

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2010 • том 9 • № 1

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

В номере:

- Иммунная тромбоцитопения
- Опухоли у детей первого года жизни
- Инфекции у больных с онкогематологическими заболеваниями
- Рекомбинантные препараты для лечения гемофилии
- Календарь мероприятий по онкологии

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

Научно-практический журнал

Главный редактор

А.Г.Румянцев

Заместитель главного редактора

В.М.Чернов

Ответственный секретарь

И.С.Тарасова

Научный редактор

И.А.Быкова

Редколлегия

О.В.Алейникова	В.М.Делягин	О.А.Майорова	А.П.Продеус	Н.С.Сметанина
Б.В.Афанасьев	О.Г.Желудкова	А.А.Масчан	В.В.Птушкин	А.Г.Талалаев
А.С.Белохвостов	А.И.Карачунский	Е.Ф.Морцакова	И.Б.Резник	А.М.Тимаков
С.Р.Варфоломеева	И.В.Кондратенко	Н.В.Мякова	С.А.Румянцев	Н.Н.Тупицин
Е.Б.Владимирская	И.А.Лисуков	Г.А.Новичкова	В.Г.Савченко	Л.А.Щеплягина
Н.Н.Володин	М.Р.Личиницер	Е.Д.Пашанов	Е.В.Самочатова	А.Ю.Щербина

Редакционный совет

Е.И.Алексеева (Москва)	М.М.Дубровин (Нью-Йорк)	Л.М.Минкина (Владивосток)
А.А.Баранов (Москва)	Л.М.Казакова (Кемерово)	Р.О'Рейли (Нью-Йорк)
А.Ю.Барышников (Москва)	М.Казачкин (Париж)	В.Б.Пономарев (Нью-Йорк)
А.А.Басистова (Москва)	Г.Касперс (Амстердам)	Ш.Славин (Иерусалим)
В.Г.Бебешко (Киев)	Л.Г.Ковалева (Москва)	Ю.Н.Токарев (Москва)
М.Б.Белогурова (Санкт-Петербург)	Л.В.Ковальчук (Москва)	Н.А.Торубарова (Москва)
В.И.Борисов (Москва)	В.А.Козлов (Новосибирск)	Л.Г.Фечина (Екатеринбург)
Н.Н.Ваганов (Москва)	О.И.Крыжановский (Анн-Арбор)	А.Фишер (Париж)
К.Вельте (Ганновер)	И.А.Лешкевич (Москва)	Г.Хенце (Берлин)
Э.К.Возный (Москва)	Г.А.Лыскина (Москва)	А.В.Шамардина (Н.Новгород)
Г.Гаднер (Вена)	Л.А.Махонова (Москва)	Р.З.Шаммасов (Казань)
М.И.Давыдов (Москва)	Г.Л.Менткевич (Москва)	А.А.Ярили (Москва)

Учредители

ООО «Издательство «Династия»,

Федеральное государственное учреждение

«Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России

С 2010 г. журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Адрес редакции:
117997, Москва, Ленинский проспект, 117
ФГУ «Федеральный научно-клинический
центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии»
Минздравсоцразвития России
Редакция журнала
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»
Тел.: (495) 936-90-76, факс: (495) 935-55-10
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 517-70-55,
Тел./факс: (495) 660-60-04
E-mail: reklama@mm-agency.ru

Журнал
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»
зарегистрирован
Федеральной службой
по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного
наследия

Регистрационный номер
ПИ №ФС77-28982

Журнал основан в 2002 году.

Журнал «Вопросы
гематологии/онкологии и
иммунопатологии в педиатрии»
является рецензируемым изданием.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Тираж 3000 экз.
Цена свободная.
Подписные индексы по каталогу
«Роспечать»:
для индивидуальных подписчиков – 85142
для предприятий и организаций – 85143

Редакционная статья

Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении

А.А.Масчан, А.Г.Румянцев **5**

Онкология

Злокачественные новообразования у детей первого года жизни

Д.Ю.Качанов, Г.В.Тамазян, Н.В.Крючко, Ю.В.Добрынина **14**

Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений

у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Ю.В.Румянцева, В.Н.Тимофеева, Е.Г.Мансурова, Л.Г.Фечина, Н.Б.Юдина,

Г.М.Сычева, Д.В.Литвинов, Н.В.Мякова, Т.В.Шаманская, Е.В.Инюшкина,

С.Р.Варфоломеева, В.А.Ясковец, С.А.Дудкин, М.Ю.Горошкова, Г.В.Быкова, А.И.Карачунский **22**

Клиническая фармакология и фармакотерапия

Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии

Т.А.Андреева, Е.А.Селиванов **32**

Календарь научно-практических мероприятий, проводимых в РФ по онкологии

(июнь–сентябрь 2010 г.) **42**

Указатель статей, опубликованных в журнале в 2009 году **47**

Pediatric
**Haematology/ Oncology
and Immunopathology**
Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

A.G.Rumyantzev

Deputy Editor-in-Chief

V.M.Chernov

Secretary

I.S.Tarasova

Associate Editor

I.A.Bykova

Editorial Board

B.V.Afanasiev	I.A.Lisukov	G.A.Novichkova	E.V.Samochatova	A.M.Timakov
O.V.Aleynikova	M.R.Lichinitzer	E.D.Pashanov	V.G.Savchenko	N.N.Tupitsyn
A.S.Belokhvostov	A.A.Maschan	A.P.Prodeus	A.Yu.Shcherbina	S.R.Varfolomeeva
V.M.Delyagin	O.A.Mayorova	V.V.Ptushkin	L.A.Shcheplyagina	E.B.Vladimirskaia
A.I.Karachunskiy	E.F.Morshchakova	I.B.Resnick	N.S.Smetanina	N.N.Volodin
I.V.Kondratenko	N.V.Myakova	S.A.Rumyantzev	A.G.Talalaev	O.G.Zheludkova

Editorial Council

E.I.Alekseeva (Moscow)	G.Henze (Berlin)	L.M.Minkina (Vladivostok)
A.A.Basistova (Moscow)	G.Kaspers (Amsterdam)	R.O'Reilly (New York)
A.A.Baranov (Moscow)	L.M.Kazakova (Kemerovo)	V.B.Ponomarev (New York)
A.Yu.Baryshnikov (Moscow)	M.Kazatchkine (Paris)	A.V.Shamardina (N.Novgorod)
V.G.Bebeshko (Kiev)	L.G.Kovaleva (Moscow)	R.Z.Shammasov (Kazan)
M.B.Belogurova (St. Petersburg)	L.V.Kovalchuk (Moscow)	Sh.Slavin (Jerusalem)
V.I.Borisov (Moscow)	V.A.Kozlov (Novosibirsk)	Yu.N.Tokarev (Moscow)
M.I.Davydov (Moscow)	O.I.Kryzhanovskiy (Ann-Arbor)	N.A.Torubarova (Moscow)
M.M.Dudrovin (New York)	I.A.Leshkevich (Moscow)	N.N.Vaganov (Moscow)
L.G.Fechina (Ekaterinburg)	G.A.Lyskina (Moscow)	E.K.Vosniy (Moscow)
A.Fischer (Paris)	L.A.Makhonova (Moscow)	K.Welte (Hannover)
G.Gadner (Vienna)	G.L.Mentkevich (Moscow)	A.A.Yarilin (Moscow)

Founder and Publisher

© «Dynasty» Publishing House

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

Editorial Office:
Federal Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
Leninskiy prospekt, 117
Moscow, Russia, 117997
Phone: +7 495 936 90 76
Fax: +7 495 935 55 10
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru

«Dynasty» Publishing House
p/o box 229,
Moscow, Russia, 119019
Phone: +7 495 660 60 04
Fax: +7 495 660 60 04
E-mail: red@mm-agency.ru

Advertising Department:
Phone: +7 495 517 70 55
E-mail: reklama@mm-agency.ru

Editorial

Immune thrombocytopenia in children: from consensus in terminology to consensus in therapy

A.A.Maschan, A.G.Rumyantsev **5**

Oncology

Cancer in infants

D.Yu.Kachanov, G.V.Tamazyan, N.V.Kryuchko, Yu.V.Dobrynina **14**

Risk factors for severe infectious complications development in patients with oncohematological diseases

Yu.V.Rumyantseva, V.N.Timofeyeva, E.G.Mansurova, L.G.Fechina, N.B.Yudina,

G.M.Sycheva, D.V.Litvinov, N.V.Miakova, T.V.Shamanskaya, E.V.Inyushkina,

S.R.Varfolomeyeva, V.A.Yaskovets, S.A.Dudkin, M.Yu.Goroshkova, G.V.Bykova, A.I.Karachunsky **22**

Clinical pharmacology and pharmacotherapy

Recombinant factors and their role in modern therapy for hemophilia

T.A.Andreeva, E.A.Selivanov **32**

Calendar of Events in the Field of Oncology in Russian Federation (June–September 2010). **42**

List of articles published in 2009. **47**

Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении

А.А.Масчан, А.Г.Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является самой частой иммунной гемопатией у детей и взрослых и регистрируется с частотой 16–32 случая на 1 млн населения в год. В 2009 и 2010 гг. в двух номерах журнала "Blood" были опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП у детей и взрослых, разработанные международной группой признанных экспертов в ходе нескольких согласительных конференций. Согласно достигнутому консенсусу, термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» рекомендовано исключить из употребления, а аббревиатуру ИТП следует применять для обозначения иммунной тромбоцитопении. Предложено выделять впервые выявленную ИТП (вместо острой), критерием которой является длительность заболевания до 3 мес, затяжную или персистирующую ИТП при длительности 3–12 мес и хроническую ИТП при ее длительности более 12 мес. Доминирующим подходом в лечении впервые выявленной ИТП у детей должно стать «бдительное ожидание и наблюдение», поскольку в подавляющем большинстве случаев в течение 2 мес наступает спонтанная ремиссия. При необходимости лечения, определяемой только индивидуальным риском возникновения угрожающего жизни кровотечения, методом выбора является введение высоких доз внутривенного иммуноглобулина. Длительность лечения глюкокортикостероидами не должна превышать 2 нед. У многих детей с ИТП количество тромбоцитов составляет более $30,0 \times 10^9/\text{л}$, и такие пациенты не нуждаются в лечении. В отношении хронической ИТП необходимо придерживаться принципа минимизации медикаментозного лечения, а главной целью лечения должно являться поддержание максимально приближенного к нормальному качества жизни пациента.

Ключевые слова: дети, иммунная тромбоцитопения, лечение, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина

Immune thrombocytopenia in children: from consensus in terminology to consensus in therapy

A.A.Maschan, A.G.Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

Immune thrombocytopenia (ITP) is the most incident immune hemopathy in children and adults. Its incidence is 16–32 cases per million population annually. Recommendations on the terminology, diagnosis, and therapy of ITP in children and adults, developed by an International group of acknowledged experts in several consensus conferences, were published in 2009 and 2010 in two issues of the Blood journal. According to the consensus attained, it is recommended not to use any more the term "idiopathic thrombocytopenic purpura", while the ITP abbreviation should be used to denote immune thrombocytopenia. It is recommended to differentiate between newly diagnosed ITP (instead of acute), its criterion being disease duration up to 3 months, stubborn or persistent ITP (lasting for 3–12 months), and chronic ITP (persisting for more than 12 months). The predominating approach to therapy of newly diagnosed ITP in children should be "alert expectation and observation", as in the overwhelming majority of cases spontaneous remission ensues within 2 months. If therapy is needed (determined exclusively by the individual risk of a life threatening bleeding) – the method of choice is high-dose intravenous immunoglobulin. The duration of glucocorticosteroid therapy should be no longer than 2 weeks. In many children with ITP platelet counts are over $30.0 \times 10^9/\text{l}$; these patients need no therapy. As for chronic ITP, the drug therapy should be minimized, and its main aim is the maintenance of the quality of life maximally approximating the normal.

Key words: children, immune thrombocytopenia, therapy, high dose intravenous immunoglobulin

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является самой частой иммунной цитопенией у детей и взрослых и регистрируется с частотой 16–32 случая на 1 млн населения

Для корреспонденции:

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9169

Факс: (495) 936-9169

E-mail: amaschan@mail.ru

Статья поступила 24.02.2010 г., принята к печати 18.03.2010 г.

в год [1]. Несмотря на то что ИТП хорошо известна гемато-логам, до недавнего времени не существовало принятой большинством специалистов единой терминологии и классификации ИТП. То же самое справедливо и в отношении критериев диагностики и принципов лечения ИТП, которые значительно варьируют не только в разных странах, но и зачастую в стенах одного отделения гематологии. Несмотря на общепризнанный благоприятный характер течения, дети с ИТП нередко неоправданно подвергаются не только все-стороннему обследованию с применением инвазивных мето-дов, но и агрессивному лечению. Эти противоречия и яви-

лись основанием для разработки международных рекомендаций по терминологии, диагностике и лечению ИТП у детей и взрослых.

Патофизиология ИТП

В развитии ИТП ведущую роль играют антитела (АТ), направленные против узкого спектра гликопротеинов (GP) поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Основной мишенью, против которой направлены антитромбоцитарные АТ, является GPIIb/IIIa, реже встречаются анти-GPIb/IX-АТ и еще реже – АТ, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов, или АТ множественной специфичности [2, 3]. В течение многих лет считалось, что основным звеном патофизиологического механизма ИТП является продукция В-лимфоцитами и плазматическими клетками антитромбоцитарных АТ, однако сегодняшние представления являются значительно более сложными. Показано, что В-лимфоциты, продуцирующие анти-GPIIb/IIIa-АТ, характеризуются узким репертуаром реаранжированных легких цепей иммуноглобулинов и, следовательно, происходят от ограниченного количества В-клеточных клонов [3]. Кроме того, доказано, что для продукции анти-GPIIb/IIIa-АТ В-лимфоцитами необходимо присутствие GPIIb/IIIa-специфичных Т-хелперов, которые активируют синтез анти-GPIIb/IIIa-АТ при распознавании не самого нативного белка GPIIb/IIIa, а его фрагментов [4]. GPIIb/IIIa является иммунодоминантным антигеном и GPIIb/IIIa-специфичные Т-хелперы присутствуют в крови у *всех здоровых людей*. Это прямо указывает на то, что главную роль в поддержании толерантности по отношению к тромбоцитам играют периферические механизмы [5–7]. Более того, показано, что тромбоциты пациентов с ИТП экспрессируют лиганд CD40, что способствует синтезу антитромбоцитарных ауто-АТ В-лимфоцитами. Таким образом, в качестве основного патофизиологического механизма ИТП сегодня рассматривается срыв периферической толерантности с последующей активацией продукции антитромбоцитарных АТ.

Финальным патофизиологическим событием, предшествующим фагоцитозу и деструкции тромбоцитов макрофагами, является связывание их АТ. «Сенсибилизированные» АТ тромбоциты после связывания с низкоаффинными FcγRIIA- и FcγRIIIA-рецепторами поглощаются макрофагами селезенки и, гораздо реже, печени или лимфатических узлов. Существенно реже, особенно если ИТП вызвана анти-GPIb/IX-АТ, механизмом деструкции тромбоцитов является комплементзависимый лизис [8]. Клиническое значение продемонстрированного *in vitro* лизиса тромбоцитов активированными Т-лимфоцитами неизвестно.

В отличие от аутоиммунной гемолитической анемии, при которой продукция эритроцитов костным мозгом всегда резко повышена, при классической, опосредованной антитромбоцитарными АТ ИТП может отмечаться как повышенная продукция тромбоцитов костным мозгом и ускоренный периферический клиренс, так и резко сниженная продукция при нормальном или лишь незначительно сниженном времени жизни тромбоцитов. Последнее характерно примерно для 40% взрослых больных хронической ИТП, и, хотя у детей подобных исследований не проводилось, весьма вероятно, что у них этот механизм тромбоцитопении также играет

существенную роль. Данное наблюдение напрямую указывает, что дополнительным и весьма важным механизмом тромбоцитопении при ИТП является ингибция продукции тромбоцитов мегакариоцитами костного мозга. Подтверждением этому служат лабораторные данные, которые свидетельствуют об угнетении тромбоцитпродуцирующей функции мегакариоцитов при воздействии АТ к GP поверхности тромбоцитов [9–11].

Терминология

В 2009 и 2010 гг. в двух номерах журнала “Blood” были опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП у детей и взрослых, разработанные международной группой признанных экспертов в ходе нескольких согласительных конференций [12, 13]. Следует отметить, что принято решение давно укоренившуюся аббревиатуру ИТП применять для обозначения *иммунной тромбоцитопении*, а не идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, как это было принято в течение многих десятилетий. Это вполне логично, поскольку этиология ИТП давно перестала быть загадкой, а наличие пурпуры вовсе не является обязательным ее симптомом. Если ИТП не связана с другими аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями или лечением лекарственными препаратами, способными вызвать иммуноопосредованную тромбоцитопению, то речь идет о первичной ИТП, во всех остальных случаях – о вторичной ИТП. Пороговым количеством тромбоцитов, необходимым для постановки диагноза ИТП, предложено считать $100,0 \times 10^9/\text{л}$, а не $150,0 \times 10^9/\text{л}$, как это было принято ранее. Это связано с тем, что только у 6–7% пациентов, у которых количество тромбоцитов колеблется в интервале $100,0\text{--}150,0 \times 10^9/\text{л}$, в дальнейшем их количество составит менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$. Важным предложением является введение новых определений фаз течения ИТП: впервые выявленная, затяжная и хроническая. Термин «*впервые выявленная*» (newly diagnosed) предложен взамен понятию «острая ИТП» и определяет заболевание, длящееся не более 3 мес от момента постановки диагноза. Исключение столь привычного детским гематологам понятия, как «острая ИТП», безусловно, будет принято не сразу, однако этому предложению трудно отказать в логике: точно указать момент начала заболевания часто невозможно, как невозможно в дебюте точно предсказать его течение. Окончательная характеристика течения ИТП возможна только по прошествии не менее 12 мес с момента постановки диагноза. В то же время очевидно, что у большинства детей понятия «острая» и «впервые выявленная» ИТП тождественны. Термин «*затяжная*» или «*персистирующая ИТП*» (persistent ITP) подразумевает заболевание, длящееся 3–12 мес с момента постановки диагноза, и характеризует течение ИТП у пациентов, у которых не произошло спонтанное выздоровление (ремиссия) или не сохранилась ремиссия, достигнутая под влиянием медикаментозного лечения. Наконец, термин «*хроническая ИТП*» предложен для определения заболевания, длящегося более 12 мес. Важным предложением является введение определения «*тяжелая ИТП*» (severe ITP). Под тяжелой ИТП понимают заболевание, при котором симптомы кровоточивости выражены настолько, что это диктует необходимость терапевтического вмеша-

тельства, направленного на повышение количества тромбоцитов, или при котором на фоне лечения развивается кровоточивость, требующая применения альтернативного лечения или повышения дозы применяемого препарата (чаще всего глюкокортикостероидов – ГКС). Хотелось бы особо обратить внимание на то, что в предложенное определение тяжелой ИТП не входит количество тромбоцитов, и тяжесть ИТП предлагается полностью характеризовать только тяжестью и выраженностью геморрагического синдрома. Наконец, под термином «рефрактерная ИТП» у взрослых понимают ИТП, при которой не получено ответа на спленэктомию или возник рецидив заболевания после нее, который либо сопровождается опасной кровоточивостью, либо вследствие риска тяжелого кровотечения требует медикаментозного лечения. У детей консенсуса в отношении определения рефрактерности ИТП не достигнуто вследствие того, что спленэктомию у них применяется все реже. Для детей и взрослых, которым спленэктомию не производили, введено понятие «острая, затяжная или хроническая ИТП, при лечении которой не получено ответа на один или несколько видов медикаментозной терапии».

Диагностика

Диагноз ИТП – это диагноз исключения, хотя в подавляющем большинстве случаев он не представляет никаких сложностей и не требует широкого диагностического поиска, особенно у детей. Весьма важной частью диагностики ИТП у детей является сбор семейного анамнеза и внимательный физикальный осмотр с целью выявления характерных врожденных аномалий, например TAR-синдрома (тромбоцитопения и атрезия лучевой кости). В нашей практике достаточно часто случалось, что с ошибочным диагнозом ИТП в течение нескольких месяцев и даже лет наблюдались больные с синдромом Вискотта–Олдрича, врожденным дискератозом и анемией Фанкони. Для ИТП не характерны общие симптомы, потеря массы тела, боли в костях, гепато- и спленомегалия, выраженная лимфаденопатия. Перечень лабораторных исследований, необходимых для диагностики ИТП, рекомендованный международной группой экспертов,

приведен в табл. 1. При ИТП либо тромбоцитопения должна являться единственным гематологическим нарушением, либо другие изменения должны быть легко объяснимы: например, анемия может являться следствием документированной обильной кровопотери. Средний объем тромбоцитов при ИТП находится в пределах нормы и составляет 7–11 фл, хотя при просмотре мазков нередко выявляются гигантские формы тромбоцитов. Определение размера и морфологии тромбоцитов может стать ключом к постановке правильного диагноза, например, синдрома Вискотта–Олдрича или врожденной тромбоцитопении с гигантскими тромбоцитами. Необходимыми дополнительными лабораторными методами являются исследование АТ к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусу гепатита С (HCV) и определение концентрации иммуноглобулинов. В то же время рекомендации проводить всем пациентам с подозрением на ИТП исследование на *Helicobacter pylori* и пробу Кумбса кажутся нам скорее уступкой «во имя консенсуса», нежели насущной необходимостью. Следует особенно подчеркнуть, что определение тромбоцитассоциированных АТ, популярное в нашей стране, не рекомендуется вследствие низкой чувствительности метода.

Одним из ключевых вопросов диагностики является необходимость выполнения костномозговой пункции при подозрении на ИТП. Согласно достигнутому международной группой экспертов консенсусу, при изолированной тромбоцитопении (т.е. при нормальном количестве эритроцитов и нейтрофилов) и нормальной морфологии лейкоцитов и тромбоцитов на мазке периферической крови, а также отсутствии клинических признаков, указывающих на наличие злокачественной гемопатии, выполнение костномозговой пункции не рекомендуется. Это особенно верно, если принято решение не прибегать к медикаментозному лечению, направленному на повышение количества тромбоцитов, или если в качестве лечения выбрано применение высоких доз внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Вероятность пропустить острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или другую опухоль при типичных проявлениях ИТП практически равна нулю [14]. В исследовании С. Calpin и соавт. [14] показано, что при атипичных гематологических проявлениях ИТП апластическая анемия диагностируется гораздо чаще, чем ОЛЛ. Данные миелограммы не могут подтвердить диагноз ИТП, они позволяют лишь исключить лейкоз, миелодиспластический синдром или метастазы в костный мозг злокачественной опухоли. Более сложен вопрос о том, насколько необходимо проведение пункции костного мозга, если в качестве лечения выбраны ГКС. Хотя результаты процитированного выше исследования вполне красноречиво говорят о том, что и перед назначением ГКС нет необходимости в исследовании костного мозга, большинство детских гематологов выполняют пункцию костного мозга перед их первым применением. Наконец, при подозрении на ИТП и атипичных клинических проявлениях заболевания (например, потеря массы тела, общее плохое самочувствие, лимфаденопатия, боли в костях, гепатоспленомегалия) необходимость выполнения костномозговой пункции не оспаривается, равно как и необходимость исследования костного мозга при недостижении ремиссии ИТП после проведения терапии первой линии.

Таблица 1. Лабораторное обследование пациентов с подозрением на ИТП (цит. по [13])

Обязательные тесты	Потенциально полезные тесты	Тесты с недоказанной пользой
Анализ крови («ручной» методом) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением морфологии тромбоцитов	Определение АТ к GP тромбоцитов	Определение тромбоцит-ассоциированных АТ
Определение концентрации иммуноглобулинов	Определение антифосфолипидных АТ	Исследование системы комплемента
Проба Кумбса	Определение антинуклеарных АТ	Определение времени кровотечения
Определение группы крови	Определение парвовируса B19 и ЦМВ методом ПЦР	Исследование выживаемости тромбоцитов
Определение АТ к ВИЧ		Определение гликокалицина
Определение АТ к HCV		
Исследование на <i>Helicobacter pylori</i>		

ЦМВ – цитомегаловирус; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Естественное течение ИТП

Хорошо известно, что примерно у 70–75% детей с впервые выявленной (острой) ИТП количество тромбоцитов восстанавливается до нормальных цифр в течение 6 мес с момента постановки диагноза независимо от того, проводится ли специфическое лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, или нет. При этом у большинства пациентов это восстановление происходит в течение первых 2 мес [15, 16]. Прогноз у детей с ИТП, у которых ремиссия не достигнута в течение первых 6 мес, также достаточно хороший – не менее чем у 1/3 из них полная ремиссия достигается в более поздние сроки, вплоть до нескольких лет с момента постановки диагноза [15]. В тех случаях, когда ремиссию получить не удастся, также имеется благоприятный прогноз с точки зрения риска развития серьезных и угрожающих жизни кровотечений. Так, в одном из исследований, включавшем 554 ребенка с ИТП и количеством тромбоцитов на момент постановки диагноза менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$, доля пациентов с количеством тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ (условный порог, при котором наиболее вероятны клинически значимые кровотечения) через 2, 6, 12, 18 и 24 мес с момента постановки диагноза составила 19, 9, 6, 4 и 3% соответственно [17]. Недавно скандинавской группой по изучению ИТП были опубликованы данные исследования, результатом которого стала разработка шкалы прогноза течения ИТП. Согласно данным этого исследования, наступление быстрой и стойкой спонтанной ремиссии наиболее вероятно у мальчиков младше 10 лет с количеством тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и «влажной» пурпурой, развившейся после инфекции [18]. В целом частота серьезных, клинически значимых кровотечений при ИТП не превышает 3%. Самым грозным осложнением ИТП, которое может привести к смерти пациента или тяжелым долговременным инвалидизирующим последствиям, является внутричерепное кровоизлияние. Риск внутричерепного кровоизлияния у детей с вновь выявленной ИТП крайне низок; согласно двум крупным исследованиям, включавшим более 3300 детей с вновь выявленной ИТП, такой вид осложнения развивается менее чем у 0,2% детей [16, 19].

Принципы лечения ИТП

Основной вопрос в отношении пациентов с вновь выявленной ИТП – стоит ли вообще предпринимать попытки лечения, направленного на повышение количества тромбоцитов, или достаточно тщательного наблюдения и готовности назначить лечение при появлении предвестников угрожающего жизни кровотечения. Рекомендации международной группы экспертов недвусмысленны: учитывая редкость тяжелых кровотечений и тенденцию к быстрому восстановлению количества тромбоцитов, следует подходить к решению вопроса о необходимости лечения детей с впервые выявленной ИТП консервативно, руководствуясь только тяжестью геморрагического синдрома и индивидуальным риском развития тяжелого кровотечения, а не количеством тромбоцитов. В целом такой подход представляется рациональным, однако необходимо подчеркнуть, что точно оценить риск возникновения внутричерепного кровоизлияния у ребенка трудно. Согласно результатам исследования, проведенного

Таблица 2. Тяжесть геморрагического синдрома и лечебная тактика у детей с ИТП (цит. по [12])

Степень тяжести	Клинические проявления	Лечебная тактика
1-я	Минимальная кровоточивость: не более 100 петехий и/или не более 5 мелких гематом (диаметром до 3 см); кровоточивость слизистых отсутствует	Наблюдение
2-я	Легкая кровоточивость: множественные петехии (более 100) и/или более 5 крупных гематом (диаметром более 3 см); кровоточивость слизистых отсутствует	Наблюдение или лечение части пациентов
3-я	Умеренная кровоточивость: кровоточивость слизистых, «опасный» стиль жизни	Лечение части пациентов
4-я	Кровоточивость слизистых или подозрение на внутреннее кровотечение	Лечение всех пациентов

в начале 80-х годов XX века, у детей с очень малым количеством тромбоцитов факторами риска возникновения внутричерепного кровоизлияния являются травма головы и прием препаратов, нарушающих гемостатические функции тромбоцитов [20]. Кроме того, необходимо помнить, что присущая ИТП остро возникающая кровоточивость является симптомом, наиболее сильно пугающим как родителей, так и самих пациентов, и зачастую лечение назначается не только и не столько с целью предупреждения опасного кровотечения, сколько для того, чтобы успокоить пациента и его семью. Может быть, это и не является строго рациональным подходом, однако это реальность, с которой бороться и бессмысленно, и, по нашему мнению, негуманно.

Исходя из вышеизложенных соображений, решение о начале терапии необходимо принимать на основании тяжести геморрагического синдрома, возможности постоянно наблюдать пациента и надежно контролировать его поведение и защитить его от травмы головы, а также предпочтений его семьи. Наконец, не следует забывать и о том, что и врачу гораздо комфортнее назначить лечение пациенту с очень малым (менее $10,0\text{--}15,0 \times 10^9/\text{л}$) количеством тромбоцитов, чем просто следить за клинической и гематологической картиной в динамике и ждать улучшения, которое может наступать медленно. Для облегчения принятия решения о лечении международной группой экспертов разработаны шкала кровоточивости и рекомендации в отношении терапии (табл. 2).

Медикаментозное лечение ИТП

В лечении впервые выявленной ИТП используют 3 класса препаратов, повышающих количество тромбоцитов: высокие дозы ВВИГ, ГКС и антирезусный (анти-D) иммуноглобулин. Представляет интерес тот факт, что исследования, в ходе которых была доказана эффективность этих препаратов в лечении детей с ИТП, появились практически одновременно в начале–середине 80-х годов XX века. Каждый из этих препаратов имеет преимущества и недостатки.

Высокие дозы ВВИГ

Благодаря своему многогранному иммуномодулирующему действию ВВИГ широко используются в лечении аутоиммунных заболеваний. В лечении ИТП ВВИГ стали применять

с 1981 г. после сообщения P.Imbach и соавт. [21], которые впервые показали высокую эффективность ВВИГ (0,4 г/кг в день в течение 5 дней) в лечении впервые выявленной (острой) и хронической ИТП у детей. Эти результаты были многократно подтверждены дальнейшими исследованиями.

Какие механизмы действия ВВИГ играют ведущую роль в реализации их лечебного эффекта при ИТП? Прежде всего это ингибция функции FcγRIIIA-рецепторов, однако механизмом этой ингибиции является не механическая блокада избытком иммуноглобулина, а стимуляция других рецепторов, а именно FcγRIIB, функцией которых является ингибция фагоцитоза, опосредуемого FcγRIIIA-рецепторами [22].

Представляет интерес тот факт, что с FcγRIIB-рецепторами взаимодействуют не все Fc-фрагменты, а только те, которые соединены с сиаловой кислотой. В норме сиалировано не более 5% Fc-фрагментов иммуноглобулинов, и создание гиперсиалированных препаратов ВВИГ является весьма перспективным путем для сокращения времени инфузии, снижения дозы препарата и уменьшения нежелательных явлений ВВИГ. Еще одним механизмом действия ВВИГ является блокада неонатальных Fc-рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток и ускорение катаболизма всего пула плазменных иммуноглобулинов и в том числе антитромбоцитарных АТ.

Современные режимы применения ВВИГ отличаются от оригинального тем, что суммарную дозу (СД) вводят в течение 1 дня (0,8–1 г/кг) или 2 дней (2 г/кг). В ходе рандомизированных исследований было установлено, что у пациентов с инициальным количеством тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ время до достижения количества тромбоцитов более $20,0 \times 10^9/\text{л}$ было одинаковым при всех видах терапии, однако ВВИГ оказались эффективнее любых доз ГКС и стандартных доз анти-D-иммуноглобулина в отношении скорости достижения количества тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$. При использовании ВВИГ типичным является начало увеличения количества тромбоцитов на следующий день после первого введения, что делает лечение ВВИГ методом выбора при необходимости быстрого достижения безопасного количества тромбоцитов [23, 24]. Какая доза ВВИГ является достаточной? Решение этого вопроса является важным со многих точек зрения: минимизации нежелательных явлений, снижения стоимости лечения и уменьшения дискомфорта пациента, связанного с необходимостью многочасовых внутривенных инфузий. В исследовании P.Imbach и соавт. [25] показано, что зачастую повышение количества тромбоцитов начинается через 1–2 дня после начала курса лечения, т.е. после введения СД ВВИГ, равной 0,4–0,8 г/кг. Это побудило канадскую группу провести рандомизированное исследование, в ходе которого сравнивали 2 режима введения ВВИГ (0,8 г/кг за 1 день и 1 г/кг в течение 2 дней) с лечением анти-D-иммуноглобулином (25 мг/кг в течение 2 дней) или преднизолоном (4 мг/кг в течение 7 дней с постепенным снижением и отменой к 21-му дню). Результаты данного исследования показали, что оба режима введения ВВИГ обладали одинаковой эффективностью и превосходили в отношении скорости повышения количества тромбоцитов анти-D-иммуноглобулин и ГКС. Еще одним преимуществом ВВИГ является то, что значимое повышение количества тромбоцитов в ответ на ВВИГ является доказательством иммунной природы ИТП и делает ненужным выполнение кост-

номозговой пункции и, наоборот, отсутствие повышения количества тромбоцитов в ответ на введение ВВИГ указывает на необходимость поиска других причин тромбоцитопении.

Хотя в целом терапия ВВИГ является безопасной и хорошо переносится пациентами, она не лишена ряда неудобств и нежелательных явлений. Главным неудобством терапии ВВИГ является необходимость постановки периферического внутривенного катетера и многочасового (5–8 ч) введения препарата, что создает дискомфорт для пациента и нагружает медицинский персонал. Именно поэтому при выборе ВВИГ следует обращать внимание на максимальную скорость введения. Из зарегистрированных в России 5% растворов ВВИГ максимальная скорость введения (3 мл/мин) зарегистрирована у препарата Октагам® («Октафарма»). Использование более концентрированных растворов и более высокой скорости инфузии (1 г/кг за 1,5–2 ч) является разумным решением,

делающим терапию ВВИГ более практичной, однако данные о выполнимости подобного режима доступны только в отношении одного из препаратов ВВИГ (Октагам® 10%, «Октафарма») и не могут быть экстраполированы на препараты других производителей. Основными нежелательными явлениями ВВИГ являются инфузионные реакции в виде головной боли, озноба и повышения температуры тела, которые чаще возникают после введения СД 2 г/кг, а также редкие случаи асептического менингита. Последнее осложнение, хотя и является доброкачественным, развивается зачастую очень быстро после инфузии ВВИГ, характеризуется яркой клинической картиной в виде рвоты и головной боли и заставляет исключать внутрисосудистое кровоизлияние. Тромбозы, связанные с повышением вязкости крови при введении ВВИГ, наблюдались у взрослых пациентов. У детей это явление практически не встречается. Редким, но потенциально опасным осложнением введения ВВИГ является развитие острого внутрисосудистого гемолиза, вызванного присутствием изогемагглютининов α и, реже, β .

Поскольку в России доступно большое количество препаратов ВВИГ, важным является вопрос: все ли препараты ВВИГ одинаково эффективны и безопасны в лечении ИТП? По терапевтической эффективности препараты ВВИГ в целом сравнимы, однако имеются различия по безопасности и переносимости, подтверждаемые многолетними наблюдениями и регистрацией нежелательных реакций. Несомненно, что предпочтение следует отдавать препаратам известных производителей, вырабатываемым с использованием современных многоступенчатых методов микробиологической очистки и адсорбции изогемагглютининов, во избежание риска передачи вирусных инфекций и гемолиза. Случаи передачи HCV и серия случаев острого гемолиза, развившегося при применении ВВИГ, выпускаемых некоторыми фармацевтическими компаниями, убеждают в целесообразности осторожного подхода к выбору препаратов [26, 27].

ГКС

ГКС применяются в лечении ИТП в течение многих десятилетий и зарекомендовали себя эффективными препаратами. В России большинство больных ИТП получают первичное лечение именно ГКС. Как отмечено выше, повышение количества тромбоцитов при ИТП под влиянием ГКС происходит медленнее, чем при лечении ВВИГ, однако общая частота достижения полной ремиссии одинакова [28].

Существует множество режимов применения ГКС при впервые выявленной ИТП: стандартные дозы (преднизолон 1–2 мг/кг) в течение 21 дня с последующим снижением, повышенные дозы (преднизолон или метилпреднизолон 4–5 мг/кг) в течение 4–7 дней с быстрой отменой или снижением к 21-му дню и высокие дозы (метилпреднизолон 20–30 мг/кг день в течение 3 дней). Какой из этих режимов является оптимальным? Стандартный режим является наименее эффективным в отношении скорости достижения повышения количества тромбоцитов и сопряжен с более высоким риском развития синдрома экзогенного гиперкортицизма. Использование высоких доз ГКС позволяет максимально быстро, в течение 24 ч, достигать безопасного количества тромбоцитов и вследствие короткой длительности терапии не сопря-

жено с риском развития выраженного синдрома экзогенного гиперкортицизма, однако может вызывать характерные изменения поведения в виде агрессивности, раздражительности и бессонницы [29, 30]. К неудобствам высоких доз метилпреднизолона относится необходимость повторного внутривенного введения. Эффективность повышенных доз ГКС (4 мг/кг в день перорально в течение 4–7 дней) была доказана в нескольких небольших исследованиях, данный режим позволяет быстро достигать безопасного количества тромбоцитов без необходимости внутривенного введения и без риска развития экзогенного гиперкортицизма [31]. Эксперты международной группы рекомендуют использование стандартной дозы преднизолона в течение максимум 14 дней или повышенной – в течение 4 дней [12].

ГКС в малых дозах (0,1–0,2 мг/кг) оказывают прямое вазопротективное действие и могут уменьшать риск кровотечений. В то же время клинический опыт свидетельствует о том, что при длительном приеме высоких доз ГКС происходит истончение соединительной ткани и мышечной части сосудистой стенки (по типу старческой пурпур), что предрасполагает к возникновению кожных и носовых кровотечений.

Анти-D-иммуноглобулин

Хотя в России препараты анти-D-иммуноглобулина, предназначенные для внутривенного введения, не зарегистрированы, этот метод лечения заслуживает краткого упоминания.

Первая публикация об эффективности анти-D-иммуноглобулина появилась в 1983 г. и принадлежит A.Salama и соавт. [32]. В ходе дальнейших исследований было показано, что анти-D-иммуноглобулин в стандартных дозах (50 мкг/кг) эффективен только у резус-положительных пациентов, которым не производили спленэктомию [33]. При использовании стандартного режима лечения анти-D-иммуноглобулином увеличение количества тромбоцитов происходит медленнее, чем при применении ВВИГ, хотя вероятность достижения ремиссии не отличается при обоих методах лечения. В то же время использование повышенных доз анти-D-иммуноглобулина (75 мкг/кг) позволяет достичь практически такого же темпа увеличения количества тромбоцитов, как и при лечении ВВИГ [34]. Анти-D-иммуноглобулин можно вводить быстро – в течение 10–15 мин, что является его относительным преимуществом по сравнению с ВВИГ, который вводится в режиме стандартных медленных инфузий. Непосредственными нежелательными явлениями введения анти-D-иммуноглобулина являются озноб, повышение температуры тела и тошнота, которые требуют введения ГКС и антипиретиков в виде премедикации. Типичным при лечении анти-D-иммуноглобулином является легкий гемолиз и снижение концентрации гемоглобина на 8–20 г/л в течение 1 нед с момента введения препарата; анемия может быть более выраженной при применении повышенной дозы (75 мкг/кг), чем при лечении стандартными дозами. Описаны случаи острого тяжелого внутрисосудистого гемолиза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и почечной недостаточности [35] с развитием всех характерных осложнений. В табл. 3 приведены преимущества и недостатки каждого из методов лечения первой линии.

Таблица 3. Преимущества и недостатки методов медикаментозного лечения ИТП

Препарат	Преимущества	Недостатки
ВВИГ	Максимально быстрый эффект Дифференциально-диагностический тест в отношении иммунной природы тромбоцитопении Мало нежелательных явлений Препараты выбора в неонатологии	Требуют длительного внутривенного введения Высокая стоимость Редкие случаи внутрисосудистого гемолиза
ГКС:		
стандартные дозы (преднизолон 1–2 мг/кг в течение 3 нед)	Частота ремиссии идентична таковой при других видах терапии Низкая стоимость Удобство применения (пероральный путь введения)	Относительно медленное повышение количества тромбоцитов Экзогенный гиперкортицизм Изменения поведения, бессонница
повышенные дозы (преднизолон или метилпреднизолон 4–5 мг/кг в течение 4–7 дней)	Быстрое достижение безопасного количества тромбоцитов Низкая стоимость Удобство применения (пероральный путь введения)	Более медленное повышение количества тромбоцитов по сравнению с ВВИГ Изменения поведения, бессонница
высокие дозы (метилпреднизолон 20–30 мг/кг в течение 3 дней)	Быстрое достижение безопасного количества тромбоцитов Относительно низкая стоимость Возможность быстрого введения (в течение 30–60 мин)	Необходимость повторных внутривенных введений Артериальная гипертензия Изменения поведения, бессонница
Анти-D-иммуноглобулин	Возможность быстрого введения Однократное введение Быстрое достижение безопасного количества тромбоцитов Более низкая по сравнению с ВВИГ стоимость	Снижение концентрации гемоглобина Озноб, повышение температуры тела Редкие случаи тяжелого внутрисосудистого гемолиза

Лечение детей с персистирующей и хронической ИТП

Как отмечено выше, хронической ИТП может считаться не ранее чем через 12 мес после постановки диагноза; согласно исследованиям, у 10–15% детей с впервые выявленной ИТП впоследствии будет констатировано хроническое течение заболевания.

Важнейшим принципом лечения пациентов с хронической ИТП является его максимальная индивидуализация и минимизация. Цель лечения – не достижение и поддержание какого-то определенного, безопасного количества тромбоцитов, а предупреждение и лечение кровоточивости и обеспечение качества жизни, которое удовлетворяет пациента и его родителей. Следует подчеркнуть, что тяжелая хроническая ИТП – достаточно редкое явление и у большинства детей с хронической ИТП кровоточивость отсутствует либо имеются лишь минимальные геморрагические проявления.

Если хроническая ИТП не сопровождается избыточной кровоточивостью, то никакого медикаментозного лечения не требуется, за исключением случаев терапии «по требованию» (on demand), т.е. когда необходимость увеличения количества тромбоцитов диктуется клинической ситуацией, например, необходимостью выполнения оперативного вмешательства или полученной травмой, а также желанием пациента (например, участие в спортивных соревнованиях). В таких случаях методом выбора является курс ВВИГ или короткий курс повышенных доз ГКС. В случае же тяжелой хронической ИТП в лечебном арсенале, кроме ГКС, ВВИГ и анти-D-иммуноглобулина, имеются ритуксимаб, иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид), спленэктомия и стимуляторы рецепторов тромбопоэтина. Следует отметить, что целью лечения тяжелой (т.е. характеризующейся угрожающей жизни кровоточивостью) хронической ИТП является достижение стойкого, не требующего поддерживающего лечения безопасного количества тромбоцитов. Главное, чего следует избегать при лечении хронической ИТП – это назначения длительных курсов ГКС. Длительность назначения ГКС следует ограничивать 4–7 днями. Международная группа экспертов рекомендует следующие схемы терапии ГКС: высокие дозы метил-

преднизолон внутривенно в дозе 30 мг/кг в течение 3 дней, затем в дозе 20 мг/кг в течение 4 дней или дексаметазон в дозе 28 мг/м² в течение 4 дней. Более длительные курсы ГКС приносят больше вреда, чем пользы, и категорически не рекомендуются для применения.

ВВИГ можно использовать и при хронической ИТП, однако стойкого повышения тромбоцитов добиться при их использовании практически невозможно, даже при их многократном введении с интервалом 2–3 нед. В связи с этим для лечения хронической ИТП плановое систематическое применение ВВИГ не рекомендуется и их применение целесообразно зарезервировать для лечения «по требованию», когда ВВИГ являются наиболее эффективной терапией, например, перед оперативными вмешательствами, удалением зубов или в случае травмы. Режимы применения ВВИГ при хронической ИТП идентичны таковым при впервые возникшей ИТП. Рекомендуемая доза ВВИГ составляет 0,8–1 г/кг с последующим повторным введением в пределах 48 ч, если после первого введения количество тромбоцитов не повысилось более $20,0 \times 10^9/\text{л}$.

Список иммуносупрессивных и цитотоксических препаратов, которые могут быть эффективны при ИТП, обширен, однако ответ на них зачастую отсрочен и нестойкий, и при отсутствии данных контролируемых клинических исследований решение о применении того или иного препарата диктуется скорее всего наличием опыта его применения у конкретного врача, чем какими-либо другими соображениями.

В последние годы серьезный интерес привлек ритуксимаб как потенциально эффективный при хронической ИТП препарат. Ритуксимаб вызывает длительную деплецию пула зрелых В-лимфоцитов, в том числе продуцирующих аутореактивные АТ, что привело к его широкому использованию при аутоиммунных заболеваниях. У детей с хронической ИТП ритуксимаб стал предметом нескольких исследований [36–38], в ходе которых удалось получить ответ у 40–60% пациентов, при этом у 30–60% из них была достигнута долгосрочная ремиссия, не требующая поддержания. В тех случаях, когда у пациентов достигнут быстрый полный ответ, шансы на сохранение ремиссии в течение длительного срока выше [36–38]. Несмотря на определенный опыт применения ритуксимаба при хронической ИТП, лечение

этого состояния не внесено в официально зарегистрированные показания для назначения этого препарата.

Спленэктомия

Спленэктомия является стандартным методом лечения взрослых пациентов с ИТП, у которых не получено ответа или возник рецидив после первого курса лекарственной терапии. Спленэктомия позволяет получить ответ у 2/3 пациентов, причем у 2/3 из них ремиссия сохраняется в течение как минимум 5 лет [39].

У детей с ИТП, учитывая тенденцию к спонтанному выздоровлению, спленэктомию, за исключением крайних обстоятельств, рекомендуется выполнять не ранее чем через 12 мес с момента постановки диагноза. Особенно это касается детей младше 6 лет, у которых спленэктомия сопряжена со значительно повышенным риском развития тяжелых инфекций, вызванных пневмококком и *Haemophilus influenzae*. Этот риск может быть особенно высок, если до спленэктомии ребенок получал множественные курсы иммуносупрессивной терапии. Решение о выполнении спленэктомии всегда принимается индивидуально, поскольку показания к ее проведению у детей достаточно расплывчаты. К этим показаниям можно отнести тяжелую рефрактерную ИТП или ИТП, при которой для поддержания безопасного количества тромбоцитов требуется проведение повторного токсичного или дорогостоящего лечения. Кроме того, необходимо принимать в расчет и косметические соображения или желание пациента заниматься деятельностью, требующей нормализации количества тромбоцитов. Согласно анализу данных нескольких исследований, включавших 589 детей, в результате спленэктомии полной ремиссии удалось достичь у 74% пациентов [40].

Стимуляторы рецепторов тромбопоэтина

С учетом относительно сниженной концентрации тромбопоэтина в крови пациентов с ИТП, а также способности анти-тромбоцитарных АТ вызывать апоптоз мегакариоцитов и нарушать продукцию ими тромбоцитов возникло предположение о том, что активация рецепторов тромбопоэтина (с-mpl) может привести к повышению количества тромбоцитов у пациентов с хронической ИТП. В завершившихся международных клинических исследованиях двух таких стимуляторов – ромиплостима и элтромбопага – была показана вероятность достижения ответа более чем у 80% пациентов с хронической ИТП. Именно с этими препаратами связаны все самые оптимистические надежды в лечении пациентов с тяжелой хронической ИТП. Недостатками стимуляторов рецепторов тромбопоэтина являются их высокая стоимость и уменьшение количества тромбоцитов до исходного значения в течение 2–3 нед после прекращения лечения [41, 42]. У детей с хронической ИТП исследования стимуляторов тромбоцитопоэза также проводятся, однако окончательные результаты еще не опубликованы.

Хотя ИТП хорошо известна детским гематологам и в целом характеризуется благоприятным течением, данное заболевание у детей подчас требует от врача проявления всей полноты медицинского искусства – умения диагности-

ровать, правильно оценить риск развития серьезного кровотечения, мудрости и выдержки не назначить лечение в тех случаях, когда этот риск мал, и наоборот, умения назначить адекватное, минимально токсичное лечение, когда этот риск велик, а также умения поддерживать уверенность в благоприятном исходе у пациента и его родителей. Хотя арсенал лечебных средств при ИТП достаточно широк, ни один из методов медикаментозного лечения не позволяет модифицировать естественное течение заболевания. Вследствие этого в лечении и впервые выявленной, и хронической ИТП необходимо придерживаться принципа минимализма, поскольку зачастую постановка ложных целей (в данном случае достижение нормального или субнормального количества тромбоцитов) и терапевтическое «ожесточение» приводят к тому, что вред, наносимый пациенту в результате нежелательных явлений, обусловленных лекарственными препаратами, может значительно превосходить опасности, вызванные самой ИТП.

Литература

1. Frederiksen H., Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood* 1999; 94: 909–13.
2. Hamidpour M., Behrendt M., Griffiths B., et al. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. *Eur J Haematol* 2006; 76(4): 331–8.
3. McMillan R. Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(suppl. 1): S57–61.
4. Fischer P., Jendreyko N., Hoffmann M., et al. Platelet reactive IgG antibodies cloned by phage display and panning with IVIG from three patients with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1999; 105: 626–40.
5. Kuwana M., Ikeda Y. The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005; 81(2): 106–12.
6. Kuwana M., Kaburaki J., Kitasato H., et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 130–9.
7. Filion M.C., Proulx C., Bradley A.J., et al. Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow derived cells. *Blood* 1996; 88: 2144–50.
8. Webster M.L., Sayeh E., Crow M., et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Blood* 2006; 108(3): 943–6.
9. Louwes H., Zeinali Lathori O.A., Vellenga E., et al. Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1999; 106: 430–4.
10. Chang M., Nakagawa P.A., Williams S.A., et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102(3): 887–95.
11. McMillan R., Wang L., Tomer A., et al. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 2004; 103(4): 1364–9.
12. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386–93.
13. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–86.
14. Calpin C., Dick P., Poon A., et al. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 345–7.

15. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3–40.
16. Kühne T., Imbach P., Bolton-Maggs P.H.B., et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122–5.
17. Imbach P., Akatsuka J., Blanchette V., et al. Immune thrombocytopenic purpura as a model for pathogenesis and treatment of autoimmunity. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (suppl. 3): S60–4.
18. Edslev P.W., Rosthøj S., Treutiger I., et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007; 138(4): 513–6.
19. Lilleyman J.S., on behalf of the Paediatric Haematology Forum of the British Society of Haematology. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; 71: 251–3.
20. Woerner S.J., Abildgaard C.F., French B.N. Intracranial hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics* 1981; 67: 453–60.
21. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V., et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1(8232): 1228–31.
22. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291: 484–6.
23. Blanchette V.S., Luke B., Andrew M., et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989–95.
24. Blanchette V., Imbach P., Andrew M., et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344(8924): 703–7.
25. Imbach P., Wagner H.P., Berchtold W., et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2(8453): 464–8.
26. From the Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration – United States, October 1993–June 1994. *JAMA* 1994; 272(6): 424–5.
27. Kahwaji J., Barker E., Pepkowitz S., et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12): 1993–7.
28. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C., et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005; 147(4): 521–7.
29. van Hoff J., Ritchey A.K. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1988; 113: 563–6.
30. Suarez C.R., Rademaker D., Hasson A., et al. High-dose steroids in childhood acute idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 111–5.
31. Carcao M.D., Zipursky A., Butchart S., et al. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr* 1998; 424(suppl): 71–4.
32. Salama A., Mueller-Eckhardt C., Kiefel V. Effect of intravenous immunoglobulin in immune thrombocytopenia. Competitive inhibition of reticuloendothelial system function by sequestration of autologous red blood cells? *Lancet* 1983; 193–5.
33. Scaradavou A., Woo B., Woloski B.M.R., et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997; 89: 2689–700.
34. Tarantino M.D., Young G., Bertolone S.J., et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 mg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006; 148: 489–94.
35. Gaines A.R. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2005; 106: 1532–7.
36. Taube T., Schmid H., Reinhard H., et al. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica* 2005; 90(2): 281–3.
37. Wang J., Wiley J.M., Luddy R., et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146: 217–21.
38. Parodi E., Rivetti E., Amendola G., et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 2008; 144: 552–8.
39. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623–34.
40. Blanchette V., Bolton-Maggs P. Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am*, 2008; 55: 393–420.
41. Bussel J.B., Kuter D.J., Pullarkat V., et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161–71.
42. Bussel J., Provan A., Shamsi T., et al. Eltrombopag raises platelet count and reduces bleeding compared with placebo during short-term treatment in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a phase III study. *Haematologica* 2007; 92(suppl. 1): abstr 1814.

Информация о соавторе:

Румянцев Александр Григорьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
 Телефон: (495) 937-5024
 Факс: (495) 935-5510
 E-mail: info@niidg.ru

Злокачественные новообразования у детей первого года жизни (обзор литературы)

Д.Ю.Качанов^{1,2}, Г.В.Тамазян³, Н.В.Крючко², Ю.В.Добрынина²

¹Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

³Министерство здравоохранения Московской области, Красногорск

В статье представлен обзор литературы, посвященной злокачественным новообразованиям (ЗН) у детей первого года жизни. Рассмотрены особенности эпидемиологии, клинической картины и прогноза ЗН у детей первого года жизни, а также принципы терапии.

Ключевые слова: дети первого года жизни, злокачественные новообразования, эпидемиология, клиническая картина, лечение, прогноз

Cancer in infants (Review of literature)

D.Yu.Kachanov^{1,2}, G.V.Tamazyan³, N.V.Kryuchko², Yu.V.Dobrynina²

¹Moscow Regional Oncological Center, Balashikha;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

³Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk

Current knowledge of cancer in infants is reviewed. Specific features of epidemiology, clinical presentation, and prognosis for infants with cancer and the treatment options are discussed.

Key words: infants, cancer, epidemiology, clinical presentation, therapy, prognosis

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей имеют ряд особенностей, отличающих их от ЗН у взрослых пациентов: относительно низкий показатель заболеваемости, преобладание в структуре заболеваемости эмбриональных опухолей и опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы, редкость злокачественных эпителиальных опухолей, столь характерных для взрослой популяции. Однако среди пациентов детского возраста (0–14 лет) можно выделить группу пациентов первого года жизни, у которых ЗН обладают рядом уникальных характеристик. В настоящей статье мы рассмотрим основные эпидемиологические особенности ЗН у детей первого года жизни, а также особенности клинической картины и лечения данной группы больных.

Для корреспонденции:

Качанов Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач детского онкологического отделения №7 Московского областного онкологического диспансера, старший научный сотрудник Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6

Телефон: (495) 521-5865

E-mail: totti111@list.ru

Статья поступила 05.11.2009 г., принята к печати 18.03.2010 г.

Этиология

ЗН у детей первого года жизни встречаются довольно редко, но представляют чрезвычайный интерес с точки зрения изучения их этиологии. В данной возрастной группе процессы канцерогенеза тесно взаимосвязаны с процессами онтогенеза и тератогенеза [1, 2]. При этом время от момента инициации процесса канцерогенеза до развития клинических симптомов сжато и достаточно четко очерчено внутриутробным периодом и первыми месяцами жизни ребенка.

Причины развития ЗН у детей первого года жизни не до конца изучены, однако показана роль генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды, как на родителей, так и на плод и ребенка (диета, профессиональные вредности, прием лекарственных препаратов и т.д.) [1]. Хорошо описанным, хотя и крайне редким феноменом является трансплацентарная передача клеток ЗН от больной матери к плоду, например при меланоме кожи [3].

Существуют четкие доказательства наличия генетической предрасположенности к развитию ЗН у детей, в том числе у детей первого года жизни. Так, показано, что семейные случаи нефробластомы, ретинобластомы возникают в более раннем возрасте, чем спорадические. Следует подчеркнуть,

что семейные формы ЗН не являются феноменом, характерным исключительно для детей первого года жизни, тем не менее развитие нескольких случаев одного ЗН в семье и более ранний дебют заболевания являются признаками, свидетельствующими о наличии генетических факторов, ответственных за развитие опухоли. Кроме того, при ряде генетических синдромов ЗН возникают в раннем возрасте. Типичными примерами могут служить развитие лейкоза при синдроме Дауна и гепатобластомы при семейном аденоматозном полипозе кишечника [1].

Признаками семейных форм ЗН являются: наличие случаев ЗН в нескольких поколениях одной семьи; передача от отца или матери; возникновение ЗН в более раннем возрасте в отличие от спорадических форм; большая частота встречаемости билатеральных и множественных опухолей; повышенная частота встречаемости отдельных видов ЗН в одной семье (рак молочной железы у матерей – саркомы мягких тканей у детей) [4].

Чрезвычайный интерес для понимания механизмов канцерогенеза представляет изучение ЗН, развившихся у монозиготных близнецов. Показано, что в случае развития острого лейкоза у одного из однояйцевых близнецов на первом году жизни риск развития лейкоза у второго близнеца приближается к 100% [5]. Выявление одинаковых неконституциональных реаранжировок гена *MLL* при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у монозиготных близнецов подтвердило гипотезу, согласно которой злокачественной трансформации подверглись клетки одного из близнецов с последующей внутриутробной передачей опухолевых клеток второму ребенку [6].

Доказано влияние перинатальных факторов на риск развития ЗН у детей первого года жизни. В ходе нескольких эпидемиологических исследований было показано, что у детей, родившихся с низкой массой тела (менее 1000–1500 г), риск развития гепатобластомы в несколько десятков раз превышает общепопуляционный [7, 8].

Большое количество работ посвящено изучению воздействия факторов внешней среды на возникновение ЗН у детей, в том числе у детей первого года жизни. Тем не менее зачастую очень трудно выделить факторы, ответственные за развитие ЗН в конкретных возрастных группах. В табл. 1 обобщены данные исследований, в ходе которых изучалось влияние факторов внешней среды на родителей и последующий риск развития ЗН у детей первого года жизни. Детальный обзор по указанной проблеме опубликован G.R.Bunin [9].

Проблемы взаимосвязи тератогенеза и канцерогенеза интересовали исследователей давно [2]. Повышенный риск развития отдельных видов ЗН у детей с врожденными пороками развития является хорошо описанным феноменом. Наиболее характерным примером является нефробластома, ассоциированная с пороками развития мочеполовой системы и рядом генетических синдромов, таких как синдром Беквита–Видеманна, гемигипертрофии, синдром WAGR (Wilms tumor, aniridia, growth retardation – опухоль Вильмса, аниридия, задержка развития) [10]. F.B.Ryumann и соавт. [11] при аутопсии 115 детей, умерших от рабдомиосаркомы, в 37 (32%) случаях выявили пороки развития, среди которых наиболее часто встречались пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы и центральной нервной системы (ЦНС). В последние годы были опубликованы данные нескольких крупных эпидемиологических исследований, в которых было показано, что у детей с врожденными пороками развития риск формирования ЗН в детском возрасте примерно в 1,7–2,9 раза выше, чем в популяции здоровых детей [12–14]. Наиболее показательным является исследование M.M.Agha и соавт. [12], в ходе которого было доказано, что у детей с пороками развития риск возникновения ЗН на первом году жизни в 6 раз выше, чем в популяции здоровых детей.

Эпидемиология

ЗН у детей первого года жизни обладают рядом уникальных характеристик. Показатель заболеваемости всеми видами ЗН у детей в возрасте 0–14 лет составляет 13–16 на 100 тыс. детского населения [15]. При этом заболеваемость ЗН неодинакова на протяжении всего периода детства. В большинстве развитых стран Запада максимальный показатель заболеваемости всеми видами ЗН регистрируется у детей первого года жизни. Так, по данным Программы регистрации онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program – SEER), в США показатель заболеваемости всеми видами ЗН детей первого года жизни составляет 22,3 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста [16]. По данным Немецкого детского канцер-регистра, аналогичный показатель составляет 24,8 [17]. На долю пациентов в возрасте от 0 до 12 мес жизни приходится около 10% от всех случаев ЗН у детей в возрасте 0–14 лет [16, 17]. Анализ данных, опубликованных во 2-м издании книги «Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями во всем мире» (International incidence of childhood cancer) [18], показывает, что в развивающихся странах, странах Восточной Европы показатель заболеваемости всеми видами ЗН детей первого года жизни ниже, чем в развитых странах, а пик заболеваемости отмечается у детей в возрастной группе 1–4 года. Аналогичный пик выявлен и по данным специализированного канцер-регистра у детей в Республике Беларусь [19]. В табл. 2 представлены данные о заболеваемости всеми видами ЗН детей первого года жизни и заболеваемости отдельными группами ЗН. В анализ включены данные 25 канцер-регистров разных

Таблица 1. Родительские факторы, ассоциированные с повышенным риском развития ЗН у детей первого года жизни (цит. по [1])

Вид ЗН	Фактор риска
ОЛЛ	Наличие в анамнезе у матери выкидышей
	Воздействие на отца рентгеновского излучения
	Воздействие на мать ингибиторов топоизомеразы II
ОМЛ	Употребление матерью марихуаны
	Воздействие на мать ингибиторов топоизомеразы II
ПНЭО	Недостаточное потребление матерью фруктов, овощей, витамина С, фолатов, нитратов
Опухоль печени	Профессиональные вредности со стороны матери (тяжелые металлы, углеводороды, краски, красители)
	Профессиональные вредности со стороны отца (тяжелые металлы)

ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль.

Таблица 2. Показатели заболеваемости ЗН детей первого года жизни (цит. по [18])

Вид ЗН	Показатель заболеваемости на 100 тыс. детского населения в возрасте до 1 года		
	минимальное значение	медиана	максимальное значение
Лейкозы	1,54	3,90	5,36
Опухоли ЦНС	0,71	2,71	3,80
Нейробластома	0,44	4,53	9,02
Ретинобластома	0,67	1,80	3,49
Нефробластома	0,46	1,54	2,82
Гепатобластома	0,15	0,67	1,51
Саркомы мягких тканей	0,61	1,41	2,93
Герминогенные опухоли	0,17	1,10	2,07
Все виды	7,47	19,80	27,10

стран, опубликованные во 2-м издании книги «Заболеваемость детей злокачественными новообразованиями во всем мире».

Данные SEER в США свидетельствуют о том, что за период 1973–1992 гг. произошло повышение показателя заболеваемости всеми видами ЗН детей первого года жизни, годовой прирост показателя заболеваемости всеми видами ЗН составил 2,9%. Что касается отдельных групп ЗН, представленных по меньшей мере 100 случаями, отмечен наибольший прирост показателей заболеваемости ретинобластомой (4,6%), опухолями ЦНС (4,1%) и экстракраниальной нейробластомой (3,4%) [16]. Анализ изменений показателей заболеваемости более редкими видами ЗН в течение определенного времени выявил годовой прирост, составивший 8,7% для герминогенных опухолей и 5,4% для гепатобластомы. Одним из объяснений подобного увеличения показателя заболеваемости может служить более частое использование ультразвукового исследования (УЗИ) в пренатальной диагностике и в динамике на первом году жизни. Кроме того, повышение показателя заболеваемости ЗН у детей первого года жизни может свидетельствовать о более ранней диагностике, что продемонстрировано для ретинобластомы и нейробластомы [20]. Итальянские исследователи напрямую связывают повышение показателя заболеваемости нейробластомой у детей первого года жизни с более частым использованием УЗИ в перинатальном периоде [21].

Данные Автоматизированной системы учета ЗН у детей в Европе (Automated Childhood Cancer Information System – ACCIS), объединившей 33 популяционных канцер-регистры 15 стран, свидетельствуют о том, что за период 1978–1997 гг. наибольший годовой прирост показателя заболеваемости всеми видами ЗН отмечен у детей первого года жизни (2,1%), тогда как в других возрастных группах годовой прирост аналогичного показателя варьировал от 0,8 до 1,3% [22]. Выявлен наибольший прирост показателей заболеваемости герминогенными опухолями (3,9%), опухолями ЦНС (2,4%) и нейробластомой (2,2%).

Помимо изучения изменений показателя заболеваемости всеми видами ЗН у детей первого года жизни в различные периоды времени, представляет интерес анализ различий соответствующего показателя в зависимости от пола. По данным SEER (США), дети первого года жизни являются единственной возрастной группой, в которой среди заболев-

ших ЗН преобладают девочки. Подтверждением этого служит более высокий показатель заболеваемости у лиц женского пола (23,2 на 100 тыс. детского населения) по сравнению с показателем заболеваемости у лиц мужского пола (21,5 на 100 тыс. детского населения) [16]. Однако необходимо подчеркнуть, что указанные особенности не подтверждаются данными ряда европейских стран [17].

Анализ изменений в различные периоды показателя заболеваемости всеми видами ЗН у детей первого года жизни в зависимости от пола в США выявил незначительное его повышение у девочек – с 22,3 на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста в 1979–1981 гг. до 23,6 на 100 тыс. детского населения в 1989–1991 гг., тогда как у мальчиков отмечено статистически значимое повышение аналогичного показателя с 15,8 до 20,5 на 100 тыс. детского населения [23]. Рост показателя заболеваемости ЗН у девочек был обусловлен повышением заболеваемости герминогенными опухолями и опухолями печени, у мальчиков – опухолями ЦНС, нейробластомой и ретинобластомой [23]. Причины подобных изменений до настоящего времени не изучены. Вместе с тем следует отметить, что, поскольку повышение показателя заболеваемости опухолями ЦНС отмечено только у лиц мужского пола, рост числа выявленных случаев заболевания не может быть объяснен лишь улучшением качества диагностики.

Структура заболеваемости ЗН, так же как и показатель заболеваемости, зависит от возраста. Как следует из табл. 3, у детей первого года жизни в структуре заболеваемости ЗН отмечается существенное преобладание солидных опухолей. Если у детей в возрасте 0–14 лет около 50% ЗН составляют опухоли гемопоэтической и лимфоидной системы, то у детей первого года жизни их удельный вес в структуре заболеваемости не превышает 20%. Напротив, у детей первого года жизни до 70% всех ЗН представлено солидными опухолями экстракраниальной локализации. Соотношение солидных опухолей и лейкозов составляет 2:1 у детей в возрасте 1–14 лет, тогда как у детей первого года жизни данное соотношение равно 5:1 [24]. Лидирующее место в структуре заболеваемости ЗН детей первого года жизни в развитых странах занимает нейробластома (около 30% от всех случаев заболевания), затем следуют опухоли ЦНС, лейкозы, ретинобластома. Данные канцер-регистров других регионов мира свидетельствуют о несколько отличном распределении ЗН. Так, по данным популяционного канцер-регистра Тайваня три лидирующих места в структуре ЗН у детей

Таблица 3. Структура (в %) заболеваемости детей ЗН в зависимости от возраста (цит. по [17])

Вид ЗН	Возраст, годы	
	до 1	1–14
Лейкозы	16,6	36,1
Лимфомы	1,3	13,0
Опухоли ЦНС	15,3	22,9
Нейробластома	32,3	5,1
Ретинобластома	8,7	1,2
Опухоли почек	8,8	5,3
Опухоли печени	2,8	0,9
Опухоли костей	0,3	4,9
Саркомы мягких тканей	5,7	6,3
Герминогенные опухоли	7,7	2,6
Другие	0,5	1,7

первого года жизни занимают лейкозы (22,8%), нейробластома (18,2%) и герминогенные опухоли (17,2%) [25]. В Мексике в структуре заболеваемости ЗН у детей первого года жизни также преобладают лейкозы (35,3%), затем следуют опухоли печени и герминогенные опухоли (по 14,7%), на долю нейробластомы приходится только 5,9% [26]. При этом следует отметить, что показатель заболеваемости всеми видами ЗН у детей первого года жизни по данным указанных исследований остается высоким. Ряд ЗН, характерных для детей более старшего возраста, чрезвычайно редко встречается у детей первого года жизни. К редко встречающимся ЗН у детей первого года жизни относятся опухоли костей, злокачественные эпителиальные опухоли, лимфомы.

Представляет интерес изучение эпидемиологических характеристик ЗН у детей в неонатальном периоде (первые 28 дней жизни). Показано, что показатель заболеваемости ЗН у детей в неонатальном периоде составляет 1,88–3,65 на 100 тыс. рожденных живыми [27, 28]. В 40% случаев опухоль может быть выявлена уже при рождении [29, 30]. Структура заболеваемости ЗН у детей в неонатальном периоде имеет ряд особенностей (табл. 4). Доля нейробластомы в данном возрастном периоде увеличивается до 50% [31]. У части больных, умерших в раннем возрасте от причин, не связанных с опухолевым процессом, ЗН может быть случайной находкой при проведении аутопсии. В связи с этим интерес представляют данные Датского канцер-регистра, согласно которым из 76 случаев ЗН, развившихся у детей в неонатальном периоде за период 1943–1985 гг., в 14 (18%) случаях диагноз был установлен при проведении аутопсии [28]. В ходе исследования, проведенного в Канаде, было показано, что у 18 из 102 детей в возрасте первых 28 дней жизни диагноз был установлен при проведении аутопсии. У 17 детей была выявлена нейробластома, у 1 ребенка – нефробластома [29].

База данных SEER в США позволила проанализировать возраст на момент постановки диагноза ЗН у детей первого года жизни [16]. Было показано, что наиболее часто диагноз устанавливали в течение первого месяца жизни. Половина всех случаев нейробластомы у детей первого года жизни диагностируется в течение первых 4 мес жизни, у 38% больных диагноз герминогенной опухоли был поставлен в течение первого месяца жизни.

Особого внимания заслуживает пренатальная диагностика ЗН. Широкое распространение и доступность УЗИ привели к тому, что все возрастающее число случаев опухолей выявляют пренатально. Большинство фетальных

опухолей являются доброкачественными [32, 33]. Так, D.Kamil и соавт. [32], проанализировавшие все случаи пренатально диагностированных опухолей в двух крупных клиниках в Германии за период 1994–2006 гг., установили, что только в 2 случаях (глиобластома и нейробластома с поражением надпочечника) из 84 опухолей процесс носил злокачественный характер.

Клиническая картина

Течение и клиническая картина ЗН у детей первого года жизни зачастую существенно отличаются от таковых у детей старшего возраста. В отчете международной рабочей группы по изучению ЗН, выявленных в неонатальном периоде, авторы разделили опухоли на несколько групп в зависимости от особенностей течения заболевания: 1) соответствует таковому у детей старше 1 года; 2) более благоприятное, чем у детей старшего возраста (гепатобластома, нейробластома); 3) менее благоприятное, чем у детей старшего возраста (врожденная альвеолярная рабдомиосаркома, лейкозы) [34]. Подобное разделение можно применить и к ЗН, выявляемым у детей первого года жизни. Наиболее изученными видами ЗН, для которых показаны существенные различия механизмов канцерогенеза и течения заболевания у детей первого года жизни и детей более старшего возраста, являются ОЛЛ и нейробластома.

При ОЛЛ у детей первого года жизни бластные клетки существенно реже, чем у детей более старшего возраста, экспрессируют CD10, чаще отмечается коэкспрессия миелоидных маркеров [4, 35]. Частыми клиническими признаками ОЛЛ у детей первого года жизни являются гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, вовлечение ЦНС. В 70–80% случаев выявляются хромосомные aberrации, включающие реаранжировки гена *MLL*, локализованного в регионе 11q23. Несмотря на то что использование современных протоколов лечения позволяет получить ремиссию у большинства пациентов, в 30–50% случаев развиваются рецидивы заболевания. Прогноз при ОЛЛ у детей первого года жизни существенно хуже, чем у детей в возрасте 1–14 лет. Основные различия ОЛЛ у детей в зависимости от возраста представлены в табл. 5.

Нейробластома является самым частым ЗН у детей первого года жизни в развитых странах. Достижения последних лет в области изучения биологических и генетических аспектов возникновения нейробластомы позволили сделать вывод о том, что нейробластома представляет гетерогенную

Таблица 4. Структура заболеваемости ЗН детей в неонатальном периоде

Вид ЗН	K.Vörch и соавт. [28]		A.N.Campbell и соавт. [29]		D.B.Crom и соавт. [30]	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкозы	12	15,8	8	7,8	6	17,6
Опухоли ЦНС	8	10,5	9	8,8	—	—
Нейробластома	20	26,3	48	47,1	19	55,9
Ретинобластома	2	2,6	17	16,7	3	8,8
Опухоли почек	4	5,3	4	3,9	2	5,9
Опухоли печени	2	2,6	1	1,0	—	—
Саркомы мягких тканей	11	14,5	12	11,8	—	—
Герминогенные опухоли	6	7,9	—	—	2	5,9
Другие	11	14,5	3	2,9	2	5,9
Все виды	76	100	102	100	34	100

группу опухолей, имеющих сходную гистологическую картину, но различающихся по биологическому поведению. В настоящее время выделяют 3 биологических/клинических типа нейробластомы (типы 1, 2A, 2B), при этом для детей первого года жизни характерен тип 1 [36]. Специфическими чертами данного типа нейробластомы являются отсутствие амплификации гена *N-мус*, гипердиплоидный или триплоидный набор хромосом, высокая экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов нейротрофина TrkA и TrkC, редкость цитогенетических изменений, вовлекающих регионы 17q, 11q, 1p [36]. Напротив, у детей старшего возраста чаще выявляется амплификация гена *N-мус*, определяется диплоидный или тетраплоидный набор хромосом, отмечаются низкая экспрессия рецепторов нейротрофина TrkA и TrkC и высокая экспрессия рецепторов нейротрофина TrkB. Кроме приведенной выше классификации, могут быть выделены регрессивный, прогрессирующий и созревающий типы нейробластомы [37]. Для детей первого года жизни характерным является регрессивный тип, под которым понимают способность опухоли к спонтанной регрессии путем апоптоза опухолевых клеток. Возможность спонтанной регрессии нейробластомы у части пациентов была описана в ранних работах J.B.Beckwith и соавт. [38]. Изучая надпочечники детей первых 3 мес жизни, умерших от различных причин, авторы выявили изменения, характерные для нейробластомы (нейробластома *in situ*), с частотой 1 случай на 179–259 аутопсий. Расчеты, проведенные авторами, показали, что частота встречаемости нейробластомы в их исследовании в 40 раз выше, чем частота клинически выявляемой нейробластомы. В последующие годы внедрение программ скрининга нейробластомы у детей на первом году жизни в Японии, Канаде и Германии привело к двукратному повышению показателя заболеваемости за счет выявления бессимптомных опухолей [39]. Способность опухоли к спонтанной регрессии и дифференцировке была подтверждена в ряде клинических наблюдений [37], в том числе в рамках проспективных клинических исследований [40].

Таким образом, основными особенностями нейробластомы у детей первого года жизни являются зачастую бессимптомное течение заболевания, превалирование пациентов с локализованными (I–II) стадиями заболевания (табл. 6), способность опухоли к спонтанной регрессии или дифференцировке и благоприятный прогноз заболевания. Кроме того, для детей первого года жизни характерен синдром, описанный в литературе как IVS стадия заболевания согласно

Таблица 6. Распределение (в %) пациентов с нейробластомой по стадиям в зависимости от возраста в Германии (цит. по [37])

Стадия	Возраст, годы		
	0–14	до 1	старше 1
I	18	26	13
II	10	13	9
III	20	19	20
IVS	11	27	–
IV	41	15	58

Международной системе стадирования нейробластомы (International Neuroblastoma Staging System – INSS) [37]. Под IVS стадией заболевания понимают локализованную первичную опухоль, не переходящую срединную линию тела, с метастазами в печень, кожу, костный мозг (опухолевые клетки составляют менее 10% от числа ядросодержащих клеток) при отсутствии метастазов в кости. На долю пациентов с IVS стадией приходится 8–27% от всех случаев заболевания на первом году жизни [37]. Молекулярно-биологические особенности предопределяют существенно лучший прогноз при нейробластоме у детей первого года жизни, в том числе и у больных с IVS стадией.

Лечение

Проведение специфической противоопухолевой терапии у детей первого года жизни имеет целый ряд особенностей. При выборе терапии всегда необходимо учитывать возможность развития ранней и отсроченной токсичности. Общепринятой является попытка избежать проведения лучевой терапии у детей данной возрастной группы, главным образом из-за возможных тяжелых отдаленных последствий, обусловленных нарушением роста и развития органов и тканей [1]. Незрелость различных систем организма у детей на первом году жизни предопределяет особенности фармакокинетики большинства лекарственных препаратов, включая цитостатические [1, 41]. Данные особенности касаются всех физиологических механизмов, ответственных за распределение, метаболизм и выведение цитостатических препаратов из организма ребенка. К ним относятся нарушение всасывания в ЖКТ за счет относительно высокой pH желудка, незрелости моторики, возрастные изменения активности ферментов, ответственных за метаболизм лекарственных препаратов, а также активности эффлюксных помп. Важными особенностями организма ребенка на первом году жизни являются относительно высокое содержание общей жидкости в организме, а также экстрацеллюлярной жидкости. В неонатальном периоде общее содержание жидкости в организме составляет 80% от массы тела по сравнению с 50–55% у детей в возрасте старше 1 года. Объем экстрацеллюлярной жидкости при рождении составляет 45% от общего объема жидкости в организме, а у детей более старшего возраста – лишь 20% [4]. К другим особенностям, влияющим на распределение препаратов у детей на первом году жизни, относятся нарушение связывания лекарственных препаратов с белками плазмы крови, обусловленное относительно низким содержанием белка и наличием фетального альбумина, возрастные изменения активности ферментов I (цитохром P450) и II фазы (глюкуронилтрансфераза) метаболизма лекар-

Таблица 5. Характеристики ОЛЛ у детей в зависимости от возраста (цит. по [35])

Признак	Частота встречаемости, %	
	до 1	1–18
Инициальное количество лейкоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$	58	6,3
Поражение ЦНС	14	1,5
Иммунофенотип:		
В-клеточный	96	86,5
Т-клеточный	4	13,5
Отсутствие экспрессии CD10	54,7	3,3
Коэкспрессия миелоидных маркеров	28	5
Индекс ДНК выше 1,16	1,5	24,7
Рearанжировки гена <i>TEL/AML1</i>	4,5	24,1
Рearанжировки гена <i>MLL</i>	70–80	2–4

ственных препаратов. Относительно низкая скорость гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции приводит к нарушению выведения препаратов из организма. Кроме того, у детей первого года жизни выявляются более высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера, относительно высокое содержание цереброспинальной жидкости и незавершенность процессов миелинизации в ЦНС. Все указанные возрастные изменения определяют достаточно узкий терапевтический диапазон при использовании химиопрепаратов и, следовательно, возможность развития побочных эффектов.

Одним из первых исследований, в ходе которого было показано развитие тяжелых нежелательных явлений при проведении химиотерапии у детей первого года жизни, была работа W.G.Wood и соавт. [42]. Авторы описали развитие тяжелой, угрожающей жизни нейропатии, обусловленной введением винкристина, у детей первого года жизни, получавших индукционную терапию по поводу ОЛЛ. В наиболее тяжелых случаях клиническими проявлениями нейропатии являлись выраженная гипотония, вялые параличи, нарушение глотания.

Анализ данных второго Национального исследования нефробластомы в США (Second National Wilms' Tumor Study – NWTs-II) показал, что применение комбинации винкристина, актиномицина D и доксорубицина в полных дозах у детей первого года жизни сопровождалось развитием выраженных нежелательных явлений, главным образом миелосупрессии [43]. В группе пациентов, получавших полные дозы указанных препаратов, миелосупрессия тяжелой степени отмечалась в 47% случаев, 6% пациентов умерли от токсических осложнений. Редукция доз препаратов на 50% привела к снижению частоты тяжелой миелосупрессии до 13%, смертельных исходов от токсических осложнений не было [43].

Аналогичные данные получены A.H.Ragab и соавт. [44], которые показали, что 5,1% детей первого года жизни с рабдомиосаркомой, включенных в первое Межгрупповое исследование рабдомиосаркомы (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study – IRS-I) в США, умерли от токсических осложнений, среди детей более старшего возраста аналогичный показатель составил 1,3% [44].

G.H.Reaman и соавт. [1] подчеркивают, что в настоящее время еще недостаточно данных для оптимального дозирования химиопрепаратов у детей первого года жизни, особенно актиномицина D и винкристина, которые используются в терапии различных ЗН детского возраста более 30 лет. Фармакинетические исследования для определения безопасных и оптимальных возрастных дозировок данных химиопрепаратов отсутствуют. В современных протоколах лечения ЗН у детей первого года жизни дозы химиопрепаратов, как правило, рассчитываются не на площадь поверхности тела, а на 1 кг массы тела. В случае расчета доз препаратов на площадь поверхности тела предусмотрена редукция доз на 30–50% в зависимости от возраста ребенка. Следует отметить, что при проведении химиотерапии необходим частый мониторинг с целью выявления нежелательных явлений цитостатических препаратов. В случае инициальной редукции доз химиопрепаратов и хорошей их переносимости возможна эскалация доз препаратов при проведении последующих курсов терапии [1].

Прогноз

В исследовании SEER в США было показано, что у детей первого года жизни чаще отмечаются так называемые ранние смерти, под которыми понимают смерть в течение 30 дней с момента постановки диагноза или случайное выявление опухоли при аутопсии [45]. Согласно данным проведенного исследования, частота ранних смертей в группе детей первого года жизни составила 6,2%, тогда как в более старших возрастных группах этот показатель варьировал от 1,2 до 2,2%. Авторы подчеркивают, что объяснением этому могут служить трудности выявления опухолевого процесса у детей раннего возраста, обусловленные неспецифическими симптомами болезни, более высокий риск смерти до направления в специализированный онкологический стационар.

В исследовании итальянских авторов, основанном на данных детского канцер-регистра в Пьемонте за период 1967–1998 гг., были получены аналогичные результаты. Большая частота ранних смертей ассоциировалась с ранним возрастом ребенка, диагнозом опухоли ЦНС и лечением в неспециализированном стационаре. Частота ранних смертей в группе детей первого года жизни составила 10,1%, а в более старших возрастных группах не превышала 6,7% [46].

Анализ выживаемости в зависимости от возраста, проведенный в Германии, показал, что общая выживаемость (overall survival – OS) детей первого года была ниже аналогичного показателя у детей более старшего возраста (1–14 лет) в течение первых 4 лет наблюдения, а затем обе кривые достигали плато при показателях OS 75% [47]. Недавно проведенный анализ 10-летней OS детей с онкологическими заболеваниями в европейских странах, включенных в проект ACCIS, показал отсутствие выраженных различий в показателях выживаемости в зависимости от возраста [48].

Однако анализ выживаемости пациентов в зависимости от вида ЗН показывает существенные возрастные различия при некоторых заболеваниях. Установлено, что при нейробластоме, развившейся у детей первого года жизни, прогноз значительно лучше, чем у пациентов с аналогичной опухолью более старшего возраста. По данным проекта ACCIS, 5-летняя OS детей первого года жизни с нейробластомой в европейских странах составляет 84%; по мере увеличения возраста пациентов этот показатель снижается с 47% у детей в возрасте 1–4 лет до 38% у детей в возрасте 10–14 лет [49]. Напротив, при лейкозах, опухолях ЦНС и саркомах мягких тканей прогноз хуже у детей, заболевших на первом году жизни. Так, при ОЛЛ 5-летняя OS составляет 44% у детей первого года жизни против 68–84% у детей более старшего возраста [50]. При остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) различия в показателях выживаемости в зависимости от возраста не выражены [50]. Прогноз у детей первого года жизни с опухолями ЦНС значительно хуже, чем у детей более старшего возраста, 5-летняя OS детей первого года жизни с опухолями ЦНС составляет 48%, а детей более старшего возраста – 61–70% [51]. Причинами столь драматических различий в показателях выживаемости при опухолях ЦНС служат более длительное бессимптомное течение заболевания, в частности за счет преимущественно супратенториальной локализации опухолей и незаращения швов черепа, превалирование в

структуре заболеваемости высококачественных опухолей, более частая диссеминация процесса по ЦНС, трудности проведения радикального удаления опухоли, невозможность проведения лучевой терапии у детей раннего возраста [51]. Возраст является важным прогностическим фактором при саркомах мягких тканей, особенно при рабдомиосаркоме. Данные клинических исследований [52] подтверждаются результатами крупных эпидемиологических проектов в Европе [53, 54]. По данным проекта ACCIS, 5-летняя OS детей первого года жизни с саркомами мягких тканей составила 57%, а детей более старшего возраста – 63–70% [53].

Таким образом, из приведенных выше данных очевидно, что оказание специализированной помощи детям первого года жизни со ЗН является сложной задачей, решение которой возможно лишь при мультидисциплинарном подходе. Начиная от этапа пренатальной диагностики до окончания противоопухолевой терапии своевременность и доступность диагностического и лечебного пособия определяют не только возможности сохранения жизни ребенка, но и качество его жизни в дальнейшем. Лишь в рамках мультицентровых исследований можно оценить качество оказания помощи детям первого года жизни и внедрить современные методы противоопухолевой терапии.

Литература

1. Reaman G.H., Bleyer W.A. Infants and adolescents with cancer: special considerations. In: Pizzo P.A., Poplack D.G., eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 454–76.
2. Bolande R.P. Models and concepts derived from human teratogenesis and oncogenesis in early life. *J Histochem Cytochem* 1984; 32(8): 878–84.
3. Alexander A., Samlowski W.E., Grossman D., et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2179–86.
4. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(1): 7–9.
5. Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102(7): 2321–33.
6. Ford A.M., Ridge S.A., Cabrera M.E., et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363(6427): 358–60.
7. McLaughlin C.C., Baptiste M.S., Schymura M.J., et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006; 163(9): 818–28.
8. Spector L.G., Johnson K.J., Soler J.T., Puumala S.E. Perinatal risk factors for hepatoblastoma. *Br J Cancer* 2008; 98(9): 1570–3.
9. Bunin G.R. Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(2): 91–103.
10. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21(3): 172–81.
11. Ruymann F.B., Maddux H.R., Ragab A., et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16(1): 33–9.
12. Agha M.M., Williams J.I., Marrett L., et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 2005; 103(9): 1939–48.
13. Rankin J., Silf K.A., Pearce M.S., et al. Congenital anomaly and childhood cancer: a population-based, record linkage study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(5): 608–12.
14. Bjørge T., Cnattingius S., Lie R.T., et al. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3): 500–6.
15. Stiller C.A., Marcos-Gragera R., Ardanaz E., et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1952–60.
16. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A., et al. Infant cancer in the U.S.: Histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(5): 428–32.
17. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – annual report 2006/07 (1980–2006). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany, 2008. www.kinderkrebsregister.de.
18. Parkin D.M., Kramarova E., Draper G.J., et al. International incidence of childhood cancer. V. II. IARC scientific publication no. 144. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1998.
19. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь. Заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, 2008.
20. Gurney J.G., Davis S., Severson R.K., et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer* 1996; 78(3): 532–41.
21. Dalmasso P., Pastore G., Zuccolo L., et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967–2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 2005; 90: 1197–204.
22. Kaatsch P., Steliarova-Foucher E., Crocetti E., et al. Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1961–71.
23. Kenney L.B., Miller B.A., Ries L.A., et al. Increased incidence of cancer in infants in the U.S.: 1980–1990. *Cancer* 1998; 82(7): 1396–400.
24. Birch J.M., Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer* 1992; 18(suppl): S2–4.
25. Yang C.P., Hung I.J., Jaing T.H., et al. Cancer in infants: a review of 82 cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22(6): 463–81.
26. Rendón-Macías M.E., Mejía-Aranguré J.M., Juárez-Ocaña S., Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiology of cancer in children under one year of age in Mexico City. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14(2): 85–9.
27. Lamkin M.D., Gamis A.S. Neonatal oncology. In: De Alacon P.A., Werner E.J., eds. *Neonatal Hematology*. New York: Cambridge University Press; 2005: 385–405.
28. Børch K., Jacobsen T., Olsen J.H., et al. Neonatal cancer in Denmark 1943–1985. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9(3): 209–16.
29. Campbell A.N., Chan H.S., O'Brien A., et al. Malignant tumours in the neonate. *Arch Dis Child* 1987; 62(1): 19–23.
30. Crom D.B., Wilimas J.A., Green A.A., et al. Malignancy in the neonate. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17(2): 101–4.
31. Nuchtern J.G. Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15(1): 10–6.
32. Kamil D., Tepelmann J., Berg C., et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(3): 296–302.
33. Sbragia L., Paek B.W., Feldstein V.A., et al. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J Pediatr Surg* 2001; 36(8): 1244–7.
34. Moore S.W., Satgé D., Sasco A.J., et al. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int* 2003; 19(7): 509–19.
35. Silverman L.B. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (suppl. 7): 1070–3.
36. Brodeur G.M. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(3): 203–16.
37. Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Cheung N.-K. V., Cohn S.L., eds. *Neuroblastoma*. Heidelberg: Springer; 2005: 63–86.

38. Beckwith J.B., Perrin E.V. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Am J Pathol* 1963; 43: 1089–104.
39. Woods W.G. Screening for neuroblastoma. In: Cheung N.-K.V., Cohn S.L., eds. *Neuroblastoma*. Heidelberg: Springer; 2005: 7–20.
40. Hero B., Simon T., Spitz R., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1504–10.
41. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349(12): 1157–67.
42. Woods W.G., O'Leary M., Nesbit M.E. Life-threatening neuropathy and hepatotoxicity in infants during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1981; 98: 642–5.
43. Morgan E., Baum E., Breslow N., et al. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988; 6(1): 51–5.
44. Ragab A.H., Heyn R., Tefft M., et al. Infants younger than 1 year of age with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1986; 58(12): 2606–10.
45. Hamre M.R., Williams J., Chuba P., et al. Early deaths in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34(5): 343–7.
46. Pastore G., Viscomi S., Mosso M.L., et al. Early deaths from childhood cancer. A report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1967–1998. *Eur J Pediatr* 2004; 163(6): 313–9.
47. Kaatsch P., Michaelis J. Epidemiological data on childhood malignancies in the first year of life. *Contrib Oncol* 1990; 41: 1–7.
48. Brenner H., Steliarova-Foucher E., Arndt V. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: methodology and application to all forms of cancer combined. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1561–8.
49. Spix C., Pastore G., Sankila R., et al. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2081–91.
50. Coebergh J.W., Reedijk A.M., de Vries E. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2019–36.
51. Peris-Bonet R., Martínez-García C., Lacour B., et al. Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2064–80.
52. Joshi D., Anderson J.R., Paidas C., et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 64–73.
53. Pastore G., Peris-Bonet R., Carli M., et al. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2136–49.
54. Stiller C.A., Stevens M.C., Magnani C., Corazziari I.; EUROCORE Working Group. Survival of children with soft-tissue sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCORE study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (6): 767–74.

Информация о соавторах:

Тамазян Гаяне Вартановна, кандидат медицинских наук, заместитель Министра здравоохранения Московской области
Адрес: 143407, Красногорск, Бульвар строителей, 1
Телефон: (498) 602-0312

Крючко Наталья Владимировна, аспирант Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: dom245@inbox.ru

Добрынина Юлия Владимировна, аспирант Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: yulia-dob@mail.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Оценка качества данных канцер-регистра: принципы и методы. Часть I: полнота сбора данных, сравнимость показателей и своевременность предоставления информации

Значение современного канцер-регистра и возможность с его помощью оценить качество оказываемой помощи больным онкологическими заболеваниями в значительной степени определяются полнотой сбора данных и качеством медицинской помощи на местах. В этом обзоре, состоящем из двух частей, особый акцент делается на практические аспекты и технологию сбора данных для канцер-регистра. В 1-й части обзора описываются факторы, влияющие на 3 ключевых аспекта, – полноту сбора данных, сравнимость показателей и своевременность предоставления информации. Полнота сбора данных может быть установлена на основании всестороннего анализа регистрации на местах. Сравнимость данных оценивается на основании многочисленных показателей, которые позволяют провести сравнение с данными, полученными в других регистрах или в пределах одного регистра, в динамике или в отношении определенных нозологических форм. В настоящее время не существует международных требований в отношении своевременности предоставления информации, хотя отдельные организации публикуют данные канцер-регистров с определенной кратностью.

Bray F., Parkin D.M.

Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness
Department of Clinical and Registry-Based Research, Cancer Registry of Norway,
Institute of Population-Based Cancer Research, Montebello, Oslo, Norway. freddie.bray@kreftregisteret.no
Eur J Cancer 2009; 45(5): 747–55

Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Ю.В.Румянцева¹, В.Н.Тимофеева², Е.Г.Мансурова¹, Л.Г.Фечина³, Н.Б.Юдина⁴, Г.М.Сычева⁵,
Д.В.Литвинов^{1,6}, Н.В.Мякова^{1,6}, Т.В.Шаманская^{1,7}, Е.В.Инюшкина⁷, С.Р.Варфоломеева¹,
В.А.Яскевец⁸, С.А.Дудкин⁹, М.Ю.Горошкова⁹, Г.В.Быкова¹⁰, А.И.Карачунский¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

²Ульяновская областная детская клиническая больница;

³Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург;

⁴Воронежская областная детская клиническая больница №1;

⁵Областная детская клиническая больница, Курск;

⁶Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России, Москва;

⁷Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

⁸Могилевская областная детская больница, Республика Беларусь;

⁹Городская детская клиническая больница №4, Новокузнецк;

¹⁰Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

В статье представлены результаты анализа факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Исследование проводилось на основе проспективной регистрации лечащим врачом инфекционных эпизодов (ИЭ) с помощью специально составленной анкеты в период с ноября 2003 г. по август 2004 г. в 10 клиниках России и Беларуси. Были проанализированы 426 ИЭ, зарегистрированных у 226 пациентов (121 мальчик и 105 девочек в возрасте от 3 мес до 18 лет, медиана возраста 7,2 года). Большинство ИЭ (285, или 66,9%) протекало с лихорадкой и с наличием видимого очага инфекции, количество ИЭ с выявленным очагом инфекции без лихорадки составило 65 (15,3%), количество ИЭ с лихорадкой без видимого очага инфекции – 76 (17,8%). Средняя длительность ИЭ составила $10,85 \pm 0,42$ дня (медиана 8,5 дня). Более половины (248, или 58,2%) всех ИЭ – это эпизоды длительностью менее 10 дней. Было выявлено, что факторами риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при отсутствии агранулоцитоза (количество гранулоцитов $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более) являются возраст младше 10 лет, высокая миелотоксичность предшествующей химиотерапии (ХТ), прием глюкокортикостероидов на момент развития ИЭ и длительное нахождение в стационаре. У пациентов с агранулоцитозом дополнительными факторами, увеличивающими тяжесть и длительность ИЭ, являются: возраст младше 10 лет, основной диагноз (лейкоз/лимфома) и получение интенсивной высокодозной ХТ. При проведении индукционной и стероидной терапии, деконтаминации, длительном пребывании пациентов в стационаре резко возрастает частота грибковых инфекций, даже при количестве нейтрофилов в периферической крови $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более. Длительное пребывание в стационаре является дополнительным фактором риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями независимо от количества нейтрофилов в периферической крови.

Ключевые слова: дети, онкогематологические заболевания, инфекционные осложнения, факторы риска

Risk factors for severe infectious complications development in patients with oncohematological diseases

Yu.V.Rumyantseva¹, V.N.Timofeyeva², E.G.Mansurova¹, L.G.Fechina³,
N.B.Yudina⁴, G.M.Sycheva⁵, D.V.Litvinov^{1,6}, N.V.Miakova^{1,6}, T.V.Shamanskaya^{1,7},
E.V.Inyushkina⁷, S.R.Varfolomeyeva¹, V.A.Yaskovets⁸, S.A.Dudkin⁹,
M.Yu.Goroshkova⁹, G.V.Bykova¹⁰, A.I.Karachunsky¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

²Ulyanovsk Regional Pediatric Clinical Hospital;

³Regional Pediatric Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg;

⁴Voronezh Regional Pediatric Clinical Hospital No. 1;

⁵Regional Pediatric Clinical Hospital, Kursk;

⁶Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow;

⁷Moscow Regional Oncological Center, Balashikha;

⁸Mogilev Regional Pediatric Clinical Hospital, Belarus;

⁹Municipal Pediatric Clinical Hospital No. 4, Novokuznetsk;

¹⁰Territorial Pediatric Clinical Hospital, Stavropol

Risk factors of severe infectious complications in patients with oncohematological diseases are analyzed. The prospective study was based on records of infectious episodes (IE), made by the physicians in special questionnaires from November, 2003 to August, 2004 in 10 hospitals of Russia and Belarus. A total of 426 IE have been recorded in 226 patients (121 boys and 105 girls aged 3 months to 18 years; median 7.2 years). The majority of IE (285; 66.9%) were associated with fever and an apparent focus of infection; the number of IE without fever was 65 (15.3%), with fever without infectious focus – 76 (17.8%). The mean duration of an IE was 10.85 ± 0.42 days (median 8.5 days). More than half of all IE (248; 58.2%) were episodes shorter than 10 days. The results of analysis indicate that the risk factors favoring the development of severe infectious complications in patients with oncohematological diseases without agranulocytosis (neutrophil count $0.5 \times 10^9/l$ and more) are age younger than 10 years, high myelotoxicity of previous chemotherapy, glucocorticosteroid therapy by the moment of IE development, and high duration of hospitalization. Additional factors, augmenting and prolonging IE in patients with agranulocytosis, are age under 10 years, main diagnosis of leukemia/lymphoma, and intensive high dose chemotherapy. Induction and steroid therapy, decontamination, long duration of hospitalization are associated with a tremendous increase in the incidence of mycotic infections, even in the presence of peripheral blood neutrophil count of $0.5 \times 10^9/l$ and higher. Long duration of hospitalization is an additional risk factor promoting the development of severe infectious complications in patients with oncohematological diseases irrespective of the peripheral blood neutrophil count.

Key words: children, oncohematological diseases, infectious complications, risk factors

Значительные успехи, достигнутые в лечении онкогематологических заболеваний у детей в последние десятилетия, являются следствием оптимизации химиотерапевтических протоколов. В то же время одновременно с интенсификацией терапии наблюдается рост инфекционных осложнений, которые на сегодняшний день являются ведущей причиной летальности, не связанной с прогрессированием основного заболевания.

Известно, что быстрое развитие инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями обусловлено нарушениями, вызванными как самим заболеванием, так и иммуносупрессивным действием противоопухолевой терапии. Угнетение костномозгового кроветворения, снижение количества основных клеток-эффекторов иммунной системы, нарушение целостности и функционирования естественных анатомических барьеров вследствие противоопухолевой терапии значительно увеличивают риск проникновения экзогенных возбудителей инфекции и представляют комплекс основных первичных факторов, предрасполагающих к развитию инфекций у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [1–4].

Наиболее известным и хорошо охарактеризованным фактором риска развития инфекционных осложнений является нейтропения. Частота инфекционных осложнений начинает возрастать при снижении количества гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/l$ и значительно увеличивается при уменьшении количества гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/l$. При этом микроорганизмы, которые в обычных условиях колонизируют слизистые и не считаются патогенными, могут проникать через нарушенные тканевые барьеры и вызывать инфекции, сопровождающиеся бактериемией. У больных с гранулоцитопенией также значительно возрастает вероятность колонизации и последующего инфицирования грибами рода *Candida* и *Aspergillus* [5, 6].

Каждый инфекционный эпизод (ИЭ) имеет следующие основные характеристики: длительность, тяжесть, наличие/отсутствие лихорадки, наличие/отсутствие видимого очага инфекции и его локализация, патогенная микрофлора, ответственная за развитие инфекции, и ее чувствительность к определенным антибактериальным/противогрибковым препаратам. Эти характеристики очень важны для правильного выбора и своевременного назначения адекватной противомикробной терапии. Поэтому столь важно знание особенностей течения инфекций и факторов риска их развития у больных, получающих химиотерапию (ХТ), в зависимости не только от количества нейтрофилов в периферической крови (ПК), но и от характера основного заболевания, его стадии, применяемой противоопухолевой терапии и других факторов. С другой стороны, идентификация подгрупп пациентов, имеющих низкий риск развития тяжелых инфекций, может позволить минимизировать объем получаемой ими антибактериальной терапии и уменьшить токсичность лечения в целом, что приведет к улучшению качества их жизни и снижению стоимости лечения.

В России до настоящего времени исследования, посвященные изучению особенностей инфекционных осложнений у детей, получающих ХТ, практически не проводились. В отечественной литературе не представлены данные многоцентровых исследований о частоте, спектре и чувствительности микроорганизмов у детей с онкогематологическими заболеваниями. Все используемые рекомендации и стандарты, касающиеся сопроводительной терапии, основаны на международном опыте и исследованиях, проведенных в зарубежных странах. В то же время в многочисленных исследованиях, проведенных в последние годы, выявлены существенные отличия в характере инфекционных осложнений, видах и частоте определяемых микроорганизмов в разных странах [2, 4, 7].

Таким образом, для разработки эффективной стратегии лечения и протоколов риск-адаптированной терапии инфекционных осложнений необходимо было провести собственное многоцентровое исследование по изучению инфекционных осложнений у пациентов детских онкогематологических стационаров. При планировании исследования мы понимали, что ретроспективный анализ, основанный на изучении историй болезни, имеет ряд существенных недостатков, так

Для корреспонденции:

Румянцева Юлия Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением оптимизации методов терапии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 935-2577

E-mail: j.roumiantseva@niidg.ru

Статья поступила 30.11.2009 г., принята к печати 18.03.2010 г.

Таблица 1. Лечебные учреждения, участвовавшие в исследовании, и сроки сбора информации

Лечебное учреждение	Сроки сбора информации		Число пациентов	Количество ИЭ
	начало	окончание		
Московский областной онкологический диспансер, Балашиха	Ноябрь 2003 г.	Июнь 2004 г.	39	56
Ульяновская областная детская клиническая больница	Ноябрь 2003 г.	Август 2004 г.	26	56
Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург	Декабрь 2003 г.	Май 2004 г.	40	75
Воронежская областная детская клиническая больница №1	Ноябрь 2003 г.	Август 2004 г.	16	36
Краевая детская клиническая больница, Ставрополь	Ноябрь 2003 г.	Февраль 2004 г.	6	11
Областная детская клиническая больница, Курск	Ноябрь 2003 г.	Май 2004 г.	5	11
Могилевская областная детская больница, Республика Беларусь	Декабрь 2003 г.	Май 2004 г.	19	44
Российская детская клиническая больница, Москва	Ноябрь 2003 г.	Июль 2004 г.	52	92
Городская детская клиническая больница №4, Новокузнецк	Ноябрь 2003 г.	Май 2004 г.	23	45

как, не видя пациента, очень сложно адекватно оценить многие характеристики ИЭ. Поэтому мы разработали специальную анкету для проспективной регистрации ИЭ непосредственно лечащим врачом.

Фрагмент данного исследования, посвященный анализу факторов риска развития инфекционных осложнений у пациентов онкогематологических стационаров, представлен в данной статье.

Материалы и методы

Регистрацию ИЭ проводили в 10 клиниках России и Беларуси в период с ноября 2003 г. по август 2004 г. Продолжительность сбора информации в каждой клинике составила от 4 до 10 мес (медиана 7 мес). Лечебные учреждения, принимавшие участие в исследовании, сроки сбора информации и данные о числе пациентов и количестве ИЭ представлены в табл. 1.

Основой данного исследования являлась проспективная регистрация ИЭ врачами онкогематологических отделений с помощью специально разработанной анкеты. Каждая анкета представляла собой сведения об отдельном ИЭ у конкретного больного и включала как общие данные о пациенте (возраст, пол, диагноз, этап терапии), так и специальную информацию о наличии нейтропении, лихорадки, выявленных очагах инфекции, получаемой антибактериальной терапии, проведенных микробиологических исследованиях и предшествующем инфекционном анамнезе. Основанием для заполнения анкеты и критериями включения в исследование являлись:

- диагноз онкогематологического заболевания;
- возраст пациента до 18 лет;
- необходимость назначения антибактериальной терапии в связи с развитием инфекционных осложнений;
- нахождение пациента в онкогематологическом отделении лечебного учреждения, участвующего в исследовании, в сроки проведения исследования.

Длительность ИЭ (дата начала и окончания) определялась врачом, заполнявшим анкету, на основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований, необходимости в антибактериальной терапии.

Всего было получено 450 анкет. В окончательный анализ были включены данные о 426 ИЭ (24 анкет были исключены из анализа из-за несоответствия критериям включения в исследование и/или неадекватного заполнения), зарегистрированных у 226 пациентов (121 мальчик и 105 девочек в возрасте от 3 мес до 18 лет, медиана возраста 7,2 года). Распределение больных по основному заболеванию представлено в табл. 2. Данные анкет вносили в специально созданную на основе программы Microsoft Access базу данных.

Для оценки влияния различных факторов на тяжесть и длительность ИЭ мы разделили пациентов на несколько групп в зависимости от основного диагноза, получаемой терапии и статуса по основному заболеванию:

- в зависимости от основного диагноза – пациенты с лейкозами (острый лимфобластный лейкоз – ОЛЛ, острый миелобластный лейкоз – ОМЛ) лимфомами (болезнь Ходжкина – БХ, неходжкинские лимфомы – НХЛ) и солидными опухолями (опухоли костей, саркомы мягких тканей, нейробластома, нефробластома, тератома, опухоли центральной нервной системы – ЦНС);
- в зависимости от степени миелотоксичности предшествующей ХТ – группа пациентов, получавших высокомиелотоксичную ХТ (пациенты с ОМЛ, пациенты с ОЛЛ, относящиеся к группе высокого риска или получавшие противоречивую терапию, пациенты с В-клеточной НХЛ/В-клеточным ОЛЛ, рецидивом БХ, рецидивом Т-клеточной НХЛ, нейробластомой, опухолями ЦНС), и группа пациентов, получавших умеренномиелотоксичную ХТ (пациенты с ОЛЛ, БХ,

Таблица 2. Распределение пациентов по основному диагнозу

Диагноз	Число пациентов	
	абс.	%
ОЛЛ	133	58,9
ОМЛ	20	8,9
НХЛ	15	6,6
БХ	10	4,4
Опухоли костей	15	6,6
Саркомы мягких тканей	9	4,0
Нейробластома	7	3,1
Нефробластома	8	3,5
Тератома	4	1,8
Опухоли ЦНС	5	2,2

лимфобластной лимфомой, саркомами мягких тканей, опухолью костей, нефробластомой, тератомой);

- в зависимости от статуса по основному заболеванию – I острый период до момента достижения ремиссии (пациенты, получавшие индукционную терапию); ремиссия; рецидив (II острый период). Данные сведения были доступны для 424 ИЭ;

- в зависимости от использования глюкокортикостероидов (ГКС) в схемах ХТ – пациенты, никогда не получавшие ГКС; пациенты, получавшие их ранее, и пациенты, получавшие их на момент развития ИЭ.

В зависимости от количества нейтрофилов в ПК у пациентов мы разделили все ИЭ на 2 группы: ИЭ, протекавшие на фоне агранулоцитоза (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), и ИЭ, протекавшие без агранулоцитоза (количество нейтрофилов $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более). Длительность сохранения агранулоцитоза известна в 204 ИЭ.

Сведения о длительности нахождения пациента в стационаре непосредственно перед развитием определенного ИЭ были доступны для 422 ИЭ. Для оценки возможного влияния длительности предшествующего пребывания в условиях стационара на характер ИЭ мы разделили пациентов на 4 группы – пациенты, лечение которых перед развитием ИЭ

проводилось амбулаторно; пациенты, которые на момент развития ИЭ находились в условиях стационара менее 1 мес; пациенты, которые находились в условиях стационара в течение 1–3 мес; пациенты, которые находились в условиях стационара более 3 мес.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, Microsoft Access, Statistica for Windows 6.0 и Biostat. Для сравнения двух групп использовали критерий Стьюдента и медианный критерий, при сравнении 3 групп и более – однофакторный дисперсионный анализ с дальнейшим анализом по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение ИЭ по анализируемым группам в зависимости от различных факторов представлено в табл. 3. Средняя длительность ИЭ составила $10,85 \pm 0,42$ дня (медиана – 8,5 дня). Более половины всех ИЭ (248, или 58,2%) – это эпизоды длительностью менее 10 дней. Количество ИЭ длительностью 10–20 дней составило 129 (30,3%), длительностью 20–30 дней – 34 (8%) и длительностью более 30 дней – 15 (3,5%). Наиболее хорошо описанным фактором, влияющим на частоту и тяжесть развития инфекционных осложнений, является нейтропения. В зависимости от количества нейтрофилов в ПК у пациентов наблюдаются выраженные отличия в характере и тяжести инфекций. По данным нашего исследования, у пациентов с агранулоцитозом (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительность ИЭ была статистически значимо больше, чем у больных без агранулоцитоза ($12,59 \pm 0,68$ и $8,83 \pm 0,40$ дня соответственно; $p < 0,001$), также статистически значимо больше были количество видимых очагов инфекции в одном ИЭ ($1,45 \pm 0,05$ и $1,23 \pm 0,04$ соответственно; $p < 0,001$) и длительность их сохранения ($8,01 \pm 0,64$ и $5,97 \pm 0,38$ дня соответственно; $p = 0,009$). При этом на фоне агранулоцитоза локализация очага инфекции в кишечнике встречалась статистически значимо чаще, чем при отсутствии агранулоцитоза, – в 66 (35,3%) и 13 (8%) ИЭ соответственно ($p < 0,001$). Частота применения противогрибковых препаратов была статистически значимо больше у пациентов с количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ – в 151 (66,2%) и 75 (37,9%) ИЭ соответственно ($p < 0,001$). Спектр высеваемых микроорганизмов не отличался у паци-

Таблица 3. Распределение зарегистрированных ИЭ по анализируемым группам

Признак	Количество ИЭ	
	абс.	%
Пол:		
мальчики ($n = 121$)	237	55,6
девочки ($n = 105$)	189	44,4
Возраст, годы:		
до 5 ($n = 77$)	143	33,6
5–10 ($n = 58$)	121	28,4
старше 10 ($n = 91$)	162	38
Основной диагноз:		
лейкозы	295	69,3
лимфомы	49	11,5
солидные опухоли	82	19,2
Статус по основному заболеванию:		
I острый период до момента регистрации ремиссии	121	28,4
рецидив	55	12,9
ремиссия	248	58,2
Токсичность предшествующей ХТ:		
умеренная	270	63,4
высокая	156	36,6
Количество нейтрофилов в ПК:		
$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	228	53,5
$\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	198	46,5
Длительность предшествующей госпитализации:		
амбулаторная терапия	140	33,2
Длительность пребывания в стационаре, мес:		
до 1	98	23,2
1–3	93	22
более 3	91	21,6
Терапию ГКС:		
не проводили	110	25,8
проводили ранее	209	49,1
проводили на момент развития ИЭ	107	25,1
Инфекционный анамнез:		
отсутствует	95	22,8
1–2 эпизода	162	39
более 3 эпизодов	159	38,2
Терапию с целью деконтаминации:		
проводили	287	67,4
не проводили	139	32,6

Таблица 4. Частота (количество ИЭ) идентификации различной микрофлоры в зависимости от наличия и длительности предшествующего агранулоцитоза

Микрофлора	Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$						<i>p</i>
	$\geq 0,5$				$< 0,5$		
	<i>(n = 83)</i>		менее 7 дней		≥ 7 дней		
	<i>(n = 73)</i>		<i>(n = 32)</i>				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Грамположительная	42	50,6	39	53,4	11	34,4	0,14
Грамотрицательная	17	20,5	13	17,8	5	15,6	0,83
Грибы	10	12	7	9,6	7	21,9	0,09
Смешанная	14	16,9	14	19,2	9	28,1	0,17

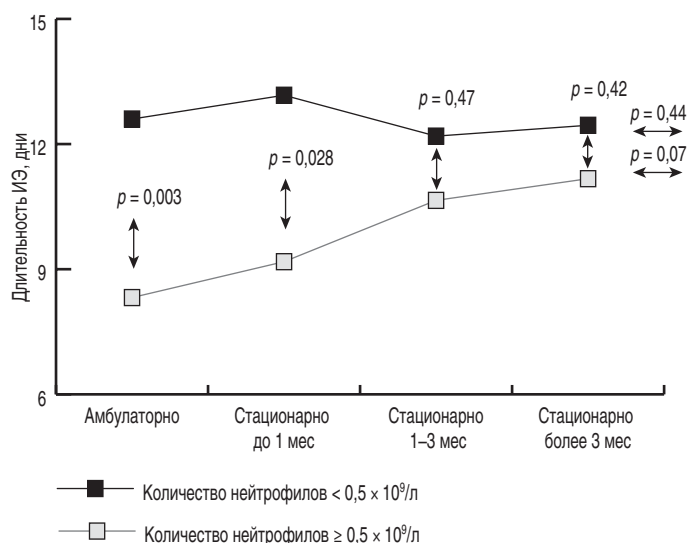


Рис. 1. Длительность ИЭ у пациентов с наличием и отсутствием агранулоцитоза в зависимости от длительности нахождения в стационаре.

ентов в зависимости от наличия или отсутствия агранулоцитоза, но если количество нейтрофилов сохранялось менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 7 дней и более, отмечалась тенденция к уменьшению частоты высева грамположительной микрофлоры (53,4 против 34,4%; $p = 0,14$) и увеличению частоты высева грибковой (9,6 против 21,9%; $p = 0,09$) и смешанной флоры (19,2 против 28,1%; $p = 0,17$; табл. 4). В то же время у пациентов с развитием ИЭ на фоне количества нейтрофилов в ПК $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более, у которых инфекции в целом протекали менее длительно и тяжело, с меньшим количеством очагов поражения, при наличии ряда дополнительных факторов наблюдалось развитие более тяжелых инфекций. Так, с увеличением длительности предшествующего нахождения пациентов в стационаре увеличивалась длительность ИЭ: при лечении в амбулаторных условиях длительность ИЭ составила $8,32 \pm 0,51$ дня, при длительности стационарного лечения менее 1 мес – $9,18 \pm 0,78$ дня, при длительности госпитализации 1–3 мес – $10,65 \pm 1,22$ дня, более 3 мес – $11,17 \pm 1,16$ дня ($p = 0,07$; рис. 1). У пациентов, находящихся в стационаре более 1 мес, не наблюдалось различий в длительности ИЭ в зависимости от количества нейтрофилов в ПК (см. рис. 1).

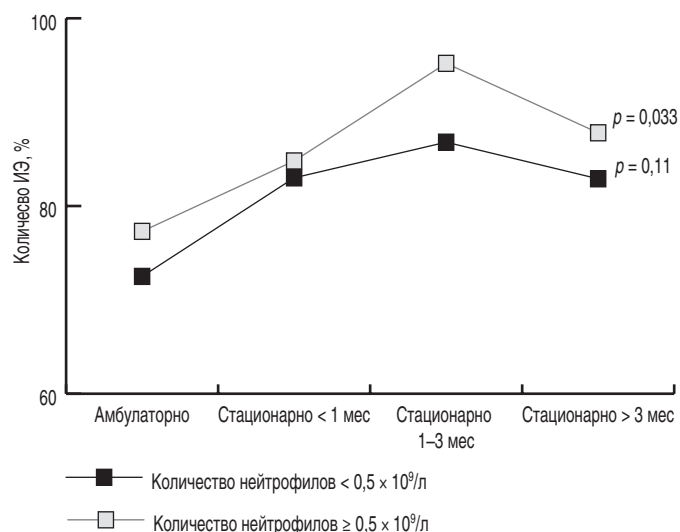


Рис. 2. Частота выявления видимого очага инфекции у пациентов с наличием и отсутствием агранулоцитоза в зависимости от длительности госпитализации.

Даже при отсутствии агранулоцитоза частота выявления видимого очага инфекции увеличивалась с увеличением длительности пребывания в стационаре. Так, в случае амбулаторного лечения видимый очаг инфекции был выявлен в 71 (79,8%) ИЭ, при длительности терапии в стационаре менее 1 мес в 34 (83%) ИЭ, при длительности терапии в стационаре 1–3 мес – в 37 (97,4%) ИЭ, более 3 мес – в 23 (85,2%) ИЭ ($p = 0,033$; рис. 2); при этом с увеличением длительности пребывания в стационаре происходило увеличение частоты выявления очага инфекции в кишечнике: в случае амбулаторного лечения очаг инфекции в кишечнике был выявлен в 3 (4,2%) из 71 ИЭ, при длительности терапии в стационаре менее 1 мес в 1 (2,94%) из 34 ИЭ, при длительности госпитализации 1–3 мес – в 6 (16,2%) из 37 ИЭ, более 3 мес – в 3 (13%) из 23 ИЭ ($p = 0,07$).

Эффективность использования 1-й комбинации антибиотиков была выше у пациентов, получавших предшествующую ХТ амбулаторно, и уменьшалась при увеличении длительности нахождения пациента в стационаре: при амбулаторном лечении 1-я комбинация антибиотиков была эффективна в 55 (61,8%) ИЭ; при нахождении в стационаре менее 1 мес в 23 (56,1%) ИЭ, при длительности терапии в стационаре

Таблица 5. Антибактериальная терапия у пациентов с количеством нейтрофилов в ПК $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в зависимости от длительности госпитализации

Показатель	Амбулаторная терапия (n = 89)	Длительность пребывания в стационаре, мес			p
		до 1 (n = 41)	1–3 (n = 38)	более 3 (n = 27)	
Длительность применения антибактериальных препаратов, дни:					
средняя (M ± m)	8,85 ± 0,5	10,73 ± 1,29	10,27 ± 0,91	10,37 ± 1,05	0,22
медиана	8	7,5	9	9	
квартили	5–11	6–11	6–13	6,5–11,5	
Частота (количество ИЭ) применения одного антибактериального препарата в качестве стартовой терапии	47 (52,8%)	20 (48,8%)	21 (55,3%)	13 (48,2%)	0,87
Частота (количество ИЭ) применения противогрибковых препаратов	23 (25,8%)	21 (51,2%)	21 (55,3%)	17 (63%)	0,005
Длительность применения противогрибковых препаратов, дни:					
средняя (M ± m)	9,1 ± 0,86	10,05 ± 1,57	10,0 ± 1,45	6,25 ± 1,23	0,27
медиана	9	8	8,5	5,5	
квартили	6–11	5,75–10,25	6–12,5	2–9,5	

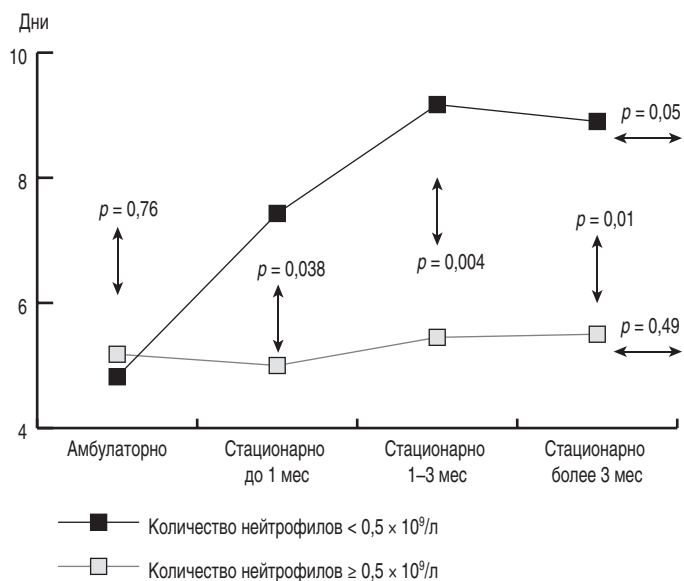


Рис. 3. Длительность сохранения очага инфекции у пациентов с наличием и отсутствием агранулоцитоза в зависимости от длительности нахождения в стационаре.

наре 1–3 мес – в 19 (50%) ИЭ, при предшествующем нахождении в стационаре более 3 мес – в 13 (48,2%) ИЭ ($p < 0,16$). Частота назначения в качестве стартовой терапии одного антибактериального препарата не различалась в зависимости от длительности предшествующей госпитализации (табл. 5); однако эффективность такой комбинации резко уменьшалась с увеличением длительности госпитализации: 61,7% (в 29 из 47 ИЭ) при предшествующей амбулаторной терапии против 38,5% (в 5 из 13 ИЭ) при нахождении в условиях стационара более 3 мес ($p = 0,04$). Частота использования противогрибковых препаратов резко возрастала с увеличением длительности терапии в стационаре (см. табл. 5). При этом длительная терапия амфотерицином В потребовалась в 6 (6,7%) из 89 ИЭ при амбулаторной терапии, в 10 (12,7%) из 79 ИЭ при нахождении в стационаре менее 3 мес и в 7 (25,9%) из 27 ИЭ при предшествующей терапии в условиях стационара более 3 мес ($p = 0,013$).

Оказалось, что длительность предшествующей госпитализации является дополнительным фактором риска развития тяжелых инфекций независимо от количества нейтрофилов в ПК. У пациентов, получающих терапию амбулаторно, даже при наличии сопутствующего агранулоцитоза частота выявления и длительность сохранения очага инфекции меньше (см. рис. 2, рис. 3), при этом у пациентов, получающих ХТ амбулаторно, длительность сохранения очага инфекции не различалась в зависимости от количества нейтрофилов (см. рис. 3).

Несмотря на наличие агранулоцитоза в 69 (30,4%) из 227 ИЭ, протекавших со снижением количества нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, в качестве стартовой терапии назначался один антибактериальный препарат, а в 17 (7,5%) ИЭ он использовался перорально. Частота использования в качестве стартовой терапии одного препарата не различалась в зависимости от длительности предшествующей госпитализации, однако если при предшествующей амбулаторной терапии монотерапия была эффективна в 3 (25%) из 12 ИЭ, то при нахождении пациента в стационаре менее 3 мес эф-

фективность монотерапии составляла 11,8% (в 4 из 34 ИЭ), а при сроке госпитализации более 3 мес – 8,7% (в 2 из 23 ИЭ; $p = 0,07$). Использование пероральной антибактериальной терапии при агранулоцитозе было неэффективным даже в тех случаях, когда пациенты получали предшествующую ХТ в амбулаторных условиях (во всех случаях потребовалась коррекция антибактериальной терапии).

Степень миелотоксичности предшествующей ХТ также играет важную роль в развитии длительных и тяжелых инфекций. Так, в проведенном нами исследовании выявлено увеличение длительности ИЭ при более высокой миелотоксичности предшествующей ХТ ($12,71 \pm 0,85$ дня по сравнению с $9,78 \pm 0,43$ дня при умеренной миелотоксичности ХТ; $p < 0,001$), особенно выраженное у пациентов с количеством нейтрофилов в ПК более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (при наличии агранулоцитоза – $11,6 \pm 0,78$ и $13,6 \pm 1,11$ дня соответственно, $p = 0,14$; при отсутствии агранулоцитоза – $8,41 \pm 0,44$ и $10,3 \pm 0,94$ дня соответственно, $p = 0,045$). Даже при отсутствии агранулоцитоза локализация очага инфекции в кишечнике статистически значимо чаще встречалась у пациентов, получавших высокомиелотоксичную ХТ: в 8 (6,2%) из 129 ИЭ с наличием видимого очага инфекции при умеренной миелотоксичности ХТ и в 6 (17,6%) из 34 ИЭ при высокой миелотоксичности предшествующей ХТ ($p = 0,076$).

При развитии ИЭ на фоне агранулоцитоза их тяжесть также различалась в зависимости от степени миелотоксичности предшествующей ХТ. У пациентов, получавших высокомиелотоксичную ХТ, статистически значимо чаще наблюдались ИЭ, в которых отмечались нарушения гемодинамики или жизненно важных функций, – в 10 (8,9%) против 2 (1,7%) ИЭ при умеренной миелотоксичности ХТ ($p = 0,032$). У пациентов, получавших более интенсивную и токсичную ХТ, эффективность первой комбинации антибактериальных препаратов была статистически значимо ниже – коррекции антибактериальной терапии не понадобилось в 23 (20,5%) против 40 (36,2%) ИЭ при умеренной миелотоксичности ХТ ($p = 0,013$), а противогрибковые препараты применялись статистически значимо чаще – в 85 (75,9%) против 66 (56,9%) ИЭ ($p = 0,004$). При этом длительную терапию амфотерицином В статистически значимо чаще проводили при высокой миелотоксичности предшествующей ХТ (в 61 ИЭ, или в 54,5%), чем при умеренной миелотоксичности предшествующей ХТ (в 32 ИЭ, или в 27,6%; $p < 0,001$). По-видимому, высокодозная интенсивная ХТ, которую получают пациенты с онкогематологическими заболеваниями, вызывает не только снижение количества нейтрофилов в ПК, что является фактором, предрасполагающим к развитию тяжелых инфекционных осложнений, но и разнообразные дефекты клеточного и гуморального иммунитета, функциональные дефекты нейтрофилов и других клеток, участвующих в ответе организма на инфекцию, нарушения естественных барьеров пассивного иммунитета, усугубляя тем самым тяжесть ИЭ.

У пациентов с солидными опухолями ИЭ были короче, чем у пациентов с лейкозами и лимфомами ($8,38 \pm 0,57$, $11,39 \pm 0,56$ и $11,71 \pm 0,89$ дня соответственно; $p = 0,015$). У пациентов с солидными опухолями 59 (72%) ИЭ были длительностью менее 10 дней, у пациентов с лейкозами и лимфомами ИЭ длительностью менее 10 дней наблюдались в 168 (56,9%) и 22 (44,9%) случаях соответственно ($p = 0,007$).

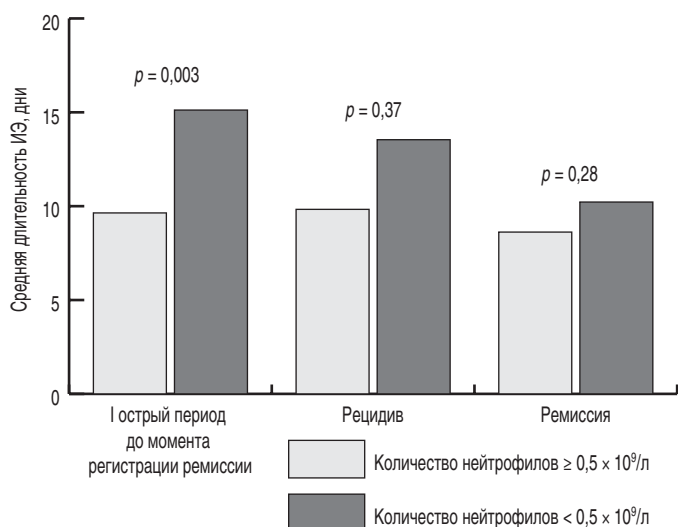


Рис. 4. Длительность ИЭ в зависимости от статуса по основному заболеванию и количества нейтрофилов в ПК.

При количестве нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ $p = 0,34$; при количестве нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ $p = 0,02$.

Также отмечено уменьшение длительности ИЭ, развившихся на фоне ремиссии основного заболевания, что особенно выражено у пациентов с количеством нейтрофилов в ПК менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 4). Так, у пациентов с количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, находившихся в I остром периоде и получавших индукционную терапию, средняя длительность ИЭ составила $15,12 \pm 1,21$ дня, а у пациентов, находившихся в состоянии ремиссии, – $10,22 \pm 0,84$ дня ($p = 0,02$), при этом у пациентов, находившихся в состоянии ремиссии по основному заболеванию, длительность ИЭ не отличалась в зависимости от количества нейтрофилов в ПК (см. рис. 4; $p = 0,28$).

Нами выявлено уменьшение длительности ИЭ с увеличением возраста пациента независимо от количества нейтрофилов в ПК: при количестве нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов в возрасте 1–5 лет средняя длительность ИЭ составила $9,55 \pm 0,78$ дня, в возрасте 5–10 лет – $8,89 \pm 0,78$ дня, старше 10 лет – $8,05 \pm 0,58$ дня ($p = 0,09$). При количестве нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ средняя длительность ИЭ у пациентов аналогичного возраста составила $14,23 \pm 1,56$, $12,88 \pm 1,31$ и $11,16 \pm 0,8$ дня соответственно ($p = 0,07$).

В проведенном нами исследовании пероральную антибактериальную (наиболее часто ципрофлоксацин или амоксициллин) и противогрибковую (наиболее часто флуконазол) терапию с целью деконтаминации непосредственно перед развитием ИЭ применяли в 287 (67,4%) ИЭ. В 218 (51,2%) ИЭ наряду с вышеуказанными препаратами использовали бисептол. Такая терапия не влияла на длительность ИЭ, частоту выявления очагов инфекции, частоту использования противогрибковой терапии; при этом, если ИЭ развились при количестве нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, длительность применения противогрибковых препаратов оказалась статистически значимо выше у тех пациентов, которые ранее получали терапию с целью деконтаминации ($6,97 \pm 0,62$ и $10,59 \pm 1,01$ дня соответственно; $p = 0,007$).

Хорошо известным, «классическим» признаком развития инфекции является лихорадка, появление которой заставляет врача задуматься о возможности развития ИЭ и необхо-

димости назначения антибактериальной терапии. Однако необходимо помнить, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих современную ХТ, достаточно часто развитие тяжелых инфекций не сопровождается лихорадкой. По данным проведенного исследования, 65 (15,3%) ИЭ протекали при нормальной температуре тела, 56 (13,2%) ИЭ сопровождалась субфебрильной температурой (ниже 38°C). Таким образом, доля инфекций без существенного повышения температуры тела составила 28,4% (121 из 426 ИЭ). Особенно часто ИЭ без лихорадки наблюдались у пациентов, получавших ГКС. У пациентов, получавших ГКС на момент развития ИЭ, без лихорадки протекали 17 (15,9%) ИЭ; у пациентов, получавших ГКС в анамнезе, – 37 (17,7%) ИЭ; у пациентов, никогда не получавших ГКС, – только 11 (10%; $p = 0,11$). При этом доля ИЭ, протекавших с субфебрилитетом, у пациентов, получавших ГКС на момент развития ИЭ, также была выше – 17 (15,9%) ИЭ, у пациентов, получавших ГКС в анамнезе, – 27 (12,9%) ИЭ, у пациентов, никогда не получавших ГКС, – 12 (10,9%; $p = 0,15$).

Частота ИЭ, протекавших без лихорадки или с субфебрильной температурой, была выше у пациентов, которым проводили терапию с целью деконтаминации (60 ИЭ, или 20,9%), чем у тех, которым ее не проводили (15 ИЭ, или 10,8%; $p = 0,015$).

Тяжесть инфекционных осложнений зависит также от наличия или отсутствия очага инфекции и его локализации. Мы обнаружили, что частота выявления очага инфекции определенной локализации меняется в зависимости от различных факторов, что тоже необходимо учитывать при оценке тяжести состояния пациентов с онкогематологическими заболеваниями и планировании необходимого мониторинга и терапии. Очаг инфекции в дыхательных путях у пациентов с лейкозами регистрировался чаще (65 ИЭ, или 22%), чем у пациентов с лимфомами (5 ИЭ, или 10,2%) и с солидными опухолями (9 ИЭ, или 11,1%) и у пациентов младше 5 лет (независимо от количества нейтрофилов в ПК; рис. 5). У пациентов с лимфомами статистически значимо чаще регистрировалось поражение кожи и мягких тканей. Так, у пациентов с лейкозами данный вид поражения наблюдался в 43 (14,6%) ИЭ; у пациентов с лимфомами – в 17 (34,7%) ИЭ; у пациентов с солид-

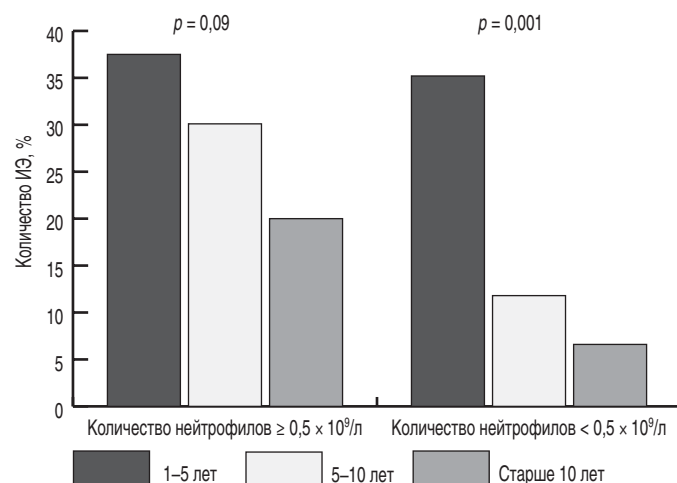


Рис. 5. Частота локализации очага инфекции в дыхательных путях у пациентов в зависимости от возраста и количества нейтрофилов.

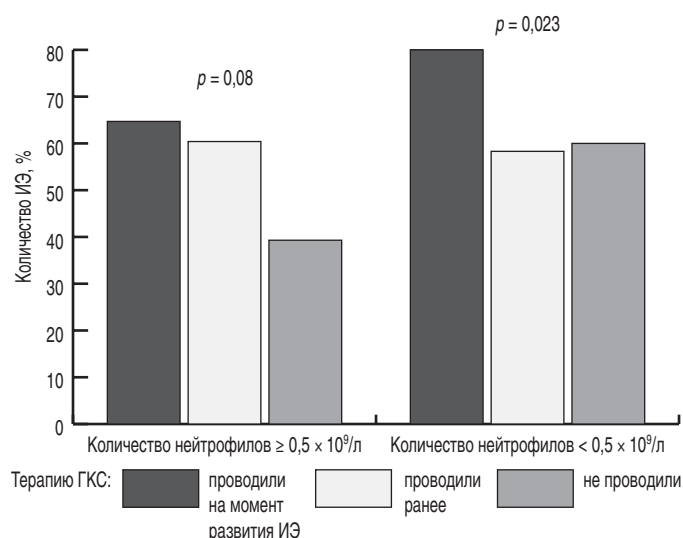


Рис. 6. Частота локализации очага инфекции в носоглотке у пациентов в зависимости от количества нейтрофилов и получения ГКС.

ными опухолями – в 10 (12,2%) ИЭ ($p = 0,001$). Наличие или отсутствие стероидной терапии не влияло на частоту выявления очагов инфекции, однако у пациентов, получавших ГКС, очаги в носоглотке регистрировались значительно чаще независимо от количества нейтрофилов в ПК (рис. 6).

При длительном нахождении пациента в стационаре увеличивается частота поражения носоглотки – 61 (43,6%) ИЭ при амбулаторном лечении; 56 (57,2%) ИЭ при нахождении в стационаре менее 1 мес, 55 (59,1%) ИЭ при терапии в стационаре от 1 до 3 мес и 45 (49,5%) ИЭ при длительности нахождения в стационаре более 3 мес ($p = 0,03$) – и кишечника – 13 (9,3%) ИЭ при предшествующей амбулаторной терапии, 17 (17,3%) ИЭ при нахождении в стационаре менее 1 мес, 29 (31,2%) ИЭ при терапии в стационаре в течение 1–3 мес и 19 (20,9%) ИЭ при длительности нахождения в стационаре более 3 мес ($p < 0,001$). Длительность предшествующего инфекционного анамнеза не влияла на частоту и локализацию выявленных очагов, а при использовании пероральной антибактериальной и противогрибковой терапии с целью деконтаминации поражение кишечника встречалось статистически значимо чаще (в 62 ИЭ, или 21,6%), чем при

отсутствии деконтаминации (в 17 ИЭ, или 12,2%; $p = 0,027$). Все остальные локализации инфекционного очага встречались одинаково часто в группах пациентов, получавших и не получавших терапию с целью деконтаминации.

Большое значение в развитии инфекционных осложнений имеет видовой состав высеваемых патогенных микроорганизмов. По данным проведенного нами исследования, спектр выделяемых микроорганизмов отличался в зависимости от различных факторов. При увеличении длительности нахождения пациента в стационаре (независимо от количества нейтрофилов в ПК) уменьшалась относительная доля грамположительных микроорганизмов – при амбулаторной терапии грамположительные микроорганизмы были выделены в 36 (55,4%) ИЭ, а при нахождении в стационаре более 3 мес – в 18 (36%) ИЭ, за счет увеличения грамотрицательных микроорганизмов и грибковой флоры (табл. 6). У пациентов, получавших терапию ГКС на момент развития ИЭ, смешанная флора высевалась статистически значимо чаще (в 22 ИЭ, или 32,4%), чем у пациентов, в лечении которых ГКС не использовались (в 11 ИЭ, или 15,3%; $p = 0,01$; см. табл. 6), при этом в 17 (77,3%) случаях в составе смешанной флоры у пациентов, получавших ГКС, присутствовали грибы.

Среди пациентов с количеством нейтрофилов в ПК менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ частота идентификации грамотрицательной и грибковой флоры у детей младше 10 лет была выше, чем у детей более старшего возраста. Так, грамотрицательная флора высевалась в 15 (20%) из 75 ИЭ с идентификацией микрофлоры против 8 (14,3%) из 56 ИЭ соответственно; грибковая флора в 16 (21,3%) из 75 ИЭ против 3 (5,4%) из 56 ИЭ соответственно ($p = 0,045$). Отмечалось увеличение частоты высева грамотрицательной флоры у пациентов в состоянии ремиссии (в 13, или 21,7%, из 60 ИЭ) и с рецидивом основного заболевания (в 4, или 28,6%, из 14 ИЭ) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получавших индукционную терапию (в 6, или 10,9%, из 55 ИЭ; $p = 0,029$). У пациентов, получавших индукционную терапию, смешанная флора высевалась статистически значимо чаще (в 20, или 36,4%, из 55 ИЭ с идентификацией микрофлоры), чем у пациентов в ремиссии (в 8, или 13,3%, из 60 ИЭ) и у пациентов с рецидивом основного заболевания (в 3, или 21,4%, из 14 ИЭ; $p = 0,029$), с преобладанием в ее составе

Таблица 6. Спектр идентифицированных микроорганизмов в зависимости от различных факторов

Показатель	Микрофлора							
	грамположительная		грамотрицательная		грибковая		смешанная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Длительность предшествующей госпитализации:								
амбулаторная терапия	36	55,4	10	15,4	7	10,8	12	18,5
длительность пребывания в стационаре, мес:								
до 1	30	42,3	11	15,5	10	14,1	20	28,2
1–3	19	42,2	9	20	5	11,1	12	24
более 3	18	36	14	28	12	24	6	12
p	0,11		0,17		0,09		0,43	
Терапию ГКС:								
проводили на момент развития ИЭ	32	47,1	7	10,3	7	10,3	22	32,4
проводили ранее	41	45	21	23,1	15	16,5	14	15,4
не проводили	34	47,2	16	22,2	11	15,3	11	15,3
p	0,95		0,09		0,52		0,01	

грамположительных микроорганизмов. Выявленные различия, по-видимому, связаны с длительностью предшествующей терапии и соответственно колонизацией госпитальной флорой.

Среди пациентов с количеством нейтрофилов в ПК более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ увеличение частоты идентификации грибковой и смешанной флоры отмечалось у больных, получавших ГКС на момент развития ИЭ ($p = 0,048$). Грибковая флора у пациентов, получавших ГКС на момент развития ИЭ, высевалась в 4 (22,2%) из 18 ИЭ с идентификацией микрофлоры; у пациентов, получавших ГКС ранее, – в 4 (8,5%) из 47 ИЭ; у пациентов, никогда не получавших ГКС, – в 2 (11,1%) из 18 ИЭ. Смешанная флора у пациентов, получавших ГКС на момент развития ИЭ, высевалась в 6 (33,3%) из 18 ИЭ; у пациентов, получавших ГКС ранее, – в 7 (14,9%) из 47 ИЭ; у пациентов, никогда не получавших ГКС, – в 1 (5,6%) из 18 ИЭ. У пациентов, получавших терапию с целью деконтаминации, грамположительная флора высевалась реже (в 15, или 33,3%, из 45 ИЭ с идентификацией микрофлоры против 22, или 57,9%, из 38 ИЭ у пациентов, не получавших терапию с целью деконтаминации) за счет увеличения высева граммотрицательной (в 14, или 31,1%, из 45 ИЭ против 5, или 13,2%, из 38 ИЭ) и грибковой флоры (в 10, или 22,2%, из 45 ИЭ против 3, или 7,9%, из 38 ИЭ; $p = 0,04$).

Таким образом, факторами риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при отсутствии агранулоцитоза являются возраст младше 10 лет, высокая миелотоксичность предшествующей ХТ, прием ГКС на момент развития ИЭ и длительное пребывание в стационаре. У пациентов с агранулоцитозом дополнительными факторами, увеличивающими тяжесть и длительность ИЭ, являются возраст младше 10 лет, основной диагноз (лейкоз/лимфома) и получение интенсивной высокодозной ХТ. При проведении индукционной и стероидной терапии, длительном пребывании пациентов в стационаре, осуществлении терапии с целью деконтаминации резко возрастает частота грибковых инфекций, даже при количестве нейтрофилов в ПК $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и более. У пациентов с солидными опухолями, у пациентов, получающих терапию амбулаторно, у пациентов, находящихся в ремиссии основного заболевания, и у пациентов, не получавших ГКС, грибковые инфекции развиваются реже, даже при наличии агранулоцитоза. Длительное пребывание в стационаре является дополнительным фактором риска развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями независимо от количества нейтрофилов в ПК.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование антибактериальной терапии с целью деконтаминации (в том виде, в каком она использовалась в клиниках, принявших участие в исследовании, а именно пероральный антибиотик + флуконазол ± бисептол), с одной стороны, не уменьшает риск развития тяжелых инфекций у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, а с другой – приводит к тому, что у пациентов, получающих такую терапию, чаще наблюдаются инфекции без лихорадки, сопровождающиеся развитием энтероколита и высева граммотрицательной и грибковой флоры, требующие длительной антибактериальной терапии, в том числе с использованием внутривенных противогрибковых препаратов.

Полученные нами данные должны помочь в оценке тяжести инфекционных осложнений и определении схем эмпирической антибактериальной терапии у больных с онкогематологическими заболеваниями, а также выработке единых подходов к назначению антимикробной терапии у детей, получающих ХТ по современным протоколам.

Литература

1. Anaissie E., Nucci M. Candidemia in patients with cancer: are persistent neutropenia and severity of illness score still relevant? *Clin Infect Dis* 2005; 40(7): 1063–4.
2. Bow E.J. Infection complications in patients receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: History, background and approach for management. In: Wingard J.R., Bowden P.A., eds. *Management of infection in oncology patient*. London; 2003: 71–104.
3. Kern W.V., Cometta A., De Bock R., et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 431: 312–8.
4. Oppenheim B.A., Anderson H. Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients. *Thorax* 2000; 55(suppl. 1): S63–9.
5. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–51.
6. Oppenheim B.A. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 7–11.
7. Schimpff S.C., Forrest G.N., Cross F. Febrile neutropenia, colony-stimulating factors and therapy: time for a new methodology? *Support Care Cancer* 2002; 10(3): 177–80.

Информация о соавторах:

Тимофеева Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии Ульяновской областной детской клинической больницы
Адрес: 432002, Ульяновск, ул. Радищева, 42
Телефон: (8422) 44-0852
E-mail: gematolog@mail.ru

Мансурова Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 935-2577

Фечина Лариса Геннадьевна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы №1
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32
Телефон: (343) 216-6897
E-mail: COHC@bk.ru

Юдина Наталья Борисовна, заведующая отделением дневного стационара гематологии Воронежской областной детской клинической больницы №1
Адрес: 394023, Воронеж, ул. Бурденко, 1
Телефон: (4732) 53-7237
E-mail: uri@comch.ru

Сычева Галина Михайловна, заведующая отделением гематологии Областной детской клинической больницы
Адрес: 305035, Курск, ул. Кольцова, 11А
Телефон: (4712) 54-6470
E-mail: odkb@kursknet.ru

Литвинов Дмитрий Витальевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, заведующий отделением онкогематологии и полихимиотерапии Российской детской клинической больницы Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9164
E-mail: litvinov_d_v@rdkb.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением лучевой терапии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, заведующая отделением онкогематологии №2 Российской детской клинической больницы Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9220
E-mail: nmikova@mail.ru

Шаманская Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России; врач-онколог детского онкологического отделения №7 Московского областного онкологического диспансера
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 521-5865
E-mail: totti111@list.ru

Иношкина Евгения Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая детским онкологическим отделением №7 Московского областного онкологического диспансера
Адрес: 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6
Телефон: (495) 521-5865
E-mail: evin72@mail.ru

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 935-2577
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru

Ясковец Валентина Андреевна, заведующая отделением онкогематологии Могилевской областной детской больницы
Адрес: 212016, Республика Беларусь, Могилев, ул. Б.-Бирюли, 9
Телефон: (375) 296-35-6991
E-mail: dryva@mailgate.ru

Дудкин Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением детской гематологии/онкологии Городской детской клинической больницы №4
Адрес: 654063, Новокузнецк, ул. Дмитрова, 33
Телефон: (3843) 73-4749
E-mail: novhemdep@rdtc.ru

Горошкова Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Городской детской клинической больницы №4
Адрес: 654063, Новокузнецк, ул. Дмитрова, 33
Телефон: (3843) 73-4749
E-mail: marinagoroshkova@rambler.ru

Быкова Галина Витальевна, врач-гематолог Краевой детской клинической больницы
Адрес: 355000, Ставрополь, ул. Семашко, 3
Телефон: (8652) 43-5245
E-mail: gal_bykova@mail.ru

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 935-2577
E-mail: aikarat@mail.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Факторы риска развития инфекционных осложнений во время индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Основная цель: описать микробиологически подтвержденные инфекции во время индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Дополнительная цель: установить факторы риска развития микробиологически подтвержденных инфекций, а для пациентов с лихорадкой выявить факторы риска повторного повышения температуры или повторного назначения антибактериальной терапии. В ретроспективное исследование были включены 425 детей в возрасте 1–18 лет, которые получали индукционную терапию по поводу ОЛЛ с марта 1997 г. по сентябрь 2006 г. Среди факторов, не связанных с основным заболеванием, наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений, был синдром Дауна ($n = 11$). Микробиологически подтвержденные инфекционные эпизоды хотя бы однократно были зарегистрированы у 83 (19,5%) детей. Бактериальная флора была выявлена в 65 инфекционных эпизодах, вирусная – в 15, грибковая флора – в 5. Факторами риска развития микробиологически доказанных инфекционных эпизодов являлись не связанные с основным заболеванием факторы (отношение шансов [OR] 3,63; $p = 0,01$) и наличие нейтропении во время первого инфекционного эпизода (OR 3,63; $p = 0,03$). Факторами риска повторного повышения температуры или повторного назначения антибактериальной терапии после первого инфекционного эпизода являлись проведение индукционной терапии, включавшей 4 химиопрепарата, наличие нейтропении во время первого инфекционного эпизода, наличие лихорадки при поступлении в стационар и отсутствие ремиссии во время проведения антибактериальной терапии по поводу первого инфекционного эпизода. Авторы статьи делают вывод о том, что во время индукционной терапии микробиологически подтвержденные инфекционные эпизоды выявляются у 20% детей с ОЛЛ. Наиболее высокому риску развития микробиологически подтвержденных инфекционных эпизодов подвержены дети, имеющие не связанные с основным заболеванием факторы риска, а также дети с нейтропенией. Выявление групп риска развития инфекционных осложнений позволит проводить риск-адаптированную профилактику или эмпирическую антибактериальную терапию.

Afzal S., Ethier M.C., Dupuis L.L., Tang L., Punnett A.S., Richardson S.E., Allen U., Abl O., Sung L.
Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia
Division of Haematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Pediatr Infect Dis J 2009; 28(12): 1064–8

Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии

Т.А.Андреева, Е.А.Селиванов

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

В обзоре представлены данные о генно-инженерной технологии производства рекомбинантных факторов свертывания крови VIII, IX, VII. Приводится краткая характеристика рекомбинантных препаратов, зарегистрированных в настоящее время в мире для оказания помощи пациентам с гемофилией, а также разрешенных к применению в РФ. Показано, что основными преимуществами рекомбинантных препаратов по сравнению с плазматическими являются высокая степень очистки, практически абсолютная вирусная безопасность и независимость производства от донорской плазмы.

Ключевые слова: гемофилия, рекомбинантные препараты, плазматические препараты, ингибитор

Recombinant factors and their role in modern therapy for hemophilia

T.A.Andreeva, E.A.Selivanov

Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

This review presents data on the gene engineering technologies for the production of blood clotting recombinant factors (FVIII, FIX, FVII). The characteristics of recombinant factors, registered by the present time as drugs for therapy of hemophilics and allowed for use in the Russian Federation, are presented. The main advantages of recombinant factors vs. plasma-derived products are as follows: they are highly purified, free from viruses, and their manufacture does not depend on donor plasma.

Key words: hemophilia, recombinant factors, plasma-derived products, inhibitor

Бурное развитие биологической науки и успехи молекулярной биологии привели к появлению в 80-е годы XX века новой отрасли – биотехнологии, основным направлением которой является создание новых, эффективных лекарственных средств.

Наглядным примером успеха биотехнологии может служить появление большой группы препаратов, созданных методами генной инженерии. Во второй половине XX века произошла материализация понятия гена (отрезок нуклеиновой кислоты, ответственный за синтез конкретного белка, выполняющего определенную функцию). Была установлена структура гена, его научились выделять, размножать (клонировать), направленно изменять и использовать для получения лекарственных препаратов [1].

Действующим веществом лекарственных препаратов, полученных с помощью генной инженерии, являются биологически активные вещества (БАВ) белковой природы, выполняющие в организме человека важную функцию. Основные принципы создания таких препаратов можно сформулировать

следующим образом: распознается участок ДНК человека, ответственный за синтез нужного белка; этот участок ДНК вырезается и встраивается в клеточную линию (тканей животных, бактерий, дрожжей); пересаженный участок ДНК человека в клеточной линии начинает работать и синтезировать нужные белковые молекулы; выделение и очистка конечного продукта. Препараты, полученные таким способом, называют *рекомбинантными* [2].

Рекомбинантные препараты получают не из плазмы человека, однако это и не синтетические производные. Поскольку рекомбинантные препараты получают с использованием генов человека, они являются не чем иным, как человеческими БАВ. Отличить рекомбинантные препараты от плазматических можно лишь с помощью некоторых методов биохимического анализа. Генетическая, физическая и химическая структура рекомбинантных и плазматических препаратов практически идентична, поскольку оба типа препаратов производят на основе белков, синтез которых контролируется соответствующими генами человека. При производстве рекомбинантных препаратов не используется донорская кровь, которая может служить источником инфекционных агентов. Рекомбинантные препараты не содержат посторонних БАВ, поэтому вызывают меньше нежелательных явлений, их специфическая фармакологическая активность выше, чем аналогичных природных препаратов. Никакие вещества, полученные в результате самых совершенных процессов химического синтеза, не в состоянии заменить

Для корреспонденции:

Андреева Татьяна Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая Республиканским центром по лечению гемофилии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии

Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Телефон: (812) 315-4871

E-mail: spbhemophilia@mail.ru

Статья поступила 26.02.2010 г., принята к печати 18.03.2010 г.

БАВ, вырабатываемые живым организмом, но именно генно-инженерные технологии совершили настоящую революцию в создании человеческих белковых препаратов. Благодаря научным разработкам и их внедрению стало возможно получать не просто качественные продукты, а продукты, полностью идентичные тем, которые вырабатывает сам организм. Продукты биотехнологий – мощные по эффекту и природные по воздействию – открывают новые возможности в лечении заболеваний, ранее считавшихся фатальными [3].

Из истории создания рекомбинантных препаратов известно, что в 1978 г. исследователи фармацевтической компании “Genentec” (США) впервые получили инсулин в специально сконструированном штамме *E. coli*. Было показано, что полученный таким образом инсулин не содержит белков *E. coli*, эндотоксинов и других примесей, не вызывает нежелательных явлений, присущих инсулину животных, а по биологической активности не уступает последнему. Вторым препаратом, полученным методом генной инженерии, был соматотропин – гормон роста человека, секретируемый гипофизом. Ранее его получали из трупного материала, препарат был неоднороден и мог содержать медленно развивающиеся вирусы. В 1980 г. компанией “Genentec” была разработана технология производства соматотропина с помощью бактерий. В 1982 г. в институте Пастера во Франции с помощью этой технологии был получен препарат гормона роста человека в культуре *E. coli*, который был лишен перечисленных недостатков.

При производстве интерферона в настоящее время используют как культуру *E. coli* и *Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи), так и культуру фибробластов или трансформированных лейкоцитов [4].

Рекомбинантную технологию также используют для производства вакцин. При этом генетический материал микроорганизма встраивают в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют нужный антиген, очищают и готовят вакцину. Примером таких вакцин может служить вакцина против вирусного гепатита (ВГВ).

В 1985 г. F.K.Lin и соавт. [5] клонировали ген эритропоэтина (ЭПО) и экспрессировали его на клетках яичников китайского хомячка. В связи с синтезом рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО) *in vitro* появилась новая возможность эффективно и безопасно регулировать эритропоэз. В 1986–1987 гг. были проведены первые клинические испытания рчЭПО, продуцируемого клетками млекопитающих. Препарат был с успехом применен для лечения анемии, возникающей при заболеваниях почек. В настоящее время препараты рчЭПО широко применяются для лечения анемии у больных, находящихся на гемодиализе, для лечения анемий иной этиологии, например, при беременности, онкологических заболеваниях, в том числе и множественной миеломе [6].

Биотехнологическое направление сегодня является одним из самых перспективных в области создания лекарственных препаратов, воздействующих на организм намного точнее и эффективнее, чем традиционные химические средства. В настоящее время созданы лекарственные препараты, эффективные при таких ранее неизлечимых недугах, как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), ВГВ, ВГС,

рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и др. Ежегодно в мире продается препаратов, полученных с помощью биотехнологий, вакцин, диагностикумов на сумму более 30 млрд долларов США; лидерами продаж являются препараты рчЭПО, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и инсулина [7]. Гематология, эндокринология, онкология – это те области медицины, которые в ближайшее время будут наиболее перспективными в плане использования рекомбинантных препаратов. В зависимости от биологического действия натуральных прототипов рекомбинантные препараты можно разделить на следующие группы:

- Факторы свертывания крови (ФСК):
 - октоког-α – рекомбинантный фактор VIII (rFVIII):
 - 1-е поколение – альбумин присутствует и в процессе производства и в конечном продукте – Рекомбинат® (rAHF, «Бакстер», США), в России зарегистрирован с 2004 г.;
 - 2-е поколение – альбумин присутствует в процессе производства – Когенэйт ФС® (rFVIII-FS, «Байер», США), в России зарегистрирован с 2007 г., Хеликсейт ФС® (CSL «Беринг», Германия), в России не зарегистрирован;
 - 3-е поколение – альбумин не присутствует ни в процессе производства, ни в конечном продукте – Адвейт® (rAHF-PFM, «Бакстер», США), в России не зарегистрирован;
 - мороктоког-α – рекомбинантный FVIII с удаленным В-доменом – РеФакто® («Вайет», США), в России не зарегистрирован;
 - нонаког-α – рекомбинантный FIX – Бенефикс® («Вайет», США), в России не зарегистрирован;
 - эптакког-α – рекомбинантный FVIIa (rFVIIa) – НовоСэвен® («Ново Нордиск», Дания), в России зарегистрирован с 2001 г., Коагил-VII® («ЛЕККО», Россия), в России зарегистрирован с 2009 г.
- Цитокины:
 - интерфероны;
 - интерлейкины (IL);
 - гемопоэтические ростовые факторы;
 - колониестимулирующие факторы;
 - ЭПО;
 - стимуляторы рецепторов тромбопоэтина;
 - фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-α – TNF-α) и другие цитокины.

- Гормоны.
- Ферменты.
- Вакцины.

Близки к рекомбинантным препаратам по методу получения и по характеру биологического действия также моноклональные антитела [1, 4].

В отдельную группу включены диагностические тест-системы с использованием рекомбинантных и моноклональных белков.

Таким образом, препараты, созданные на основе рекомбинантной технологии, в настоящее время широко используются для диагностики, лечения и профилактики ряда заболеваний, в том числе и для лечения гемофилии.

Основным патогенетическим принципом лечения гемофилии остается пожизненная заместительная терапия концен-

тратами ФСК – FVIII или FIX. В XX веке пройден долгий путь совершенствования препаратов заместительной терапии для лечения гемофилии (табл. 1), начиная от введения в лечебный арсенал цельной крови, свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата и заканчивая появлением высокоочищенных и многократно вирусиноактивированных плазматических и рекомбинантных ФСК – FVIII, FIX и FVIIa [8–10].

С плазматическими препаратами ФСК могут передаваться вирусные агенты – вирусы с липидной оболочкой (ВГВ, ВГС, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, вирус лихорадки Западного Нила) [11], вирусы без липидной оболочки (ВГА, парвовирус В19), новые вирусы (вирус ТТ) [12], прионы (болезнь Крейтцфельда–Якоба – БКЯ, вариант БКЯ) [13].

В начале 80-х годов XX века среди популяции больных гемофилией возникла эпидемия ВИЧ-инфекции. К 1985 г. почти 75% пациентов с тяжелой формой гемофилии были инфицированы ВИЧ. Более того, многие пациенты с легкой формой заболевания, использовавшие препараты ФСК значительно реже, также были заражены. Трагедия состояла в том, что источником заражения стали препараты ФСК, полученные из плазмы крови человека. Более половины инфицированных пациентов умерли до 1995 г., до того как стали применяться эффективные препараты для лечения ВИЧ-инфекции [14]. В первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции многие пациенты с гемофилией отказывались от лечения какими бы то ни было плазматическими препаратами, игнорируя последствия серьезных кровотечений [14, 15]. Наряду с эпидемией ВИЧ-инфекции возникла эпидемия ВГС. Более 95% пациентов с тяжелой формой гемофилии были инфицированы ВГС в результате использования плазматических ФСК [14, 16]. Однако все усилия ученых и клиницистов были направлены на борьбу с более тяжелым и коварным недугом – ВИЧ-инфекцией.

По данным Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH), ВИЧ-инфекция и ВГС наи-

более распространены среди пациентов с гемофилией в развитых странах. В Австрии носителями ВИЧ-инфекции являются 31% пациентов с гемофилией, в Японии – 15,5%, в Германии – 10,9%, в Италии – 6,7%, в США – 7%, в Великобритании – 6%. Носителями ВГС в Германии являются 75% больных гемофилией, в Великобритании – 41,9%, в Италии – 22,5%, в Японии – 22,7% [17].

Начиная с 1983 г. ведущие компании-производители концентратов ФСК стали применять различные методы вирусной инактивации – сухую и термическую обработку, обработку паром и химическими веществами. Однако даже при использовании всех перечисленных методов инактивации существует потенциальная угроза со стороны еще неизвестных вирусных агентов и прионов – мельчайших белковых частиц, способных встраиваться в ДНК клетки и вызывать серьезные заболевания [12]. Поэтому создание рекомбинантной молекулы и технологии производства эффективных ФСК, свободных от компонентов донорской плазмы, остается важнейшей задачей компаний-производителей препаратов ФСК для лечения больных гемофилией.

Около 30 лет назад ученые выделили гены, отвечающие за синтез FIX (1982 г.), FVIII (1984 г.) и FVII (1984 г.), и связали ДНК, содержащую гены ФСК, с вектором, другим участком ДНК, имеющим свойство объединяться с геном ФСК и облегчать его работу. Затем этот комбинированный или *рекомбинантный вектор* вводили в клетки животного (при производстве ФСК это обычно клетки почек зародышей хомячков или яичников китайских хомячков), которые его воспринимали и встраивали в свой генетический аппарат (1-й этап). Данный этап был выполнен много лет назад. Теперь, когда производителям необходима новая порция фактора, им уже не нужно создавать рекомбинантный вектор. На 2-м этапе клетки животного, содержащие вектор, помещают в большой резервуар с питательной жидкой средой – бульоном, содержащим витамины, минералы и сахара. Животные

Таблица 1. Эволюция заместительной терапии гемофилии (цит. по [8–10])

Показатель	XX век, годы						
	40-е	50-е	60-е	70-е	80-е	90-е	XXI век
	цельная кровь	СЗП	криопреципитат, ППК	препарат плазматические ФСК, криопреципитат, ППК	криопреципитат, ППК, аППК, плазматические ФСК	криопреципитат, аППК, плазматические ФСК, рекомбинантные ФСК	криопреципитат*, аППК*, плазматические ФСК, рекомбинантные ФСК
Признание факта передачи вирусной инфекции	Н.д.	Н.д.	ВГВ	ВГВ, гепатит «ни А, ни В»	50% больных гемофилией инфицированы ВИЧ	1990 г. – ВГС, БКЯ, вариант БКЯ	Доказана полная вирусная безопасность рекомбинантных ФСК
Технологический прогресс	Метод холодного спиртового фракционирования крови по Кону	Антигемофильная СЗП	Получение криопреципитата путем лиофильного фракционирования плазмы крови	Обязательное тестирование в США на наличие ВГВ методом ИФА	Начало скрининга плазмы на наличие ВИЧ. Обязательная вирусная инаktivация препаратов FVIII и FIX. Термическая обработка 1988 г. – растворитель-детергентный метод	Впервые начат ПЦР-скрининг плазмы на ВГС, ВГВ и ВИЧ. Моноклональная технология. Рекомбинантная технология (первый рекомбинантный препарат FVIII – 1992 г.)	Усовершенствование рекомбинантных ФСК, разработка препаратов с более длинным периодом полужизни путем пегелирования, внесения FVIII во фрагмент IgG человека

Здесь и в табл. 2, 3: н.д. – нет данных; ППК – препараты протромбинового комплекса; аППК – активированные ППК; ИФА – иммуноферментный анализ; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

* Криопреципитат, аППК не показаны для лечения больных гемофилией, единичные случаи использования в РФ.

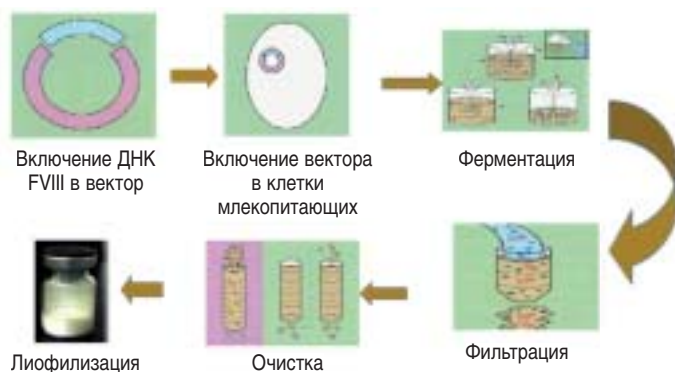


Рисунок. Технология получения рекомбинантных препаратов.

клетки начинают расти и размножаться. Ген, содержащийся в векторе, начинает синтезировать ФСК – FVIII, или FIX, или FVII, и клетки начинают секретировать ФСК в окружающую их питательную среду. При достаточном количестве ФСК в инкубаторе клетки отфильтровывают (3-й этап) и затем переходят к процессу очистки и вирусной инактивации (4-й этап). Рекомбинантные препараты проходят несколько этапов очистки (для максимального освобождения от белковых примесей и аллоантигенов) с помощью комбинаций хроматографических процедур, которые включают использование моноклональных антител, и подвергаются вирусной инактивации для уничтожения потенциальных патогенов, обычно химическим растворителем-детергентным методом с целью повышения безопасности конечного продукта. Затем рекомбинантные препараты замораживают, высушивают, расфасовывают во флаконы и упаковывают [4]. Схематично процесс производства рекомбинантных препаратов представлен на рисунке.

Таким образом, кроме снижения риска заражения вирусной инфекцией, рекомбинантная технология позволяет сделать препарат более доступным для пациентов и избежать возможной его нехватки, связанной с дефицитом донорской плазмы для производства плазматических факторов [3, 4, 7].

В зависимости от использования белков человеческого или животного происхождения в процессе производства (добавление в питательную среду белков бычьей плазмы или стабилизация конечного продукта человеческим альбумином) все рекомбинантные препараты можно условно разделить на 3 группы:

- препараты, при производстве которых в качестве стабилизатора используется пастеризованный раствор человеческого альбумина;
- препараты, при производстве которых в клеточную культуру добавляют белки плазмы животного или человеческого происхождения;
- препараты, при производстве которых не используются белки плазмы человеческого или животного происхождения.

В настоящее время производители, используя рекомбинантную технологию, стремятся произвести препарат, свободный от любых компонентов плазмы человеческого или животного происхождения, и избежать таким образом риска заражения вирусами, присутствующими в крови доноров [4]. В препаратах 1-го поколения в процессе производства используются белки бычьей плазмы (добавляются в культуру клеток), эти препараты также стабилизированы посредством пастеризованного раствора человеческого альбумина. При производстве препаратов 2-го поколения в культуру клеток добавляется также раствор человеческого альбумина, но эти препараты стабилизированы сахарозой. При производстве рекомбинантных ФСК 3-го поколения белки плазмы человеческого или животного происхождения не используются вообще.

В препарате 1-го поколения (Рекомбинат) для стабилизации FVIII используется человеческий альбумин, для стабилизации рекомбинантных препаратов 2-го (Когенэйт ФС, Хеликсейт ФС) и 3-го (Адвейт) поколений человеческие белки не используются, FVIII в них стабилизируется сахарозой. Известно, что плазматические ФСК, особенно промежуточной степени очистки (Козйт ДВИ®, «Талекрис», США), могут вызывать иммуносупрессию из-за содержания в них

Таблица 2. Характеристика рекомбинантных препаратов FVIII

Торговое наименование препарата	Когенэйт ФС®	Хеликсейт ФС®	Рекомбинат®	Адвейт®	РеФакто®
Международное непатентованное название	Октоког-α	Октоког-α	Октоког-α	Октоког-α, не содержащий альбумина	Мороктоког-α
Компания-производитель, страна	Байер, США	CSL Беринг, Германия	Бакстер, США	Бакстер, США	Вайет, США
Период полужизни, ч	13	13	14,6	11,98	14,8
Методы очистки	Ионообменная хроматография Иммуноаффинная хроматография Мышинные моноклональные антитела Другие виды хроматографии	Ионообменная хроматография Иммуноаффинная хроматография Мышинные моноклональные антитела Другие виды хроматографии	Серия хроматографий Иммуноаффинная хроматография Мышинные моноклональные антитела	Серия хроматографий Иммуноаффинная хроматография Мышинные моноклональные антитела	Ионообменная хроматография Иммуноаффинная хроматография с синтетическим лигандом Другие виды хроматографии
Примеси	Следы белков мышей, хомячков	Следы белков мышей, хомячков	Следы белков мышей, быков, хомячков	Следы белков мышей, хомячков	Следы белков хомячков
Стабилизация	Сахароза, аминокислоты, хлорид натрия	Сахароза, аминокислоты, хлорид натрия	ФВ, альбумин, аминокислоты, хлорид натрия	Трегалоза, ФВ, аминокислоты, маннит, хлорид натрия	Сахароза, аминокислоты, хлорид натрия
Частота возникновения ингибитора					
ПЛП	0 из 72	0 из 72	0 из 69	1 (1,2%) из 82	1 (0,98%) из 113
ПНП	10 (16%) из 61	10 (16%) из 61	27 (32%) из 73	Н.д.	32 (32%) из 101

белковых примесей и аллоантигенов [18]. В плазматических препаратах в зависимости от степени очистки могут содержаться, кроме FVIII, следующие белки: фактор Виллебранда (ФВ), фибриноген, фибриноектин, IgA, IgG. Рекомбинантные препараты 2-го (Когенэйт ФС, Хеликсейт ФС) и 3-го (Адвейт) поколений не вызывают иммуносупрессию, так как не содержат примесей белков в конечном продукте.

Основными преимуществами рекомбинантных препаратов являются высокая степень очистки, практически абсолютная вирусная безопасность и независимость производства от донорской плазмы.

Полученные посредством генной инженерии рекомбинантные ФСК имеют специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг общего белка [19].

Проходит стадию международных клинических исследований рекомбинантный свиной FVIII с удаленным В-доменом, разработанный компанией «Октаген» (США) для оказания помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии А. Кроме того, компания «Октафарма» (Швейцария) для создания рекомбинантного FVIII впервые стала использовать культуру клеток тканей человека [20]. При проведении профилактического лечения необходимо уменьшить количество инъекций, поэтому многие компании-производители разрабатывают препараты с более длительным периодом полужизни. Наиболее перспективными технологиями для этих целей являются пегелирование молекул ФСК, «комбинирование» молекул ФСК с фрагментами молекулы человеческого иммуноглобулина, применение растворителей на основе пегелированных липосом [21].

В табл. 2 представлены основные характеристики рекомбинантных препаратов FVIII [12, 22–25].

В России зарегистрированы следующие рекомбинантные препараты: Рекомбинат, Когенэйт ФС, НовоСэвен, Коагил-VII, которые включены в федеральную программу дорогостоящего лечения, так называемый «список семи нозологий».

Рекомбинат

Рекомбинат – рекомбинантный ФСК 1-го поколения, произведенный совместно компаниями «Бакстер» (США) и «Вайет» (США), был зарегистрирован и применяется в США с 1998 г., в России – с 2004 г. Препарат получен на основе генетически модифицированных клеток яичников китайского хомячка, в которые встроены гены FVIII человека и ФВ. В процессе производства препарата в клеточной культуре используются белки бычков (инсулин, аprotинин, альбумин). При достаточном количестве ФСК в инкубаторе клетки отфильтровывают и затем переходят к процессу очистки методом иммуноаффинной хроматографии с использованием мышиных моноклональных антител к FVIII, а затем – методом ионообменной хроматографии и вирусной инактивации растворителем-детергентным методом. В состав конечного продукта входит альбумин человека [22].

Когенэйт ФС

В 1988 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) был одобрен к применению полноцепо-

чечный рекомбинантный антигемофильный FVIII (rFVIII, Когенэйт®, «Байер», США). Данный препарат производился в клеточной культуре почек китайского хомячка, куда был внесен ген FVIII. Затем после фильтрации препарат проходил вирусную инактивацию растворителем-детергентным методом и несколько ступеней очистки (ионообменная хроматография, иммуноаффинная хроматография с мышиными моноклональными антителами). Препарат обладал высокой специфической активностью и безопасностью. Подобно другим рекомбинантным препаратам 1-го поколения, окончательный продукт стабилизировался человеческим альбумином. В настоящее время Когенэйт не производится, в России препарат был зарегистрирован в 2004 г., но применялся в незначительных количествах.

Однако в мире росла настороженность относительно использования человеческого альбумина. WFH призвала производителей к удалению альбумина из препаратов, используемых для лечения гемофилии. Учитывая эти пожелания, компания «Байер» разработала полноцепочечный rFVIII, в процессе производства которого используются белки человеческой плазмы, но конечный продукт свободен от человеческого белка и стабилизирован сахарозой – rFVIII-FS (Когенэйт ФС). Препарат показал биологическую активность, сопоставимую с таковой плазматических препаратов FVIII. Случаев переноса гемотрансмиссивных инфекций при использовании rFVIII-FS не зарегистрировано. Процесс очистки препарата Когенэйт ФС включает 6 дополнительных этапов очистки хроматографическими методами и этап растворителем-детергентной вирусной инактивации. Препарат обладает высокой эффективностью у предварительно леченных пациентов (ПЛП), при его использовании не зарегистрировано случаев возникновения ингибитора (нейтрализующих антител) к FVIII *de novo* и серьезных нежелательных явлений [23].

НовоСэвен

В связи с тем что обычная заместительная терапия не всегда дает достаточный гемостатический эффект, особенно у больных с ингибиторной формой гемофилии, специально для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром антител к FVIII был разработан rFVIIa (НовоСэвен). Риск развития тромботических осложнений при введении данного препарата чрезвычайно низкий. Терапевтическая доза препарата на одно введение составляет 90 мкг на 1 кг массы тела, интервал между введениями – 2–4 ч, в среднем для остановки одного кровотечения требуется 2,2 введения [26]. По механизму действия rFVIIa существенно отличается от других ФСК, традиционно используемых для заместительной терапии. FVII представляет собой фактор, принадлежащий к внешней системе свертывания крови. При образовании комплекса с тканевым фактором (ТФ) в присутствии фосфолипидов и ионов Ca^{2+} , которые выделились в месте повреждения тканей, препарат НовоСэвен (rFVIIa) способен превращать FX в FXa и запускать естественный процесс свертывания. FXa превращает протромбин (FII) в тромбин (FIIa), под действием которого происходит образование гемостатической пробки путем превращения фибриногена в фибрин, и таким обра-

зом обеспечивается местный гемостаз. Поскольку FVIIa протеолитически не активен до тех пор, пока не образует комплексное соединение с ТФ, риск системной активации процесса коагуляции при использовании препарата НовоСэвен минимален.

НовоСэвен используется для остановки и предупреждения кровотечений при проведении хирургических и инвазивных процедур у больных с наследственной гемофилией с титром ингибитора к FVIII или FIX более 5 единиц Бетезды (БЕ), а также у пациентов с наследственной гемофилией и ожидаемой иммунной реакцией на введение FVIII или FIX на основании анамнеза, у больных с врожденным дефицитом FVII, у больных с тромбастенией Гланцманна при наличии антител к гликопротеинам IIb–IIIa и рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитной массы (в настоящее время или в анамнезе) [27]. В ходе клинических исследований, выполненных до регистрации, а также постмаркетинговых была продемонстрирована высокая безопасность, а также хорошая переносимость и эффективность препарата НовоСэвен. Применение rFVIIa сопровождается минимальным риском тромбообразования и системной активации крови, препарат не вызывает образования специфических антител к FVIIa, риск развития нежелательных явлений минимален. Одним из очевидных преимуществ препарата НовоСэвен являются возможность его применения у детей раннего возраста, при лечении на дому, а также минимальный объем препарата, что позволяет быстро (за несколько минут) ввести необходимое количество препарата [26].

Доказана эффективность препарата НовоСэвен при угрожающих жизни кровотечениях (в том числе черепно-мозговых), умеренных и легких кровотечениях [27], при хирургических вмешательствах [28], у больных с приобретенной гемофилией с ингибитором к FVIII и FIX [29].

В 2009 г. зарегистрирован отечественный биоаналог препарата НовоСэвен – препарат Коагил-VII. Механизм действия и показания к применению совпадают с оригинальным препаратом. Применение препарата Коагил-VII у беременных и кормящих женщин следует ограничить строгими показаниями. Данные о клинических испытаниях препарата Коагил-VII на сегодняшний день не опубликованы.

Хеликсейт ФС

Хеликсейт ФС аналогичен препарату Когензйт ФС, компании CSL «Беринг» принадлежит право на регистрационный знак и право на упаковку готового продукта под торговой маркой Хеликсейт ФС.

РеФакто

В 1986 г. J.Toole и соавт. [30] впервые было отмечено, что В-домен молекулы FVIII не играет существенной роли в процессе свертывания крови. Это открытие привело к разработке рекомбинантного концентрата FVIII с удаленным В-доменом – препарата РеФакто. Данный препарат производится в клеточной культуре яичников китайского хомячка, куда внесен лишенный В-домена ген FVIII. После фильтрации препарат проходит вирусную инактивацию растворителем и несколько ступеней очистки раз-

личными типами хроматографий. Уникальность этого препарата заключается в том, что в процессе очистки вместо мышинных моноклональных антител используется синтетический лиганд. В конечном продукте не содержится человеческих белков. Препарат обладает высокой специфической активностью, связанной с удалением «немого» В-домена [24]. Считается, что высокая степень очистки и отсутствие В-домена обуславливают меньшую вероятность возникновения ингибитора на введение препарата РеФакто. Однако в журнале «Haemophilia» были описаны 2 случая развития ингибитора у пациентов, которым вводили как плазматические, так и рекомбинантные препараты FVIII более 400 дней. В последние годы эти пациенты использовали только рекомбинантные ФСК 2-го или 3-го поколения, ингибитор был выявлен после перевода пациентов на рекомбинантный препарат FVIII с удаленным В-доменом [31].

Адвейт

При разработке рекомбинантного ФСК следующего поколения, не содержащего плазмы и ее компонентов, в частности альбумина, компанией «Бакстер» был внесен ряд изменений: экзогенные белки (человека или животного) перестали добавлять в клеточную культуру и использовать их в процессе очистки и производства конечного препарата (на всех стадиях). Те же генетически модифицированные клетки яичников китайского хомяка, использующиеся при производстве препарата Рекомбинат (rAHF), были адаптированы к среде, не содержащей белков. Для производства пробных и промышленных партий препарата Адвейт (rAHF-PFM) были созданы основной и рабочий банки клеток яичников китайского хомячка. Биосинтез препарата Адвейт осуществляется методом проточного культивирования. Процесс очистки обогащенной среды, содержащей рекомбинантный ФСК, очень сходен с процессом, применяющимся при производстве препарата Рекомбинат. В процесс очистки субстанции методом катионной (Source 30S) и анионной (Mono Q) хроматографии добавлен этап специфической вирусной инактивации (т.е. обработка растворителем). На конечном этапе производства препарата к субстанции препарата Адвейт добавляются вспомогательные вещества с нейтральной pH, не содержащие белков: соли (хлорид натрия, хлорид кальция), стабилизатор – дисахарид (трегалоза), наполнитель (маннит), буфер (трис, гистидин) и восстановитель (глутатион). При этом изменения процесса производства и состава концентрата rAHF-PFM позволили исключить риск передачи возбудителей, которые могут содержаться в белках человека или животного.

Адвейт применяется для остановки и профилактики кровотечений у больных гемофилией А (врожденным дефицитом FVIII) в странах Евросоюза и США [25].

Бенефикс

Нонаког-α (Бенефикс) применяется в США с 1997 г., в 14 странах Европы с 1999 г. Для производства рекомбинантного FIX используется хорошо изученная клеточная линия, в которую введена комплементарная ДНК FIX. Нонаког-α – это гликопротеин с молекулярной массой около 55 кД, пептидная

цепь которого состоит из 415 аминокислотных остатков. Эта первичная аминокислотная последовательность идентична аллельной форме Ala48 плазматического FIX и по своим структурно-функциональным характеристикам соответствует эндогенному FIX. Синтез нонакога- α происходит в среде, не содержащей животных и человеческих белков. Рекомбинантный FIX обладает более высокими показателями вирусной безопасности по сравнению с плазматическими концентратами FIX, препарат не содержит консервирующих веществ, животных и человеческих белков; таким образом, его использование не сопряжено с риском развития инфекций, передающихся с кровью. Дополнительно проводится вирусная инаktivация методом нанофильтрации. Клеточная линия, используемая при производстве нонакога- α , тщательно контролируется для обеспечения стерильности и предотвращения вирусной контаминации препарата.

Известно, что появление ингибитора является основной проблемой при использовании ФСК, особенно FVIII. Частота появления ингибитора у пациентов с гемофилией В значительно ниже [32], чем при гемофилии А; при применении препарата Бенефикс появление ингибитора до настоящего времени не отмечено.

Проблема тромбозов имеет скорее академическое значение для пациентов, получающих лечение препаратами FIX, включая рекомбинантный FIX, так как при рутинной заместительной терапии тромбозы наблюдались крайне редко [33]. При инфузиях препаратов FIX также могут наблюдаться аллергические реакции, особенно у пациентов с ингибитором [32]. При применении нонакога- α аллергические реакции практически не регистрировались [33].

Доказано, что нонаког- α обладает более низкой эффективностью, чем плазматические препараты FIX, поэтому обычная терапевтическая доза FIX при использовании нонакога- α увеличивается на 20–30% и составляет 50 МЕ/кг [33].

Широкое использование адекватной заместительной терапии препаратами ФСК для лечения больных гемофилией привело к увеличению продолжительности жизни, уменьшению поражений опорно-двигательного аппарата и инвалидизации пациентов и улучшению качества их жизни [9, 10, 15]. Однако заместительная терапия обладает рядом недостатков, об одном из которых – переносе гемотрансмиссивных агентов – сказано выше. Вторым грозным осложнением заместительной терапии является выработка ингибитора к FVIII или FIX – ингибиторная форма гемофилии А или В. По данным WFH [17], частота развития ингибитора независимо от тяжести заболевания при гемофилии А в мире составляет 4,5%, при этом в Италии и Южной Африке это показатель составляет более 10%, в Турции – около 9%, в США – около 8%, при гемофилии В – 1,5%. Выявлены следующие генетические факторы, влияющие на выработку ингибитора: семейный анамнез [34], тяжесть гемофилии (пациенты с тяжелой формой составляют группу риска) [34–36], генные мутации, связанные с гемофилией [37], HLA-тип [38]. Ингибитор чаще выявляется у афроамериканцев [39]. Поскольку мутация самого гена, обуславливающего тяжелую форму гемофилии, одинакова у всех наций, можно предположить, что этническая разница в риске развития ингибитора связана с генетической вариацией в генах иммунного ответа, т.е.

генах главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС). Отмечены также негенетические факторы: возраст первого кровотечения [40], особенности лечения (дозы, интервалы между введениями, профилактическое лечение или лечение по требованию) [41, 42], тип препарата (плазматический или рекомбинантный) [43–48], изменения в иммунной системе (инфекции, вакцинации) [48], хирургические вмешательства, обширные кровотечения [49], воспаление, частая смена ФСК [49].

Необходимо подчеркнуть, что выраженные молекулярные дефекты (обширные делеции, нонсенс-мутации и инверсия интрона 22) приводят к полному отсутствию белка и возникновению ингибитора у 21–88% пациентов с гемофилией А и у 6–60% пациентов с гемофилией В (от всех пациентов с ингибитором) [50], тогда как миссенс- и сплайсинг-мутации приводят к изменениям функции белка и возникновению ингибитора у 10% пациентов с гемофилией А и у 30% пациентов с гемофилией В (от всех пациентов с ингибитором) [32, 51, 52]. Более того, доказано, что одним из важных моментов в развитии ингибитора является длительность проводимой заместительной терапии. Как правило, ингибитор появляется в раннем возрасте. Определено, что 80% ингибитора образуется в возрасте до 5 лет, чаще после 20 (9–36) дней введения FVIII или FIX, высокий риск остается до 50 дней введения, после 200 дней введения риск возникновения ингибитора ничтожно мал, но он никогда не исчезает на протяжении всей жизни больного гемофилией [42]. Ингибитор вырабатывается на любой антигемофильный продукт (СЗП, криопреципитат, плазматические/рекомбинантные препараты). В настоящее время не доказано, что степень чистоты препарата влияет на образование ингибитора [52].

Существует мнение, что использование плазматических FVIII в меньшей степени способствует развитию ингибитора, чем рекомбинантных. Однако, по данным E.Santagostino и соавт. [42], изучавших корреляцию между используемым типом препарата FVIII и риском развития ингибитора, такой зависимости не выявлено. В ретроспективное мультицентровое исследование были включены 316 пациентов с тяжелой формой гемофилии А, родившихся в 1990–2000 гг. Оценивалось дважды выявленное клинически значимое появление ингибитора, как в низких, так и в высоких титрах, в сочетании с уменьшением показателя восстановления FVIII (recovery). Риск появления ингибитора (в различных титрах) в группе пациентов, которые получали плазматические препараты FVIII, не был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов, которые получали рекомбинантные препараты. При наличии высокого титра ингибитора различия между пациентами, получавшими плазматические и рекомбинантные препараты, были еще менее выражены. При применении плазматических препаратов, содержащих ФВ, риск развития ингибитора был не ниже (относительный риск [RR] 0,9, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,5–1,5), чем при использовании рекомбинантных препаратов FVIII (RR 1,0, 95% ДИ 0,6–1,6) [42]. Смена препаратов FVIII в процессе лечения с плазматического на рекомбинантный не приводила к увеличению риска развития ингибитора [45]. Таким образом, полученные результаты не подтвердили мнение о том, что при применении

плазматических препаратов FVIII, в том числе препаратов, содержащих ФВ в высокой концентрации, риск развития антител к FVIII ниже, чем при использовании рекомбинантного FVIII. Аналогичные данные получены и другими исследователями [43, 46–48]. Кроме того, не найдено подтверждения тому, что изменение типа или торгового наименования препарата в процессе терапии способствует риску развития ингибитора у пациентов с тяжелой формой гемофилии А [43].

Мутации гена, кодирующего синтез FVIII, полиморфизм ключевых биологических модификаторов ответа (IL-10, TNF-α), этническая принадлежность, семейный анамнез – все эти факторы влияют на формирование ингибитора у больных гемофилией.

В двух статьях S.Gouw и соавт. [44, 53], опубликованных в журнале “Blood”, рассматриваются вопросы воздействия различных типов препаратов FVIII и различных схем терапии на риск развития ингибитора. Обе статьи основаны на данных одного и того же мультицентрового ретроспективного исследования у предварительно не леченных пациентов (ПНЛП), которое проводилось в 13 центрах лечения гемофилии в Европе и 1 центре в Канаде (CANAL study). Исследование завершили 319 пациентов. Некоторая недостоверность исследования может быть обусловлена тем, что набор пациентов проводился последовательно, поэтому пациенты могли отличаться по характеристикам. У всех пациентов количество дней введения ФСК составило 50. Доля пациентов африканской расы, наиболее подверженных развитию «устойчивого» ингибитора, была небольшой [44, 53].

В одной статье S.Gouw и соавт. [44] сообщалось только о клинически значимых титрах ингибитора. Риск развития ингибитора при применении плазматических (с наличием ФВ или без него) и рекомбинантных препаратов FVIII был одинаков, и смена препаратов FVIII в процессе лечения не приводила к его увеличению. В исследовании использовались 23 различных плазматических ФСК [44].

Важное заключение, которое следует из другой статьи S. Gouw и соавт. [53], состоит в том, что риск развития ингибитора, замеченный у детей младшего возраста, был связан с интенсивным лечением, применяемым при хирургических вмешательствах или в связи с серьезными кровотечениями. Интенсивное лечение, более 5 дней, также являлось фактором риска развития ингибитора у пациентов, страдающих средне-тяжелой формой гемофилии, и в 3 раза увеличивало риск развития ингибитора по сравнению с 1–2-дневным лечением.

В ряде работ [42, 43, 47, 48, 52] содержится подтверждение тому, что профилактическое лечение снижает риск развития ингибитора.

В исследовании W.Kreuz и соавт. [23] общее совокупное время исследования пациентов составило 47 824 дня, количество дней введения rFVIII-FS (препарата Когенэйт ФС) –

9141. В общей сложности пациенты получили 9395 инфузий, общее количество введенного rFVIII-FS составило 7 532 970 МЕ. Средняя доза на 1 введение составила $48,7 \pm 23,3$ МЕ/кг. В 9325 случаях rFVIII-FS вводили с профилактической целью, в других случаях препарат вводили с целью индукции иммунологической толерантности, купирования посттравматического кровотечения и его последующего лечения, а также лечения спонтанных кровоизлияний. Из 1178 геморрагических эпизодов 74% были эффективно купированы одним введением препарата. Прямой корреляции между числом введений и тяжестью кровотечения не обнаружено, поскольку 68% серьезных кровотечений были успешно купированы 1–2 введениями rFVIII-FS. У 9 (15%) из 60 пациентов в процессе исследования развился ингибитор в титре 0,6 БЕ и более. Очень высокие титры ингибитора (110 БЕ и более; $n = 4$) отмечены у тех пациентов, которым первая инфузия была проведена в возрасте менее 6 мес, ингибитор в более низком титре (23 БЕ и менее; $n = 5$) возник у тех пациентов, которым первое введение rFVIII-FS было произведено в возрасте около 1 года или позже. Количество нежелательных явлений было минимальным [24]. Данное исследование показало, что риск развития ингибитора в более высоких титрах зависит от возраста первого введения препарата ФСК.

При использовании препарата Когенэйт ФС зарегистрирован самый низкий процент больных, у которых развивался ингибитор, по сравнению с таковым при лечении другими рекомбинантными факторами [22–24, 54, 55]. Данные международного исследования [23] показали, что только у 15% пациентов развился ингибитор при применении препарата Когенэйт ФС, тогда как при использовании других рекомбинантных препаратов ингибитор развивался у 30% пациентов (при использовании препарата Рекомбинат – у 28–31,9% [22, 54], РеФакто – у 31,7% [24], Когенэйт – у 29,2% [56]).

Более того, постмаркетинговые исследования, в которые были включены более 2000 пациентов, показали крайне низкую частоту развития ингибитора при применении препарата Когенэйт ФС [55, 57–59]. Так, суммарный анализ, проведенный N.Bajwa [55], в который были включены данные о 2058 пациентах из разных стран, применявших Когенэйт ФС, показал, что ингибитор развился только у 20. При этом среди ПНЛП, доля пациентов, у которых развился ингибитор, составила 8,2% (у 14 из 171). Ингибитор развился у 3 (1,5%) из 196 минимально леченных пациентов (МЛП), в анамнезе которых имелось менее 20 дней введения rFVIII-FS. Среди ПЛП, которым rFVIII-FS вводили более 20 дней, доля пациентов, у которых развился ингибитор, составила менее 0,2% (у 3 из 1691). Более того, в Тайваньском исследовании J.Young и соавт. [59] случаев развития ингибитора не было. Результаты других исследований приведены в табл. 3.

Таблица 3. Частота развития ингибитора при применении препарата Когенэйт ФС (данные постмаркетинговых исследований)

Автор	Страна	Число пациентов	Число пациентов с вновь возникшим ингибитором	Частота возникновения новых случаев ингибитора, %			
				ПНЛП	МЛП (менее 20 дней введения)	ПЛП (не менее 20 дней введения)	более 100 дней введения
N.Bajwa и соавт. [55]	Суммарный анализ	2058	20	8,2 (14 из 171)	1,5 (3 из 196)	< 0,2 (3 из 1691)	–
R.Musso и соавт. [58]	Страны Европы	212	2	7,7 (1 из 13)	8,3 (1 из 12)	0 (0 из 187)	–
J.Delumeau и соавт. [57]	Япония	631	5	Н.д.	4,4 (2 из 45)	3,2 (2 из 59)	0,2 (1 из 477)
J.Young и соавт. [59]	Тайвань	70	0	0	0	0	0

В настоящее время в России проводится неинтервенционное исследование по изучению безопасности и эффективности применения препарата Когенэйт ФС в рутинной практике оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией А. Исследование начато в июне 2008 г., набор пациентов закончен в декабре 2009 г., длительность исследования – 24 мес для каждого пациента. Примерная дата окончания исследования – декабрь 2011 г. Под наблюдением находятся 67 пациентов из 25 исследовательских центров России. Проводится как профилактическое лечение, так и терапия по требованию в стандартных дозировках. За все время наблюдения суммарное количество введенного препарата Когенэйт ФС составило более 4 800 000 МЕ, при этом не зарегистрировано ни одного случая развития ингибитора в титрах, превышающих нормальные показатели (свыше 0,6 БЕ).

В 2008 г. в мире для лечения больных гемофилией использовано 3 060 426 055 МЕ рекомбинантных препаратов FVIII, что составило 56% от всех препаратов FVIII, и 428 276 405 МЕ рекомбинантных препаратов FIX, что составило 52% от всех препаратов FIX. В Канаде, Исландии, Ирландии в лечении больных гемофилией используются только рекомбинантные ФСК, в Австралии и Швеции доля рекомбинантных препаратов FVIII составляет 87%, в США – 81%, в Швейцарии – 80%, в Японии – 70%, в Италии – 60% [17]. В России в 2010 г. доля рекомбинантных FVIII составляет 12,8% [60].

Таким образом, основными преимуществами рекомбинантных препаратов ФСК являются абсолютная вирусная безопасность, независимость производства от донорской плазмы. Рекомбинантные препараты 2-го и 3-го поколений (Когенэйт ФС и Адвейт) не вызывают иммуносупрессию, так как не содержат примесей белков в конечном продукте. В настоящее время наиболее изученным и наиболее приемлемым препаратом (из зарегистрированных в РФ рекомбинантных ФСК) для проведения профилактического лечения, особенно у детей, является Когенэйт ФС. В плане выработки ингибитора рекомбинантные продукты аналогичны плазматическим концентратам ФСК. Полученные с помощью генной инженерии препараты имеют специфическую активность более 1000 МЕ/мг общего белка. Совершенствование рекомбинантной технологии в принципе позволяет произвести препараты, свободные от любых компонентов человеческой плазмы, и, таким образом, избежать всех возможных рисков, связанных с присутствием в крови доноров инфекционных агентов. С учетом сказанного выше можно утверждать, что рекомбинантная технология позволяет сделать абсолютно безопасный препарат более доступным для пациентов и избежать его дефицита, связанного со сбоями в снабжении производства донорской плазмой.

Литература

1. Зеленин А.В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия. Вестник Российской академии наук 2001; 71(5): 387–95.
2. Мирошник О.А. Российский рынок рекомбинантных препаратов в 2005 г.: http://www.biomedservice.ru/publish/pub48_recombinant_preparates_2005.htm.
3. Pipe S.W. The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors. J Thromb Haemost 2005; 3(8): 1692–701.
4. Кузьмина Н.А. Биотехнология: <http://www.biotechnolog.ru>.
5. Lin F.K., Browne J.K., Hines D.K., et al. Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin Immunobiology 1986; 172(3–5): 213–24.
6. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее (обзор литературы). Клиническая медицина 2007; 9: 30–7.
7. Красильников И.В. Перспективы развития рынка рекомбинантных препаратов. Фармацевтический вестник 2005; 375(16): 26–7.
8. Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. Haemophilia 2004; 10(4): 334–40.
9. Nilsson I.M., Berntorp E.L., Aqvist T., et al. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232: 25–32.
10. Mannucci P.M. Back to future: a recent history of haemophilia treatment. Haemophilia 2008; 14 (suppl. 3): 10–18.
11. Gea-Banacloche J., Johnson R.T., Bagic A., et al. West Nile virus: pathogenesis and therapeutic options. Ann Intern Med 2004; 140(7): 545–53.
12. Keeling D., Tait C., Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2008; 14(4): 671–84.
13. Potential vCJD risk from US licensed plasma-derived factor VIII (pdFVIII, anti-hemophilic factor) products: summary information, key points: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/ucm095070.htm>.
14. Powell J. Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. Ther Clin Risk Manag 2009; 5: 391–402.
15. Gringeri A., Mannucci P., Monzini M., et al. Patient preferences for treatment products in hemophilia: A conjoint analysis (Conan Study Group): <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/104/11/2203>.
16. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. Transfusion 1999; 39: 1160–8.
17. Report on the Annual Global Survey 2008: http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2008_Global_Survey_Report.pdf.
18. Brettler D., Forsberg A., Breuster F., et al. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions in hemophilic subjects treated with factor concentrate. Am J Med 1986; 81: 607–11.
19. Lusher J. Recombinant clotting factors. A review of current clinical status. BioDrugs 2000; 13(4): 289–98.
20. Tuddenham E., Kannicht C., Agerkvist N., et al. From human to humans: Introducing the first recombinant human FVIII product produced from a human cell line. Thromb Haemost 2010; 103(2): 4–14.
21. Baru M., Carmel-Goren L., Barenholz Y., et al. Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy. Thromb Haemost 2005; 93(6): 1061–8.
22. Gruppo R., Chen H., Schroth P., et al. Safety and immunogenicity of recombinant factor VIII (Recombinate™) in previously untreated patients (PUPs): a 7.3 year update. Haemophilia 1998; 4: 228; abstr 291.
23. Kreuz W., Gill J.C., Rothschild C., et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. Thromb Haemost 2005; 93(3): 457–67.
24. Lusher J.M., Lee C.A., Kessler C.M., et al. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2003; 9(1): 38–49.
25. Shapiro A., Gruppo R., Pabinger I., et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. Biol Ther 2009; 9(3): 273–83.
26. Регистр лекарственных средств России. М.; 2004: 635.
27. Key N., Aledort L., Beardsley D., et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs

- with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 912–8. Ingerslev J., Freidman D., Gastineau D., et al. Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 1996; 26 (suppl. 1): 118–23.
29. Charles R.M., Hay C., Ludlam C. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: Multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6): 1463–7.
30. Toole J., Pittman D., Orr E., et al. A large region (approximately equal to 95 kDa) of human factor VIII is dispensable for in vitro procoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5939–42.
31. Smith M., Giangrande P., Pollman H., et al. A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2005; 11(5): 444–51.
32. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138(3): 305–15.
33. Chowdary P., Dasani H., Jones I. Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia* 2001; 7(2): 140–5.
34. Santagostino E., Mancuso M., Rocino A., et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with hemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005; 130(3): 422–7.
35. Astermark J., Berntorp E., White G., et al. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia* 2001; 7(3): 267–72.
36. Abshire T. Inhibitors in hemophilia: nature or nurture? *Blood* 2007; 109(11): 4596.
37. Schwaab R., Brackmann H.H., Meyer C., et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74(6): 1402–6.
38. Astermark J., Wang X., Oldenburg J., et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 263–5.
39. Aledort L.M., Dimichele D.M. Inhibitors occur more frequently in African-American and Latino haemophiliacs. *Haemophilia* 1998; 4(1): 68.
40. van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Fischer K., van den Berg H.M. Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe haemophilia. *Thromb Haemost* 2003; 89(3): 475–9.
41. Morado M., Villar A., Jimenez Yuste V., et al. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005; 11(2): 79–83.
42. Santagostino E., Mancuso M.E., van der Bom J.G., et al. Intensity treatment in prophylactic and the risk to develop inhibitors among previously untreated patients with severe hemophilia: the CANAL study. In: Abstract book of the world federation of hemophilia congress. Vancouver, BC, 21–25 May, 2006: abstr 14.
43. Iorio A., Halimeh S., Bidlingmaier C., et al. Rate of inhibitor development in hemophilia A patients treated with plasma derived or recombinant factor VIII concentrates. A systematic review of the literature. In: Abstract book of 51st ASH annual meeting. December 5–8, 2009, New Orleans. 2009: abstr 3154.
44. Gouw S., van der Bom J., Auerswald G., et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4693–7.
45. Calvez T., Yves L., Goudemand J. Associations between type of product and inhibitors in previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia: switches and particular products can disturb analysis. *Blood* 2007; 110(3): 1073–4.
46. Mannucci P.M. Assessing the risk of inhibitor formation with different factor VIII products. *Blood* 2006; 107(9): 3809–10.
47. Ettingshausen C.E., Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 2006; 12(suppl. 6): 102–6.
48. Kurnik K., Halimeh S., Manner D., et al. Impact of treatment intensity and factor VIII products on the development on high titre inhibitors in children with severe hemophilia A: Results of a non-concurrent cohort study. In: Abstract book of the 51st ASH annual meeting, December 5–8, 2009, New Orleans. 2009: abstr 1303.
49. Kempton C., Soucie J., Miller C., et al. Risk factors for inhibitor development in mild and moderate hemophilia A: A case-control study. *Blood Transfusion* 2008; 6(3): 163–8.
50. Tizzano E.F., Altisent C., Domènech M., et al. Inhibitor development in haemophilia A patients with inversion of the intron 22 of the factor VIII gene. *Thromb Haemost* 1996; 76(1): 125–6.
51. Oldenburg J., El-Maarri O., Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002; 8(suppl. 2): 23–9.
52. Mancuso M., Mannuccio P., Rocino A., et al. Type of factor VIII product as inhibitor risk factor in patients with severe hemophilia A and null mutations. In: Abstract book of the 51st ASH annual meeting. December 5–8, 2009, New Orleans. 2009: abstr 3500.
53. Gouw S.C., van der Bom J., van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(3): 4648–54.
54. Rothschild C., Laurian Y., Satre E.P., et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 779–83.
55. Bajwa N., Enriquez M.M., Gorina E., Lemm G. Cumulative analysis of inhibitor formation in patients with haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15(2): 597–600.
56. Lusher J., Abildgaard C., Arkin S., et al. Human recombinant DNA-derived anti-hemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost* 2004; 2(4): 574–83.
57. Delumeau J.C., Ikegawa C., Yokoyama C., Haupt V. An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2008; 100(1): 32–7.
58. Musso R., Santagostino E., Faradij A., et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 52–8.
59. Young J.H., Liu H.C., Hsueh E.J., et al. Efficacy and safety evaluation of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Taiwanese patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15(4): 968–70.
60. Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении госзаказов. <http://www.zakupki.gov.ru>.

Информация о соавторе:

Селиванов Евгений Алексеевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии
Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16
Телефон: (812) 274-5650
Факс: (812) 717-2550
E-mail: rniht@mail.ru; bloodscience@mail.ru

Календарь научно-практических мероприятий, проводимых в РФ по онкологии

(июнь—сентябрь 2010 г.)

Вид мероприятия	Название мероприятия	Место проведения, организация, ответственная за подготовку и проведение мероприятия (адрес, телефон)	Даты, продолжительность
ИЮНЬ			
VII Российская конференция*	Иммунология гемопозза	Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-90-69 Факс: (495) 324-90-69 E-mail: imhaemo@ronc.ru	7–8 июня 2 дня
Российская научно-практическая конференция*	Достижения современной онкологии	Барнаул Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77 Тел./факс: (3852) 63-26-20; 36-38-46 E-mail: aoc@ctmed.ru	8–9 июня 2 дня
III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии	Медицинская физика-2010	Москва МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва, Воробьевы горы, 1 Тел.: (495) 939-38-11 РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495)324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-63-60 Факс: (495) 324-10-44 E-mail: radoncology@mail.ru	21–25 июня 5 дней
Конференция	«Фундаментальные и прикладные аспекты медицинской физики и инженерии» в рамках III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2010»	Москва МГУ им. М.В.Ломоносова Москва, Воробьевы горы, 1 Тел.: (495) 939-38-11 Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-10-44 E-mail: radoncology@mail.ru Институт спектроскопии РАН 142190, Московская область, Троицк Тел.: (496) 751-02-20 МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2 Тел.: (495) 681-89-84	22–23 июня 2 дня

Конференция	Радиационная онкология	Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-10-44 E-mail: radoncology@mail.ru Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru	23 июня 1 день
Конференция*	Проблемы диагностики и лечения опухолей молочной железы «Белые ночи Санкт-Петербурга»	Санкт-Петербург Гостиница "Holiday St. Petersburg" ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова Росмедтехнологий» 197578, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 596-89-47; 972-28-06 Факс: (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@rion.spb.ru; doktorivanov@msn.com	23–25 июня 3 дня
IV Троицкая конференция	«Медицинская физика и инновации в медицине» в рамках III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2010»	Москва МОНИКИ имени М.Ф.Владимирского 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2 Тел.: (495) 681-89-84 Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru МГУ им. М.В.Ломоносова Москва, Воробьевы горы, 1 Тел.: (495) 939-38-11 РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478 Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-63-60 Факс: (495)324-10-44 E-mail: radoncology@mail.ru Институт спектроскопии РАН 142190, Московская область, Троицк Тел.: (496) 751-02-20	24–25 июня 2 дня
Школа	Школа молодых ученых – медицинских физиков	Дубна Московской области Объединенный институт ядерных исследований Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495)324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru МГУ им. М.В. Ломоносова Москва, Воробьевы горы, 1 Тел.: (495) 939-15-97	26 июня – 5 июля 12 дней
Конференция	Отечественная школа онкологов	Санкт-Петербург ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова Росмедтехнологий» 197578, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 596-65-23; 972-89-24 Факс: (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@rion.spb.ru	25 июня 1 день
Российская научно-практическая конференция	Достижения современной онкологии	Барнаул ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77 Тел./факс: (3852) 63-26-20; 36-38-46 E-mail: aoc@ctmed.ru	Июнь 2 дня

Региональная научно-практическая конференция	Роль ЛПУ в ранней диагностике злокачественных новообразований основных локализаций	Улан-Удэ ГУЗ «Бурятский республиканский онкологический диспансер» 670047, Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32 Тел./факс: (3012) 43-72-40; 42-90-37 E-mail: brod_omk@mail.ru ГУ НИИ Онкологии ТНЦ СО РАМН 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5 Тел.: (382-2) 51-53-42 E-mail: nii@oncology.tomsk.ru	Июнь 2 дня
Научно-практическая конференция	Малоинвазивные методы лечения опухолевого поражения костей	Москва ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-18-52 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mnioi@mail.ru; ru.mnioi.ao@mail.ru	Июнь 1 день
Научно-практическая конференция	Современные эндоскопические технологии в онкологии	Томск НИИ Онкологии СО РАМН 634050, Томск, пер. Кооперативный, 5 Тел.: (3822) 51-53-42 E-mail: nii@oncology.tomsk.ru	Июнь 2 дня
Межрегиональная научно-практическая конференция	Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований репродуктивных органов	Якутск ГУ «Якутский республиканский онкологический диспансер» 677005, Якутск, ул. Свердлова, 3/2 Тел./факс: (4112) 43-41-28; 45-41-72 E-mail: onco@sakha.ru	Июнь 1 день
Выездной сертификационный цикл	Актуальные вопросы онкологии	Якутск Кафедра онкологии РМАПО, Москва ГУ «Якутский республиканский онкологический диспансер» 677005, Якутск, ул. Свердлова, 3/2 Тел./факс: (4112) 43-41-28 E-mail: onco@sakha.ru Кафедра онкологии РМАПО 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-72-58	Июнь
ИЮЛЬ			
Российско-японский симпозиум	Актуальные вопросы эндоскопии в онкологии	Иркутск ГУЗ «Иркутский областной клинический онкологический диспансер» 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32 Тел.: (3952) 77-73-23 E-mail: const@iod.baikal.ru; dvv@iod.baikal.ru	Июль–август
СЕНТЯБРЬ			
Всероссийская научно-практическая конференция	Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии	Санкт-Петербург СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56 Тел./факс: (812) 756-99-00 E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru	2–3 сентября 2 дня
Школа онкологов	1. Рак молочной железы 2. Опухоли кожи	Нижневартовск Учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижневартовский онкологический диспансер» Нижневартовск, ул. Спортивная, 9А Тел.: (346-6) 65-10-18 E-mail: oncology-nv@mail.ru	3 сентября 1 день

Конференция	Актуальные проблемы диагностики и лечения онкоурологической патологии	Владивосток ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» 690105, Владивосток, ул. Русская, 59/63 Тел.: (4232) 32-63-11 Факс: (4232) 32-63-41 E-mail: pkod@front.ru	Сентябрь 2 дня
Северо-Западная межрегиональная научно-практическая конференция	Актуальные вопросы скрининга, диагностики и лечения опухолей репродуктивной системы	Великий Новгород ГМУ «Новгородский областной клинический онкологический диспансер» 173016, Великий Новгород, ул. Ломоносова, 27 Тел./факс: (816) 262-49-94; 262-70-42 E-mail: nokod@mail.ru	17–18 сентября 2 дня
2-я научно-практическая конференция*	Актуальные вопросы онкологии в Дальневосточном регионе	Хабаровск Хабаровский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии» 680033, Хабаровск, Воронежское шоссе, 164 Тел./факс: (4212) 41-06-72; 41-06-47 E-mail: chabronc@mail.ru ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35 Тел.: (4212) 30-53-11	20–24 сентября 4 дня
Научно-практическая конференция	Пути развития онко- и фтизиопульмонологической помощи в регионах РФ	Челябинск ГЛПУ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42 Тел./факс: (351) 232-78-79 Тел.: (351) 232-78-77 E-mail: roc_chel@mail.ru ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86 Тел.: (499) 334-79-24 E-mail: mailbox@mcr.rssi.ru	22 сентября 1 день
Врачебная практическая конференция	Ранняя диагностика злокачественных новообразований визуальных локализаций	Южно-Сахалинск ГУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер» 693010, Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3 Тел./факс: (424-2) 42-98-54 E-mail: sakhonco@mail.ru	23 сентября 1 день
Конференция	Отечественная школа онкологов	Санкт-Петербург ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова Росмедтехнологий» 197578, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 596-89-47; 972-28-06 Факс: (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@rion.spb.ru	24 сентября 1 день
II Всероссийская научная конференция	Наноонкология	Тюмень РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 322-55-85 Факс: (495) 322-22-74 E-mail: nanoconference2010@rambler.ru	26–28 сентября 3 дня

Научно-практическая конференция	Современные возможности и актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей	Балашиха Московской области ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер» 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6 Тел.: (495) 521-46-15 E-mail: mood_m@mail.ru ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-18-52 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mnioi@mail.ru	Сентябрь–октябрь 1 день
XII научно-практическая конференция	Вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей	Владивосток ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» 690105, Владивосток, ул. Русская, 59/63 Тел.: (4232) 32-63-11 Факс: (4232) 32-63-41 E-mail: pkod@front.ru Владивостокский филиал Томского научно-исследовательского института онкологии	Сентябрь 2 дня
Межрегиональная научно-практическая конференция	Опухоли костей: диагностика и лечение	Пермь Министерство здравоохранения Пермского края 614006, Пермь, ул. Ленина, 51 Тел.: (342) 217-79-00 Факс: (342) 217-76-81 E-mail: minzdrav@permregion.ru ГУЗ «Пермский краевой онкологический диспансер» 614066, Пермь, ул. Баумана, 15 Тел.: (342) 221-87-30 E-mail: permcancer@rambler.ru	Сентябрь 1 день
Научно-практическая конференция	Совершенствование онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями визуальных локализаций в Республике Тыва	Кызыл ГУЗ Тувинский республиканский онкологический диспансер 667003, Кызыл, ул. Оюна Курседи, 162 Тел./факс: (3942) 23-26-16 E-mail: shivitool@mail.ru	Сентябрь
Научно-практическая конференция	Общая онкология: проблемы и пути их решения	Тюмень ГЛПУ «Тюменский областной клинический онкологический диспансер» 625041, Тюмень, Барнаульская ул., 32 Тел.: (3452) 43-44-48 Факс: (3452) 43-38-29 E-mail: tyumen-onko@mail.ru	Сентябрь 1 день

*С участием международных специалистов.

ОБЪЯВЛЕНИЕ

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки России от 19 февраля 2010 г. №6/6 журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» утвержден в Перечне ведущих рецензируемых научных журналов и изданий (пункт 442), в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Указатель статей, опубликованных в журнале в 2009 году

Редакционные статьи

- А.Г.Румянцев, С.Р.Варфоломеева, С.Г.Осипов,
И.С.Тарасова, В.М.Чернов*
Основные инструменты доказательной медицины
в детской гематологии/онкологии **1, 5–17**
Н.В.Жуков
Основные принципы организации контролируемых
клинических исследований и интерпретации
их результатов (лекция) **4, 5–22**

Острый лейкоз

- Ю.В.Румянцева, О.Б.Козлова, Э.Г.Бойченко,
Л.Г.Фечина, О.В.Алейникова, Д.В.Литвинов,
К.Л.Кондратчик, С.А.Дудкин, М.Ю.Горошкова,
В.Н.Тимофеева, Н.Б.Юдина, Н.И.Пономарева,
Н.В.Мякова, Е.Г.Мансурова, Е.Р.Рогачева,
О.Ю.Фукс, С.Р.Варфоломеева, А.И.Карачунский*
Применение высоких доз метотрексата у детей
с острым лимфобластным лейкозом:
промежуточные результаты лечения
по протоколу ALL-MB-2002. **1, 18–25**
*С.В.Сёмочкин, С.С.Лория, С.С.Куликова,
Л.А.Антипова, М.М.Бобкова, В.Л.Иванова,
С.А.Луговская, В.В.Лунин, Е.В.Наумова,
М.Е.Почтарь, Н.К.Хужева, С.А.Черныш,
А.Г.Румянцев*
Современные подходы к терапии острого
лимфобластного лейкоза у подростков
и лиц молодого возраста **1, 27–32**
*Н.В.Мигаль, Н.Н.Савва, М.В.Белевцев,
В.П.Савицкий, О.В.Петина, О.И.Быданов,
О.В.Алейникова*
Оценка эффективности полихимиотерапии путем
определения минимальной резидуальной болезни
у детей с острым лимфобластным лейкозом. **1, 33–38**
*Ю.В.Румянцева, Н.И.Пономарева, Л.Г.Фечина,
О.В.Алейникова, А.В.Шамардина, М.Ю.Горошкова,
К.Л.Кондратчик, Н.В.Мякова, Д.В.Литвинов,
Е.Г.Мансурова, С.Р.Варфоломеева, О.Б.Козлова,
О.И.Плакшина, В.Н.Тимофеева, Ю.Г.Абугова,
О.Ю.Фукс, А.И.Карачунский*
Профилактика нейтропении у детей
с острым лимфобластным лейкозом:
стратегия Москва–Берлин **2, 5–13**
Т.А.Астрелина, Е.Ю.Осипова, Е.Б.Владимирская
Влияние преднизолона на кинетические
параметры лейкоэмических клеток
при острых лейкозах у детей **2, 14–17**
Н.Н.Савва
Рецидивы острого лимфобластного лейкоза
у детей: выживаемость и минимальная
резидуальная болезнь **3, 5–12**

Онкология

- М.В.Мушинская, О.В.Рыскаль, Ю.Ю.Соколов,
Т.В.Агарышева, О.Е.Никонова, Е.С.Патлусова,
Л.Б.Подгорнова, D.Harms, U.Göbel*
Результаты лечения детей с герминогенноклеточными
опухолями в Пермском крае **2, 18–24**
*В.В.Дмитриев, Т.Б.Кугейко, Л.М.Гущина,
Л.Г.Литуновская, О.В.Алейникова*
Клиническая характеристика системного
воспалительного ответа на кандидемия у детей
со злокачественными новообразованиями **2, 25–30**
Д.Ю.Качанов, С.Р.Варфоломеева, Г.В.Тамазян
Опыт организации системы учета и мониторинга
детей с онкологическими заболеваниями
в Германии (обзор литературы). **4, 23–26**
Н.В.Жуков
Ангиогенез как фактор метастазирования
и мишень для противоопухолевой терапии
(обзор литературы) **4, 27–33**
Н.В.Жуков
Диарея у пациентов, получающих
цитостатическую терапию (лекция). **4, 34–40**

Молекулярная генетика

- Ю.Н.Ликарь, М.А.Мороз, А.Г.Румянцев*
Применение гена тимидинкиназы вируса простого
герпеса в качестве суицидального гена в протоколах
генной терапии (обзор литературы) **2, 31–35**
*М.А.Мороз, Ю.Н.Ликарь,
М.М.Дубровин, А.Г.Румянцев*
Ген норадреналинового транспортера человека
в качестве мишени для визуализации
онкологических заболеваний на молекулярном
уровне (обзор литературы). **2, 36–40**
Ю.Н.Ликарь, В.Б.Пономарев
Пиримидин- и ациклогуанозинспецифичные варианты
репортерного гена HSV1-tk как новые маркеры
для позитронно-эмиссионной томографии. **3, 13–19**

Митохондриальные цитопатии

- О.М.Поздняков, Л.Л.Бабакова*
Теоретические и клинические аспекты
митохондриальных цитопатий
(обзор литературы) **1, 39–44**

Клиническая фармакология и фармакотерапия

- Е.В.Ройтман*
Применение транексамовой кислоты
в педиатрической практике **3, 20–27**
В.Ю.Петров, В.В.Вдовин, Е.Н.Лучинкина
Эффективность и безопасность применения
препарата Гемоктин у детей с гемофилией А **3, 28–32**

Клинические наблюдения

М.Н.Сухов, Ю.А.Поляев, А.В.Дроздов,
И.П.Лыбина, Р.В.Гарбузов, М.В.Исаева

Случай успешного лечения внепеченочной
портальной гипертензии в сочетании
с варикозной болезнью вен малого таза
у ребенка 8 лет 4, 41–44

Информация

Конференция «Инновации в лечении
ингибиторной формы гемофилии».
Санкт-Петербург, 31 октября 2008 г. 1, 45–47
Круглый стол по современным проблемам
лечения гемофилии. Москва, 22 мая 2009 г. 2, 41–45
2-е Международное рабочее совещание
«Ингибиторная гемофилия:
скрининг, диагностика, лечение».
Украина, Киев, 3 июня 2009 г. 3, 33–39

IV Конгресс специалистов перинатальной
медицины. Симпозиум «Технологии диагностики
и лечения онкогематологических заболеваний
у новорожденных и детей первого года жизни».
Москва, 28–29 сентября 2009 г. 3, 40–41

Диссертационные работы

Список диссертаций, защищенных
на Диссертационном совете Д208.050.01
при Федеральном научно-клиническом центре
детской гематологии, онкологии и иммунологии
Росздрава за 2008 г. 2, 46–48
Список диссертаций, защищенных
на Диссертационном совете Д208.050.01
при Федеральном научно-клиническом центре
детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России за 2009 г. 4, 45–47

Правила для авторов 1, 48, 3, 44, 4, 48

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Федерации педиатров стран СНГ «Вопросы практической педиатрии»

Главный редактор

академик РАМН, профессор Н.Н.Володин
Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины,
ректор Российского государственного медицинского университета

Заместитель главного редактора

• член-корреспондент РАМН, профессор Б.С.Каганов
заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ питания РАМН

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.



Тематика публикаций:

этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

По вопросам подписки и публикации статей обращаться:

тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru, podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru