penetrating cryoprotectant hydroxyethylstarch // *Cryo Letters*. 1995. N 16. P. 283–288.
- Tullis J. L., Haynes L. L., Pyle H. M., Wallach S. et al. Clinical use of frozen red cells // *Arch. Surg*. 1960. N 81. P. 151–154.
- Tullis J. L., Ketchel M. M., Pyle H. M., Pennell R. B. et al. Studies on the in vivo survival of glycerolized and frozen human red blood cells // *J. Am. Med. Assoc*. 1958. Vol. 168. N 4. P. 399–404.
- Valeri C. R. Frozen Blood // *N. Engl. J. Med*. 1966. Vol. 275. N 8. P. 425–431.
- Valeri C. R., Pivacek L. E., Cassidy G. P., Ragno G. The survival, function, and hemolysis of human RBCs stored at 4 degrees C in additive solution (AS-1, AS-3, or AS-5) for 42 days and then biochemically modified, frozen, thawed, washed, and stored at 4 degrees C in sodium chloride and glucose solution for 24 hours // *Transfusion*. 2000. Vol. 40. N 11. P. 1341–1345.
- Valeri C. R., Ragno G., Pivacek L. E., Srey R. et al. A multicenter study of in vitro and in vivo values in human RBCs frozen with 40-percent (wt/vol) glycerol and stored after deglycerolization for 15 days at 4 degrees C in AS-3: assessment of RBC processing in the ACP 215 // *Transfusion*. 2001., Vol. 41. N 7. P. 933–939. ■

Патофизиология и диагностика кардиомиопатии при β -талассемии (обзор литературы)

А. Б. Сугак, Г. Н. Николаева, Е. В. Феоктистова

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

Цель обзора: анализ основ патогенеза и методов ранней диагностики кардиомиопатии, ассоциированной с перегрузкой железом.

Основные положения. Сердечная недостаточность — основная причина смерти трансфузионно-зависимых пациентов с β -талассемией. Поражение сердца обусловлено токсическим воздействием железа, откладывающегося в миокарде, а также адаптацией к условиям анемии, нарушением иммунного статуса и эндотелиальной дисфункцией.

Основным методом, позволяющим оценить перегрузку миокарда железом, является МРТ сердца в режиме T2*. Содержание ферритина в сыворотке крови и концентрация железа в ткани печени по данным биопсии не отражают концентрацию железа в ткани сердца. Оценка морфологии и функции сердца с помощью эхокардиографии по-прежнему клинически значима, однако она должна выполняться в центрах, где уже имеется опыт работы с пациентами с перегрузкой железом, и учитывать особенности гемодинамики при хронической анемии.

Ключевые слова: кардиомиопатия, β -талассемия, перегрузка железом.

Pathophysiology and Diagnosis of Cardiomyopathy in Patients with Beta-Thalassemia: Literature Review

A. B. Sugak, G. N. Nikolaeva, E. V. Feoktistova

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

Objective of the Review: To analyze basic pathophysiological mechanisms and methods of early diagnosis of cardiomyopathy associated with iron overload.

Key Points: Heart failure is the leading cause of death in transfusion-dependent beta-thalassemia patients. Heart damage is caused by the toxic effects of iron accumulated in the myocardium, body's adaptation responses to anemia, impaired immune function and endothelial dysfunction.

Cardiac MRI T2* is the main diagnostic tool that helps assess myocardial iron overload. Serum ferritin levels and hepatic iron levels measured in liver biopsy samples don't reflect the iron concentration in the heart. An assessment of cardiac morphology and function by echocardiogram is still clinically significant. However, when this procedure is performed, specific features of hemodynamics in patients with chronic anemia should be taken into account. Moreover, this exam should be done at facilities experienced in working with patients with iron overload.

Keywords: cardiomyopathy, beta-thalassemia, iron overload.

Талассемии — гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся количественным нарушением синтеза глобиновых цепей, результатом чего является частичное или полное отсутствие продукции нормального Hb с развитием хронической гемолитической анемии. Типы талассемии в зависимости от пораженной глобиновой цепи имеют названия α , β , γ , δ или их сочетания. β -талассемия бывает большой, промежуточной и малой формы. Большая форма (анемия Кули) является самым тяжелым вариантом заболевания, при котором пациент нуждается в пожизненной регулярной заместительной терапии эритроцитарной массой. При промежуточной форме клинические проявления болезни выражены в меньшей степени и потребность в заместительных трансфузиях возникает редко. Малая форма β -талассемии характеризуется легкой гипохромной микроцитарной анемией, появляющейся на фоне интеркуррентных заболеваний и не нуждающейся в коррекции [1, 27, 33].

Талассемия встречается преимущественно в странах Средиземноморского бассейна, на Среднем Востоке, в Юго-Восточной Азии, южной части Тихого океана и в Южном Китае, частота носителей гена болезни в популяции — от 2% до 25%.

На территории бывшего СССР талассемии наиболее распространены в Азербайджане (в некоторых районах наблюдают у 7–10% населения), Грузии, Армении, на Северном Кавказе, в республиках Средней Азии. В связи с миграцией населения из эндемичных районов гемоглобинопатии распространились в регионах, где ранее они крайне редко встречались среди коренных жителей (в России, Северной Америке, Европе и др.), и сегодня представляют глобальную проблему общественного здравоохранения [1, 27].

У пациентов с большой формой β -талассемии потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы в сочетании с неэффективным эритропоэзом и повышенной абсорбцией железа в ЖКТ ведет к гемосидерозу внутренних органов, включая сердце. При этом жизненно необходимой становится терапия хелаторами железа — второе после трансфузионной терапии направление в лечении таких больных [33]. Трансфузии и хелаторная терапия значительно улучшили выживаемость и снизили смертность пациентов с большой формой β -талассемии: в 60-е годы XX века 80% таких больных умирали к 16 годам [19], в то время как сегодня по крайней мере 80% из них доживают до возраста

Николаева Галина Николаевна — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: galina-2020@yandex.ru

Сугак Анна Борисовна — д. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: sugak08@mail.ru

Феоктистова Елена Владимировна — к. м. н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: 9433672@mail.ru

40 лет и более [17]. Это уникальное достижение, однако кардиологические осложнения по-прежнему являются ведущей причиной смерти трансфузионно-зависимых пациентов с β -талассемией (около 70% случаев) [33]. Ассоциированная с перегрузкой железом кардиомиопатия (КМП) представляет собой систолическую или диастолическую дисфункцию миокарда в результате отложения железа в сердце, независимо от других сопутствующих процессов [30]. КМП характеризуется наличием рестриктивной формы с ранним развитием диастолической дисфункции, которая неуклонно прогрессирует, приводя в конечной стадии к дилатационной КМП [31].

Хотя β -талассемия традиционно считается болезнью, связанной с перегрузкой железом, механизм поражения сердца при этой патологии гораздо более сложный (рис. 1). Помимо токсического воздействия избытка железа на миокард, дополнительную нагрузку на сердце дают повышение сердечного выброса, характерное для хронической анемии, высокая вероятность развития миоперикардита вследствие нарушений в иммунной системе, а также повышенная постнагрузка, связанная с повреждением артериальных сосудов [2, 26, 31, 36].

Поскольку Hb отвечает за транспорт кислорода, для сохранения объема его доставки при хронической анемии компенсаторно увеличиваются сердечный выброс и сердечный индекс. Увеличение сердечного индекса обычно достигается ростом конечно-диастолического объема, ударного объема и ЧСС. Для поддержания нормального системного давления

Рис. 1. Патофизиология кардиомиопатии, ассоциированной с перегрузкой железом, при β -талассемии ([23], с изменениями)



в условиях повышенного сердечного выброса организм снижает системную сосудистую резистентность путем дилатации периферических артерий, что ведет к уменьшению диастолического давления [41]. В соответствии с законом Старлинга, при снижении постнагрузки и усилении преднагрузки у пациентов с хроническими анемиями отмечают компенсаторное повышение сократимости миокарда (рост фракции выброса). Отмечено, что при анемиях увеличение ударного выброса в покое происходит при концентрации Hb ниже 90 г/л [12]. В то же время у пациентов с β -талассемией даже при адекватной трансфузионной терапии со средним предтрансфузионным содержанием Hb более 95 г/л, с хорошей супрессией сверхактивности костного мозга и со средним содержанием Hb между трансфузиями 113 г/л до некоторой степени увеличивался сердечный выброс (сердечный индекс — $4,3 \pm 0,9$ л/м² при β -талассемии и $3,9 \pm 0,8$ л/м² у здоровых добровольцев, $p < 0,01$) [3].

Любая серьезная инфекция может спровоцировать поражение сердца, особенно при наличии другой сопутствующей кардиальной патологии. Поскольку иммунная состоятельность при β -талассемии нарушена [24, 25, 29], пациенты более чувствительны к инфекциям — как вирусным, так и бактериальным. Кроме того, такие бактерии-сидерофоры, как *Yersinia* и *Klebsiella*, используют железо для размножения и хорошо растут в организме пациентов с перегрузкой железом [25, 29]. В прошлом у больных β -талассемией с недостаточной хелацией или без таковой перикардит наблюдали в 50% случаев [19], в то время как сейчас при использовании хелаторной терапии он встречается редко (в 5% случаев) [3].

В последнее время на основании клинических, функциональных и анатомических исследований обнаружено, что в развитии сердечной дисфункции при β -талассемии также играет роль системное поражение артериального русла [16]. Предполагают, что повреждение эластической ткани артерий и пролиферация эндотелия возникают вследствие снижения биодоступности оксида азота из-за хронического гемолиза, а также в результате непосредственного воздействия повышенной концентрации лабильного железа в плазме [23].

Токсическое воздействие железа может косвенно нарушать функцию сердца, вызывая повреждение других органов, в частности при развитии гипотиреоза и сахарного диабета [2]. Гипотиреоз может стать причиной перикардального выпота, снижения функции ЛЖ, брадикардии и повышения резистентности периферических сосудов. Инсулинозависимый сахарный диабет ассоциируется с появлением сердечной дисфункции и поражением сосудов.

В сердце железо откладывается как в кардиомиоцитах всех отделов сердца, так и в проводящей системе, включая синоатриальный и атриовентрикулярный узлы [13]. В свободной стенке ЛЖ железо накапливается преимущественно в эпикардальных слоях, в меньшей степени — в эндокарде и среднем слое [14]. С эпикарда отложения железа распространяются на перикард, увеличивая риск возникновения перикардита, который может иметь компонент спровоцированного железом химического воспаления. Они также могут приводить к фиброзу перикарда (как при наличии вирусного миокардита, так и без него). Гистологически при перегрузке железом обнаруживают гипертрофию миоцитов с множественными отложениями коричневого гранулированного вещества — железа — в цитоплазме кардиомиоцитов [2].

Клинические проявления поражения сердца при β -талассемии — сердечная недостаточность, аритмии и миоперикардит [2, 22, 27, 33]. Проявления миоперикардита

и аритмий неспецифичны, симптомы у них такие же, как и в общей популяции. Дебют может быть внезапным, иногда ассоциированным с инфекцией. У некоторых пациентов начальные проявления — симптомы левожелудочковой недостаточности: одышка, кашель, повышенная утомляемость, сопровождающаяся хрипами и ритмом галопа при аускультации органов грудной клетки, — но следует заметить, что у большинства больных появляются симптомы правожелудочковой недостаточности. Пациенты часто попадают в клинику с выраженной утомляемостью и болями в животе, которые связаны с увеличением печени. Возможен кашель без диспноэ. Эти признаки можно неверно истолковать как не имеющие отношения к заболеванию сердца [33].

Вызванное железом токсическое поражение сердца часто проявляется аритмиями: у пациентов с β -талассемией встречаются предсердные или желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий. Жизнеугрожающая желудочковая тахикардия встречается редко и часто ассоциируется со снижением функции ЛЖ. Кратковременная неспецифическая желудочковая тахикардия — довольно распространенное явление при повышении содержания железа в сердце. Предсердные аритмии встречаются реже. Они тяжелее клинически и сложнее поддаются лечению, но менее специфичны как проявления токсичности железа. Некоторые из этих аритмий также могут быть пусковыми механизмами развития застойной сердечной недостаточности или снижения функции сердца у пациентов с β -талассемией без предшествующей дисфункции ЛЖ [2, 22].

Сердечная недостаточность может возникнуть в любом возрасте начиная с 10 лет, но при адекватном лечении β -талассемии она обычно появляется в третьей или четвертой декаде жизни [3]. При клинических проявлениях сердечной недостаточности прогноз неблагоприятен. Талассемическая КМП может быть обратима при своевременной интенсификации хелаторной терапии [20], но ранняя диагностика КМП существующими традиционными методами недостаточно успешна. Систолическая и диастолическая функции миокарда у пациентов с посттрансфузионной перегрузкой железом, измеряемые традиционными методами, остаются сохраненными вплоть до финальных стадий болезни. Причем прогрессия от легких отклонений эхокардиографических показателей до молниеносного развития сердечной недостаточности часто происходит быстро и неуклонно [31, 33].

Повсеместно для прогнозирования поражения сердца железом опираются на традиционный биохимический параметр — содержание ферритина в сыворотке крови. При хелаторной терапии оно, как правило, существенно снижается. Использование ферритина сыворотки как показателя перегрузки железом ограничивается тем, что это белок острой фазы и на его концентрацию в сыворотке влияет множество факторов: воспаление, лихорадка, болезни печени, инфекции, гемолиз, дефицит аскорбиновой кислоты. Показано, что содержание ферритина сыворотки может быть высоким даже до повышения отложений железа в органах и тканях [15]. С другой стороны, интенсивная хелаторная терапия у пациентов с выраженной перегрузкой железом способна снизить концентрацию ферритина в сыворотке крови, в то время как уровень железа в тканях, особенно в сердце, останется повышенным [7].

Концентрация железа в печени по данным биопсии до недавнего времени считалась «золотым стандартом» прямого определения общих запасов железа в организме [8], а также

более достоверным по сравнению с концентрацией ферритина сыворотки индикатором риска сердечной заболеваемости и смерти. Однако более поздние исследования, в том числе с использованием МРТ сердца в режиме T2*, показали отсутствие статистически значимой связи между концентрациями железа в печени и сердце и прогностической ценностью определения концентрации железа в печени для оценки состояния сердца [5, 6, 37]. Таким образом, использование концентрации железа в печени как фактора, определяющего поражение сердца, оказалось ошибочным. Темпы накопления железа в печени и сердце различны, а с помощью МРТ удалось установить, что темпы очищения от железа при интенсификации хелаторной терапии в этих двух органах значительно различаются: печень отвечает быстрее [7]. К тому же биопсия является инвазивной процедурой и не может использоваться многократно для последующего наблюдения.

Натрийуретический пептид типа В (BNP) и концевой пронатрийуретический пептид (NT-proBNP) — неспецифические маркеры перегрузки сердца объемом или давлением. Концентрация BNP в плазме крови повышается у пациентов с очевидной дисфункцией сердца, но его содержание не отражает тяжести сердечной недостаточности [4]. Сведения о значимости определения уровней BNP и NT-proBNP у пациентов с β -талассемией противоречивы: некоторые исследователи обнаружили связь между концентрацией BNP, ранними проявлениями диастолической и систолической дисфункций и содержанием ферритина в сыворотке крови [28], в то время как другие авторы такой связи не выявили и считают, что прогностической ценности у измерения уровней BNP и NT-proBNP для определения перегрузки сердца железом нет [11].

Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить кардиомегалию, возникающую вследствие гипердинамического кровообращения, а в случаях сопутствующей легочной гипертензии — застойные явления в легких и плевральный выпот [33].

ЭКГ при β -талассемии редко бывает в норме: у пациентов без сердечной недостаточности изменения обнаруживают в 46% случаев [34], при ее наличии — практически у всех больных. Часто встречаются широкий комплекс QRS с низким вольтажом, инверсия зубца Т, неспецифические изменения интервала ST-T, признаки гипертрофии ЛЖ, замедление атриовентрикулярного проведения или аритмии [2].

Эндомиокардиальная биопсия не является рутинным методом оценки содержания железа, однако может использоваться для точного определения отложения железа в тканях миокарда с детальным гистологическим анализом поражения органа-мишени [32]. Железо откладывается в разных отделах миокарда, но больше всего в эпикарде, что ограничивает возможности эндомиокардиальной биопсии в клинической диагностике [13, 32].

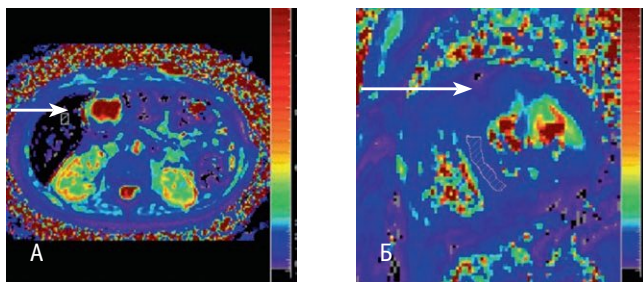
В последние годы лучшим неинвазивным методом оценки содержания железа в миокарде считают МРТ сердца в режиме T2* [21, 22]. Он более чувствителен, чем классические МРТ-методы (T2, SIR), и позволяет выявить даже относительно небольшую концентрацию железа в миокарде еще до появления нарушений строения и функции сердца [21]. МРТ-сканеры создают изображение органа на основании сигнала, появление которого зависит, помимо прочего, от концентрации железа в ткани. В органе без отложений железа эти сигналы гомогенны и релаксация (угасание сигналов) длится дольше, при этом изображение органа остается светлым. В органе с отложениями железа парамагнитный эффект

железа способствует изменениям интенсивности и восприимчивости магнитно-резонансного сигнала, при этом время релаксации укорачивается, изображение быстрее становится темным [22]. $T2^*$ — время (мс), необходимое органу для потери примерно двух третей сигнала. $T2^*$ уменьшается при повышении концентрации железа, т. е. чем меньше его значение, тем выше концентрация железа в тканях. Некоторые исследователи используют показатель угасания сигнала $R2$ ($R2 = 1,000/T2^*$), обратный показателю $T2^*$, который измеряется в Гц или c^{-1} [5, 14]. Установлена хорошая воспроизводимость результатов метода в разных учреждениях и на разных аппаратах [40], и исследование $T2^*$ МРТ сердца сегодня признано наиболее точным методом определения отложения железа в сердце, коррелирующим с химическими измерениями при посмертных биопсиях сердца [14]. Показано, что $T2^*$ миокарда не зависит от концентрации ферритина в сыворотке крови и концентрации железа в печени [6] (рис. 2). Согласно многочисленным исследованиям, пациентов с $T2^* > 25$ мс расценивают как не имеющих отложения железа в сердце; с $T2^*$ от 10 до 20 мс — как имеющих небольшие или умеренные отложения железа в сердце и риск сердечной декомпенсации средней степени; с $T2^* < 10$ мс — как имеющих значительные отложения железа в сердце и высокий риск сердечной декомпенсации [22, 27].

Недостатки МРТ — высокая стоимость, большие временные затраты, невозможность использования у пациентов с водителями ритма, дефибрилляторами и имплантированными металлическими устройствами, а также у лиц, страдающих клаустрофобией, отсутствие общедоступности [2]. Необходимо отметить, что для определения $T2^*$ необходимо дополнительное программное обеспечение к томографу и требуется обучение специалиста. Следует также учитывать, что на сегодняшний день рекомендуемые показатели $T2^*$ установлены для томографов мощностью 1,5 Т. Исследования оценки перегрузки железом различных органов на томографах мощностью 3 Т проводят, но опыт клинического применения этих аппаратов еще очень мал. Известно, что значения $T2^*$ на томографах мощностью 3 Т меньше, чем на аппаратах мощностью 1,5 Т [33].

Трансторакальная Эхо-КГ — широко распространенное и относительно недорогое исследование, позволяющее оценить не только строение сердца, но и его систолическую и диастолическую функции, давление в легочной артерии, состояние клапанов и перикарда. При анализе параметров Эхо-КГ у пациентов с β -талассемией необходимо учитывать особенности гемодинамики при хронической анемии. В частности, анемия

Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма в режиме $T2^*$, цветное картирование содержания железа в тканях: А — высокое содержание железа в печени (стрелка) у пациента с β -талассемией; Б — умеренное содержание железа в сердце (стрелка) у пациента с β -талассемией



ассоциируется с компенсаторным увеличением сердечного выброса, в связи с чем фракция выброса ЛЖ у таких пациентов должна быть выше нормы. Больным с анемией и талассемией рекомендован показатель нормальной фракции выброса ЛЖ более 60%, в то время как у здоровых людей он составляет более 50% [39]. Таким образом, заключение с «нормальными» показателями систолической функции, выданное врачом УЗИ, не имеющим опыта работы с подобными пациентами, может ввести в заблуждение неопытного клинициста [38].

Кроме того, сердечно-сосудистые компенсаторные механизмы при хронической анемии способствуют формированию гипердинамического типа циркуляции, поэтому увеличение скоростей внутрисердечного кровотока может отражать нормальный физиологический ответ, а не патологические изменения вследствие стеноза клапанов (в частности, в легочном кровотоке) [38, 39].

При β -талассемии показатели систолической функции, как правило, не изменяются в течение длительного времени. Нарушения систолической функции ЛЖ становятся очевидными, когда в миокарде уже имеются значительные отложения железа [39]. Диастолическая дисфункция развивается раньше, чем систолическая, причем на поздних стадиях заболевания она становится рестриктивной [31, 39]. Однако исследование традиционных диастолических показателей у пациентов с β -талассемией демонстрирует противоречивые результаты, поскольку эти показатели зависят от объемных условий и ЧСС [10, 35].

Новая технология оценки функции сердца — тканевая доплерография (ТД) — позволяет получить информацию о локальном движении стенок сердца и его скорости, различить пассивные и активные движения и лучше описать региональную функцию миокарда [39]. Показатели ТД в меньшей степени, чем традиционные эхокардиографические показатели, зависят от перегрузки объемом и давлением. Клиническое применение методов ТД только развивается, но уже опубликованы первые результаты исследований, в том числе результаты лечения пациентов с β -талассемией. Отмечают, что ТД позволяет выявить региональную систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда при β -талассемии, в том числе и у детей, раньше, чем традиционные ультразвуковые методы [9, 10]. Однако в некоторых исследованиях не было обнаружено преимуществ ТД перед традиционными доплеровскими показателями [18], в связи с чем необходимо дальнейшее изучение места ТД в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная недостаточность, возникающая в первую очередь в результате отложения железа в миокарде, является основной причиной смерти пациентов с β -талассемией. Дополнительную нагрузку на сердце дают адаптация к условиям анемии, а также нарушение иммунного статуса и эндотелиальная дисфункция.


Кардиомиопатия при β -талассемии длительное время протекает бессимптомно. Клинические симптомы появляются, как правило, уже на финальных стадиях болезни. В связи с этим особое значение имеют раннее выявление поражения сердца и своевременная интенсификация хелаторной терапии.

На сегодняшний день основным методом, позволяющим оценить концентрацию железа в миокарде, является МРТ сердца в режиме $T2^*$. Содержание ферритина в сыворотке крови и железа в ткани печени по данным биопсии не отражает концентрацию железа в ткани сердца. Эхо-КГ по-прежнему имеет клиническое значение для выявления и динамического

наблюдения отклонений в морфологии и функции сердца, однако она должна выполняться в центрах, где уже имеется

опыт работы с пациентами с перегрузкой железом, и учитывать особенности гемодинамики при данной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финогенова Н. А., Чернов В. М., Морщакова Н. А. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение: пособие для врачей-педиатров и гематологов / Под ред. А. Г. Румянцев, Ю. Н. Токарева. 2-е изд. доп. и перераб. М.: Макс Пресс, 2004. 216 с.
2. Aessopos A., Berdoukas V., Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today — prediction, prevention and management // *Eur. J. Haematol.* 2008. Vol. 80. N 2. P. 93–106.
3. Aessopos A., Farmakis D., Hatziliami A., Fragodimitri C. et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassaemia major // *Eur. J. Haematol.* 2004. Vol. 73. N 5. P. 359–366.
4. Aessopos A., Farmakis D., Polonifi A., Tsironi M. et al. Plasma B-type natriuretic peptide concentration in beta-thalassaemia patients // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. N 5. P. 537–541.
5. Aessopos A., Fragodimitri C., Karabatsos F., Hatziliami A. et al. Cardiac magnetic resonance imaging R2* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassaemia // *Haematologica.* 2007. Vol. 92. N 1. P. 131–132.
6. 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.
7. Anderson L. J., Westwood M. A., Holden S., Davis B. et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance // *Br. J. Haematol.* 2004. Vol. 127. N 3. P. 348–355.
8. Angelucci E., Brittenham G. M., McLaren C. E., Ripalti M. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassaemia major // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. N 5. P. 327–331.
9. Aypar E., Alehan D., Hazirolan T., Gümrük F. The efficacy of tissue Doppler imaging in predicting myocardial iron load in patients with beta-thalassaemia major: correlation with T2* cardiovascular magnetic resonance // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2010. Vol. 26. N 4. P. 413–421.
10. Balci Y. I., Gurses D. Detection of early cardiac dysfunction in patients with β -thalassaemia major and thalassaemia trait by tissue doppler echocardiography // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011. Vol. 28. N 6. P. 486–496.
11. Balkan C., Tuluçe S. Y., Basol G., Tuluçe K. et al. Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in β -thalassaemia major patients // *Echocardiography.* 2012. Vol. 29. N 3. P. 318–325.
12. Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, single volume. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2012. 2048 p.
13. Buja L. M., Roberts W.C. Iron in the heart. Etiology and clinical significance // *Am. J. Med.* 1971. Vol. 51. N 2. P. 209–221.
14. 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.
15. Cazzola M., Borgna-Pignatti C., de Stefano P., Bergamaschi G. et al. Internal distribution of excess iron and sources of serum ferritin in patients with thalassaemia // *Scand. J. Haematol.* 1983. Vol. 30. N 4. P. 289–296.
16. Cheung Y. F., Chan G. C., Ha S. Y. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassaemia major // *Circulation.* 2002. Vol. 106. N 20. P. 2561–2566.
17. Davis B. A., O'Sullivan C., Jarritt P. H., Porter J. B. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassaemia major // *Blood.* 2004. Vol. 104. N 1. P. 263–269.
18. De Gregorio C., Piraino B., Morabito G., Salpietro C. D. et al. On the use of conventional and tissue doppler echocardiography in patients with β -thalassaemia major and myocardial iron-overload: preliminary data by a single centre study // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 145. N 3. P. 490–492.
19. Engle M. A., Erlandson R., Smith C. H. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis // *Circulation.* 1964. Vol. 30. P. 698–705.
20. Fabio G., Minonzio F., Delbini P., Bianchi A. et al. Reversal of cardiac complications by deferiprone and deferoxamine combination therapy in a patient affected by a severe type of juvenile hemochromatosis (JH) // *Blood.* 2007. Vol. 109. N 1. P. 362–364.
21. Fischer R., Harmatz P. R. Non-invasive assessment of tissue iron overload // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2009. Vol. 2009. N 1. P. 215–221.
22. Gujja P., Rosing D. R., Tripodi D. J., Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. N 13. P. 1001–1012.
23. Hahalis G., Kremastinos D. T., Terzis G., Kalogeropoulos A. P. et al. Global vasomotor dysfunction and accelerated vascular aging in beta-thalassaemia major // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 198. N 2. P. 448–457.
24. Javad G., Saied A., Mohammadmehdi N. Thalassaemia and immune system dysfunction — review article // *Int. J. Curr. Research.* 2011. Vol. 3. N 12. P. 105–108.
25. Khimji P. L., Miles A. A. Microbial iron-chelators and their action on Klebsiella infections in the skin of guinea-pigs // *Br. J. Exp. Pathol.* 1978. Vol. 59. N 2. P. 137–147.
26. Kremastinos D. T., Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice // *Circulation.* 2011. Vol. 124. N 20. P. 2253–2263.
27. Kremastinos D. T., Farmakis D., Aessopos A., Hahalis G. et al. Beta-thalassaemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives // *Circ. Heart Fail.* 2010. Vol. 3. N 3. P. 451–458.
28. Kremastinos D. T., Hamodraka E., Parisis J., Tsiapras D. et al. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassaemia major // *Am. Heart J.* 2010. Vol. 159. N 1. P. 68–74.
29. Lesic B., Foulon J., Carmel E. Comparison of the effects of deferiprone versus deferoxamine on growth and virulence of yersinia enterocolitica // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46. N 6. P. 1741–1745.
30. Liu P., Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994. Vol. 8. N 1. P. 101–110.
31. Murphy C. J., Oudit G. Y. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 16. N 11. P. 888–900.
32. Olson L. J., Edwards W. D., Holmes D. R. Jr., Miller F. A. Jr. et al. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. Vol. 13. N 1. P. 116–120.
33. Pennell D. J., Udelson J. E., Arai A. E., Bozkurt B. et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassaemia major: a consensus statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2013. Vol. 128. N 3. P. 281–308.
34. Ramazzotti A., Pepe A., Positano V., Scattini B. et al. Standardized T2* map of a normal human heart to correct T2* segmental artefacts; myocardial iron overload and fibrosis in thalassaemia intermedia versus thalassaemia major patients and electrocardiogram changes in thalassaemia major patients // *Hemoglobin.* 2008. Vol. 32. N 1–2. P. 97–107.
35. Selim M. A., Al-Saad H. I., Bou-Holaigah I. H., Khan M. N. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in congenital chronic anaemias during childhood as determined by comprehensive echocardiographic imaging including acoustic quantification // *Eur. J. Echocardiogr.* 2002. Vol. 3. N 2. P. 103–110.
36. Stoyanova E., Cloutier G., Felty H., Lemsaddek W. et al. Evidence for a novel mechanism independent of myocardial iron in β -thalassaemia cardiac pathogenesis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. N 12. E52128.
37. Tanner M. A., Galanello R., Dessi C., Westwood M. A. et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2006. Vol. 8. N 3. P. 543–547.
38. Walker J. M. Thalassaemia major and the heart: a toxic cardiomyopathy tamed? // *Heart.* 2013. Vol. 99. N 12. P. 827–834.
39. Walker J. M., Nair S. Detection of the cardiovascular complications of thalassaemia by echocardiography // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1202. P. 165–172.
40. Westwood M. A., Firmin D. N., Gildo M., Renzo G. et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2005. Vol. 21. N 5. P. 531–538.
41. Wood J. C., Enriquez C., Ghugre N., Otto-Duessel M. et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassaemia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1054. P. 386–395. 

Влияние внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года жизни

Г. М. Муфтахова, Д. Ю. Качанов, Л. Л. Панкратьева, Т. В. Шаманская, Г. А. Новичкова, С. Р. Варфоломеева

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

Цель исследования: изучение влияния пре-, постнатальных и родительских факторов, включая акушерский анамнез, на развитие нейробластомы у детей первого года жизни, получавших обследование и лечение в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва».

Дизайн: наблюдательное ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников по данной проблеме. Описаны случаи выявления генетических синдромов у названной когорты больных.

Изучена частота встречаемости врожденных пороков развития, включая минимальные аномалии развития сердца, у 80 детей первого года жизни.

Результаты. Показано, что в отношении детей, рожденных с определенными характеристиками, необходимо интенсифицировать режимы динамического наблюдения, в том числе проводить УЗИ-мониторинг 2–4 раза в год на протяжении первых лет жизни до момента окончательного формирования симпатических ганглиев. К этой группе мы отнесли детей, рожденных с массой тела 4 кг и более, независимо от срока гестации.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает целесообразность и необходимость оценки антропометрических показателей новорожденных детей, а именно массы тела при рождении с учетом гестационного возраста, для выявления группы риска, требующей педиатрического мониторинга в течение первых лет жизни, а также значимость более тщательного наблюдения за детьми, имеющими врожденные генетические синдромы.

Ключевые слова: нейробластома, дети, новорожденные, пороки развития, генетические синдромы.

Effects of Extrinsic Factors on Development of Neuroblastoma in Babies During First Year of Life

G. M. Muftakhova, D. Yu. Katchanov, L. L. Pankratieva, T. V. Shamanskaya, G. A. Novichkova, S. R. Varfolomeeva

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

Study Objective: To study the effects of prenatal, postnatal and parent-related factors, including obstetrical history, on the development of neuroblastoma in babies during their first year of life. These infants were hospitalized in Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology for examination and treatment.

Study Design: This was an observational retrospective study.

Materials and Methods: The authors analyzed published materials related to this issue. They also reported some cases of genetic syndromes in this patient population.

In addition, they studied the frequency of congenital anomalies, including minor cardiac malformations, in a group of 80 babies younger than one year.

Study Results: The study showed that babies with specific characteristics at birth require more intensive follow-up, including follow-up ultrasound (2 to 4 times a year during the first years of life until sympathetic ganglia are fully developed). In the authors' opinion, this group includes babies with birth weight of 4 kg or more, irrespective of the gestational age.

Conclusion: This study proved the need to assess anthropometric measurements in newborns and provided evidence that this is an appropriate measure. This includes measurement of birth weight, with gestational age taken into account, which helps identify a risk group that requires pediatric follow-up during the first years of life. The study also confirmed the importance of more intensive follow-up for babies with inherited genetic syndromes.

Keywords: neuroblastoma, babies, newborns, congenital anomalies, genetic syndromes.

Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль симпатической нервной системы, происходящая из клеток нервного гребня. Это эмбриональная опухоль с крайне разнообразным биологическим поведением, что клинически проявляется широким диапазоном течения заболевания: от спонтанной регрессии опухоли до фульминантной опухолевой прогрессии и смерти. Показатель заболеваемости

составляет 0,85–1,1 случая на 100 000 населения в возрасте до 15 лет. На НБ приходится 7–10% всех злокачественных новообразований у детей, она является самой частой опухолью на первом году жизни, заболеваемость в этом возрасте составляет 6,1 на 100 000 детей соответствующего возраста [5]. Так как НБ встречается в основном у детей раннего возраста, многими авторами было высказано предположение

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна — д. м. н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

Качанов Денис Юрьевич — к. м. н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

Муфтахова Гузель Маратовна — врач отделения клинической онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

Новичкова Галина Анатольевна — д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

Панкратьева Людмила Леонидовна — к. м. н., врач-неонатолог ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

Шаманская Татьяна Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дм. Рогачёва» Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: clinoncology@gmail.com

о роли родительских, пренатальных и постнатальных факторов в развитии данного заболевания.

Эпидемиологические исследования, направленные на выявление этиологических аспектов, проводят уже более 20 лет, однако факторы риска (ФР) развития НБ достоверно не определены. В современных исследованиях особое внимание уделяют изучению таких ФР, как гестационный возраст, масса тела ребенка при рождении, наличие врожденных пороков развития (ВПР). Оценивают влияние родительских (возраст родителей, принимаемые ими лекарственные средства) и экзогенных факторов (окружающая среда, профессиональные вредности). В *таблице 1* представлены основные исследования, посвященные изучению влияния различных факторов на риск развития НБ у детей первого года жизни и у детей в возрасте старше одного года.

В обобщающей работе J. E. Неск и соавт. были выделены такие ФР развития НБ, как употребление матерью алкоголя, применение диуретиков, кодеина и обезболивающих препаратов во время беременности, низкая масса тела ребенка при рождении, техногенные факторы [9].

Целью исследования явилось изучение влияния пре- и постнатальных, а также родительских факторов, включая акушерский анамнез, на развитие НБ у детей первого года жизни. Кроме того, проведен всесторонний анализ данных литературы, посвященных указанному вопросу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2012 по февраль 2014 г. (26 месяцев) в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва (далее — ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва) было зарегистрировано 189 пациентов с НБ, из них 80 (42,3%) на момент установления диагноза находились в возрасте от 0 до 11 месяцев и 29 дней. Для проведения исследования была создана база данных, в которую пациентов включали проспективно. Регистрацию проводили в течение трех суток с момента установления диагноза. Для дополнительного сбора информации была разработана анкета, позволявшая оценивать ФР в соответствии с данными медицинской литературы.

Первичное обследование пациентов включало УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов; КТ, МРТ органов грудной, брюшной полости/малого таза; морфологическое исследование костного мозга (костно-мозговые пункции из четырех точек); сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, сцинтиграфию с технецием (при подозрении на костные метастазы). Проводили биопсию/резекцию/удаление первичной опухоли и/или метастатических очагов с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и молекулярно-генетическим анализом (определение статуса гена *MYCN*, делеций 1p и 11q методом флуоресцентной гибридизации *in situ*).

Диагноз устанавливали на основании гистологического или лабораторно-инструментального обследования с последующим гистологическим подтверждением. Стадирование осуществляли согласно критериям международной системы стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System).

При анализе все данные, полученные в ходе анкетирования родителей и изучения медицинской документации, были разделены на три группы:

- 1-я группа — родительские факторы: хронические заболевания, вредные привычки, профессиональные вредности матери и отца; акушерский анамнез;

- 2-я группа — характер течения беременности и масса тела ребенка при рождении;
- 3-я группа — наличие ВПР, генетических синдромов и/или малых аномалий развития у ребенка.

Для объективизации изучения и сравнительного анализа массы тела у детей использовали критерии МКБ-10 [2]:

- низкая масса тела (НМТ) — вес 1500–2499 г;
- очень низкая масса тела — вес 1000–1499 г;
- экстремально низкая масса тела — вес менее 1000 г;
- крупный плод — масса тела от 4000 до 5000 г;
- гигантский плод — масса тела свыше 5000 г.

Классификатор МКБ-10 использовали также для определения срока гестации на момент родов. В соответствии с ним, ребенок считается недоношенным при родах на сроке менее 37 полных недель (менее 259 дней); доношенным, если роды произошли на сроке от 37 до 42 полных недель (259–293 дней). Переношенным считается ребенок, родившийся при сроке беременности 42 полных недели и более (294 дня и более) [2].

Для комплексной оценки физического развития новорожденного с учетом гестационного возраста нами были использованы сигмальные и перцентильные таблицы Г. М. Деметьевой, построенные с учетом частоты распределения показателя [1].

Наличие ВПР регистрировали по результатам инструментальной диагностики. ЭКГ и Эхо-КГ были проведены 48 (60%) из 80 пациентов с установлением диагноза в возрасте от 0 до 11 месяцев и 29 дней с целью выявления врожденных пороков сердца (ВПС) или малых аномалий развития сердца (МАРС). Наличие или отсутствие пороков развития мочеполовой системы определяли путем визуализационных (УЗИ) и, при необходимости, рентгеноконтрастных исследований. С целью изучения пороков развития ЦНС пациентам проводили МРТ головного мозга с дополнительным контрастным усилением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе диагноз в 62 (77,5%) случаях устанавливали на основании гистологического исследования первичной опухоли, у 4 (5%) пациентов была выявлена метастаза опухоли; 14 (17,5%) больным диагноз устанавливали, исходя из клинико-рентгенологических данных.

Среди детей отмечено преобладание лиц мужского пола: соотношение мальчиков и девочек составило 1,3 : 1. Наибольшее число случаев — 42 (52,5%) — было зарегистрировано в возрастной группе от 0 до 3 месяцев. Распределение пациентов на группы в зависимости от пола и возраста представлено в *таблице 2*.

Из 80 человек, включенных в исследование, 1-я стадия заболевания диагностирована у 33 (41,2%) пациентов, 2-я — у 10 (12,5%), 3-я — у 6 (7,5%), 4-я — у 8 (10%), 4S-стадия — у 23 (28,8%) пациентов. Распределение больных по стадиям заболевания в зависимости от возраста представлено в *таблице 3*. Обращает на себя внимание тот факт, что стадии 1 и 4S наиболее часто встречаются в возрасте от 0 до 3 месяцев — в 20 (60,6%) и 18 (78,3%) случаях соответственно.

Первичная опухоль была локализована в области надпочечников в 42 (52,5%) случаях, в забрюшинном пространстве в 15 (18,8%), в заднем средостении в 13 (16,2%), в малом тазу в 2 (2,5%) и в области шеи в 1 (1,2%) случае. Билатеральное поражение надпочечников встречалось у 7 (8,8%) пациентов (в возрасте 0–3 месяцев — у 6 из 7, в возрасте 7–9 месяцев — у 1 из 7 больных).

При изучении данных, полученных в ходе анкетирования родителей, в соответствии с выделенными группами проанализированы характеристики родителей, указанные выше

(1-я группа данных). Ни в одном случае не было выявлено указаний на наличие профессиональных вредностей. Проведен анализ количества живорожденных детей в этих семьях. От

Таблица 1

Влияние разных факторов на риск развития нейробластомы (НБ)

Публикации	Факторы		
	повышают риск развития НБ	снижают риск развития НБ	не оказывают влияния на развитие НБ
J. R. Daling и соавт., 1984 (исследовали детей в возрасте до 24 месяцев) [6]	масса тела при рождении более 4000 г	–	–
C. C. Johnson и соавт., 1985 (исследовали детей в возрасте до 12 месяцев — 1; старше 12 месяцев — 2) [10]	роды в срок + низкая масса тела при рождении (1)	преждевременные роды (< 37 недель гестации) независимо от массы тела при рождении (2)	–
M. W. Yeazel и соавт., 1997 (исследовали детей в возрасте до 24 месяцев) [17]	вес при рождении более 4000 г (новообразования, характерные для раннего детского возраста)	–	–
G. M. Vuck и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте 0–70 месяцев — 1; в возрасте до 5 лет — 2) [4]	кесарево сечение при повторных родах (1)	преждевременные роды (< 37 недель) и переношенная беременность (> 42 недель); повторные роды естественным путем; дети, рожденные от матерей, которые имели большое количество предыдущих беременностей (2)	первые роды путем кесарева сечения
S. E. Hamrick и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте до 12 месяцев — 1; в возрасте 0–19 лет — 2) [8]	роды на сроке менее 33 недель; дети, рожденные путем кесарева сечения (1)	преждевременные роды на 33–36-й неделях (2)	–
J. Schüz и соавт., 2001 (исследовали детей в возрасте до 96 месяцев) [15]	преждевременные роды и низкая масса тела при рождении	–	–
F. Мепегах и соавт., 2005 (исследовали детей в возрасте до 19 лет) [12]	врожденные аномалии со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем	–	–
T. VjØrge и соавт., 2008 (исследовали детей в возрасте менее 18 месяцев) [3]	врожденные пороки развития + преэклампсия у матери в анамнезе	–	–
K. J. Johnson и соавт., 2008 (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) [11]	гибель плода в предыдущих беременностях; употребление матерью наркотиков; низкий гестационный возраст	–	–
J. E. Neck и соавт., 2009 [9]	употребление матерью алкоголя, диуретиков, обезболивающих препаратов или кодеина во время беременности; влияние на отца вредных производственных факторов (летучие и нелетучие углеводороды, металлические и древесно-стружечные опилки, сварочный аэрозоль); низкая масса тела ребенка при рождении	использование матерью витаминов, фолиевой кислоты; астма или аллергии в анамнезе у матери	возраст матери; курение и инфекции во время беременности; рентгеновское воздействие на мать во время беременности; частые детские инфекции; гестационный возраст более 41 недели; этническая принадлежность
K. Y. Urayama и соавт., 2007 (исследовали детей в возрасте 1–4 лет — 1; новорожденных — 2; детей в возрасте более 12 месяцев — 3) [16]	преждевременные роды и масса тела < 1500 г (1); кесарево сечение (1); переношенная беременность + большая масса тела при рождении (2)	низкий неонатальный возраст; преждевременные роды + низкая или нормальная масса тела при рождении (3)	–

первой беременности были рождены 39 (48,8%) детей, от второй и последующих беременностей — 41 (51,2%).

В анализ осложнений течения беременности (2-я группа данных) были включены 77 случаев беременности и 126 эпизодов осложнений беременности. По данным литературы, фактором, влияющим на возникновение НБ у ребенка, является тяжелое течение беременности с развитием преэклампсии [3]. В нашей когорте пациентов подобных осложнений не встречалось.

Среди 80 пациентов недоношенными родились 3 (3,8%) ребенка, доношенными — 71 (88,7%) ребенок и 6 (7,5%) детей родились переношенными.

Анализ массы тела ребенка на момент рождения показал, что в 4 (5,0%) случаях пациенты имели НМТ. Нормальная масса тела при рождении зарегистрирована у 62 (77,5%) детей. В 14 (17,5%) случаях масса тела новорожденного превышала 4 кг. В исследовании не было зарегистрировано ни одного больного с очень низкой массой тела или гигантского плода (рис. 1).

При изучении массы тела новорожденных дополнительно был проведен анализ данных пациентов в соответствии с параметрами таблиц сигмального и перцентильного типа для комплексной оценки их физического развития с учетом гестационного возраста. Указанный способ стратификации признака позволяет не только выделить группу детей с массой тела при рождении более 4 кг, но и, согласно статистическим данным, определить количество пациентов с антропометрическими показателями, отличающимися на два стандартных отклонения и более от средних значений признака. Как показано на рисунке 2, у 52% пациентов значения массы тела при рождении выходили за пределы интерквартильного размаха, т. е. интервала между 25-м и 75-м перцентилями.

В нашем исследовании были учтены ВПС, включая МАРС (3-я группа данных). Из 48 пациентов, которым были выполне-

Рис. 1. Распределение пациентов с нейробластомой по массе тела на момент рождения, n

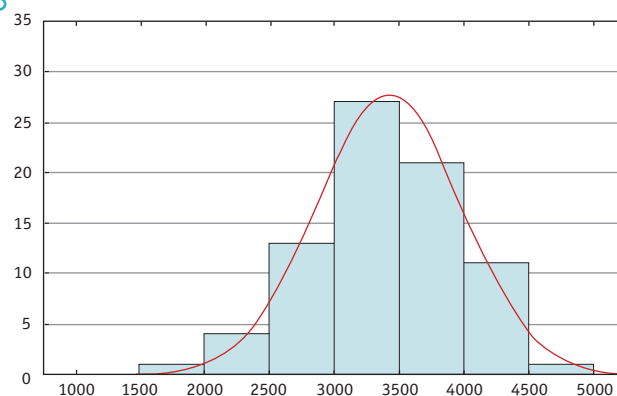


Рис. 2. Распределение пациентов с нейробластомой в зависимости от перцентильных значений индекса массы тела, %

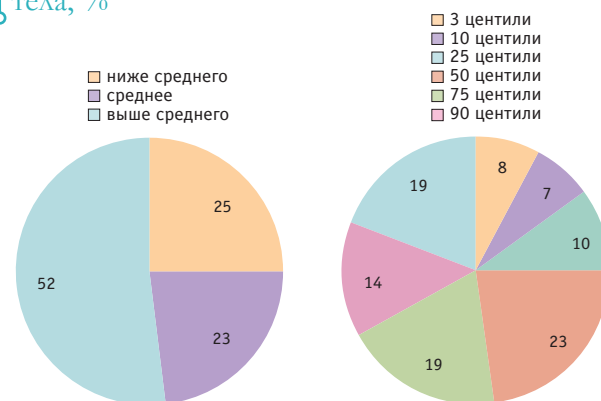


Таблица 2

Распределение пациентов с нейробластомой в зависимости от пола и возраста

Возраст (мес.)	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
0–3	25	59,5	17	40,5	42	100
4–6	12	60,0	8	40,0	20	100
7–9	6	54,5	5	45,5	11	100
10–12	2	28,6	5	71,4	7	100
Всего	45	56,2	35	43,8	80	100

Таблица 3

Распределение пациентов с нейробластомой по стадиям в зависимости от возраста

Стадия	Возраст (мес.)									
	0–3		4–6		7–9		10–12		Всего	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-я	20	60,6	11	33,3	0	0	2	6,1	33	100
2-я	3	30,0	1	10,0	3	30,0	3	30,0	10	100
3-я	0	0	3	60,0	2	40,0	0	0	5	100
4-я	1	11,1	3	33,3	3	33,3	2	22,3	9	100
4S	18	78,3	2	8,7	3	13,0	0	0	23	100

ны ЭКГ и Эхо-КГ в условиях ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, ВПС выявлены у 23 (47,9%). Из них у 18 (78,3%) больных диагностировали МАРС (открытое овальное окно), у 5 (21,7%) — ВПС: у 2 из 5 детей установлен дефект межпредсердной перегородки, у 2 из 5 — дефект межжелудочковой перегородки, у 1 из 5 — комбинированный порок сердца (открытый артериальный проток и открытое овальное окно с постоянным лево-правым сбросом). У 2 (2,5%) из 80 пациентов выявлены пороки развития мочеполовой системы: в одном случае — удвоение левой почки, в другом — удвоение коллатеральной системы левой почки (полное удвоение левой почки).

Стандартное цитогенетическое исследование В-лимфоцитов периферической крови проводили у 50 (62,5%) пациентов, из которых у одного ребенка (2%) был выявлен кариотип 45XO.

В 3 (3,8%) случаях, при подозрении на синдромальную форму патологии, выполняли микроматричный хромосомный анализ лимфоцитов периферической крови. В рамках указанного исследования у одного пациента выявлен синдром делеции 1q21.1. У другого пациента на основании клинической картины и данных молекулярно-генетического исследования с оценкой метилирования *KvLQT (LIT1)* установлен синдром Беквита — Видеманна. В таблице 4 представлены пациенты с НБ, у которых были выявлены генетические синдромы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проанализировано влияние ряда факторов на развитие НБ у детей первого года жизни. Снижение заболеваемости НБ с возрастом позволяет предполагать, что риск ее развития у детей младенческого и раннего возраста может быть связан со способом зачатия, внутриутробными факторами и/или ранними постнатальными рисками, и подчеркивает характер воздействия некоторых веществ. N. L. Carlsen и соавт. в 1996 г. провели исследование, основанное на гипотезе, что ФР развития НБ, связанные с повышенным риском отцовских герминальных мутаций, более распространены у детей первого года жизни, в то время как у детей более старшего возраста НБ чаще

всего ассоциирована с ФР, связанными с беременностью или возникающими во время гестации (инициирующими соматические мутации). По данным K. Y. Urayama и соавт., отдельные ФР у младенцев и детей более старшего возраста различны, в первую очередь, это гестационный возраст, вес при рождении, способ родоразрешения, количество беременностей у матери в анамнезе [16].

В исследовании канцер-регистра в Миннесоте изучали истории болезни пациентов, у матерей которых в анамнезе были зарегистрированы гибель плода, использование наркотиков и низкий гестационный возраст ребенка при рождении. Была продемонстрирована ассоциация данных факторов с развитием НБ [11]. В работе норвежских ученых показано, что у детей до 18 месяцев жизни, имеющих ВПР и рожденных от матерей с преэклампсией во время беременности, существует повышенный риск развития НБ пограничной значимости [3].

Children's Cancer Group (CCG) и другие исследователи анализировали связь гестационного возраста и веса при рождении с риском развития НБ, однако эти результаты были противоречивыми [4, 8, 10, 15, 17]. K. Y. Urayama и соавт. распределяли пациентов с НБ по группам на основе комбинации двух сильно коррелирующих величин — гестационного возраста и веса при рождении, — и обнаружили, что высокий риск возникновения НБ связан с большим весом ребенка при рождении [16]. Было выявлено, что большой вес при рождении связан с заметно повышенным риском развития НБ только среди новорожденных, а преждевременные роды, низкий или нормальный вес при рождении ассоциированы с низким риском развития НБ среди детей более старшего возраста [16]. Эти данные согласуются с ранее полученными результатами других исследований, которые продемонстрировали низкий риск развития НБ, связанный с преждевременными родами (менее 37 недель гестации), независимо от массы тела при рождении [10]. Те же авторы наблюдали тенденцию к повышению риска развития НБ у детей с низкой массой тела, рожденных в срок. Авторы исследования выдвинули гипотезу о внутриутробном стимуляторе (канцерогенном инициаторе или промоторе), который появляется

Таблица 4

Характеристика пациентов с нейробластомой и генетическими синдромами, n = 3

Пол	Возраст на момент постановки диагноза (мес.)	Масса тела при рождении (г)	Перцентиль	Способ родоразрешения	Генетический синдром	Фенотип
Девочка	7,4	2500	< 3	естественные роды	синдром Шерешевского — Тёрнера (45XO)	готическое небо, укорочение шеи, деформация ушных раковин
Мальчик	2,9	2640	3–10	кесарево сечение	синдром делеции 1q21.1	гипертелоризм, микроцефалия, дисморфизм лица, снижение слуха, врожденный порок сердца
Девочка	6,8	3950	90	кесарево сечение	синдром Беквита — Видеманна	насечки на мочках ушей, макроглоссия, асимметрия нижних конечностей

в последнем месяце беременности, в период возможного роста чувствительности нервной системы плода к трансплацентарному воздействию, и предположили, что вес может играть роль в восприимчивости к этим факторам [10].

Исследователи CCG показали незначительную связь между риском развития НБ и преждевременным рождением ребенка на 33–36-й неделях гестации и высокий риск, связанный с родами на гестационном сроке менее 33 недель [8]. К. У. Urayama и соавт., наоборот, указывали на повышенный риск развития НБ у детей в возрасте от 1 года до 4 лет, родившихся раньше срока [16]. Вес при рождении не был статически значимым ФР, однако приведены некоторые доказательства связи повышенного риска развития НБ с экстремально низким весом при рождении (менее 1000 г).

Немецкие исследователи сообщили о статистически значимом увеличении риска развития НБ при родах на малом сроке беременности и низкой массе тела ребенка при рождении [15]. Для лучшего понимания и представления данных все результаты цитируемых исследований включены в таблицу 1.

В нашем исследовании показано, что роды на 42-й неделе и большем сроке гестации происходили в 6 из 77 (7,8%) случаев. На 37-й неделе и ранее родоразрешение произошло в 3 (3,8%) случаях. У пациентов с НБ мы предприняли попытку провести связь между массой тела при рождении и сроком гестации, в результате чего выявили, что 15% детей, рожденных в срок, имели массу тела при рождении 4000 г и более.

При изучении данных о распределении родившихся в РФ детей по массе тела (% к общему числу родившихся живыми с массой тела 1000 г и более) показано, что дети с массой тела 4000 г и выше рождаются в среднем в 9,3% случаев (min — 7,7% в 1999 г., max — 10,2% в 2008 г.). Таким образом, сравнение с общепопуляционными данными по рождаемости в РФ продемонстрировало некоторое увеличение числа пациентов, рожденных с массой тела 4000 г и более [2].

Гипотеза о внутриутробном стимуляторе онкогенеза в течение последнего месяца беременности предполагает, что перенесенные дети могут находиться в группе риска по развитию НБ. Результаты исследования, проведенного калифорнийскими учеными, подтвердили данное предположение [16]. В двух других американских исследованиях, в ходе которых изучали влияние веса при рождении на риск развития злокачественных новообразований у детей, установлен высокий риск, связанный с большим весом при рождении [6, 17]. Поскольку ни в одной из работ не анализировали гестационный возраст, трудно утверждать, что вес новорожденного связан с повышенным риском развития НБ вне зависимости от гестационного возраста.

Указывается также на высокий риск развития НБ у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, по сравнению с появившимися на свет естественным путем, в частности в возрастной группе детей от 1 года до 4 лет [16]. Исследования CCG показали повышение риска развития НБ, связанного с рождением путем кесарева сечения, у детей первого года жизни. Ученые предположили, что повышенный риск может быть обусловлен использованием анестезии, в ходе исследования было обнаружено, что эпидуральная анестезия увеличивает риск развития НБ [8]. Тем не менее исследование, проведенное в штате Нью-Йорк, показало повышенный риск развития НБ при повторных родах путем кесарева сечения, но не при первых родах, осуществленных с помощью этой операции, что свидетельствует не в пользу

роли анестезии в увеличении риска возникновения НБ [4]. Однако механизм подобной связи еще не изучен.

При проведении нашего исследования зарегистрировано 20 (25,0%) детей, рожденных путем кесарева сечения.

У 13% больных опухоль была обнаружена пренатально по данным УЗИ на поздних сроках гестации.

В исследовании К. У. Urayama и соавт. проведен анализ встречаемости ВПР у пациентов с НБ [16]. Хотя данные были скудны для того, чтобы провести обоснованный статистический анализ в целях оценки рисков, связанных с конкретными нарушениями, в работе продемонстрировано преобладание случаев НБ у пациентов с патологией сердечно-сосудистой и мочеполовой систем по сравнению с контрольной группой [16]. Эти результаты подтверждаются данными ученых из CCG, которые показали повышение риска развития НБ, связанное с увеличением количества врожденных аномалий [12]. Исследователи из штата Массачусетс провели Эхо-КГ у пациентов с НБ и у детей из контрольной группы для сравнения частоты встречаемости ВПС у больных НБ и у детей с лейкемией. Они обнаружили значительно большую долю случаев этих нарушений в группе пациентов с НБ (20,0%) по сравнению с контрольной группой (3,6%) [7].

Мы исследовали частоту встречаемости пороков развития у пациентов с НБ. В 23 (28,8%) случаях при НБ были выявлены ВПС, в том числе МАРС, что превышает встречаемость ВПС, включая МАРС, в популяции [2].

При анализе частоты встречаемости ВПР на 100 детей, родившихся живыми, в РФ показано, что они составляют в целом 2,91% (1,99%–3,98%), но не превышают 4,0%, что совпадает с данными ученых США. Таким образом, значительное преобладание частоты встречаемости пороков развития и НБ в нашем исследовании не случайно, оно отражает связь развития ВПР и канцерогенеза в процессе эмбриогенеза [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день проблема ранней диагностики злокачественных новообразований у детей не разрешена. Существуют различные подходы к ранней диагностике: с одной стороны, это выделение групп риска на основании популяционных или клинических исследований, с другой — проведение тотального скрининга всех детей определенного возраста на наличие или отсутствие специфических маркеров. Подобные исследования у детей в отношении нейроblastомы (НБ) проводили в Японии и Северной Европе [13, 14]. Их результаты не привели к улучшению выживаемости пациентов, но продемонстрировали рост заболеваемости, что может быть связано с диагностикой благоприятных форм НБ, которые не имели бы клинического значения в течение жизни ребенка.

В своей работе мы сделали первый шаг в поиске факторов риска развития НБ у детей первого года жизни и показали, что в отношении детей, рожденных с определенными характеристиками, необходимо интенсифицировать режимы динамического наблюдения, в том числе проводить УЗИ-мониторинг 2–4 раза в год на протяжении первых лет жизни до момента окончательного формирования симпатических ганглиев. К этой группе мы относим детей, рожденных с массой тела 4 кг и более, независимо от срока гестации. Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность и необходимость оценки антропометрических показателей новорожденных детей, а именно массы тела при рождении с учетом гестационного возраста.

В нашем исследовании проанализирован возраст детей на момент установки диагноза. Обращает на себя внимание большая частота случаев диагностики заболевания во втором полугодии жизни. В 16,3% случаев диагноз установлен с явным запозданием, что связано с недостаточным наблюдением детей участковым педиатром в первичной сети

здравоохранения и с недостаточностью знаний о детской онкологии у врачей в целом.

Следующим этапом данной работы может быть внедрение в образовательный стандарт постдипломного образования врачей вопросов ранней диагностики злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Г. М. Клинико-патогенетическая характеристика и критерии диагностики задержки роста и развития у новорожденных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1984. 42 с.
2. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 320 с.
3. Bjørge T., Engeland A., Tretli S., Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 99. N 7. P. 1165–1169.
4. Buck G. M., Michalek A. M., Chen C. J., Nasca P. C. et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2001. Vol. 15. N 1. P. 47–53.
5. Chow E. J., Friedman D. L., Mueller B. A. Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma // *Cancer*. 2007. Vol. 109. N 5. P. 983–992.
6. Daling J. R., Starzyk P., Olshan A. F., Weiss N. S. Birth weight and the incidence of childhood cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1984. Vol. 72. N 5. P. 1039–1041.
7. George R. E., Lipshultz S. E., Lipsitz S. R., Colan S. D. et al. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma // *J. Pediatr*. 2004. Vol. 144. N 4. P. 444–448.
8. Hamrick S. E., Olshan A. F., Neglia J. P., Pollock B. H. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2001. Vol. 15. N 4. P. 328–337.
9. Heck J. E., Ritz B., Hung R. J., Hashibe M. et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2009. Vol. 23. N 2. P. 125–143.
10. Johnson C. C., Spitz M. R. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics // *J. Natl. Cancer Inst.* 1985. Vol. 74. N 4. P. 789–792.
11. Johnson K. J., Puumala S. E., Soler J. T., Spector L. G. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma // *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 123. N 5. P. 1166–1172.
12. Menegaux F., Olshan A. F., Reitnauer P. J., Blatt J. et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 45. N 5. P. 649–655.
13. Sawada T., Hirayama M., Nakata T., Takeda T. et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group // *Lancet*. 1984. Vol. 2. N 8397. P. 271–273.
14. Schilling F. H., Spix C., Berthold F., Erttmann R. et al. Neuroblastoma screening at one year of age // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. N 14. P. 1047–1053.
15. Schüz J., Kaletsch U., Meinert R., Kaatsch P. et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany // *J. Clin. Epidemiol*. 2001. Vol. 54. N 7. P. 702–709.
16. Urayama K. Y., Von Behren J., Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children // *Am. J. Epidemiol*. 2007. Vol. 165. N 5. P. 486–495.
17. Yeazel M. W., Ross J. A., Buckley J. D., Woods W. G. et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group // *J. Pediatr*. 1997. Vol. 131. N 5. P. 671–677. 