

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2010 • том 9 • № 4

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:

- Первичная иммунная тромбоцитопения
- Эпидемиология острых лейкозов у детей
- Неходжкинские лимфомы у детей
- Опыт работы St. Jude Children's Research Hospital
- Внутривенные иммуноглобулины в онкогематологии
- Конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа РФ

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
<u>А.С.Белохвостов</u>	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

Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении

(по итогам совещания совета экспертов), Санкт-Петербург, май 2010 г.

А.А.Масчан, Л.Г.Ковалёва, А.Г.Румянцев, В.Г.Савченко, В.В.Птушкин,

Н.В.Цветаева, И.А.Лисуков, Г.Н.Салогуб, А.К.Голенков, Н.В.Медведева,

О.А.Рукавицын, В.Л.Иванова, К.М.Абдулкадыров, И.И.Зотова, А.Д.Кулагин 5

Острый лейкоз

Заболеваемость острыми лейкозами в детской популяции различных территорий Брянской области

за период 1994–2007 гг.

В.В.Крылова, М.А.Раков, Е.Р.Рогачева, И.С.Тарасова, Д.Б.Лаврухин, В.М.Чернов, А.Г.Румянцев 15

Онкология

Оценка клинической, экономической и социальной эффективности лечения детей

и подростков с неходжкинскими лимфомами

С.М.Дунаев, А.М.Ожегов, В.М.Чернов 19

Принципы организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в St. Jude Children's Research Hospital

Ю.В.Скворцова, Е.В.Самочатова. 24

Иммунология

Механизмы действия внутривенных иммуноглобулинов и перспективы их применения

в детской онкогематологической практике

А.И.Карачунский, Ю.В.Румянцева, Е.Г.Мансурова 29

Информация

III Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа РФ

Санкт-Петербург, 15–16 сентября 2010 г. 38

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
<u>A.S.Belokhvostov</u>	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

Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia

(summing up the Expert Council meeting), St. Petersburg, May 2010

A.A.Maschan, L.G.Kovalyova, A.G.Rumyantsev, V.G.Savchenko, V.V.Ptushkin,

N.V.Tsvetaeva, I.A.Lisukov, G.N.Salogub, A.K.Golenkov, N.V.Medvedeva,

O.A.Rukavitsyn, V.L.Ivanova, K.M.Abdulkadyrov, I.I.Zotova, A.D.Kulagin 5

Acute Leukemia

Incidence of acute leukemia in children at different territories of the Bryansk Region in 1994–2007

V.V.Krylova, M.A.Rakov, E.R.Rogacheva, I.S.Tarasova, D.B.Lavrukhin, V.M.Chernov, A.G.Rumyantsev 15

Oncology

Evaluation of clinical, economic, and social efficiency of treatment of children and adolescents with non-Hodgkin's lymphomas

S.M.Dunaev, A.M.Ozhegov, V.M.Chernov 19

Organization of medical care and monitoring of patients at St. Jude Children's Research Hospital

Yu.V.Skvortsova, E.V.Samochatova 24

Immunology

Mechanisms of intravenous immunoglobulins effects and prospects of their use in pediatric oncohematology

A.I.Karachunsky, Yu.V.Rumyantseva, E.G.Mansurova 29

Information

The 3rd Inter-Regional Research and Practical Conference on Hemophilia

in the North Western Federal Region of the Russian Federation

St. Petersburg, September 15–16, 2010. 38

Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов)

Санкт-Петербург, май 2010 г.

А.А.Масчан¹, Л.Г.Ковалёва², А.Г.Румянцев¹, В.Г.Савченко², В.В.Птушкин¹,
Н.В.Цветаева², И.А.Лисуков³, Г.Н.Салогуб³, А.К.Голенков⁴, Н.В.Медведева⁵,
О.А.Рукавицын⁶, В.Л.Иванова⁷, К.М.Абдулкадыров⁸, И.И.Зотова⁸, А.Д.Кулагин³

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

²Гематологический научный центр РАМН, Москва;

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова;

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского;

⁵Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;

⁶Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко, Москва;

⁷Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, Москва;

⁸Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

В статье представлены рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых и детей, которые были разработаны ведущими международными экспертами на основе современных представлений о патогенезе заболевания и адаптированы с учетом возможностей гематологической практики в России. Предложены различные варианты лечения (1, 2 и 3-я линии терапии), включающие новые, эффективные лекарственные препараты, в частности агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг), применение которых значительно расширило возможности консервативного лечения заболевания. Представленные рекомендации могут помочь гематологу выработать тактику ведения каждого конкретного пациента и улучшить качество его жизни.
Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, диагностика, лечение, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, элтромбопаг, ромиплостим

Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (summing up the Expert Council meeting)

St. Petersburg, May 2010

A.A.Maschan¹, L.G.Kovalyova², A.G.Rumyantsev¹, V.G.Savchenko², V.V.Ptushkin¹,
N.V.Tsvetaeva², I.A.Lisukov³, G.N.Salogub³, A.K.Golenkov⁴, N.V.Medvedeva⁵,
O.A.Rukavitsyn⁶, V.L.Ivanova⁷, K.M.Abdulkadyrov⁸, I.I.Zotova⁸, A.D.Kulagin³

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

²Hematology Research Center, Moscow;

³St. Petersburg I.P.Pavlov State Medical University;

⁴Moscow M.F.Vladimirsky Research and Clinical Regional Institute;

⁵Municipal Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg;

⁶N.N.Burdenko Military Clinical Hospital, Moscow;

⁷Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

This paper presents recommendations on the diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children, developed by the leading international experts, based on modern concepts on the disease pathogenesis, and adapted to the potentialities of practical hematology in Russia. Various treatment options (1st, 2nd, and 3rd line therapies) are suggested, making use of new effective drugs, for example, thrombopoietin-receptor agonists (romiplostim, eltrombopag), which appreciably improve the potentialities of conservative treatment of the disease. These recommendations will help the hematologist develop the therapeutic strategy for each patient and improve his/her quality of life.

Key words: immune thrombocytopenia, diagnostic approach, treatment options, thrombopoietin-receptor agonists, eltrombopag, romiplostim

В последние годы медицинская наука развивается стремительными темпами, открываются новые механизмы развития заболеваний, что зачастую приводит к изменению терминологии. Так, до недавнего времени аббревиатура ИТП означала идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, однако в соответствии с современными представлениями об иммунной опосредованности заболевания и в связи с отсутствием у большинства больных каких-либо клинических признаков кровотечения терминология была пересмотрена. Это связано с тем, что наряду с традиционными представлениями о повышенной аутоиммунной деструкции тромбоцитов сложилось понимание более сложного патогенеза заболевания, включающего нарушения образования тромбоцитов на фоне поражения клеточно-гуморального звена иммунитета.

В настоящее время аббревиатуру ИТП используют для обозначения первичной иммунной тромбоцитопении – самостоятельного заболевания, представляющего собой изолированную иммуноопосредованную тромбоцитопению (количество тромбоцитов в периферической крови менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$), возникающую и/или сохраняющуюся без каких-либо явных причин [1, 2].

Выделяют впервые диагностированную, персистирующую (продолжительностью 3–12 мес) и хроническую (продолжительностью более 12 мес) формы ИТП [2]. У взрослых, в отличие от детей, начало ИТП, как правило, бессимптомное и не ассоциируется с наличием какого-либо предшествующего вирусного или иного заболевания; у большинства больных ИТП переходит в хроническую форму [3] с широкой вариабельностью клинической картины: от отсутствия проявлений или наличия небольших геморрагий до тяжелых желудочно-кишечных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний. Отмечена определенная связь тяжести тромбоцитопении и вероятности развития кровотечения [4, 5]. К факторам риска развития кровотечения относят возраст, образ жизни больного, уремию и др. Все факторы риска следует тщательно анализировать и учитывать при выработке тактики лечения больного.

Отсутствие единого подхода к ведению больных ИТП и внедрение в клиническую практику новых, эффективных лекарственных препаратов, разработанных на основе современных представлений о патогенезе заболевания, побудили ведущих российских специалистов-гематологов к обсуждению международных рекомендаций по диагностике и лечению ИТП, которые были предложены ведущими экспертами стран Европы, США и Канады и опубликованы в журнале "Blood" в январе 2010 г. [1]. В результате обсуждения разработаны рекомендации, адаптированные к возможностям гематологической практики в России.

Диагностика ИТП

В связи с отсутствием «золотого стандарта» диагностики ИТП все методы обследования разделены на 3 группы: основ-

ные, потенциально информативные и тесты с недоказанной или неопределенной информативностью (табл. 1).

Предварительный диагноз ИТП может быть поставлен только в том случае, когда данные анамнеза заболевания, физического осмотра, общего анализа крови и исследования мазка периферической крови позволяют исключить другую этиологию тромбоцитопении. Ответ на специфическую терапию лишь подтверждает диагноз ИТП, но не исключает вторичную тромбоцитопению, которая может быть обусловлена следующими патологическими состояниями: ВИЧ-инфекцией; вирусным гепатитом С и другими инфекциями; аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка – СКВ); злокачественными новообразованиями (лимфопролиферативные заболевания); недавней вакцинацией; заболеваниями печени (в том числе алкогольным циррозом печени); приемом лекарственных препаратов; злоупотреблением спиртными напитками и напитками, содержащими хинин; воздействием токсических веществ окружающей среды; заболеваниями костного мозга (миелодиспластический синдром, лейкоз, миелофиброз, апластическая анемия, мегалобластная анемия); недавними гемотрансфузиями (посттрансфузионная пурпура); наследственными тромбоцитопениями.

Тщательный **сбор анамнеза**, как правило, позволяет избежать многих ошибок в дифференциальной диагностике первичной и вторичной тромбоцитопении.

При **физикальном осмотре** больных ИТП обычно не удается обнаружить каких-либо изменений. При гипертермии, снижении массы тела, гепатомегалии или лимфаденопатии необходимо провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний (ВИЧ-инфекция, СКВ, лимфопролиферативное заболевание и др.).

При интерпретации результатов **общего анализа крови** следует помнить, что для ИТП характерна изолированная тромбоцитопения, остальные показатели – в пределах нормы. В ряде случаев возможна анемия, обусловленная кровопотерей, однако она должна быть пропорциональна объему и продолжительности кровотечения. Определение количества ретикулоцитов может помочь в определении причины анемии (например, вследствие недостаточного образования или повышенного разрушения эритроцитов).

Исследование **мазка периферической крови** позволяет выявить аномалии, исключающие диагноз ИТП, например, тромбоцитарную тромбоцитопеническую пурпуру (гемолитико-уремический синдром) при обнаружении шизоцитов, болезни, обусловленные мутацией гена *MUN9*, – при включениях в лейкоциты, наследственную тромбоцитопению – при чрезмерном количестве гигантских или мелких тромбоцитов. Также следует исключить псевдотромбоцитопению и другие состояния.

Исследование **костного мозга** информативно у больных старше 60 лет, у пациентов с признаками системного заболевания, а также при решении вопроса о спленэктомии [6–9]. Рекомендуется проводить и аспирацию, и биопсию костного мозга. Дополнением к морфологической оценке может стать цитогенетическое исследование и проточная цитометрия, особенно информативная при хроническом лимфоцитарном лейкозе [10].

Обследование на *Helicobacter pylori* рекомендуется проводить с помощью мочевинового дыхательного теста или определения антигенов *Helicobacter pylori* в кале [11].

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/Факс: (495) 936-9169

E-mail: amaschan@mail.ru

Статья поступила 12.10.2010 г., принята к печати 20.12.2010 г.

Таблица 1. Рекомендации по диагностике ИТП у взрослых

Основные методы обследования	Потенциально информативные тесты	Тесты с недоказанной/неопределенной информативностью
Сбор анамнеза заболевания	Определение специфических АТ к GP тромбоцитов	Определение тромбопоэтина
Выяснение наследственной предрасположенности	Определение антифосфолипидных АТ (в том числе антикардиолипина и волчаночного антикоагулянта)	Определение ретикулярных тромбоцитов
Физикальный осмотр	Определение антитиреоидных АТ и оценка функции щитовидной железы	Определение IgG, связанного с тромбоцитами
Общий анализ крови с определением количества ретикулоцитов	Тест на беременность у женщин детородного возраста	Исследование выживаемости тромбоцитов
Мазок периферической крови	Определение антинуклеарных АТ	Определение времени кровотечения
Определение концентрации иммуноглобулинов	Определение парвовируса B19 и ЦМВ методом ПЦР	Исследование системы комплемента
Исследование костного мозга		
Определение Rh-фактора		
Прямой антиглобулиновый тест*		
Обследование на <i>Helicobacter pylori</i> **		
Обследование на ВИЧ		
Определение анти-НСV		

*У больных с анемией, сопровождающейся ретикулоцитозом, или если планируется лечение анти-D.

**У пациентов с отягощенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Российские эксперты рекомендуют проводить обследование только пациентов с отягощенным анамнезом и/или клиническими проявлениями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Диагностику **ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С** проводят независимо от их распространенности в месте проживания пациента и наличия индивидуальных факторов риска. Клинические проявления первичной ИТП и тромбоцитопении, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, нередко аналогичны и могут на несколько лет опережать другие симптомы этих инфекций [12].

Определение исходной концентрации **иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM)** помогает диагностировать общую вариабельную иммунную недостаточность, при которой иммуносупрессивное лечение ИТП относительно противопоказано.

К основным методам обследования в международных рекомендациях отнесен также **прямой антиглобулиновый тест**. По данным литературы, он положителен у 22% больных ИТП [13]. Российские эксперты рекомендуют проводить его только в двух случаях: больным с анемией, сопровождающейся ретикулоцитозом, и пациентам, у которых планируется лечение антирезусным иммуноглобулином (анти-D). У последних необходимо определять и **Rh-фактор**, так как препарат эффективен только у резус-положительных больных.

К потенциально информативным диагностическим тестам относят: определение специфических антител (АТ) к гликопротеинам (GP) тромбоцитов, антифосфолипидных АТ, антитиреоидных АТ и оценку функции щитовидной железы, тест на беременность у женщин детородного возраста, исследование антинуклеарных АТ, определение парвовируса B19 и цитомегаловируса (ЦМВ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [14–17], а к диагностическим тестам с недоказанной или неопределенной информативностью – определение тромбопоэтина, ретикулярных тромбоцитов, связанного с тромбоцитами IgG, исследование выживаемости тромбоцитов, определение времени кровотечения, исследование системы комплемента (см. табл. 1). В связи с отсутствием или малым числом научных исследований результаты тестов, включенных в 3-ю группу, в настоящее время не могут служить основанием для постановки диагноза ИТП.

Проанализировав все диагностические исследования, используемые в нашей стране, члены российского совета экс-

пerts рекомендуют исключить из плана обследования следующие тесты, обладающие низкой чувствительностью и малой доступностью:

- определение тромбоцитассоциированных АТ;
- определение антитромбоцитарных АТ в сыворотке крови;
- определение гликокалицина в сыворотке крови.

Лечение ИТП у взрослых

Лечение ИТП должно быть индивидуализированным и обусловлено не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, наличием сопутствующих заболеваний, активностью и образом жизни пациента, осложнениями специфических видов лечения и их переносимостью, возможными вмешательствами, которые могут вызвать кровотечение, доступностью медицинской помощи, ожиданиями больного и его беспокойством по поводу болезни, а также приемом других лекарственных средств, которые могут вызвать кровотечение. Лечение ИТП не рекомендовано при количестве тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$. Исключением являются кровотечение, травма, оперативное вмешательство, необходимость антикоагулянтной терапии, профессия или образ жизни больного, предрасполагающие к травмам [18].

Наиболее часто применяемые в лечении ИТП препараты представлены в табл. 2. Ограниченное число рандомизированных исследований, в которых сравниваются традиционные методы лечения ИТП, и использование различных критериев оценки ответа затрудняют прямое сопоставление результатов отдельных видов лечения.

1-я линия терапии ИТП

1-я линия терапии (см. табл. 2) впервые диагностированной ИТП включает глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), внутривенное введение высоких доз поливалентных иммуноглобулинов (ВВИГ) и анти-D [3, 13, 19–35].

Глюкокортикостероиды – первый стандарт 1-й линии терапии ИТП. Рекомендованная доза преднизолона составляет 0,5–2 мг/кг в сутки. Длительность терапии составляет от нескольких дней до нескольких недель, до тех пор, пока количество тромбоцитов не составит более $30,0\text{--}50,0 \times 10^9/\text{л}$. Дeksаметазон назначают в дозе 40 мг в сутки (эквивалентно приблизительно 400 мг преднизолона в сутки) в течение 4 дней, что дает возможность получить стойкий ответ у 50% больных

Таблица 2. Принципы лечения ИТП у взрослых

Вариант лечения	Частота ответа (количество больных, у которых получен ответ)	Время до ответа	Длительность стойкого ответа	Нежелательные явления
1-я линия терапии				
Глюкокортикостероиды: дексаметазон 40 мг в сутки ежедневно, 4 дня, каждые 2–4 нед, 1–4 цикла	Первоначально ответ наблюдается у 90% больных	От нескольких дней до нескольких недель	У 50–80% больных после 3–6 циклов терапии ответ сохраняется в течение 2–5 лет 39 мес у 23% больных	Снижение толерантности к глюкозе, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко– Кушинга, «стероидная» язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, кровотечения и перфорация желудочно-кишечного тракта, метеоризм, икота, гиперкоагуляция, бессонница, эйфория, возбуждение, тревога, депрессия, развитие вторичных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций, прибавка массы тела, остеопороз, петехии, гипер-/гипопигментация, общие и местные аллергические реакции
метилпреднизолон 30 мг/кг в сутки, 7 дней преднизолон 0,5–2 мг/кг в сутки, 2–4 нед	До 95% больных Первоначально ответ наблюдается у 70–80% больных	4,7 дня (при высокой дозе) От нескольких дней до нескольких недель	10-летняя безрецидивная выживаемость 13–15%	Головные боли, преходящая нейтропения, почечная недостаточность, асептический менингит, тромбоз, гиперемия, гипертермия, озноб, утомляемость, тошнота, диарея, колебания артериального давления, тахикардия
ВВИГ 0,4 г/кг в сутки, 5 дней или 1 г/кг в сутки 1–2 дня	Первоначально ответ наблюдается у 80% больных	От 24 ч до 2–4 дней	От 2–4 нед до нескольких месяцев	Гемолитическая анемия (дозозимитирующая), гипертермия, озноб
Анти-D 50–75 мкг/кг	Первоначально ответ наблюдается у 80% больных; зависит от дозы	4–5 дней	От 3–4 нед до нескольких месяцев	
2-я линия терапии				
Спленэктомия	80% больных	1–24 дня	У 2/3 пациентов ответ сохраняется на протяжении 5–10 лет без дополнительной терапии	Кровотечение, перипанкреатические гематомы, поддиафрагмальные абсцессы, раневые инфекции, пневмококковая инфекция, гипертермия, сепсис, тромбоз, летальный исход
Агонисты тромбоцитарных рецепторов: ромиплостим 1–10 мкг/кг подкожно, еженедельно	У 88% больных без спленэктомии и у 79% больных после спленэктомии	1–4 нед (достижение количества тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с количеством тромбоцитов менее $30,0 \times 10^9/\text{л}$)	До 5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль, утомляемость. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления: повышение ретикулина костного мозга, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз
эльтромбопаг 25–75 мг перорально, ежедневно	У 70% больных при дозе 50 мг и у 81% больных при дозе 75 мг	К 15-му дню более чем у 80% больных, получающих эльтромбопаг в дозе 50–75 мг	До 1,5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления: повышение ретикулина костного мозга, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз, нарушения функции печени (у 13% больных)
Азатиоприн 1–2 мг/кг (максимум 150 мг в сутки) Циклоспорин А 5 мг/кг в сутки, 6 дней, затем 2,5–3 мг/кг в сутки	До 60% больных Зависит от дозы	Медленный ответ; лечение может быть продолжено еще 3–6 мес 3–4 нед	У 25% больных ответ сохраняется после окончания лечения Более чем у 50% больных ремиссия сохраняется в течение 2 лет У 50% наблюдается стойкий ответ	Слабость, потливость, повышение активности печеночных трансаминаз, тяжелая нейтропения с инфекционными осложнениями, панкреатит Повышение концентрации креатинина, повышение артериального давления, утомляемость, парестезии, миалгии, диспепсия, гипертрихоз, тремор
Циклофосфамид 1–2 мг/кг в сутки перорально, 16 нед или 0,3–1 г/м ² внутривенно, 1–3 дозы каждые 2–4 нед	24–85% больных	1–16 нед		Нейтропения, острый тромбоз глубоких вен, тошнота, рвота
Даназол по 200 мг 2–4 раза в сутки ежедневно	40–67% больных	3–6 мес	У 46% пациентов сохраняется ремиссия в течение 119 ± 45 мес при длительности терапии даназолом в течение 37 мес	Угри, повышение концентрации холестерина, аменорея
Дапсон 75–100 мг	До 50% больных	3 нед	У 60% больных наблюдается стойкий ответ после окончания лечения	Кожная сыпь, метеоризм, анорексия, тошнота, метгемоглобинемия, гемолитическая анемия при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Микофенолата мофетил по 1000 мг 2 раза в сутки, 3–4 нед	До 75% больных; у 45% больных полный ответ	4–6 нед	Непродолжительное время после прекращения лечения	Головные боли, боли в спине, метеоризм, анорексия, тошнота
Ритуксимаб 375 мг/м ² еженедельно, 4 введения	60% больных; у 40% больных полный ответ	1–8 нед	У 15–20% больных стойкий ответ в течение 3–5 лет	Гипертермия, сыпь или саднение в горле после первой инфузии, сывороточная болезнь, бронхоспазм, эмболия легочной артерии, окклюзия ретинальных артерий, инфекции

Таблица 2. Принципы лечения ИТП у взрослых (продолжение)

Винкаалкалоиды: винкристин в суммарной дозе 6 мг (разовая доза 1–2 мг ежедневно) винбластин в суммарной дозе 30 мг (разовая доза 10 мг ежедневно)				
Транзиторный ответ у 10–75% больных	5–7 дней	3–36 мес (в среднем 10 мес)	Нейропатия, особенно при многократных введениях и у пожилых больных, нейтропения, гипертермия, воспаление или тромбофлебит в месте введения	
3-я линия терапии				
Категория А: варианты лечения, подтвержденные достаточным количеством данных				
Агонисты тромбоцетиновых рецепторов:				
ромиплостим 1–10 мкг/кг подкожно, ежедневно	У 88% больных без спленэктомии и у 79% больных после спленэктомии	1–4 нед (достижение количества тромбоцитов более 50,0 × 10 ⁹ /л у пациентов с количеством тромбоцитов менее 30,0 × 10 ⁹ /л)	До 5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль, утомляемость. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления: повышение ретикулина костного мозга, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз
эльтромбопаг 25–75 мг перорально, ежедневно	У 70% больных при дозе 50 мг и у 81% больных при дозе 75 мг	К 15-му дню более чем у 80% больных, получающих эльтромбопаг в дозе 50–75 мг	До 1,5 лет при продолжении лечения	У 20% больных головная боль. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления: повышение ретикулина костного мозга, усугубление тромбоцитопении после прекращения лечения, тромбоз, нарушения функции печени (у 13% больных)
Категория Б: варианты лечения, подтвержденные минимальным количеством данных, и варианты с потенциально серьезными нежелательными явлениями				
Алемтузумаб	Первоначально ответ наблюдается у 67% пациентов	От 1 нед до 9 мес	В течение 24 мес рецидив заболевания у всех, кроме одного больного	Гипертермия, озноб, внутричерепные кровоизлияния, тромбоз церебральных вен, тяжелый внутрисосудистый гемолиз, инфекции, летальный исход
Комбинированная химиотерапия	Более чем у 60% больных	2–3 мес	Длительная ремиссия у 2/3 больных, у которых была достигнута полная ремиссия (полная ремиссия у 40% больных)	Вторичные злокачественные новообразования (острый лейкоз), незначительные тошнота и рвота, алопеция, угри, геморрагический цистит, нейропатия, панцитопения
ТГСК	43% больных	5 нед	Полная продолжительная ремиссия у 1/3 больных. Поздние (через 2 года) рецидивы	Частые серьезные нежелательные явления в пери- и посттрансплантационном периодах: инфекции, кровотечения, миелосупрессия, анорексия, реакция «трансплантат против хозяина», летальный исход

с впервые выявленной ИТП. Ответ удается получить у 86% пациентов в результате 4 циклов терапии, проводимых каждые 14 дней, причем в 74% случаев ответ сохраняется в среднем в течение 8 мес [20, 29, 34]. Полученные результаты являются весьма обнадеживающими, однако эффективность пульс-терапии следует подтвердить в ходе рандомизированных исследований.

Для глюкокортикостероидов характерны дозозависимые нежелательные явления. Для их профилактики рекомендуется постепенно снижать дозы препаратов: при эффективном лечении интервал от начала редукции до полной отмены составляет примерно 2 мес. При резистентности к глюкокортикостероидам длительность терапии не должна превышать 4 нед.

Введение **ВВИГ** обеспечивает более быстрое повышение количества тромбоцитов при сопоставимой с глюкокортикостероидами частоте ответа [7]. ВВИГ вводят в дозе 1 г/кг в сутки, 1–2 инфузии (повторное введение назначают на следующий день при количестве тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$). В связи с возможностью плохой переносимости инфузии ВВИГ за 1–2 дня можно использовать классический режим – 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней.

Анти-D может быть альтернативным методом лечения ИТП у больных с положительным Rh-фактором, у которых не проводили спленэктомию. Поскольку в настоящее время в России не зарегистрированы препараты для внутривенного введения, то в нашей стране (в отличие от международного консенсуса) рекомендуется использовать только подкожное введение

анти-D в тех случаях, когда не требуется быстрого повышения количества тромбоцитов.

2-я линия терапии ИТП

Основная цель 2-й линии терапии ИТП – достижение длительной ремиссии и уменьшение риска кровотечений. В настоящее время 2-я линия терапии включает спленэктомию, агонисты тромбоцитарных рецепторов (ромиплостим, эльтромбопаг), азатиоприн, даназол, дапсон, микофенолата мофетил, ритуксимаб, циклоспорин А, циклофосфамид [13, 36–61] (см. табл. 2). Все эти средства могут быть подразделены на средства, назначаемые однократно или одним курсом (спленэктомию, ритуксимаб), и средства, требующие продолжительного или постоянного введения (глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, агонисты тромбоцитарных рецепторов).

Длительное время **спленэктомию** оставалась стандартом 2-й линии терапии взрослых больных ИТП. Как показали проведенные исследования [49, 60, 61], ответ на спленэктомию отмечается у 80% пациентов. У 66% больных ремиссия сохраняется в течение 5 лет и более без какой-либо дополнительной терапии [62]. При отсутствии полного ответа у многих больных наблюдается частичный или транзиторный ответ [6, 45]; рецидив развивается через несколько недель, месяцев и даже лет примерно у 20% больных [60]. Приблизительно у 14% больных спленэктомию оказывается неэффективной. По данным различных исследований [42, 48, 49, 56, 59, 60], частота осложнений спленэктомии колеблется в широких пределах и наиболее

высока у больных 65 лет и старше. После лапаротомии осложнения возникают у 12,9% пациентов, после лапароскопии – у 9,6%; летальность составляет 1,0 и 0,2% соответственно [49]. Развитие таких осложнений спленэктомии, как кровотечение, инфекция и тромбоз, требует проведения дополнительных хирургических и терапевтических вмешательств, а также продолжительных и повторных госпитализаций [49]. Одним из осложнений спленэктомии является тромбоэмболия [54], поэтому все пациенты после операции длительное время должны получать соответствующее профилактическое лечение. Кроме того, на протяжении всей жизни у больных, которым выполнена спленэктомия, сохраняется угроза развития неконтролируемой инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* [36, 43], для профилактики которой необходимо проведение вакцинации и постоянной ревакцинации [41], что создает дополнительные неудобства и снижает качество жизни больных.

Альтернативой спленэктомии является назначение **агонистов тромбопоэтиновых рецепторов**, внедрение которых в клиническую практику значительно расширило возможности консервативного лечения ИТП. На сегодняшний день Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило только 2 препарата, повышающих выработку тромбоцитов, – ромиплостим (Энплейт®, «Амджен», США) и элтромбопаг (Револейд®, «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания). В отношении обоих препаратов проведены рандомизированные клинические исследования с участием контрольных групп [37–40, 44, 50–52, 57]. Оба препарата зарегистрированы в России.

Ромиплостим применяют в дозе 1–10 мкг/кг в виде ежедневных подкожных инъекций [40, 52]. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (III фаза) ромиплостим вводили в течение 6 мес 125 больным, из них у 63 ранее была выполнена спленэктомия [52]. Ответ (количество тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 нед и более) был получен у 88% неоперированных пациентов и у 79% больных, которым была выполнена спленэктомия. В контрольных группах (пациенты, получавшие плацебо) количество больных, у которых был получен ответ, было гораздо меньше – 14% и 0% соответственно [52]. По данным обоих исследований, у 87% больных, которые получали ромиплостим, удалось снизить дозы или полностью прекратить другую терапию ИТП, в том числе прием глюкокортикостероидов и введение ВВИГ [52]. Длительные наблюдения свидетельствуют о том, что ответ на ромиплостим сохраняется в течение как минимум 5 лет [63]; полученные результаты являются важными и обнадеживающими, поскольку они получены у больных, ранее получавших иммуносупрессивную терапию в течение длительного времени.

Элтромбопаг – таблетированный непептидный агонист тромбопоэтиновых рецепторов – назначают в дозе 25, 50 или 75 мг ежедневно [37, 40, 44]. J.Bussel и соавт. [40] доказали дозозависимую эффективность короткого курса (6 нед) терапии элтромбопагом: ответ был получен у 70% пациентов при использовании препарата в дозе 50 мг в сутки и у 81% пациентов при использовании препарата в дозе 75 мг в сутки. По окончании курса терапии (43-й день) ответ (количество тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$) сохранялся у 59% больных хронической рецидивирующей или рефрактерной ИТП, получавших

элтромбопаг, по сравнению с 16% пациентов, которые получали плацебо. Более чем у 80% пациентов, получавших элтромбопаг в дозах 50 и 75 мг в сутки, повышение количества тромбоцитов отмечалось уже к 15-му дню терапии. У больных, получавших элтромбопаг, также отмечалось снижение частоты развития кровотечений. В другом исследовании в течение 6 мес терапии количество тромбоцитов $50,0\text{--}400,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 75% пациентов, получавших элтромбопаг, и у 25% пациентов, получавших плацебо. У больных, получавших элтромбопаг, частота развития кровотечений 2–4-й степени тяжести (согласно классификации ВОЗ) была на 65% ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо. У 59% больных, принимавших элтромбопаг, удалось уменьшить дозы препаратов стандартной терапии или отменить таковую (по сравнению с 32% пациентов, которые принимали плацебо) [64]. При оценке результатов повторяющихся курсов элтромбопага было показано, что его эффективность сохраняется при каждом последующем курсе [65].

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначают постоянно для поддержания количества тромбоцитов, предотвращающего от кровоточивости и/или кровотечений. После прекращения лечения у большинства больных количество тромбоцитов снижается до исходного значения, а в ряде случаев становится меньше исходного, однако у некоторых больных наблюдается стойкая ремиссия, и лечение может быть успешно прекращено [52].

3-я линия терапии ИТП

Варианты 3-й линии терапии ИТП представлены в табл. 2 [37–40, 52, 66–73]. Для взрослых пациентов рекомендованы агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Комбинации препаратов 1-й и 2-й линий терапии, комбинированная химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и алемтузумаб (Кэмпас®, «Шеринг АГ», Германия) могут рассматриваться в качестве терапии 3-й линии только после тщательного анализа соотношения риск/польза.

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим и элтромбопаг) являются единственными терапевтическими средствами, эффективность которых при рефрактерной ИТП доказана в ходе рандомизированных клинических исследований. С учетом низкой токсичности и хорошей переносимости этих препаратов многие больные могут предпочесть принимать эти препараты неопределенно долгое время. Длительность наблюдения за пациентами, получающими ромиплостим, на настоящее время составляет 5 лет; положительный эффект лечения сохраняется, пополнения списка нежелательных явлений не происходит [37–40, 63, 52].

В заключение целесообразно остановиться на конкретных рекомендациях по лечению взрослых больных хронической ИТП: для 1-й линии терапии показаны те же препараты, что и для 1-й линии лечения впервые выявленной ИТП. При их недостаточной эффективности (отсутствие ответа или рецидивирующее течение) или непереносимости нежелательных явлений (главным образом это относится к глюкокортикостероидам) можно использовать варианты 2-й линии терапии, большинство из которых являются иммуносупрессивной терапией.

По данным исследований, выполненных у больных тяжелой хронической ИТП, лишь 2 метода обладают высокой

эффективностью: спленэктомия и консервативное лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг). Спленэктомия – метод, не требующий поддерживающей терапии для обеспечения безопасного количества тромбоцитов, однако риск оперативного вмешательства, послеоперационных осложнений (например, тромбоз печеночных вен) и пожизненный риск развития инфекции ограничивают его применение. Альтернативой спленэктомии является консервативное лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов, главное преимущество которых – альтернативный механизм действия, не вызывающий иммуносупрессию.

С учетом невозможности прогнозирования ответа на тот или иной вид традиционного медикаментозного лечения 2-й линии терапии, высокой вероятности рецидива и потенциально смертельных осложнений множественных попыток иммуносупрессии, российские эксперты категорически возражают против «ожесточенного» поиска иммуносупрессивной терапии 2-й линии, эффективной для конкретного пациента, и рекомендуют сразу рассматривать возможность лечения агонистами тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим, элтромбопаг) или спленэктомии у больных тяжелой хронической ИТП, резистентной к терапии 1-й линии.

Рассмотрев рекомендации по диагностике и лечению ИТП у детей, члены российского совета экспертов выделили следующие положения:

- при постановке первичного диагноза ИТП у детей следует принимать во внимание всю историю болезни, результаты физического осмотра, расширенного анализа крови и квалифицированную оценку мазков периферической крови. Наличие изолированной тромбоцитопении и отсутствие отклонений при физикальном осмотре или в мазке периферической крови являются основанием для отказа от аспирационной биопсии костного мозга у детей;
- у детей с острой ИТП и мягким течением заболевания можно использовать выжидательную тактику при гарантированной возможности круглосуточного обращения за медицинской помощью. Для исключения вторичной ИТП такие пациенты нуждаются в повторных клинических и лабораторных обследованиях, частота которых зависит от проявлений заболевания и направленности сдвигов количества тромбоцитов;
- детям с повышенной физической активностью можно проводить периодическое профилактическое лечение, направленное на увеличение количества тромбоцитов, однако при этом необходимо тщательно взвесить риск и пользу (включая материальные затраты и нежелательные явления медикаментозной терапии);
- рекомендации по терапии 1-й линии у детей должны учитывать высокую вероятность спонтанного повышения количества тромбоцитов до гемостатически достаточного, поэтому длительность лечения глюкокортикостероидами независимо от его эффективности должна быть ограничена 4 нед;
- можно назначить короткий курс преднизона (1–2 мг/кг в сутки) со снижением дозы в зависимости от количества тромбоцитов и быстрой отменой лечения. В качестве альтернативы можно использовать метилпреднизолон (4 мг/кг в сутки) в течение 4–7 дней;
- у детей стандартным подходом к терапии ВВИГ является однократное введение препарата в дозе 0,8–1 г/кг. Повторное

введение препарата проводится на следующий день при количестве тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$;

- неотложная терапия у детей с внутричерепными кровоизлияниями или иными серьезными кровотечениями включает трансфузии тромбоцитов в сочетании с внутривенным введением глюкокортикостероидов и ВВИГ;
- в качестве терапии 2-й линии у детей успешно используется ритуксимаб, который в некоторых случаях может стать альтернативой спленэктомии. Однако необходимо провести дополнительные исследования для оценки безопасности ритуксимаба у детей в долгосрочной перспективе;
- в период ожидания самопроизвольной ремиссии или решения вопроса о проведении лечения, изменяющего течение заболевания, кровотечения можно сдерживать с помощью пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов или регулярным введением ВВИГ;
- спленэктомия редко показана детям с ИТП и должна проводиться только после консультации гематолога, имеющего опыт лечения детей, больных ИТП. Одним из показаний к спленэктомии может быть кровотечение, угрожающее жизни, и тяжелое течение хронической ИТП (более 12–24 мес) без ремиссий и с кровотечениями, существенно ухудшающее качество жизни больного.

Российские эксперты по ИТП настоятельно рекомендуют всем специалистам ознакомиться с полным текстом международного консенсуса, опубликованного в журнале "Blood" [1], и подчеркивают, что и международные, и российские рекомендации являются лишь подспорьем в диагностике и лечении ИТП. Окончательное решение о тактике ведения каждого конкретного больного остается за лечащим врачом, который несет полную ответственность за жизнь и здоровье пациента.

Литература

1. Provan D., Stasi R., Newland A., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115(2): 168–86.
2. 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.
3. Stasi R., Stipa E., Masi M., et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98(5): 436–42.
4. Neylon A.J., Saunders P.W., Howard M.R., et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122(6): 966–74.
5. Stasi R., Evangelista M.L., Stipa E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 4–13.
6. 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(1): 3–40.
7. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120(4): 574–96.
8. Jubelirer S.J., Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8(1): 73–6.
9. Mak Y.K., Yu P.H., Chan C.H., Chu Y.C. The management of isolated thrombocytopenia in Chinese adults: does bone marrow examination have a role at presentation? *Clin Lab Haematol* 2000; 22(6): 355–8.

10. Mittal S., Blaylock M.G., Culligan D.J., et al. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93(1): 151–2.
11. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura. A systematic review. *Blood* 2009; 113(6): 1231–40.
12. Liebman H.A., Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(5): 557–73.
13. Aledort L.M., Hayward C.P., Chen M.G., et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; 76(3): 205–13.
14. Brighton T.A., Evans S., Castaldi P.A., et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996; 88(1): 194–201.
15. Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007; 44(4, suppl 5): S24–S34.
16. McMillan R., Wang L., Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 485–91.
17. Stasi R., Stipa E., Masi M., et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 84(12): 4203–8.
18. Yang R., Han Z.C. Pathogenesis and management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: an update. *Int J Hematol* 2000; 71(1): 18–24.
19. Alpdogan O., Budak-Alpdogan T., Ratip S., et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1998; 103(4): 1061–3.
20. Andersen J.C. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(22): 1560–4.
21. Ben-Yehuda D., Gillis S., Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol* 1994; 91(1): 1–6.
22. Bussel J. Intravenous immune serum globulin in immune thrombocytopenia: clinical results and biochemical evaluation. *Vox Sang* 1985; 49(suppl 1): 44–50.
23. Bussel J.B. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 1990; 4(1): 179–91.
24. Cayco A.V., Perazella M.A., Hayslett J.P. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(11): 1788–94.
25. Cunningham-Rundles C., Knight A.K. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles, and a new registry. *Immunol Res* 2007; 38(1–3): 78–86.
26. George J.N., el-Harake M.A., Raskob G.E. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1207–11.
27. Kitchens C.S., Weiss L. Ultrastructural changes of endothelium associated with thrombocytopenia. *Blood* 1975; 46(4): 567–78.
28. Kitchens C.S. Amelioration of endothelial abnormalities by prednisone in experimental thrombocytopenia in the rabbit. *J Clin Invest* 1977; 60(5): 1129–34.
29. Mazzucconi M.G., Fazi P., Bernasconi S., et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109(4): 1401–7.
30. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981; 304(19): 1135–47.
31. Newland A.C., Treleaven J.G., Minchinton R.M., Waters A.H. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1983; 1(8316): 84–7.
32. Pizzuto J., Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64(6): 1179–83.
33. Schiavotto C., Ruggeri M., Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993; 78(6, suppl 2): 35–40.
34. Stasi R., Brunetti M., Pagano A., et al. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(6): 582–6.
35. von dem Borne A.E., Vos J.J., Pegels J.G., et al. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6617): 249–50.
36. Balmer P., Falconer M., McDonald P., et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun.* 2004; 72(1): 332–7.
37. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357(22): 2237–47.
38. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N., et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355(16): 1672–81.
39. 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(10): 2161–71.
40. Bussel J.B., Provan D., Shamsi T., et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9664): 641–8.
41. Center for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42(RR-4): 1–18.
42. Cortelazzo S., Finazzi G., Buelli M., et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77(1): 31–3.
43. de Montalembert M., Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 2004; 83(1): 18–21.
44. Jenkins J.M., Williams D., Deng Y., et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007; 109(11): 4739–41.
45. Johansson E., Engervall P., Landgren O., et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006; 77(1): 61–6.
46. Kaplinsky C., Spier Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis – unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5, suppl): 740–1.
47. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocyte and platelet production. *Thromb Haemost* 1995; 74(1): 521–5.
48. Keidar A., Sagi B., Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(2): 116–9.
49. Kojouri K., Vesely S.K., Terrell D.R., George J.N. 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(9): 2623–34.
50. Kumagai Y., Fujita T., Ozaki M., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptidomimetic, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(12): 1489–97.
51. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109(11): 4607–16.
52. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9610): 395–403.
53. Makris M., Greaves M., Winfield D.A., et al. Long-term management after splenectomy. Lifelong penicillin unproved in trials. *Br Med J* 1994; 308(6921): 131–2.
54. McMillan R., Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104(4): 956–60.
55. McMullin M., Johnston G. Long-term management of patients after splenectomy. *Br Med J* 1993; 307(6916): 1372–3.

56. Naouri A., Feghali B., Chabal J., et al. Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases. *Acta Haematol* 1993; 89(4): 200–3.
57. Newland A., Caulier M.T., Kappers-Klunne M., et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 135(4): 547–53.
58. Newland A., Provan D., Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *Br Med J* 2005; 331(7514): 417–8.
59. Portielje J.E., Westendorp R.G., Kluin-Nelemans H.C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97(9): 2549–54.
60. Schwartz J., Leber M.D., Gillis S., et al. Long-term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72(2): 94–8.
61. Vianelli N., Galli M., de Vivo A., et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90(1): 72–7.
62. Houwerzijl E.J., Blom N.R., van der Want J.J., et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103(2): 500–6.
63. Kuter D., et al. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: A patient cohort-analysis. In: Abstracts of the 15th Congress of the European Hematology Association. Barcelona, Spain, June 10–13, 2010; *Haematologica* 2010; 95(suppl 2): 76; abstract 0189.
64. Cheng G. RAISE: Eltrombopag therapy produced benefits in chronic adult ITP. In: Abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting. San Francisco, USA, December 5–9, 2008; *Blood* 2008; 112(11). URL: <http://www.hemonctoday.com/article.aspx?rid=33386> (Last access: 07.12.2010) (#400).
65. Bussel J.B., Psaila B., Saleh M.N., et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Abstracts of the 50th American Society of Hematology Annual Meeting. San Francisco, USA, December 5–9, 2008; *Blood* 2008; 112(11); abstract 3431.
66. Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110(10): 3526–31.
67. Cohen Y.C., Djulbegovic B., Shama-Lubovitz O., Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1630–8.
68. Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D., et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1226–9.
69. Mathias S.D., Bussel J.B., George J.N., et al. A disease-specific measure of health-related quality of life for use in adults with immune thrombocytopenic purpura: its development and validation. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 11.
70. Mathias S.D., Gao S.K., Miller K.L., et al. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 13.
71. McMillan R. Long-term outcomes after treatment for refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1402–3.
72. McMillan R., Bussel J.B., George J.N., et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008; 83(2): 150–4.
73. Psaila B., Bussel J.B. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008; 143(1): 16–26.

Информация о соавторах:

Ковалёва Лидия Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель консультативно-поликлинического отделения Гематологического научного центра РАМН
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а
Телефон: (495) 612-5571
E-mail: Kovaleva@blood.ru

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

Савченко Валерий Григорьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ трансплантации костного мозга и молекулярной гематологии Гематологического научного центра РАМН
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а
Телефон: (495) 612-4313

Птушкин Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом подростковой и возрастной гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (499) 728-8330
E-mail: vadimvadim@inbox.ru

Цветашева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и патологии эритроцитов Гематологического научного центра РАМН
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а
Телефон: (495) 612-4402

Лисуков Игорь Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12
Телефон: (812) 233-83-07
Факс: (812) 234-0616
E-mail: igor_lisukov@mail.ru

Салогуб Галина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии, доцент кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
Телефон: (812) 499-7137
E-mail: salogub@bk.ru

Голеньков Анатолий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского
Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2
Телефон: (495) 631-0573
E-mail: golenkov@monikiweb.ru

Медведева Надежда Вадимовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга
Адрес: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3
Телефон: (812) 235-4966

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н.Бурденко
Адрес: 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3
Телефон/Факс: (499) 263-0739
E-mail: ngc@list.ru

Иванова Валентина Леонидовна, заведующая Городским гематологическим центром Городской клинической больницы им. С.П.Боткина
Адрес: 125101, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 19
Телефон/Факс: (495) 945-2330

Абдулкадыров Кудрат Мугутдинович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники гематологии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16
Телефон: (812) 717-5938

Зотова Ирина Ивановна, врач-гематолог поликлинического отделения Российского НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России
Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16
Телефон: (812) 274-4048

Кулагин Александр Дмитриевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий поликлиническим отделением Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12
Телефон: (812) 233-1720
Факс: (812) 232-4649
E-mail: kulagingem@rambler.ru

Заболеваемость острыми лейкозами в детской популяции различных территорий Брянской области за период 1994–2007 гг.

В.В.Крылова¹, М.А.Раков¹, Е.Р.Рогачева², И.С.Тарасова², Д.Б.Лаврухин², В.М.Чернов², А.Г.Румянцев²

¹Брянская областная детская больница;

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

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование по изучению заболеваемости острым лимфобластным (ОЛЛ) и острыми нелимфобластными лейкозами (ОНЛЛ) детей в возрасте от 0 до 14 лет, проживающих на территории Брянской области. Период наблюдения составил 14 лет: с 1994 по 2007 г. Брянская область была разделена на 3 части: 6 юго-западных районов с загрязнением почвы радионуклидами (территории наблюдения), 21 район без радионуклидного загрязнения почвы (территории сравнения) и промышленный город (Брянск). За период наблюдения в Брянской области у детей было выявлено 117 случаев острых лейкозов (ОЛ), из них на территориях наблюдения – 22 случая, на территориях сравнения – 66, в Брянске – 29 случаев. Среднегодовой показатель заболеваемости ОЛ наиболее высок на территориях сравнения – $3,9 \pm 0,6$, на территориях наблюдения – $3,3 \pm 0,9$, в Брянске – $2,6 \pm 0,3$ на 100 тыс. детского населения. Различия показателей заболеваемости ОЛ детей, проживающих на различных территориях Брянской области, статистически незначимы ($p = 0,4244$). Распределение числа случаев ОЛ в зависимости от возраста заболевших детей оказалось типичным для экономически развитых стран, с наличием младенческого пика заболеваемости ОЛЛ и отсутствием пиков при ОНЛЛ. Увеличения заболеваемости ОЛ детей за период 1994–2007 гг. на территории Брянской области не выявлено.

Ключевые слова: дети, Брянская область, острые лейкозы, заболеваемость

Incidence of acute leukemia in children at different territories of the Bryansk Region in 1994–2007

V.V.Krylova¹, M.A.Rakov¹, E.R.Rogacheva², I.S.Tarasova², D.B.Lavrukhin², V.M.Chernov², A.G.Rumyantsev²

¹Bryansk Regional Pediatric Hospital;

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

A retrospective epidemiological study of the incidence of acute lymphoblastic (ALL) and acute nonlymphoblastic (ANLL) leukemias was carried out in children aged 0–14 years, residents of the Bryansk Region. The study covered the period of 1994–2007. The Bryansk Region was divided into 3 parts: 6 South-Western districts with radionuclide contamination (surveillance territories), 21 districts without radionuclide contamination (reference territories), and an industrial city (Bryansk). A total of 117 acute leukemia (AL) cases were detected in children living in the Bryansk Region over the period of observation. Of these, 22 cases were found in the surveillance territories, 66 in reference territories, and 29 in Bryansk city. The mean annual AL incidence was the highest in the reference territories – 3.9 ± 0.6 vs. 3.3 ± 0.9 and 2.6 ± 0.3 cases per 100,000 children in the surveillance territories and in Bryansk city respectively. The differences in AL incidence in children living in different territories of the Bryansk Region are statistically negligible ($p = 0.4244$). The distribution of AL cases by age groups was typical of that in countries with well-developed economy, with ALL peak in infancy and no peaks for ANLL. No increase in AL incidence in children in the Bryansk Region throughout 1994–2007 were found.

Key words: children, Bryansk Region, acute leukemia, incidence

После аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в 1986 г. было официально объявлено о наличии зон с радиоактивным загрязнением в 14 областях РФ: Брянской, Белгородской, Воронежской, Калужской,

Курской, Липецкой, Ленинградской, Орловской, Рязанской, Тамбовской, Тульской, Пензенской, Смоленской и Ульяновской [1]. Наиболее высокое в РФ загрязнение радионуклидами было зарегистрировано в 6 юго-западных районах Брянской области, непосредственно граничащих с Гомельской и Могилевской областями Республики Беларусь.

Было показано, что заболеванию радиационно-индуцируемыми лейкозами прежде всего подвержены дети [2], наиболее чувствительная к радиации популяция. Это обстоятельство определило повышенный интерес к эпидемиологическим исследованиям в детской популяции.

Первой в нашей стране публикацией, посвященной изучению заболеваемости детей Брянской области лейкозами в

Для корреспонденции:

Рогачева Екатерина Робертовна, доктор медицинских наук, руководитель бюро регистра «Болезни крови, иммунной системы и онкологические заболевания у детей и подростков» Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9150

Факс: (495) 935-5510

E-mail: registr@niidg.ru

Статья поступила 29.11.2010 г., принята к печати 20.12.2010 г.

первые 8 лет (1986–1993 гг.) после аварии на ЧАЭС, явилась работа И.В.Осечинского и соавт. [3]. В ней было показано, что воздействие малых доз радиации не привело к повышению показателя заболеваемости острыми лейкозами (ОЛ) детей, постоянно проживающих на территории Брянской области. Это обстоятельство послужило основанием для прекращения финансирования эпидемиологических исследований. Однако позднее такие исследования были возобновлены по инициативе Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) Минздравсоцразвития России (Москва) в связи с изменением радиационной обстановки на территории Брянской области и необходимостью изучения отдаленных последствий малых доз радиации.

Для возможности сопоставления данных в настоящем исследовании применена методика сбора и обработки данных, которая была разработана в Гематологическом научном центре РАМН под руководством проф. И.В.Осечинского и использована при проведении эпидемиологических исследований в первые 8 лет после аварии на ЧАЭС [3, 4]. Согласно данной методике предусмотрено разделение территории Брянской области на 3 региона: 6 юго-западных районов с различной степенью радионуклидного загрязнения почвы (территории наблюдения), 21 район без радионуклидного загрязнения почвы (территории сравнения) и промышленный центр области – Брянск. Такое разделение позволяет изучить показатели заболеваемости непосредственно на территориях проживания детей и устранить нивелирование возможного экологического фактора (радиации, промышленных выбросов и др.) за счет усреднения данных по области в целом. Важное отличие настоящего исследования от исследования, выполненного под руководством проф. И.В.Осечинского [3, 4], состоит в отсутствии экспедиционных выездов в Брянскую область для сбора информации, верификации диагноза, выявления путей миграции больных за пределы области для лечения. В настоящем исследовании сбор информации был поручен врачам-гематологам региона, проводившим эту работу под руководством научных сотрудников ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России.

Цель исследования – изучить заболеваемость ОЛ детей Брянской области, проживающих на различных территориях в период с 1994 по 2007 гг.

Пациенты и методы

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование. Наблюдаемая территория – Брянская область, площадь которой составляет 34,9 тыс. км².

Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет, постоянно проживающих на территории Брянской области, была собрана информация о всех случаях заболевания ОЛ за 14-летний период (с 01.01.94 по 31.12.07).

Среднегодовая численность детского населения Брянской области за период наблюдения составила 244 385 ± 12 592 человека.

Учитывали следующие нозологические формы ОЛ (коды по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра – МКБ-10) [5]: острый лимфобластный лейкоз – ОЛЛ (C91.0),

острые нелимфобластные лейкозы – ОНЛЛ (C92.0, C92.4, C92.5, C92.7, C92.9, C93.0, C93.3, C94.2).

Для получения сведений о случаях заболевания детей ОЛ анализировали следующую медицинскую документацию: журналы учета больных и отказов в госпитализации (001/у), медицинские карты (003/у), статистические карты выбывших из стационара (066/у), выписки из медицинских карт стационарного больного (027/у), медицинские карты амбулаторного больного (025/у), журналы регистрации амбулаторных больных (074/у), протоколы патологоанатомических отделений (013/у), медицинские карты стационарного больного (027/у), выписки из медицинских карт стационарного больного (027/-1/у), контрольные карты диспансерного онконаблюдения (030-6/у). Полученные данные вносили в специально созданную компьютерную базу данных.

Расчет показателя заболеваемости проводили по формуле:

$$Y = n \times 10^5 / N,$$

где Y – показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения соответствующего возраста) за год; n – число впервые выявленных случаев заболевания за год; N – среднегодовая численность населения исследуемой возрастной группы.

Анализ результатов проводили с использованием программ для статистической обработки данных Statistica for Windows 7.0 и Prism 4.0. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Ретроспективные эпидемиологические исследования позволили выявить 117 случаев ОЛ за 14-летний период наблюдения, из них 103 (88%) случая ОЛЛ и 14 (12%) случаев ОНЛЛ. Такое соотношение форм ОЛ является особенностью данной выборки, так как ОЛЛ обычно составляет 75–80%, а ОНЛЛ – 25–20% от всех лейкозов у детей [6].

Возраст заболевших ОЛЛ детей колебался от 0,3 до 14,5 года (медиана возраста 5,9 года). Среди заболевших ОЛЛ было 57 мальчиков и 46 девочек, соотношение по полу 1,2 : 1 свидетельствует о небольшом преобладании мальчиков.

Таблица 1. Распределение числа случаев ОЛ у детей Брянской области в зависимости от возраста и среднегодовой показатель заболеваемости (на 100 тыс. детского населения соответствующего возраста) за период с 1994 по 2007 гг.

Возраст, годы	Число случаев		Среднегодовой показатель заболеваемости	
	ОЛЛ	ОНЛЛ	ОЛЛ	ОНЛЛ
До 1	4	1	2,01	0,50
1	6	1	3,04	0,51
2	10	2	5,18	1,04
3	18	0	9,19	0,00
4	5	3	2,47	1,48
5	13	0	6,16	0,00
6	6	0	2,80	0,00
7	4	1	1,82	0,46
8	4	0	1,73	0,00
9	6	0	2,52	0,00
10	5	2	2,02	0,81
11	4	1	1,57	0,39
12	9	0	3,40	0,00
13	5	1	1,82	0,36
14	4	2	1,43	0,72

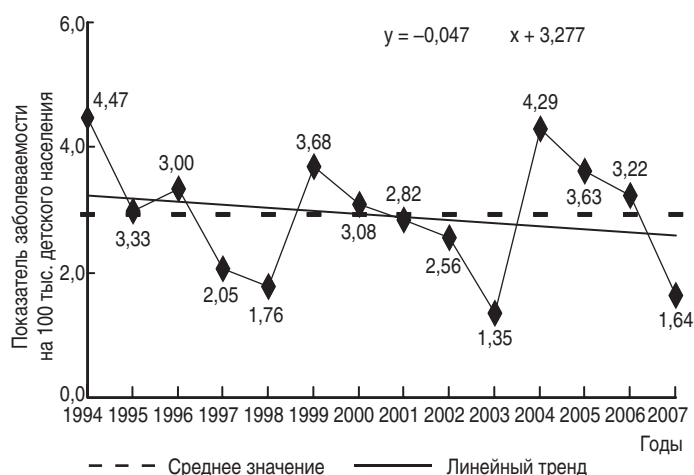


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости ОЛЛ детей Брянской области за период 1994–2007 гг. и линейный тренд.

Показатель заболеваемости ОЛЛ за период наблюдения колебался от 1,35 (2003 г.) до 4,47 (1994 г.) на 100 тыс. детского населения (рис. 1). Среднегодовой показатель заболеваемости детей ОЛЛ за период наблюдения составил $2,92 \pm 0,26$ на 100 тыс. детского населения. Линейный тренд, построенный методом регрессионного анализа, имеет небольшое снижение.

Распределение заболевших ОЛЛ детей по возрасту и рассчитанные показатели заболеваемости представлены в табл. 1, из которой видно, что у детей в возрасте 2–5 лет выявлено 46 (44,6%) случаев ОЛЛ, т.е. выражен так называемый младенческий пик заболеваемости ОЛЛ. Показатели заболеваемости детей ОЛЛ в этой возрастной группе (например, 9,19 у детей в возрасте 3 лет) могут значительно превышать таковые у детей другого возраста. Младенческий пик заболеваемости детей ОЛЛ [7] бывает выражен только в экономически развитых странах с низкими показателями детской смертности. В странах с высокими показателями детской смертности младенческий пик заболеваемости ОЛЛ не выражен, так как дети в этих странах не доживают до реализации лейкемического процесса. Это объяснение базируется на концепции кинетики клона лейкемических клеток, согласно которой от появления в организме первой лейкемической клетки до клинической манифестации заболевания должно пройти длительное время (несколько лет) для накопления опухолевых клеток. Случаи заболевания

лейкозом детей в возрасте до 1 года с позиций механизма канцерогенеза могут рассматриваться как реализация внутриутробного события.

За период наблюдения в Брянской области было выявлено 14 случаев ОНЛЛ, среди заболевших было 5 мальчиков и 9 девочек, соотношение по полу 1 : 1,8. Возраст заболевших детей колебался от 0,8 до 14,8 года (медиана возраста 5,8 года).

Показатель заболеваемости ОНЛЛ за период наблюдения колебался от 0,0 до 1,43 (2004 г.) на 100 тыс. детского населения. Среднегодовой показатель заболеваемости детей ОНЛЛ составил $0,4 \pm 0,14$ на 100 тыс. детского населения (рис. 2). Линейный тренд показателя заболеваемости детей ОНЛЛ представляет собой почти горизонтальную линию, что свидетельствует о стабильной заболеваемости за период наблюдения. Возрастных особенностей заболеваемости детей ОНЛЛ при изучении абсолютного числа случаев и показателя заболеваемости не выявлено, формирование пиков заболеваемости ОНЛЛ не характерно.

Также был проведен анализ абсолютного числа случаев ОЛ (ОЛЛ и ОНЛЛ суммарно) и показателей заболеваемости на 3 указанных территориях (наблюдения, сравнения и в Брянске) за период наблюдения (табл. 2). За 14-летний период на территориях наблюдения было выявлено 22 случая ОЛ, среднегодовой показатель заболеваемости ОЛ детей, проживающих на этих территориях, составил $3,3 \pm 0,9$ на 100 тыс. детского населения. На территориях сравнения за аналогичный период наблюдения было выявлено 66 случаев ОЛ, среднегодовой показатель заболеваемости составил $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения, в Брянске было выявлено 29 случаев ОЛ, среднегодовой показатель заболеваемости составил $2,6 \pm 0,3$ на 100 тыс. детского населения. Различия в показателях заболеваемости ОЛ детей, проживающих на различных территориях Брянской области, статистически незначимы ($p = 0,4244$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатель заболеваемости ОЛ детей, проживающих на различных территориях Брянской области, за период с 1994 по 2007 г. является средним и сопоставим с аналогичным показателем большинства развитых стран. Разделение Брянской области при изучении заболеваемости детей ОЛ на территории наблюдения, территории сравнения и промышленный город (Брянск) не выявило каких-либо особенностей показателей заболеваемости. Был зарегистри-

Таблица 2. Число случаев ОЛ и показатель заболеваемости на 100 тыс. детского населения на различных территориях Брянской области за период 1994–2007 гг.

Показатель	Год														1994—2007
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	
Брянск:															
число случаев	5	3	2	4	0	2	3	2	2	1	1	1	1	2	29
показатель заболеваемости	5,03	3,2	2,16	4,4	0	2,5	3,9	2,7	2,9	1,5	1,6	1,6	1,7	3,4	2,6 ± 0,3
Территории наблюдения:															
число случаев	5	2	2	0	1	4	2	0	1	0	1	0	4	0	22
показатель заболеваемости	8,54	3,35	3,34	0	1,98	8,17	3,84	0	2,17	0	2,68	0	11,4	0	3,3 ± 0,9
Территории сравнения:															
число случаев	5	4	9	2	4	6	6	5	5	2	10	6	1	1	66
показатель заболеваемости	3,1	2,7	6,2	1,4	3,0	4,5	5,0	4,4	4,6	1,8	9,4	6,2	1,0	1,0	3,9 ± 0,6
Различия показателей заболеваемости ОП детей, проживающих на различных территориях, статистически незначимы (p = 0,4244).															

Различия показателей заболеваемости ОЛ детей, проживающих на различных территориях, статистически незначимы ($p = 0,4244$).

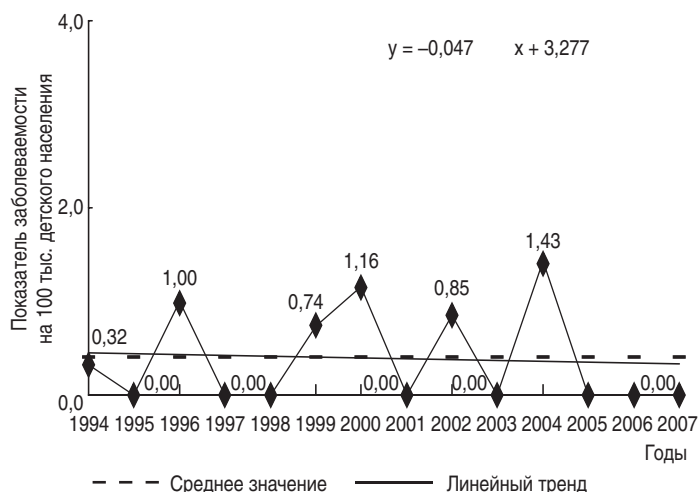


Рис. 2. Динамика показателя заболеваемости ОНЛЛ детей Брянской области за период 1994–2007 гг. и линейный тренд.

рован младенческий пик заболеваемости детей ОЛЛ и его отсутствие при ОНЛЛ.

Целесообразно проведение дальнейших дескриптивных эпидемиологических исследований в Брянской области.

Литература

1. Новая Россия. Информационно-статистический альманах. М.: Вся Москва; 1994.
2. Ichimaru M., Ishimaru T., Belsky J.L. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki 1950–1971. Radiation dose, years after exposure, age at exposure and type of leukemia. J Radiat Res (Tokyo) 1978; 19(3): 262–82.
3. Осечинский И.В., Сидорович Г.И., Зингерман Б.В. и др. Заболеваемость лейкозами и неходжкинскими лимфомами в детской популяции различных территорий Брянской области. Гематология и трансфузиология 1994; 39(5): 3–7.
4. Осечинский И.В., Сидорович Г.И., Зингерман Б.В. и др. Дескриптивный анализ эксцесса заболеваемости детей острыми лейкозами в Брянской области. Гематология и трансфузиология 1994; 39(5): 7–11.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ; 1995. т. 1 (ч. 1).

6. Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Эпидемиология болезней крови и онкологических заболеваний у детей и подростков. В кн.: Коколина В.Ф., Румянцев А.Г. (ред.). Практическое руководство по детским болезням. Т. 4. Гематология/онкология детского возраста. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2004: 10–29.
7. Осечинский И.В. Лейкозы и лимфомы (гемобластозы). В кн.: Вихерт А.М., Чаклин А.В. (ред.). Эпидемиология неинфекционных заболеваний. М.: Медицина; 1990: 195–210.

Информация о соавторах:

Крылова Валерия Викторовна, детский онколог
Брянской областной детской больницы
Адрес: 241033, Брянск, проспект Станке Димитрова, 100
Телефон: (483) 241-7578
Факс: (483) 241-2825
E-mail: krylovavaleriya@rambler.ru

Раков Михаил Александрович, заведующий отделением гастроэнтерологии
Брянской областной детской больницы
Адрес: 241033, Брянск, проспект Станке Димитрова, 100
Телефон: (483) 241-7578
Факс: (483) 241-2825
E-mail: DrRakov@rambler.ru

Тарасова Ирина Станиславовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9076
Факс: (495) 935-5510
E-mail: tarasova@niidg.ru

Лаврухин Дмитрий Борисович, руководитель отдела компьютерных технологий и медицинской статистики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9150
Факс: (495) 935-5510
E-mail: lavrukhin@niidg.ru

Чернов Вениамин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9076
Факс: (495) 935-5510
E-mail: chernov@niidg.ru

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

Оценка клинической, экономической и социальной эффективности лечения детей и подростков с неходжкинскими лимфомами

С.М.Дунаев¹, А.М.Ожегов¹, В.М.Чернов²

¹Ижевская государственная медицинская академия Росздрава;

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

В условиях дефицита экономических ресурсов особенно актуальным становится клинико-экономический анализ медицинских технологий с точки зрения медицинской, экономической и социальной эффективности. Современная терапия онкогематологических заболеваний у детей относится к дорогостоящим видам специализированной медицинской помощи. Клинико-экономический анализ лечения 38 детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст $11,3 \pm 1,4$ года) с В- и Т-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по протоколу NHL-BFM-90m, проведенный в Республиканской детской клинической больнице Минздрава Удмуртской Республики, показал медицинскую (5-летняя общая выживаемость при В- и Т-НХЛ составила $0,89 \pm 0,06$ и $0,69 \pm 0,05$ соответственно), экономическую (затраты на 1 год сохраненной качественной жизни в 10,8 раза меньше показателя внутреннего валового продукта на душу населения в год) и социальную (выжившие пациенты окупят обществу затраты на их лечение в 11,7 раза) эффективность данной медицинской технологии.

Ключевые слова: дети, подростки, неходжкинские лимфомы, протокол NHL-BFM-90m, выживаемость, качество жизни, клинико-экономический анализ

Evaluation of clinical, economic, and social efficiency of treatment of children and adolescents with non-Hodgkin's lymphomas

S.M.Dunaev¹, A.M.Ozhegov¹, V.M.Chernov²

¹Izhevsk State Medical Academy;

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

Clinical economic analysis of medical technologies, specifically, of their medical, economic, and social efficiencies, is an important problem under conditions of economic resources deficit. Modern therapy of oncohematological diseases in children is an expensive specialized medical care. Clinical economic analysis of treatment of 38 children and adolescents aged 10–18 years (mean age 11.3 ± 1.4 years) with B- and T-cell non-Hodgkin's lymphomas (NHL) treated by the NHL-BFM-90m protocol at Republican Pediatric Clinical Hospital in Izhevsk has shown the medical (5-year overall survival in B- and T-cell NHL was 0.89 ± 0.06 and 0.69 ± 0.05 , respectively), economic (expenditures per quality adjusted life-year were 10.8 times less than the annual internal gross product per capita), and social (survivors are expected to compensate for the expenditures for their treatment 11.7 times) efficiency of this medical technology.

Key words: children, adolescents, non-Hodgkin's lymphomas, NHL-BFM-90m protocol, survival rates, quality of life, cost-effectiveness analysis

Лимфомы составляют от 10 до 15% и занимают 3-е место в структуре злокачественных новообразований детского возраста в Европе и Северной Америке. Примерно 60% лимфом у детей в возрасте от 0 до 15 лет приходится на долю неходжкинских лимфом (НХЛ).

Показатель заболеваемости НХЛ в мире на протяжении двух последних десятилетий у детей в возрасте до 15 лет не изменился, а у подростков (15–19 лет) значительно вырос [1].

Современные протоколы полихимиотерапии (ПХТ) являются высокоэффективными программами лечения НХЛ у детей. Их использование позволяет вылечить в зависимости от стадии и варианта НХЛ от 70 до 90% больных [1].

Одним из инструментов управления качеством медицинской помощи является клинико-экономический анализ (КЭА), который позволяет соотнести клинические результаты с затратами, а нередко приводит к уменьшению затрат и более рациональному перераспределению ресурсов для

Для корреспонденции:

Дунаев Сергей Михайлович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры организации здравоохранения, экономики и управления факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Ижевской государственной медицинской академии
Адрес: 426034, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, 281
Телефон: (341-2) 68-2146
E-mail: dsm-1979@mail.ru

Статья поступила 06.04.2010 г., принята к печати 20.12.2010 г.

удовлетворения потребности пациентов в медицинской помощи. КЭА подразумевает обязательное сравнение затрат и эффективности. Он базируется на результатах специальных клинических исследований, в которых оцениваются как медицинские аспекты оказания медицинской помощи, так и экономические. В отличие от клинических исследований, направленных на внедрение в практику новых технологий, при исследовании, выполняемом в рамках КЭА, не разрабатываются новые критерии диагностики и протоколы лечения, а оцениваются экономические преимущества и недостатки известных лекарственных средств или технологий [2, 3]. КЭА медицинских технологий подразумевает изучение 3 основных параметров – медицинской, социальной и экономической эффективности [2, 3].

В последние десятилетия во многих странах, в том числе и в России, стали использовать высокоинформативный метод оценки клинической и социальной эффективности медицинской помощи – исследование качества жизни (КЖ) – интегральной характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [4].

Цель исследования – оценить клиническую, экономическую и социальную эффективность лечения детей и подростков с НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m.

Пациенты и методы

В исследование были включены 38 детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст $11,3 \pm 1,4$ года), которые получали лечение в отделении гематологии Республиканской детской клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики (РДКБ МЗ УР) с 1995 по 2008 гг. В составе группы были 29 мальчиков и 9 девочек, соотношение больных мужского и женского пола равнялось 3,2 : 1. Лечение проводили по протоколу NHL-BFM-90m с учетом иммунологической принадлежности опухолевых клеток и степени прогностического риска.

Диагностическое обследование включало физикальный осмотр, общий и биохимический анализы крови (с определением активности лактатдегидрогеназы), исследование костного мозга – КМ (пункция из 3 точек) и ликвора, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию грудной и брюшной полости, при необходимости магнитно-резонансную томографию пораженной области. Диагноз ставили на основании данных исследования материала, полученного путем биопсии с оценкой морфологических (цитология и гистология), и иммуноцито- и гистохимических характеристик опухоли, а также данных миелограммы и анализа ликвора [5, 6].

В результате морфоиммунологического исследования НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ) были диагностированы у 28 больных (лимфома Беркитта – у 19, диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 9), Т-клеточные НХЛ из клеток-предшественников (Т-НХЛ) верифицированы у 10 пациентов (Т-лимфобластная лимфома).

Из 28 больных В-НХЛ у 3 (10,7%) была выявлена II стадия заболевания, у 8 (28,6%) – III стадия, у 13 (46,4%) – IV стадия, у 4 (14,3%) – В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ). У 7 (70%) больных была III стадия Т-НХЛ, у 3 (30%) –

IV стадия заболевания. Среди больных с IV стадией заболевания поражение КМ было выявлено у 3 пациентов с В-НХЛ и у 1 пациента с Т-НХЛ, вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) – у 3 пациентов с В-НХЛ. Сочетанное поражение КМ и ЦНС верифицировано у 5 (17,9%) больных В-НХЛ и у 3 (30%) больных Т-НХЛ.

Оценку медицинской эффективности проводили по методу Каплана–Майера, который позволяет рассчитать общую (overall survival – OS) и бессобытийную выживаемость (event-free survival – EFS) пациентов, получивших лечение по протоколу NHL-BFM-90m.

Анализ экономической эффективности проводили на основе расчета стоимости заболевания, складывающейся из стоимости прямых медицинских затрат (ПМЗ), и нематериальной стоимости (снижение КЖ).

ПМЗ при лечении пациента с НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m рассчитывали по формуле:

$$ПМЗ = K + D + C + O,$$

где K – стоимость койко-дня;

D – стоимость диагностического процесса;

C – стоимость цитостатической терапии;

O – стоимость сопроводительной терапии;

O – стоимость лечения осложнений.

Для оценки КЖ пациентов использовали русскую версию унифицированного международного опросника SF-36. Оценка КЖ проведена у 24 пациентов. Пациенты заполняли опросник до начала ПХТ, затем 1 раз в квартал в течение 7 лет после достижения первой полной ремиссии. Причиной выбывания пациентов из протокола исследования КЖ являлись смерть или крайне тяжелое соматическое состояние.

Параллельно была сформирована группа сравнения из 30 детей и подростков, которые были сопоставимы по полу и возрасту с больными НХЛ и у которых на момент исследования не было острых и хронических заболеваний.

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «интенсивность боли», «общее здоровье», «жизнеспособность», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование», «психическое здоровье».

Для анализа соотношения стоимость/эффективность и стоимость/полезность применяли единый критерий – QALY (quality-adjusted life-years – число сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество). Показатель QALY – величина, количественно обобщающая качество и продолжительность жизни, получаемая умножением длительности рассматриваемого интервала времени, выраженного в годах, на стандартизированный коэффициент или массу тела (QALY weight или preference score), принимающий значение от 0,0 до 1,0 и отражающий связанное со здоровьем КЖ пациента в этом интервале времени. Состоянию смерти соответствует значение коэффициента, равное 0,0, полному здоровью – 1,0 [7].

Для расчета количества сохраненных лет жизни в качестве конечного возраста учитывали среднюю продолжительность жизни, составляющую для лиц женского пола 74,1 года, для лиц мужского пола 60,4 года (по данным Удмуртстата 2009 г.).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica 6.0 и BioStat 2008.

Статистические различия сравниваемых параметров оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и метода Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка медицинской эффективности

Результаты лечения больных НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m представлены в табл. 1. Ремиссия была достигнута у 27 (96,4%) больных В-НХЛ; у 1 (3,6%) пациента зарегистрирована рефрактерность к терапии; рецидив возник у 2 (7,1%) пациентов. Из 28 пациентов с В-НХЛ 25 (89,3%) живы и находятся в полной продолжительной ремиссии (ППР), из них 3 больных со II стадией заболевания, 8 больных с III стадией, 12 больных с IV стадией заболевания, 2 больных В-ОЛЛ. 5-летняя OS больных В-НХЛ составила $0,89 \pm 0,06$ (рис. 1), EFS – $0,84 \pm 0,05$ (рис. 2).

Из 10 больных Т-НХЛ, получивших лечение по протоколу NHL-BFM-90m, ремиссия достигнута у 9 (90%) пациентов; у 1 (10%) пациента зарегистрирована рефрактерность к проводимой терапии; рецидив возник у 2 (20%) пациентов;

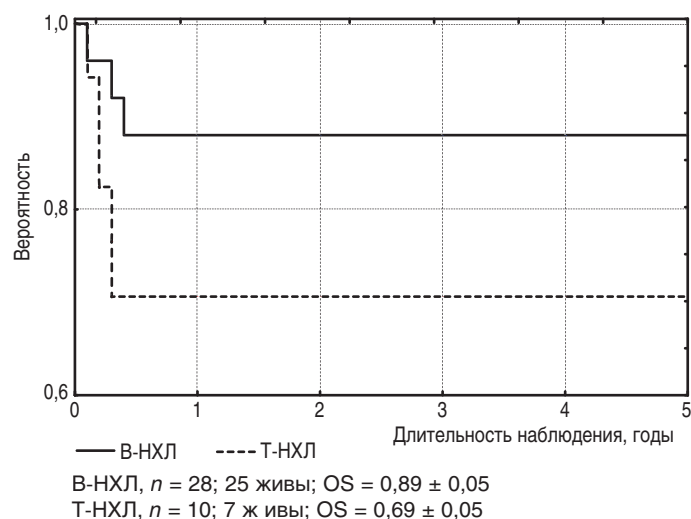


Рис. 1. Общая выживаемость больных В- и Т-НХЛ, получивших лечение по протоколу NHL-BFM-90m.

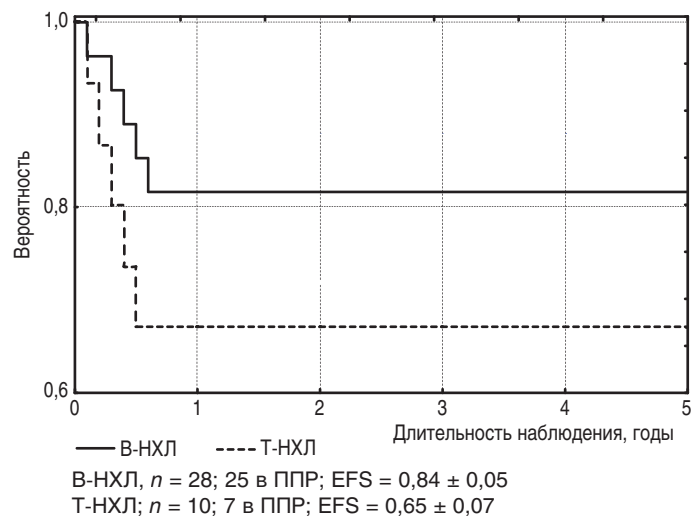


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных В- и Т-НХЛ, получивших лечение по протоколу NHL-BFM-90m.

Таблица 1. Результаты лечения больных НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m

Параметр	В-НХЛ ($n = 28$)		Т-НХЛ ($n = 10$)	
	абс.	%	абс.	%
Смерть в индукции	0	0	0	0
Рефрактерность к терапии	1	3,6	1	10
Ремиссия	27	96,4	9	90
Рецидив	2	7,1	2	20
Смерть в ремиссии	0	0	0	0
Вторая опухоль	0	0	0	0
Потеря из-под наблюдения	0	0	0	0
ППР	25	89,3	7	70

живы и находятся в ППР 7 (70%) пациентов, из них 5 пациентов с III стадией заболевания, 2 – с IV. 5-летняя OS больных Т-НХЛ составила $0,69 \pm 0,05$ (см. рис. 1), EFS – $0,65 \pm 0,07$ (см. рис. 2).

Анализ экономической эффективности

При проведении КЭА установлено, что затраты на оказание медицинской помощи больным НХЛ значительные. Так, в среднем стоимость лечения одного пациента с НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m в условиях гематологического отделения РДКБ МЗ УР составила $32\,470 \pm 1230,5$ доллара США (табл. 2). Затраты на лечение всей группы пациентов составили 1233,9 тыс. долларов США.

До лечения все показатели КЖ у пациентов с НХЛ не достигали оптимального значения ни по одной из шкал и были статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц (табл. 3). Улучшение общего состояния больных НХЛ под влиянием проводимого лечения приводило к улучшению показателей КЖ, наибольшая положительная динамика была установлена по шкалам «общее состояние здоровья», «психическое здоровье», «ролевое эмоциональное функционирование» и «физическое функционирование». Исследование показало, что в результате лечения у пациентов с НХЛ увеличивалась работоспособность, повысилась самооценка и улучшилось взаимоотношение с членами семьи.

Показатели КЖ по большинству шкал опросника SF-36 у пациентов, излеченных от НХЛ (т.е. пациентов в состоянии ремиссии 5 лет и более), были хуже, чем у здоровых (рис. 3). Статистически значимое снижение КЖ зарегистрировано по шкалам «общее состояние здоровья», «социальное функционирование» и «жизнеспособность» (см. табл. 3 и рис. 3). Таким образом, излечение больного от онкологического заболевания не является эквивалентом его выздоровления, т.е. полного восстановления параметров физического, психологического и социального функционирования, нарушенных вследствие болезни и терапии.

Таблица 2. ПМЗ при проведении лечения по протоколу NHL-BFM-90m 1 пациента с НХЛ

Параметр	Стоимость, доллары США
Койко-день	$5200 \pm 142,2$
Диагностический процесс	$3200 \pm 134,6$
Цитостатическая терапия	$10620 \pm 520,3$
Сопроводительная терапия	$6750 \pm 260,5$
Лечение осложнений	$6700 \pm 172,9$
Итого...	$32470 \pm 1230,5$

Таблица 3. Показатели КЖ (в баллах, $M \pm m$) больных НХЛ на этапах лечения и диспансерного наблюдения по сравнению со здоровыми

Шкала	Больные НХЛ					Группа сравнения (здоровые) ($n = 30$)
	до начала ПХТ ($n = 24$)	на 1-м году после достижения ремиссии ($n = 20$)	на 2-м и 3-м году от момента начала лечения ($n = 20$)	на 4-м и 5-м году от момента начала лечения ($n = 20$)	в состоянии ремиссии 5 лет и более ($n = 20$)	
Общее состояние здоровья	36,4 ± 5,6*	42,7 ± 6,2*	50,5 ± 6,2*	56,3 ± 6,9*	60,8 ± 5,7*	82,5 ± 7,1
Физическое функционирование	60,3 ± 6,8*	66,3 ± 7,9*	74,2 ± 6,2*	83,6 ± 5,7	93,2 ± 5,9	95,6 ± 3,6
Роль физическое функционирование	58,4 ± 10,2*	60,5 ± 6,7*	78,3 ± 10,2*	83,1 ± 6,4	88,6 ± 7,2	93,4 ± 4,6
Роль эмоциональное функционирование	60,3 ± 5,9*	66,3 ± 8,2*	69,2 ± 4,1*	79,6 ± 5,4	86,3 ± 5,7	89,3 ± 5,7
Социальное функционирование	39,6 ± 3,6*	44,2 ± 6,3*	58,5 ± 7,9*	64,3 ± 6,3*	69,3 ± 6,4*	92,4 ± 4,9
Интенсивность боли	48,3 ± 8,5*	52,7 ± 9,6*	72,3 ± 8,1	76,4 ± 6,1	79,3 ± 5,3	86,2 ± 6,4
Жизнеспособность	33,6 ± 6,7*	38,5 ± 8,1*	43,9 ± 5,6*	50,5 ± 6,2*	59,6 ± 7,8*	84,1 ± 6,8
Психическое здоровье	46,6 ± 7,8*	53,5 ± 9,4*	66,4 ± 5,8	69,3 ± 6,1	68,9 ± 8,0	71,6 ± 8,4

* $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

При оценке средних показателей QALY weight больных НХЛ установлено, что они отличались в зависимости от этапа лечения и длительности наблюдения (табл. 4).

Суммарно для 38 пациентов с НХЛ, получивших лечение по протоколу NHL-BFM-90m, ориентировочно сохранено 1230 лет качественной жизни, соответственно показатель QALY 1 пациента в группе в среднем составил $32,4 \pm 3,7$ года. Данный показатель демонстративен сам по себе и может быть использован при анализе эффективности затрат на лечение в качестве доказательства целесообразности проведения дорогостоящего лечения пациентам с НХЛ.

Соотношение затраты/эффективность для 1 пациента при лечении по протоколу NHL-BFM-90m составило 1002,2 доллара США на 1 год сохраненной качественной жизни. Затраты на 1 год сохраненной качественной жизни при лечении по протоколу NHL-BFM-90m в 10,8 раза меньше показателя внутреннего валового продукта – ВВП (на 1 гражданина РФ в 2007 г. эта сумма составила 11 тыс. долларов США), значит, с точки зрения общества и государства затраты оправданы.

Анализ социальной эффективности

Расчет сохраненных лет трудоспособности и произведенного за это время ВВП наглядно показывает эффективность и социальную значимость затрат общества на лечение пациентов по протоколу NHL-BFM-90m.

Таблица 4. QALY weight больных НХЛ на различных этапах терапии и диспансерного наблюдения

Этап лечения и диспансерного наблюдения	Средний показатель QALY weight ($M \pm m$)
Больные НХЛ:	
на 1-м году лечения ($n = 24$)	0,4 ± 0,12
на 2-м и 3-м году от момента начала лечения ($n = 20$)	0,5 ± 0,12
на 4-м и 5-м году от момента начала лечения ($n = 20$)	0,7 ± 0,11
в состоянии ремиссии 5 лет и более ($n = 20$)	0,8 ± 0,09
Практически здоровые – группа сравнения ($n = 30$)	0,9 ± 0,06

Теоретически до трудоспособного возраста должны дожить 32 пациента (26 мальчиков и 6 девочек). За трудоспособные 42 года (60–18 лет) 26 юношей проработают 1092 года (42 года × 26 человек), а 6 девочек, прежде чем достигнут пенсионного возраста (55–18 = 37 лет), проработают 222 года (37 лет × 6 человек). Все вместе за 1314 лет трудоспособного возраста они произведут ВВП на сумму 14 454 тыс. долларов США (на 1 гражданина РФ в 2007 г. эта сумма составила 11 тыс. долларов США). Затраты на лечение всей группы пациентов составили 1233,9 тыс. долларов США. Таким образом, сумма ВВП, произведенная выжившими и достигшими пенсионного возраста пациентами, в 11,7 раза превысит затраты общества на их лечение.

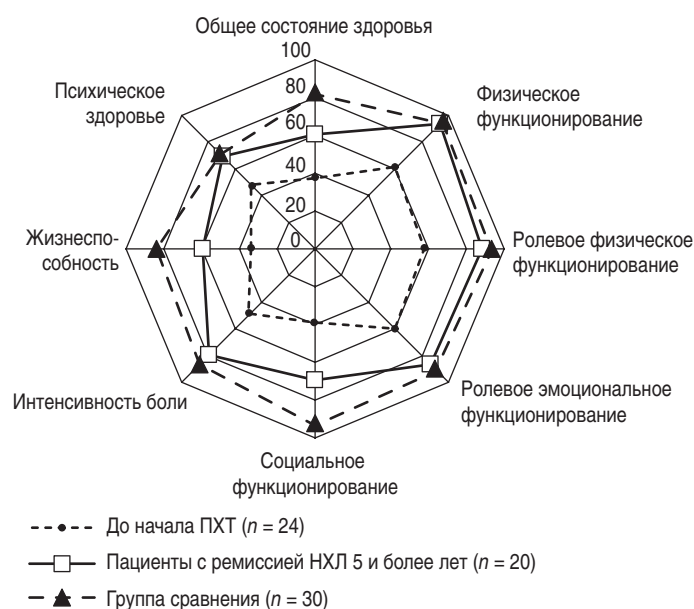


Рис. 3. Профили КЖ пациентов с НХЛ до начала ПХТ и с длительностью ремиссии 5 лет и более по сравнению со здоровыми.

Можно рассматривать и другие стороны социальной эффективности, например, произведенное потомство и т.д., которые трудно поддаются количественным подсчетам.

Таким образом, в результате проведенного КЭА можно считать доказанной медицинскую, экономическую и социальную эффективность лечения детей и подростков с НХЛ по протоколу NHL-BFM-90m. Значительное влияние на снижение КЖ оказывают показатели общего состояния здоровья, социального функционирования и жизнеспособности. Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование показателей КЖ как критериев эффективности медицинской помощи.

Анализ медицинской, социальной и экономической эффективности медицинских технологий, используемых в детской онкогематологии, является универсальным формализованным критерием оценки качества медицинской помощи и действенным механизмом его управления и позволяет обеспечить медико-социальную защиту детей и подростков со злокачественными заболеваниями крови и удовлетворенность потребностей населения в медицинских услугах в современных социально-экономических условиях развития общества.

Литература

1. Федорова А.С., Алейникова О.В. Клинические и биологические факторы прогноза при неходжкинских лимфомах у детей (обзор литературы). Детская онкология 2005; 2: 28–42.
2. Яковлева Л.В. Фармакоэкономика. Харьков: Национальный фармацевтический университет 2004.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед 2004.
4. Никитина Т.П., Киштович А.В., Моисенко Е.И., Сабирова А.В. Исследование качества жизни в педиатрии: разработка русской версии опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8–12 лет. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни 2003; 1–2: 35–44.
5. Magrath I.T. Malignant non-Hodgkins lymphomas in children. In: Pizzo P.A., Poplack D.G., eds. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott 2002: 661–705.
6. Oschlies L., Klapper W., et al. DLBCL in pediatric pts belongs predominantly to the DC type B-cell lymphomas: a clinico-pathological analysis of cases included in the German BFM Multicenter Trial. Blood 2006; 107(10): 4047–50.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004.

Сведения о соавторах:

Ожегов Анатолий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Ижевской государственной медицинской академии
Адрес: 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281
Телефон: (341-2) 68-2146
Факс: (341-2) 68-3858
E-mail: amozhegov@mail.ru

Чернов Вениамин Михайлович, 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) 936-9076
Факс: (495) 935-5510
E-mail: chernov@niidg.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Анализ соотношения стоимость/эффективность дополнительного назначения ритуксимаба к схеме СНОР у пациентов молодого возраста с хорошим прогнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДККЛ) – агрессивный наиболее часто встречающийся вариант лимфом, составляющий от 30 до 40% от всех случаев впервые диагностированных неходжкинских лимфом. До появления моноклональных антител стандартным лечением впервые диагностированной В-ДККЛ являлась комбинация циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизолона (СНОР). Современная терапия состоит из комбинации схемы СНОР с моноклональным антителом – ритуксимабом (R-СНОР). При использовании этой комбинации выздоравливают 70% больных.

Цель исследования: сравнить медицинскую (выживаемость) и экономическую эффективность (прямые медицинские затраты) применения двух химиотерапевтических режимов (R-СНОР и СНОР) в лечении пациентов молодого возраста с хорошим прогнозом В-ДККЛ.

Методы: для сравнения двух режимов использовали модель принятия решений. Пациенты получали 1 из 2 режимов (СНОР или R-СНОР) в течение 5 мес. При отсутствии ответа на терапию через 5 мес или в случае рецидива через 3 года после достижения полного ответа через 5 мес пациента переводили на терапию спасения (rescue therapy). За 3-летний период рассчитывали среднее число сохраненных лет жизни и средние прямые медицинские затраты (стоимость указана в евро по ценам на 2007 г.).

Результаты: среднее число сохраненных лет жизни на 1 пациента было больше при использовании схемы R-СНОР, чем при использовании схемы СНОР (2,697 и 2,517 года соответственно). С учетом стоимости терапии спасения (rescue therapy) общая стоимость лечения 1 пациента была меньше при использовании схемы R-СНОР, чем при использовании схемы СНОР (22 113,44 и 22 831,17 евро соответственно). Соотношение затраты/эффективность на 1 год сохраненной жизни при полном ответе на терапию через 5 мес составило 16 816 евро, при 3-летней безрецидивной выживаемости – 11 967,12 евро и было ниже международно принятого показателя внутреннего валового продукта (50 тыс. евро).

Выводы: исследование показало клиническую и экономическую эффективность схемы R-СНОР в лечении пациентов молодого возраста с хорошим прогнозом В-ДККЛ.

*Ferrara F., Rivasio R.
Cost-effectiveness analysis of the addition of rituximab to CHOP in young patients
with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma
Dipartimento Oncoematologico, Ospedale Cardarelli, Naples, Italy
Clin Drug Investig 2008; 28(1): 55–65*

Принципы организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в St. Jude Children's Research Hospital

Ю.В.Скворцова^{1,2}, Е.В.Самочатова¹

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

²Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России, Москва

Статья посвящена принципам организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в госпитале Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital – SJCRH, Мемфис, штат Теннесси, США), в котором осуществляется лечение детей с самыми сложными гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями с 50-х годов XX века. В статье представлена модель организации и работы стационара на примере отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, амбулаторного отделения, клиники поздних эффектов, службы качества жизни и инфекционного контроля. Приведены ссылки на сайты в Интернете, описаны возможности кооперации и использования образовательной информации на сайте международной программы SJCRH.

Ключевые слова: госпиталь Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital), принципы организации медицинской помощи, мониторинг, поздние эффекты терапии, инфекционный контроль, качество жизни

Organization of medical care and monitoring of patients at St. Jude Children's Research Hospital

Yu.V.Skvortsova^{1,2}, E.V.Samochatova¹

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

²Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

The paper presents the organization of medical care and monitoring of patients at St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) in Memphis, Tennessee, USA. Children with the most severe hematological, oncological, and immunological diseases are treated here since the 1950ies. The paper presents the model of the hospital organization and work as exemplified by the Department of bone marrow transplantation, outpatient clinic, clinic of late effects, quality of life and infection control services. References to the Internet sites are presented, potentialities of cooperation and use of education information at the SJCRH International Program site are described.

Key words: St. Jude Children's Research Hospital, medical care organization model, monitoring, late effects of treatment, infection control, quality of life

«**Н** и один ребенок не должен умереть на заре своей жизни», – таков девиз уникального научно-клинического госпиталя Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital – SJCRH), расположенного в городе Мемфис (штат Теннесси, США).

История создания SJCRH

Более 70 лет назад молодой предприниматель Danny Thomas обратился с молитвой к Святому Иуде Тадеусу в одной из церквей Детройта и попросил указать ему путь в

жизни и помочь в становлении карьеры. Он дал обет построить святыню во славу Святого Иуды, если получит ответ на свои молитвы. Молитвы были услышаны, через несколько лет D.Thomas стал известным и преуспевающим шоуменом. D.Thomas не забыл про данный обет, в начале 50-х годов XX века ему пришла в голову идея строительства детского госпиталя – SJCRH. Благодаря своей деятельности он смог собрать достаточно средств в виде пожертвований и начать грандиозную работу по созданию и развитию своего проекта. D.Thomas привлек американцев арабского происхождения, объединил усилия множества благотворителей, увековечил в мемориальных плитах имена многих спонсоров. В 1957 г. начала официально существовать благотворительная организация American Lebanese Syrian Associated Charities (ALSAC), ежегодно собирающая огромные суммы денег на развитие госпиталя. В настоящее время ALSAC является второй крупнейшей благотворительной организацией в США, в которой работает более 1 млн волонтеров. Ежедневно на функционирование SJCRH, все виды его деятельности (научные, клинические, социальные и прочие)

Для корреспонденции:

Скворцова Юлия Валериевна, научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга с лабораторией типирования
Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России,
врач отделения трансплантации костного мозга
Российской детской клинической больницы
Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9023

E-mail: yuscvo@mail.ru

Статья поступила 09.08.2010 г., принята к печати 20.12.2010 г.

расходуется 1,5 млн долларов США из благотворительных средств. Развитие SJCRH происходит стремительными темпами, его основатель D.Thomas ушел из жизни в 1991 г., но его дело и мечта продолжают жить.

SJCRH – центр мировой науки и практики

SJCRH является центром мировой науки и самого современного лечения детей (в США детьми считаются лица в возрасте до 21 года) со злокачественными новообразованиями и врожденными заболеваниями. SJCRH не похож на другие медицинские и научно-исследовательские институты мира. Открытия, сделанные в стенах SJCRH, смогли принципиально изменить основы терапии злокачественных новообразований у детей. Исследования ученых SJCRH широко доступны в медицинской печати, что позволяет онкологам, гематологам и иммунологам не только США, но и всех стран мира внедрять в свою деятельность новейшие технологии. Многие врачи направляют на лечение в SJCRH самых сложных пациентов, зачастую рефрактерных к стандартной терапии. Все больные проходят обследование и лечение в SJCRH совершенно бесплатно, без малейших затрат со стороны их семей благодаря совершенной системе распределения благотворительных средств. Прием детей на лечение осуществляется в соответствии с их включением в тот или иной исследовательский протокол. Использование программной терапии позволяет улучшить выживаемость детей и подростков с потенциально фатальными болезнями, а четкая статистическая обработка полученных данных дает возможность сделать обоснованные выводы, которые используются для оптимизации лечения в дальнейшем. В SJCRH осуществляется лечение детей с генетическими нарушениями, гематологическими заболеваниями, патологией иммунитета, ВИЧ-инфекцией и солидными опухолями. Предварительно леченные пациенты также могут быть приняты в SJCRH, в этом случае их лечение осуществляется по индивидуальной программе. Для направления ребенка в SJCRH необходимо прислать подробную выписку из истории болезни, данные визуализирующих методов обследования, гистологический материал (в электронном виде или препараты) на электронный адрес referralinfo@stjude.org. Любой врач может также проконсультировать сложный случай со специалистами из SJCRH путем обсуждения на сайте www.cure4kids.org или с помощью индивидуальной переписки с соответствующим специалистом.

Основные научные направления деятельности SJCRH

В SJCRH ведется научная работа по многим направлениям – лечение лейкозов и лимфом, солидных опухолей (саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, нейробластомы, ретинобластомы, опухолей центральной нервной системы – ЦНС и многих других), применение ингибиторов тирозинкиназы, моноклональных антител, гаплоидентичные трансплантации со сниженной интенсивностью кондиционирования, трансплантации НК-клеток, улучшение лечения инфекционных осложнений, использование фактора роста кератиноцитов для профилактики развития мукозитов, наблюдение и мониторинг поздних эффектов химиотерапии, лучевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), улучшение когнитивных функций детей после лечения, по-

веденческая медицина и др. Активно развиваются и другие направления – молекулярная биология, фармакология, нейробиология, структурная биология, биохимия и ядерная медицина, генетика и биология опухолевых клеток, молекулярная терапия, патоморфология.

Структура SJCRH

SJCRH – это большой территориальный комплекс (см. рисунок), включающий 2 клинических корпуса, 3 лабораторных корпуса, центр международного сотрудничества, клинику поздних эффектов, здание офисов сотрудников, гостиницу для пациентов и их семей для кратковременного пребывания (на территории клиники), гостиницу для детей и их семей, находящихся на длительном лечении (расположена в городе, организована круглосуточная транспортировка пациентов), здание благотворительной ассоциации ALSAC. В клинических корпусах расположены отделения для лечения лейкозов и лимфом, солидных опухолей, ТГСК, интенсивной терапии, дневной стационар для наблюдения пациентов после ТГСК, клиника поздних эффектов и ВИЧ-инфекции, отделение радиологии и ядерной медицины. Там же находятся операционный блок, мощная лабораторная база, отделение визуализирующих методов диагностики (ультразвукового исследования, рентгенологических методов, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии), других методов функциональной диагностики, процедурная для амбулаторных манипуляций (пункций), помещение для парентерального введения лекарственных препаратов пациентам дневного стационара. Кроме того, большую площадь занимают служба психологической и социальной помощи, помещения для игровой и творческой активности пациентов. Круглосуточно функционирует пищевой блок, который обеспечивает все виды питания, включая национальные и религиозные предпочтения, низкобактериальную диету.

Структура отделения ТГСК

Рассмотрим структуру клинического отделения на примере отделения ТГСК. В отделении расположены 18 палат, в том числе 3 изолированных бокса для пациентов с врожденными иммунодефицитами. Отделение рассчитано на 150 трансплантаций (аллогенных родственных и неродственных, гаплоидентичных, аутологичных) в год. С 1982 г. в отделении выполнена 1000 трансплантаций. Отделение ТГСК осуществляет свою деятельность в рамках международной программы Группы детских онкологов (Children's Oncology Group – COG) и Национальной программы доноров костного мозга (National Marrow Donor Program – NMDP). Основные научные направления ТГСК в SJCRH включают гаплоидентичные трансплантации с использованием кондиционирования со сниженной токсичностью, предупреждением рецидивов острых миелобластных лейкозов за счет инфузии НК-клеток. Активно ведутся исследования по мониторингу после ТГСК, долгосрочным эффектам, иммунорекогнитуции, химеризму, вирусным инфекциям и т.д.

Просторные палаты и боксы отделения включают помещения для пациента и его родителей с отдельными санузлами. При входе в боксы расположены шлюзы-пропускники. Палаты и боксы оснащены HEPA-фильтрами, что обеспечи-

ваит подачу стерильного воздуха, и самым современным медицинским оборудованием. Посты медицинских сестер (их 2) оборудованы экранами, на которые поступает информация с мониторов, расположенных в палатах, и звуковой сигнализацией, регистрирующей вызовы пациентов или сигналы от аппаратуры, находящейся в палатах. Посты медицинских сестер также оснащены персональными компьютерами, так как весь объем работы медицинских сестер прописан в электронном виде. Отдельная палата отведена под лечебную физкультуру. Существует помещение для игр. На территории отделения расположены фармацевтическая лаборатория, где для каждого пациента готовят лекарственные препараты, поступившие из центральной аптеки, офисы для координаторов трансплантаций, психологической службы, священника, сестринская и ординаторская.

В штате отделения ТГСК работают 6 врачей, каждый из которых отвечает за определенное научное направление и является руководителем какого-либо из исследовательских протоколов. Руководителем службы ТГСК является проф. W.Leung. В отделении действует система ротации – в то время как одни врачи вовлечены в лечебный процесс, другие занимаются научной работой. Такая система позволяет обеспечить эмоциональный комфорт в коллективе, дает возможность развивать многочисленные научные направления и создавать новые протоколы лечения. Ежедневно в отделении работает 1 врач (куратор клинической работы), который контролирует ситуацию в отделении на протяжении недели (включая выходные). Основную клиническую работу (осмотр пациентов и медицинские назначения) в отделении выполняют 2 медицинские сестры с высшим сестринским образованием и 2 ординатора. Медицинские сестры работают 1 мес в стационаре, а затем 2 мес в амбулаторной клинике; такая смена деятельности позволяет предотвратить профессиональное «выгорание». Ординаторы получают специализацию по ТГСК только после 3 лет обучения в ординатуре по специальности «гематология». В отделении обязательно присутствуют клинический фармаколог, который контролирует медицинские назначения, и диетолог, который отвечает за энтеральное и парентеральное питание каждого пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Руководит деятельностью медицинских сестер директор, в его подчинении находятся менеджер и его ассистенты, которые занимаются организацией работы, контролируют объем работы, составляют графики, ведут документацию и отвечают за образование среднего медицинского персонала. Клинические медицинские сестры работают по 12 ч в сутки, в дневные или ночные часы, 3 смены в неделю. В смену работают 8 медицинских сестер с максимальной нагрузкой 2 пациента на 1 медицинскую сестру. При работе в ночную смену медицинская сестра не имеет права на сон. В медицинской документации тщательно фиксируются состояние пациента, его физические, лабораторные и психологические данные, а также действия медицинских сестер. Кроме того, в отделении работают ассистенты медицинских сестер (3 человека в будние дни по 5 ч), а также координаторы работы медицинских сестер, которые решают вопросы приема и размещения пациентов, занимаются психологическими аспектами совместности в коллективе. В штат отделения также входят санитары и разносчики еды.

На все виды вмешательств (конкретный вид трансплантации, включение в исследовательский протокол, проведение гемотрансфузии, различные манипуляции, применение определенных препаратов, мониторинг после ТГСК и т.д.) требуется получение информированного согласия пациента (старше 14 лет) или его родителей (опекунов). С семьей пациента проводятся подробные многократные беседы о предстоящем лечении и всех манипуляциях с описанием всех возможных нежелательных явлений, поэтому в дальнейшем пациенты и их родители оказываются достаточно подготовленными, что предотвращает развитие конфликтных ситуаций.

После выписки из отделения, осуществляемой как можно раньше с целью минимизации инфицирования госпитальной микрофлорой, лечение пациента проводится амбулаторно в дневном стационаре.

Дневной стационар

В дневном стационаре осуществляются долечивание пациентов после ТГСК, амбулаторное наблюдение пациентов с осложнениями на поздних этапах лечения, мониторинг всех пациентов после ТГСК до достижения ими 18-летнего возраста и в любом случае на протяжении 10 лет после трансплантации, иммунизация пациентов, консультирование по вопросам информированных согласий. На каждого больного заполняется документация с описанием кратких характеристик ТГСК и всех последующих осложнений в хронологическом порядке. Осмотр, исследования и выполнение назначений каждому пациенту осуществляются в соответствии со строгим графиком, расписанным по минутам. При поступлении пациента в дневной стационар проводится физикальный осмотр, на ребенка надевается браслет с идентификационным номером (соответствующим его электронной документации), производится забор крови для анализов, осуществляется инфекционный контроль. Все манипуляции проводятся в соответствии с индивидуальным планом обследования и лечения каждого больного, заранее составленным и внесенным в компьютер. Больных с лихорадкой и другими признаками инфекции изолируют и госпитализируют. Пациенты без признаков инфекции проходят обследование согласно своему индивидуальному графику. При необходимости выполнения медицинских назначений больных направляют в соответствующее отделение, которое принимает 54–75 пациентов в день строго по графику. Отделение рассчитано на одновременное обслуживание 20 пациентов. Для пациентов, выделяющих госпитальные штаммы, на территории отделения расположены 3 изолированные комнаты, также имеются 3 ламинарных бокса. Остальные койко-места представлены функциональными креслами-кроватями с ширмами, телевизорами и полным медицинским оснащением. Отделение работает ежедневно с 7 до 23 ч. Персонал состоит из медицинских сестер (3 смены по 6 ч, одновременно работают 6 медсестер), 3 координаторов, 1 менеджера и 1 клинического директора. Кроме того, в штате присутствует медицинская сестра, отвечающая за научные исследования и контролирующая своевременный забор крови в соответствии с исследовательским протоколом. В структуре отделения имеется своя фармацевтическая служба.

Служба качества жизни

Огромное внимание в SJCRH уделяется психологическому комфорту семей больных детей. В SJCRH создана специальная служба качества жизни, основной задачей которой является уменьшение страдания, улучшение качества жизни пациентов и их родителей. Сотрудники этой службы поддерживают семьи и помогают им принять сложные решения, помогают снимать боль и другие симптомы, обеспечивают реализацию эмоциональных, социальных и духовных потребностей ребенка и его родственников, проводят образовательные занятия по объяснению диагноза, лечения, медицинской помощи и обучают родителей правилам ухода за больным ребенком, помогают планировать будущее и, что очень важно, осуществляют взаимосвязь медицинской помощи в SJCRH с медицинской службой по месту жительства.

Одно из направлений деятельности службы качества жизни называется «жизнь ребенка». Задачами этого направления являются обучение, психологическая помощь и организация праздников и досуга больных детей. Для реализации поставленных задач широко используется Play- и Art-терапия, создаются специальные книги о больнице и болезнях, детей обучают написанию книг о себе или друзьях по несчастью. Сотрудники службы качества жизни опреде-

ляют показания к привлечению профессиональных психологов и проводят индивидуальные беседы с медицинским персоналом, которые помогают установить контакт между пациентами и людьми «в белых халатах». Более подробно ознакомиться с работой этой службы можно на сайтах www.stjudechildlife.org и www.marrow.org.

Отделение поведенческой медицины

Отделение поведенческой медицины создано с целью улучшения качества жизни детей с хроническим поражением ЦНС. Сотрудники этого отделения разрабатывают методы оценки поражения ЦНС вследствие химио- и лучевой терапии, оценивают когнитивные функции, способность обучения ребенка в школе, занимаются вопросами психосоциальной адаптации и реабилитации, мотивируют пациента на изменение поведения и образа жизни.

Клиника поздних эффектов

Благодаря использованию современных протоколов лечения удалось достичь 75% долгосрочной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями. В настоящее время под наблюдением SJCRH находятся около 4 тыс. выздоровевших больных. По мере увеличения количества выживших пациентов становится актуаль-



Рисунок. Вид SJCRH.

ной проблема оценки, наблюдения и коррекции долгосрочных эффектов терапии. С этой целью в SJCRH была создана клиника поздних эффектов. В настоящее время развитию данного направления уделяется большое внимание, в том числе со стороны правительства США, создаются федеральные программы ежегодного мониторинга пациентов, получивших химио- и лучевую терапию, а также после проведения ТГСК. В рамках таких программ бывшие пациенты проходят весь спектр обследований согласно индивидуальному плану, составленному заранее (за 6–12 мес до предполагаемого обследования). Пациенты в соответствии с нозологическими формами проходят обследование в клинике поздних эффектов в определенный день недели с целью направленного привлечения смежных специалистов. Данные обследования пациента вносят в компьютерную базу данных, которая ведется в SJCRH и включает паспортные данные (в том числе расовую принадлежность и всю контактную информацию), диагнозы в хронологическом порядке, протоколы лечения, хирургические манипуляции (даже малые, включая биопсии и постановки центрального венозного катетера), сведения о лучевой терапии, химиотерапии с обязательным указанием сроков и кумулятивных доз препаратов, осложнения терапии, наследственность. По результатам обследования и с учетом имеющейся информации в базе данных составляется клинический отчет, в котором отражены возможные риски и имеющиеся проблемы (например, рецидив, судороги, проблемы обучения, дислипидемия, гипогонадизм, вторичные опухоли и др.), указаны сроки проведения контрольного обследования, даны рекомендации по режиму, питанию, образу жизни, уходу. Копии данного документа выдаются на руки пациенту и направляются врачам по месту жительства как руководство к действию. Для облегчения сбора информации все больные и их семьи обязательно заполняют опросники, включающие вопросы, касающиеся состояния здоровья и проводимого в настоящее время лечения, социальной адаптации (половая жизнь, работа и др.), психологического состояния, состояния здоровья родственников, а также указывают контактную информацию о лечащих врачах и всех консультантах по месту жительства.

Подробнее ознакомиться с деятельностью данной клиники и получить практические рекомендации можно на сайте www.survivorshipguidelines.org.

Контроль инфекций

Специалисты SJCRH убеждены, что для эффективного лечения и минимизации осложнений нельзя пренебрегать мерами контроля инфекций. США тратят около 4,5 млрд долларов в год на меры контроля инфекций, так как от нозокомиальных инфекций умирают 40–80 тыс. человек в год. Согласно рекомендациям SJCRH для осуществления инфекционного контроля в каждой клинике необходим 1 соответствующий специалист на 100 пациентов. Должна быть создана группа инфекционного контроля, в задачи которой входит оценка

эпидемиологической ситуации, анализ наиболее частых инфекционных осложнений, регистрация всех инфекций, ведение документации, ежегодное образование сотрудников (врачей, медицинских сестер), а также родителей пациентов. Задачами специалиста, ответственного за предупреждение инфекций, являются сбор и анализ данных, оценка безопасности продуктов питания и медицинских процедур, консультации по инфекционному риску, предупреждение и контроль инфекций, образование персонала, составление регулирующих документов и оформление лицензий, разработка эпидемиологических принципов, участие в исследовательских проектах. Только путем налаженной работы группы инфекционного контроля можно добиться сокращения заболеваемости и смертности от нозокомиальных инфекций.

Информационная и образовательная деятельность SJCRH

SJCRH предоставляет уникальную возможность для врачей и медицинских сестер всего мира получать информацию и образование, а также проконсультироваться по сложным клиническим случаям. С этой целью создан и активно функционирует сайт www.cure4kids.org, на котором каждый может зарегистрироваться. Данный информационный сайт предоставляет обширные возможности слушать и смотреть семинары, читать последние статьи, знакомиться с новейшими презентациями по актуальным темам гематологии, онкологии, иммунологии, участвовать в международных теле- и интернет-конференциях, проводить совместные обсуждения клинических случаев. Российские врачи в настоящее время могут участвовать в работе двух групп – евроазиатской и средне-восточной (Euro-Asian и Middle-East Groups). Современные технологии позволяют разместить на сайте свою личную презентацию, клинический случай или задать вопросы. Также существует возможность инициировать рабочие совещания по проблемам ТГСК или другим актуальным вопросам медицины или присоединиться к уже существующим кооперированным группам. Для онкологов, гематологов и иммунологов РФ существует уникальная возможность посетить SJCRH, приехав на короткую (3-недельную) стажировку. Для этого необходимо заполнить соответствующую анкету на сайте www.cure4kids.org.

Несмотря на то, что SJCRH является уникальным научно-клиническим центром, не имеющим аналогов не только в США, но и во всем мире, внедрение в практику российских врачей опыта работы данного учреждения вполне выполнимо и может принести огромную пользу пациентам.

Информация о соавторе:

Самочатова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом клинической гематологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9078
Факс: (495) 935-5510
E-mail: samochatova@niidg.ru

Механизмы действия внутривенных иммуноглобулинов и перспективы их применения в детской онкогематологической практике (обзор литературы)

А.И.Карачунский, Ю.В.Румянцева, Е.Г.Мансурова

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

Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) широко используются для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний, а также ряда онкогематологических заболеваний, однако механизм их действия остается не до конца изученным. В статье представлены механизмы влияния ВВИГ на систему иммунитета, в частности, взаимоотношения ВВИГ и клеточного иммунитета, взаимодействие ВВИГ и системы комплемента, описана роль димерной фракции иммуноглобулина G в формировании идиотипических сетей и усилении активности против определенных бактериальных экзотоксинов, а также значение сialiрирования Fc-фрагментов для проявления противовоспалительных свойств иммуноглобулинов. Приводятся немногочисленные сообщения о применении ВВИГ в детской онкогематологической практике и эффекты воздействия ВВИГ на иммунную систему человека.

Ключевые слова: иммуноглобулин G, внутривенные иммуноглобулины, дендритная клетка, комплемент, Fc-рецептор, сialiрирование, макрофаг, инфекционные осложнения, острый лимфобластный лейкоз

Mechanisms of intravenous immunoglobulins effects and prospects of their use in pediatric oncohematology (Review of literature)

A.I.Karachunsky, Yu.V.Rumyantseva, E.G.Mansurova

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

High-doses of intravenous immunoglobulins (IVIg) are widely used for the treatment of autoimmune and inflammatory and some oncohematological diseases, but the mechanism of their action remains not quite clear. This study has been focused on the mechanisms of IVIg effects on the immunity system, specifically, on the IVIg effects on cellular immunity, interactions between IVIg and the complement system. The role of immunoglobulin G dimer fraction in the formation of idiotype network and stimulation of activity towards certain bacterial exotoxins and the significance of Fc fragments sialation for manifestation of anti-inflammatory effects of the immunoglobulins have been studied. The available data on IVIg use in pediatric oncohematology and their effects on human immune system are presented.

Key words: immunoglobulin G, intravenous immunoglobulins, dendritic cells, complement, Fc receptor, sialation, macrophage, infectious complications, acute lymphoblastic leukemia

Высокие дозы внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в настоящее время используются для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний. Несмотря на многочисленные исследования, в ходе которых доказана эффективность ВВИГ, точный механизм их действия остается неясным. Как это ни парадоксально, в зависимости от

своей концентрации иммуноглобулин G (IgG) может проявлять как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Провоспалительная активность ВВИГ, используемых в низких дозах, требует активации комплемента или фиксирования Fc-фрагмента IgG к специфичным для IgG рецепторам (FcγR) на эффекторных клетках врожденного иммунитета. Это приводит к перегруппировке рецепторов, вовлечению вторичных эффекторных функций и последующей активации сигнальных проводящих путей, что вызывает увеличение внутриклеточного содержания кальция и активацию клеток. Напротив, когда ВВИГ применяется в высоких концентрациях, проявляются его противовоспалительные свойства. Каким образом этот противовоспалительный

Для корреспонденции:

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

Статья поступила 22.11.2010 г., принята к печати 20.12.2010 г.

эффект возникает, еще не до конца изучено, но было предложено несколько не исключаящих друг друга механизмов.

Иммуноглобулины и Т-лимфоциты – ключевые медиаторы приобретенного иммунитета. Дефицит и тех и других может привести к повышенной восприимчивости к бактериальным, грибковым или вирусным инфекциям [1]. Первичные иммунодефицитные состояния (ИДС), такие как агаммаглобулинемия, гипер-IgM-синдром и общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), либо связаны с определенными генными мутациями, либо остаются неидентифицированными на молекулярном уровне [2]. Кроме того, гипогаммаглобулинемия, как вторичное ИДС, может возникать при вирусных инфекциях, В-клеточных лимфомах, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или проведении иммуносупрессивной терапии [1].

Для большинства первичных и вторичных ИДС заместительная терапия ВВИГ является методом выбора [3]. Препараты ВВИГ представляют собой нормальный поликлональный полиспецифический иммуноглобулин (состоящий главным образом из IgG), полученный из пулов плазмы тысяч здоровых доноров. Препараты ВВИГ содержат антитела (АТ) к чужеродным антигенам, к аутоантигенам (естественные ауто-АТ) и к другим антигенам (идиотипические АТ). Традиционно при заместительной терапии препараты IgG вводят внутривенным путем, но в последние годы все шире применяют подкожный способ. Кроме использования в качестве заместительной терапии при первичных и вторичных ИДС, ВВИГ применяют для лечения широкого спектра аутоиммунных заболеваний, которые, как полагают, вызываются ауто-АТ или Т-лимфоцитами, а также при системных воспалительных заболеваниях [4]. В настоящее время терапия ВВИГ показана при таких аутоиммунных заболеваниях, как синдром Гийена–Барре, болезнь Кавасаки и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия [1].

Механизм эффективности заместительной терапии IgG при ИДС очевиден. АТ, обладающие способностью распознавать чужие антигены, или общие патоген-специфические АТ класса IgG замещаются таковыми из донорского пула. Однако иммуномодулирующие свойства препаратов IgG объяснить гораздо труднее.

Генетические факторы, предрасполагающие к развитию аутоиммунных заболеваний, также плохо изучены. Семейство FcγR состоит из нескольких активирующих членов и одного ингибирующего члена – FcγRIIb. В настоящее время считается, что клеточная активация уравнивается активированием и ингибированием FcγR. Изменения экспрессии или функции этих рецепторов могут привести к нарушению иммунитета и развитию патологического воспаления. Межиндивидуальные различия в экспрессии FcγR могут являться результатом простого полиморфизма нуклеотидов или вариации числа копий генов. Становится все более и более очевидным, что такие генетические мутации являются ответственными за различную реактивность в ответ на инфекции и предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям [5, 6].

Функция иммунных клеток и действие ВВИГ

Полагают, что благоприятный эффект терапии IgG по своей продолжительности превышает период полураспада

ВВИГ и не сводится к пассивному клиренсу или конкуренции с патогенным ауто-АТ. Результаты исследований свидетельствуют о том, что терапия IgG может приводить к значительным изменениям в различных клетках иммунной системы – дендритных клетках (ДК), клетках моноцитарно-макрофагального ряда, гранулоцитах, естественных киллерах (natural killers – NK-клетки), различных субпопуляциях Т-лимфоцитов, особенно субпопуляции регулирующих Т-лимфоцитов (T_{reg}), и В-лимфоцитах [1, 7] (рис. 1). Результаты этих исследований могут помочь объяснить положительный эффект терапии IgG, применяемой при нарушениях, связанных с дисрегуляцией клеточного звена иммунитета [7].

Влияние терапии IgG на ДК было изучено в связи с участием последних в патогенезе аутоиммунных заболеваний, воспалительных процессов и реакции отторжения аллогенного трансплантата. Показано, что терапия IgG ингибирует дифференцировку и созревание нормальных ДК человека, уменьшает экспрессию костимулирующих молекул CD80 и CD86 и способность ДК обрабатывать и презентировать аутоантигены [9]. Как Fc-фрагменты, так и F(ab')₂-фрагменты IgG способны вызвать супрессию ДК. Это предполагает участие как FcγR, так и не связанных с Fc-рецептором сигнальных событий в опосредованной терапией IgG модуляции функции ДК. ВВИГ в концентрации 0,15 ммоль/л влияли на дифференцировку ДК, полученных от больных системной красной волчанкой (СКВ) [10]. Обработанные ВВИГ незрелые ДК были способны ингибировать экспрессию лейкоцитарных антигенов человека (human lymphocyte antigens – HLA) и CD80/CD86 и уменьшать поглощение нуклеосом на 36%. Учитывая важную роль молекул HLA и костимулирующих сигналов, передаваемых с помощью молекул CD80 и CD86, в оптимальной презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов, ингибирование экспрессии этих молекул с помощью ВВИГ служит весьма правдоподобным объяснением эффективности терапии IgG при СКВ и других иммуновоспалительных заболеваниях. Точно так же показано, что ВВИГ способны подавить экспрессию ДК на модели аутоиммунного гигантоклеточного миокардита [11] и сократить количество ДК в цереброспинальной жидкости пациентов с синдромом Гийена–Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией [12].

Однако в более низкой дозе, используемой обычно у больных с ИДС, ВВИГ дают прямо противоположный эффект. На ДК у пациентов с ОВИН при их дифференцировке в присутствии ВВИГ отмечалась повышенная экспрессия CD1d и костимулирующих молекул CD80, CD86 и CD40 [13, 14].

Дефектные функции ДК были связаны с предрасположенностью к нескольким патологическим состояниям. Так, у больных с ОВИН была обнаружена предрасположенность к повторным инфекциям и аутоиммунным заболеваниям, которая могла быть отчасти обусловлена сниженной функцией ДК [13, 14]. Исчезновение патологических проявлений у этих больных после инфузии ВВИГ вместе с частично восстановленным фенотипом ДК указывает на активную роль ВВИГ в поддержании иммунного гомеостаза через взаимодействия с клеточным компартментом. Точно так же ДК, полученные от пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией, при добавлении донорской плазмы и восстановлении концентра-

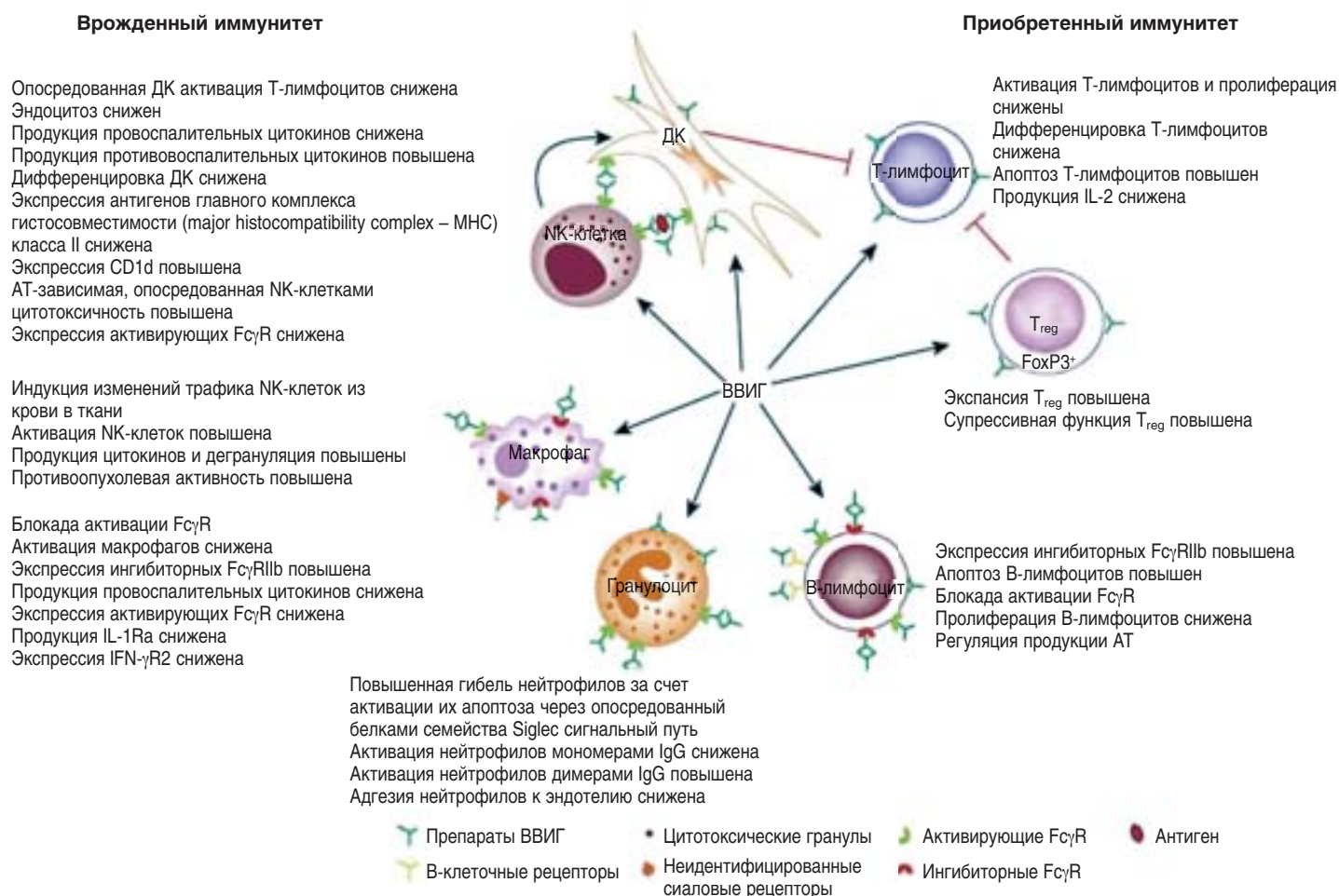


Рис. 1. Предполагаемая схема действия ВВИГ на клеточный иммунитет (цит. по [8]).

ции IgG до физиологического значения экспрессируют повышенные маркеры созревания по сравнению с таковыми в клетках, культивируемых *in vitro* без добавления иммуноглобулинов [15]. Таким образом, можно предположить, что дефекты дифференцировки ДК у больных с ОВИН и X-сцепленной агаммаглобулинемией частично обусловлены низким содержанием циркулирующих АТ и заместительная терапия ВВИГ уменьшает дефекты в работе ДК. Вероятно, этот процесс контролируется анти-CD40-АТ и сопровождается увеличением экспрессии IL-10 и уменьшением продукции IL-12 в ДК [9].

IgG также реализует свое противовоспалительное действие через моноциты и макрофаги. Он влияет на транскрипцию различных генов «воспаления» [16] и понижает содержание циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α – TNF- α) и IL-1b [17]. Кроме того, IgG запускает продукцию моноцитами антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra), который, являясь мощным противовоспалительным цитокином, противодействует IL-1. Как было показано, цитокин IL-1Ra также кратковременно блокирует функцию FcγR на макрофагах селезенки путем снижения клиренса аутогенных эритроцитов, покрытых анти-D-АТ [18]. Кроме того, моноциты, выделенные из периферической крови больных с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), которые получали ВВИГ, обладали более низкой способностью к формированию розеток с покрытыми IgG эритроцита-

ми [19]. ВВИГ увеличивал экспрессию FcγRIIb на поверхности эффекторных макрофагов у мышей [1]. Однако опосредованное ВВИГ благоприятное воздействие не наблюдалось у мышей с отсутствием зависимых от колоние-стимулирующего фактора-1 (КСФ-1) макрофагов. Таким образом, было высказано предположение, что зависимые от КСФ-1 «регуляторные» макрофаги в маргинальной зоне селезенки регулируют опосредованные ВВИГ противовоспалительные эффекты, увеличивая экспрессию FcγRIIb на поверхности эффекторных макрофагов. Однако эта концепция противоречит результатам недавно выполненного исследования, показавшего, что чрезмерная экспрессия FcγRIIb на макрофагах селезенки не влияет на патогенез аутоиммунных заболеваний у мышей [20]. Влияние ВВИГ на экспрессию FcγRIIb на макрофагах человека не изучалось, но лечение ВВИГ не меняет экспрессию матричной РНК FcγRIIb в циркулирующих моноцитах человека [16]. Поэтому роль FcγRIIb в эффектах лечения ВВИГ, особенно у человека, остается неизвестной [21].

Влияние ВВИГ на клеточное звено приобретенного иммунитета включает взаимодействие IgG с В- и Т-лимфоцитами. Терапевтические эффекты ВВИГ при некоторых заболеваниях, вызываемых АТ, не объясняются простой нейтрализацией и блокадой FcγR. Они могут включать супрессию экспансии аутореактивных В-лимфоцитов посредством передачи сигналов через FcγRIIb, идиотип-опосредованное ингибирование В-клеточных рецепторов

и нейтрализацию цитокинов, таких как так называемые факторы выживания – В-клеточный фактор активации (BAFF) и лигандстимулирующий пролиферацию (APRIL) [22, 23]. Взаимодействие антиидиотипических АТ со связанными с мембраной В-лимфоцитов IgG или IgM может передавать ингибирующие сигналы и приводить к уменьшению продукции патогенных ауто-АТ. Показано, что ВВИГ вызывали секрецию IgG, реагирующих против как различных собственных, так и чужеродных антигенов, в уникальной субпопуляции В-лимфоцитов человека. Эти индуцированные *de novo* АТ могли бы далее помочь в контроле реактивности патогенных ауто-АТ либо с помощью идиотипопосредованных механизмов, либо путем изоляции аутоантигенов [24, 25]. Аналогично этим, полученным *in vitro* результатам терапия ВВИГ у женщин с повторными самопроизвольными абортами сопровождается уменьшением в периферической крови количества В-лимфоцитов [26].

Установлено, что ВВИГ оказывают значительное ингибирующее влияние на Т-лимфоциты, однако, каким образом ВВИГ влияют на функции различных субпопуляций Т-лимфоцитов, остается неясным. Результаты ранее проведенных исследований, в ходе которых было показано, что ВВИГ приводят ДК в состояние иммунологической толерантности, позволили сделать вывод о том, что ВВИГ вызывают иммунную толерантность путем модуляции субпопуляций Т-лимфоцитов, особенно T_{reg} [27]. Было обнаружено, что благоприятное действие ВВИГ у больных связано как с увеличением количества субпопуляции T_{reg} , так и с изменением их качественного состава. В исследованиях на животных моделях аутоиммунного энцефаломиелита установлено, что ВВИГ были не способны защитить от развития заболевания мышей с деpleцией субпопуляции T_{reg} . Механизмы, лежащие в основе действия ВВИГ – опосредованной экспансии и усиления супрессивных свойств субпопуляции T_{reg} , – остаются неясными и являются предметом дальнейших исследований [8, 27, 28].

Таким образом, способность ВВИГ взаимодействовать с соответствующими иммунорегуляторными молекулами и клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, является основой для восстановления и сохранения иммунного равновесия. Из приведенных выше данных следует, что ВВИГ бессмысленно применять при аплазии кроветворения после высокодозной химиотерапии, так как отсутствуют клеточные мишени для проявления иммуномодулирующих свойств IgG. Именно этим можно объяснить отсутствие значимого клинического эффекта после применения ВВИГ у больных в состоянии аплазии после кондиционирования в процессе проведения ТГСК. В то же время у большого количества больных, получивших химиотерапию умеренной интенсивности и находящихся не столько в состоянии аплазии, сколько в состоянии иммуносупрессии (например, у больных острым лимфобластным лейкозом – ОЛЛ), применение ВВИГ может уменьшить риск развития инфекций (например, грибковых и вирусных), поскольку в основе патогенеза повторных инфекций у таких пациентов может лежать низкая активность ДК вследствие низкого титра циркулирующих АТ, однако серьезные исследования в этой области отсутствуют.

Утилизация компонентов комплемента ВВИГ

Утилизация активных компонентов комплемента высокими дозами ВВИГ является одним из важнейших эффектов IgG при аутоиммунных заболеваниях. Связывание молекул IgG с потенциально вредными компонентами комплемента (C3b, C4b, C3a и C5a) блокирует депонирование этих компонентов на конкретных мишенях (прежде всего сосудах) и предотвращает их последующее иммунное повреждение, которое обычно происходит вследствие клеточной деструкции и/или чрезмерного воспаления [29].

Способность IgG к утилизации компонентов комплемента предполагает резкое расширение показаний к применению ВВИГ при всех заболеваниях, в патогенезе которых продукция компонентов комплемента играет важную роль. С учетом большого количества вызываемых комплементом патологических состояний и ограниченной поставки препаратов ВВИГ расширение клинических показаний к применению последних должно быть ограничено опасными для жизни заболеваниями, которые представляют проблему для общественного здравоохранения. Одним из состояний, которое действительно соответствует этим критериям, является инсульт, занимающий 3-е место среди причин смерти во всем мире и приводящий к необратимым неврологическим изменениям и как следствие к инвалидизации [30]. В 70–80% случаев возникновение инсульта вызвано окклюзией артерии (наиболее часто средней мозговой) с последующей ишемией нейронов, что запускает активацию комплемента и воспаление *in situ* [31]. Мышиная модель транзиторной окклюзии средней мозговой артерии была использована для исследования влияния применения ВВИГ на течение экспериментального инсульта. Введение ВВИГ в дозе 2 г/кг либо до ишемии, либо через 3 ч после окклюзии практически полностью предотвращало летальность, способствовало уменьшению размеров ишемии на 60% и неврологического дефицита в 2–3 раза по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе животных, получавших только альбумин и солевой раствор. Такой же протективный эффект наблюдался при использовании ВВИГ в меньшей дозе – 0,5 г/кг [32].

У мышей с отсутствием гена, кодирующего важнейший компонент комплемента C5 ($C5^{-/-}$), у которых вызывали ишемию головного мозга с последующим восстановлением проходимости артерии, отмечались лучшее восстановление неврологических функций и меньшая степень повреждения головного мозга по сравнению с «диким» типом.

Было обнаружено, что при таком повреждении головного мозга наблюдалось увеличение C3b-компонента комплемента в зоне ишемии. Лечение ВВИГ приводило к выраженной супрессии связывания C3b-компонента комплемента. Анализ образцов мозга, полученных из зон ишемии, показал, что у мышей, получавших ВВИГ, человеческий IgG связывал фрагменты C3b-компонента комплемента животных. Эти данные свидетельствуют о том, что защитный механизм действия ВВИГ связан с утилизацией компонентов комплемента.

Клеточную культуру из нейронов подвергали кислородному и углеводному голоданию *in vitro*, имитируя ситуацию *in vivo*, вызванную обструкцией артерии. Увеличение выработки в нейронах собственных C3-компонента комплемента и каспазы-3, отмечавшееся в этих условиях, подтверждает,

что гипоксия мозга может вызывать опосредованный компонентом апоптоз. Как генерация С3-компонентов комплемента, так и продукция каспазы-3 были подавлены добавлением ВВИГ в нейронную клеточную культуру [32].

Результаты вышеприведенных исследований являются очень обнадеживающими и представляют собой серьезный аргумент в пользу организации и проведения клинических исследований с использованием ВВИГ как возможной активной терапии инсульта.

Кроме того, действие ВВИГ должно быть проверено на моделях других состояний человека, при которых ишемия приводит к выработке патологических компонентов комплемента. В детской онкогематологической практике такие ситуации могут возникать при применении определенных препаратов, сопряженных с потенциальным риском возникновения тромбозов в сосудах головного мозга, например L-аспарагиназы. Есть все основания полагать, что одним из звеньев патогенеза тяжелой неврологической токсичности, возникающей при проведении высокодозной химиотерапии и проявляющейся нарушениями сознания, судорогами, независимо от причины, может быть именно активация компонентов комплемента вследствие ишемии нейронов мозга. Применение средних доз ВВИГ может быть одним из вариантов патогенетической терапии таких состояний, что требует дальнейшего изучения.

Формирование димеров IgG

Препараты ВВИГ содержат интактные молекулы IgG с распределением по изотипам, подобно обнаруженному в нормальной человеческой сыворотке. Как сообщалось еще в 1982 г., помимо мономерного IgG, препараты ВВИГ содержат димерные молекулы IgG. В то время клиническое значение последних было не понятным: участвуют ли они в механизме действия IgG или оказывают влияние на переносимость инфузии. Препараты ВВИГ содержат вариабельное количество мономерного и димерного IgG, существующего в динамическом равновесии в зависимости от концентрации IgG, pH раствора, температуры хранения и размера исходного донорского пула [33, 34] (рис. 2). Дополнительно амфифильные аминокислоты, такие как пролин, которые содержат и гидрофильные, и гидрофобные химические группы, могут влиять на образование димеров IgG, вероятно, взаимодействуя с гидрофобными группами в молекуле IgG, предотвращая белково-белковую ассоциацию и стабилизируя молекулы IgG в их мономерной форме. Димерный IgG можно наблюдать с помощью электронной микроскопии, и он может быть выделен методом высокоэффективной липидной хроматографии [35]. Предполагается, что димеры IgG представляют собой пары идиотип–антиидиотип, которые способствуют иммунорегуляторному действию ВВИГ [36–38]. Имеется ограниченная

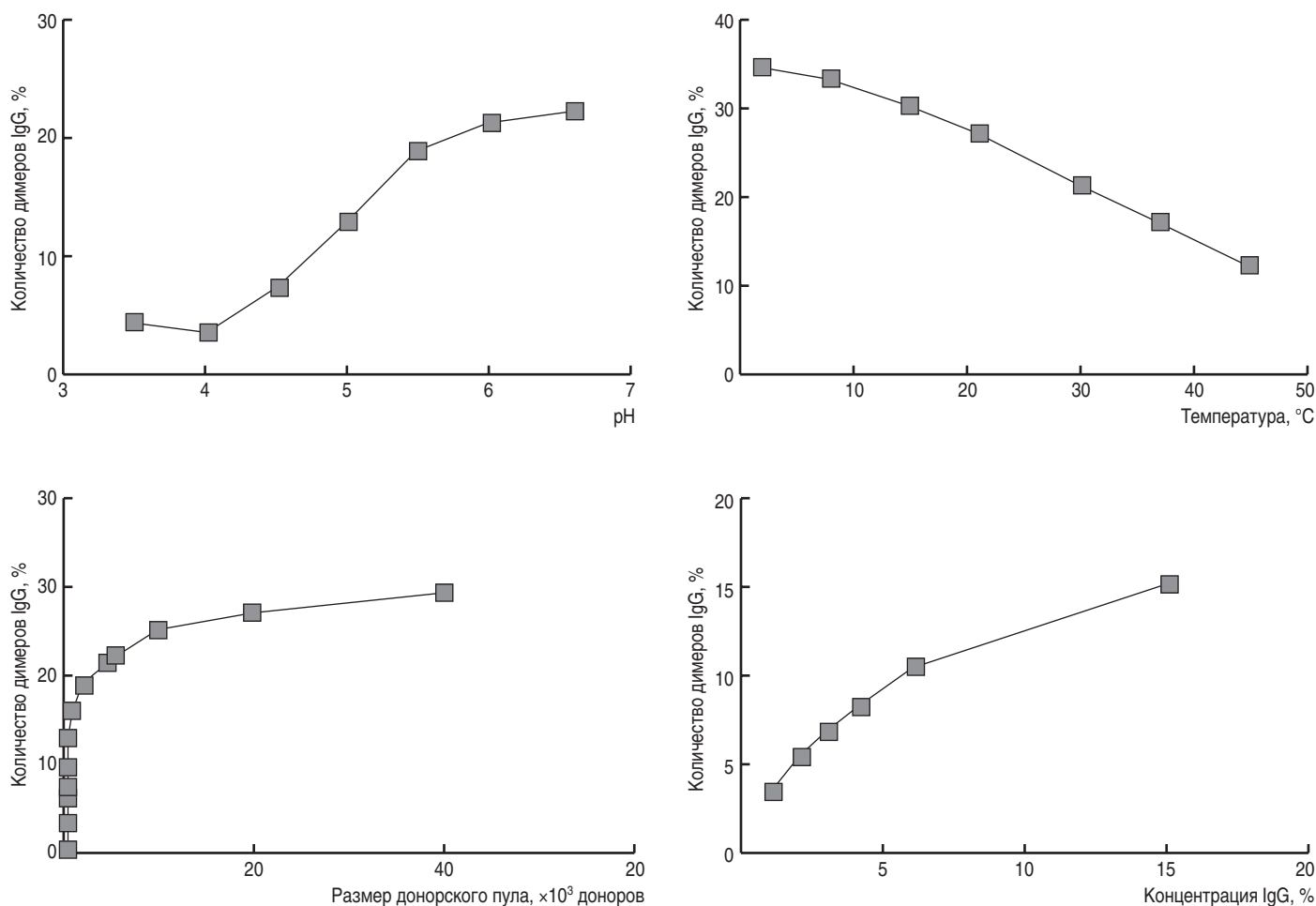


Рис. 2. Факторы, влияющие на образование димеров IgG (цит. по [33]).

Большой размер донорского пула, низкая температура, высокие значения pH и высокая концентрация IgG увеличивают образование димеров IgG в препаратах ВВИГ.

информация о потенциальных различиях специфичностей АТ в мономерных и димерных фракциях IgG и о различном иммунологическом значении этих фракций.

При иммуноцитологическом исследовании клеток эпителия человека 2-го типа (HEP-2), которое традиционно используют для серологической диагностики аутоиммунных заболеваний, было показано четкое различие в окрашивании в зависимости от используемой фракции IgG. Не разделенные на фракции IgG, т.е. мономерный и димерный IgG, четко распознают аутоантигены в HEP-2 клетках с образованием перинуклеарной структуры с интенсивным окрашиванием как ядерных, так и цитоскелетных структур димерной фракцией IgG. При этом никакие патологические аутоиммунные структуры не наблюдались. Подобное увеличение активности димерной фракции IgG наблюдалось против экзотоксина *Pseudomonas aeruginosa*, условно-патогенного инфекционного агента, имеющего клиническое значение у иммунокомпрометированных пациентов. Эти результаты позволяют предположить, что димерная фракция IgG, возникающая при получении препаратов ВВИГ из больших донорских пулов, обогащена АТ определенных специфичностей, но не теми, которые демаскируются в результате диссоциации димерной фракции IgG, и она может представлять собой так называемую идиотипическую сеть. Эта идея была в дальнейшем проверена с помощью выделенных по специфичности из ВВИГ АТ к рецептору Siglec-9. Siglec – семейство белков поверхности клеток, обнаруженных прежде всего на гемопоэтических клетках. Они соединяются с содержащими сиаловые кислоты лигандами полисахарида, связаны с клеточными сигнальными проводящими путями, а естественные АТ против белков семейства Siglec могут способствовать реализации противовоспалительных механизмов ВВИГ [39]. Иммуобилизованные и выделенные по специфичности анти-Siglec-9-АТ не связывались с мономерной фракцией IgG, тогда как диссоциированная димерная фракция IgG была четко связана с ее предполагаемым антиидиотипическим партнером, что свидетельствует о наличии идиотипической сети в димерной фракции IgG.

Переносимость инфузии раствора ВВИГ определяется в том числе величиной димерной фракции IgG. В исследовании I фазы образцы крови были взяты у здоровых добровольцев непосредственно перед и после 24-часовой инфузии ВВИГ. Доза (0,4 г/кг) и скорость введения ВВИГ были одинаковыми у всех добровольцев. Регистрировали транзиторные ранние нежелательные явления, такие как повышение температуры тела, озноб, миалгии, недомогание, головная боль, гипотензия и тошнота; переносимость инфузий оценивалась как хорошая или плохая. Анализ кинетических параметров выявил увеличение в крови провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8) с максимальными значениями на 2, 3, 4 и 5-м часу инфузии с последующим появлением антагонистов цитокинов – IL-1Ra и растворимых рецепторов TNF (TNFRI и TNFR2). Эти изменения концентрации цитокинов сопровождалось транзитным уменьшением количества нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов с последующим увеличением количества нейтрофилов. Все показатели нормализовались через 24 ч после инфузии [40]. Концентрация цитокинов и количество нежелательных явлений у добровольцев определяли переносимость инфузии. Концентрации

цитокинов, продуцируемых лимфоцитами и не участвующих в ранней фазе воспалительных реакций (например, интерферон- γ – IFN- γ , IL-2 и IL-4), не повышались во время инфузии. Величина димерной фракции IgG, измеренная в образцах ВВИГ, коррелировала с максимальными концентрациями провоспалительных цитокинов, измеренными после назначения ВВИГ, и величина этой фракции более 12% сопровождалась плохой переносимостью инфузий из-за индукции транзиторной воспалительной реакции. Поскольку не было никаких оснований для активации комплемента, вероятный механизм возникновения этих транзиторных воспалительных реакций заключается во взаимодействии иммунных комплексов в форме димерного IgG с клеточными Fc γ R.

Несмотря на их ассоциацию с вышеуказанными ранними нежелательными явлениями, именно димеры IgG, вероятно, играют важную иммунорегулирующую роль при лечении аутоиммунных заболеваний, и поэтому их не следует полностью удалять из препаратов ВВИГ. Вместо этого содержание димерной фракции IgG необходимо контролировать и оно должно быть ниже определенного порогового значения.

Иммуномодуляция сialiрированными IgG

Хотя парадоксальные про- и противовоспалительные свойства IgG были давно известны, в течение долгого времени механизмы их проявления оставались неясными. Несмотря на многочисленные предлагаемые модели, успехам в этой области препятствовала нехватка моделей *in vivo*, которые могли бы воспроизвести противовоспалительную активность высоких доз ВВИГ, и неполное знание биохимического состава активных компонентов в препаратах ВВИГ, требуемых для активности *in vivo*.

Для решения этих проблем были созданы мышинные модели воспалительных заболеваний, которые контролировались благодаря противовоспалительной активности высоких доз ВВИГ или его Fc-фрагментами, – ИТП [41], ревматоидный артрит [42] и нефротоксический нефрит [43]. Необходимость наличия Fc-фрагментов и ингибирующего Fc γ RIIb для проявления противовоспалительной активности IgG сначала была продемонстрирована на мышинной модели ИТП. Назначение терапевтических доз интактного АТ или мономерных фрагментов Fc-рецепторов мышам, как «дикого» типа, так и гуманизированных по Fc γ R, предотвращало потребление тромбоцитов, запущенное патогенным ауто-АТ. И наоборот, инактивация Fc γ RIIb либо путем генетической делеции, либо с помощью моноклональных блокирующих АТ отменяла этот защитный эффект [41].

На модели артрита ВВИГ вызывали экспрессию Fc γ RIIb на инфильтрирующих макрофагах, но не на нейтрофилах, что указывает на решающую роль активации макрофагов в вызванном АТ воспалении. Защитный эффект ВВИГ не проявлялся у мышей с дефицитом КСФ-1, что подчеркивало важность КСФ-1-зависимой субпопуляции макрофагов [42].

Так называемый активирующий Fc-рецептор – Fc γ RIV участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Блокирование связи Fc γ RIV с патологическими антитромбоцитарными АТ было достаточным для того, чтобы защитить мышей от вызванной АТ тромбоцитопении [43]. Порог для активации макрофагов определяется соотношением экс-

прессии активирующего $Fc\gamma RIV$ и его ингибирующего антипода – $Fc\gamma RIIB$ [44]. Блокирование $Fc\gamma RIV$ с помощью моноклональных АТ или высоких доз ВВИГ с целью ингибирования $Fc\gamma RIV$ и активации $Fc\gamma RIIB$ защищало мышей от нефротоксического нефрита.

Поскольку гликозилирование IgG отличается у больных с ревматоидным артритом и некоторыми формами аутоиммунного васкулита, было высказано предположение, что отдельные гликозилированные формы IgG могут иметь значение в модуляции эффекторной функции АТ *in vivo*. Для определения потенциальной роли структуры полисахарида Fc-фрагмента IgG в противовоспалительной активности ВВИГ эти углеводы были удалены, и после этого была оценена способность дегликозилированных ВВИГ ингибировать воспалительные реакции на модели ревматоидного артрита. Дегликозилированные ВВИГ оказались неспособными проявить противовоспалительную активность [45]. Дальнейшее исследование показало, что противовоспалительная активность ВВИГ связана с незначительной популяцией молекул IgG, которая содержит терминальные α -2,6-сиаловые кислотные связи на Fc-связанных полисахаридах [46]. Такая полисахаридная структура была обнаружена лишь в 1–3% молекул IgG в препаратах ВВИГ, что может объяснить необходимость применения именно высоких доз ВВИГ. Результаты недавно проведенных исследований показывают, что противовоспалительные свойства ВВИГ можно полностью воспроизвести с помощью рекомбинантного препарата, соответствующего сиалированным Fc-фрагментам IgG [46]. Такой рекомбинантный препарат обладал в 35 раз более высокой активностью *in vivo* и может использоваться в гораздо более низких дозах, чем препараты ВВИГ.

Для проявления противовоспалительного эффекта сиалированные Fc-фрагменты IgG требуют экспрессии специального лектина С-типа, так называемого вещества SIGN-R1, на макрофагах в маргинальной зоне селезенки [47]. Спленэктомия, потеря SIGN-R1⁺-клеток в маргинальной зоне селезенки, блокада углеводного домена распознавания SIGN-R1 или генетическая делеция SIGN-R1 аннулировали противовоспалительную активность ВВИГ или сиалированных Fc-фрагментов IgG. SIGN-R1 не соединяется с любыми сиалированными полисахаридами и гликопротеинами, а из-

бирательно связывается именно с α -2,6-сиалированными Fc-фрагментами IgG, что подтверждает тот факт, что специфический связывающий участок создан сиалированием Fc-фрагментов IgG.

С открытием $Fc\gamma RIIB$ сиалированного IgG и SIGN-R1 стали понятны некоторые из механизмов противовоспалительного эффекта ВВИГ.

Использование ВВИГ в детской онкогематологической практике

Работ, посвященных применению ВВИГ в детской онкогематологической практике, практически нет. Нам удалось найти только 3 таких исследования.

В одном из исследований 60 детей, больных ОЛЛ, были рандомизированы в момент постановки диагноза: 30 больных получали ВВИГ в дозе 100 мг/кг еженедельно в течение первых 3 мес, затем по 200 мг/кг 2 раза в месяц в течение 4, 5 и 6-го месяца; остальные 30 больных получали плацебо. Авторы сделали вывод об эффективности профилактики инфекций с помощью ВВИГ [48].

Целью другого исследования была оценка эффективности применения ВВИГ для снижения заболеваемости инфекциями в индукции ремиссии ОЛЛ. По дизайну это исследование было рандомизированным, двойным слепым. Одна группа пациентов получала ВВИГ, обогащенный IgM (Пентаглобин®), в дозе 150 мг/кг в 0, 10 и 20-й дни, другая – плацебо. Авторам не удалось обнаружить статистически значимых различий в количестве септических эпизодов у пациентов, получавших плацебо, и пациентов, получавших ВВИГ [49].

Еще одно исследование [50] было проведено недавно и включало 53 детей, больных ОЛЛ, из них 25 пациентов на 22, 29 и 36-й дни индукционной терапии протокола ALL-MB-2002 получали ВВИГ (Сандоглобулин®, «Новартис», Швейцария или Октагам® 5%, «Октафарма», Австрия) в дозе 0,1–0,2 г/кг, остальные 28 больных составили группу исторического контроля. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, иммунофенотипическим характеристикам бластных клеток, инициальному количеству лейкоцитов в периферической крови, распределению пациентов по группам риска. 5-летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) больных группы исторического контроля составила $72 \pm 9\%$ (медиана наблюдения 37,72 мес), экспериментальной группы – 100% (медиана наблюдения 26,03 мес; $p = 0,0432$) (рис. 3). Рецидивы были диагностированы у 4 (14,8%) детей группы исторического контроля, рецидивов в экспериментальной группе не было ($p = 0,045$). Фармако-экономический анализ показал, что, несмотря на высокую стоимость препаратов ВВИГ, их использование оказалось оправданным с медицинской точки зрения (получен высокий показатель EFS пациентов с ОЛЛ) и экономически выгодным за счет уменьшения затрат на лечение инфекций и рецидивов. Однако эти данные требуют подтверждения в больших контролируемых проспективных исследованиях.

Заключение

Хотя высокие дозы ВВИГ в настоящее время широко используются для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний, их значение для детской онкологической и ге-

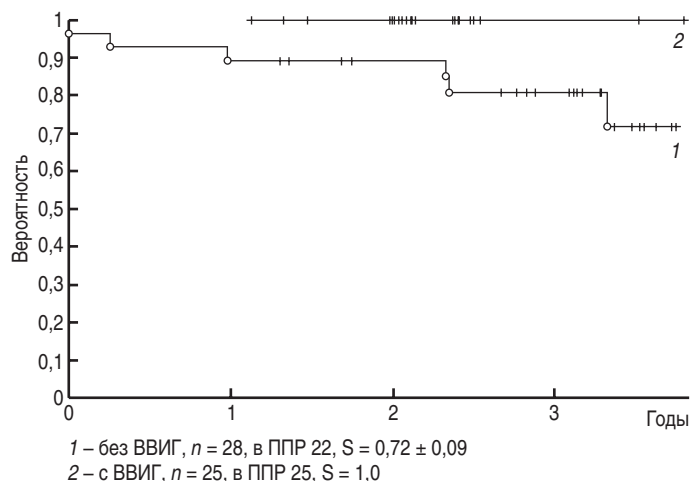


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость детей, больных ОЛЛ, в зависимости от применения ВВИГ (цит. по [50]).

матологической практики остается неясным. Несмотря на широкое применение ВВИГ в рутинной клинической практике, какие-либо клинические исследования, подтверждающие эффективность ВВИГ в качестве компонента сопроводительной терапии с целью профилактики инфекционных осложнений у больных онкогематологическими заболеваниями, практически полностью отсутствуют. Врачи используют ВВИГ, не понимая механизмы действия этих необычных лекарственных средств, не анализируя их реальный вклад в общую эффективность терапии. Между тем механизмы действия ВВИГ на систему иммунитета человека являются довольно сложными и до конца не понятными. Данные, представленные в настоящей статье, показывают, что для реализации любых эффектов ВВИГ необходима система клеточного иммунитета, поэтому применение ВВИГ непосредственно в период индуцированной химиотерапией аплазии кроветворения, по-видимому, нецелесообразно. Однако использование ВВИГ может уменьшить частоту инфекционных осложнений, возникающих вследствие иммуносупрессии. В связи с этим режимы химиотерапии, сопровождающиеся выраженной иммуносупрессией, связанной с длительным применением глюкокортикостероидов, винкристина, метотрексата, например, поддерживающая терапия ОЛЛ, могут быть показанием для профилактического применения ВВИГ.

В результате анализа взаимоотношений ВВИГ и системы комплемента было предложено применение ВВИГ во время ишемии головного мозга, вызванной различными причинами, с целью уменьшения неврологического дефицита. Поскольку неврологические осложнения, возникающие во время химиотерапии, часто являются проявлениями ишемии головного мозга и представляют собой серьезную проблему в детской онкогематологической практике, клинические исследования по использованию ВВИГ в комплексной терапии неврологических осложнений представляются чрезвычайно перспективными.

Литература

1. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 513–33.
2. Conley M.E., Dobbs A.K., Farmer D.M., et al. Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 199–227.
3. Durandy A., Wahn V., Petteway S., Gelfand E.W. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136(3): 217–29.
4. Gürcan H.M., Ahmed A.R. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41(5): 812–23.
5. Fanciulli M., Vyse T.J., Aitman T.J. Copy number variation of Fc gamma receptor genes and disease predisposition. *Cytogenet Genome Res* 2008; 123(1–4): 161–8.
6. Schaschl H., Aitman T.J., Vyse T.J. Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2009; 156(1): 12–6.
7. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 747–55.
8. Tha-In T., Bayry J., Metselaar H.J., et al. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends Immunol* 2008; 29(12): 608–15.
9. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Carbonneil C., et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101(2): 758–65.
10. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Delignat S., et al. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48(12): 3497–502.
11. Shioji K., Kishimoto C., Sasayama S. Fc receptor-mediated inhibitory effect of immunoglobulin therapy on autoimmune giant cell myocarditis: concomitant suppression of the expression of dendritic cells. *Circ Res* 2001; 89(6): 540–6.
12. Press R., Nennesmo I., Kouwenhoven M., et al. Dendritic cells in the cerebrospinal fluid and peripheral nerves in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 2005; 159(1–2): 165–76.
13. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004; 104(8): 2441–3.
14. Scott-Taylor T.H., Green M.R., Eren E., Webster A.D. Monocyte derived dendritic cell responses in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2004; 138(3): 484–90.
15. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Donkova-Petrini V., et al. Natural antibodies sustain differentiation and maturation of human dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(39): 14210–5.
16. Abe J., Jibiki T., Noma S., et al. Gene expression profiling of the effect of high-dose intravenous Ig in patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 2005; 174(9): 5837–45.
17. Rhoades C.J., Williams M.A., Kelsey S.M., Newland A.C. Monocyte-macrophage system as targets for immunomodulation by intravenous immunoglobulin. *Blood Rev* 2000; 14(1): 14–30.
18. Fehr J., Hofmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982; 306(21): 1254–8.
19. Kimberly R.P., Salmon J.E., Bussell J.B., et al. Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gamma-globulin. *J Immunol* 1984; 132(2): 745–50.
20. Brownlie R.J., Lawlor K.E., Niederer H.A., et al. Distinct cell-specific control of autoimmunity and infection by Fc gamma RIIb. *J Exp Med* 2008; 205(4): 883–95.
21. Kaveri S.V., Lacroix-Desmazes S., Bayry J. The anti-inflammatory IgG. *N Engl J Med* 2008; 359(3): 307–9.
22. Pottier L., Sapir T., Bendaoud B., et al. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 426–32.
23. Seite J.F., Shoenfeld Y., Youinou P., Hillion S. What are the contents of the magic draft IVIg? *Autoimmun Rev* 2008; 7(6): 435–9.
24. de Grandmont M.J., Racine C., Roy A., et al. Intravenous immunoglobulins induce the in vitro differentiation of human B lymphocytes and the secretion of IgG. *Blood* 2003; 101(8): 3065–73.
25. Lemieux R., Bazin R., Neron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol Immunol* 2005; 42(7): 839–48.
26. Rigal D., Vermot-Desroches C., Heitz S., et al. Effects of intravenous immunoglobulins (IVIg) on peripheral blood B, NK, and T cell subpopulations in women with recurrent spontaneous abortions: specific effects on LFA-1 and CD56 molecules. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71(3): 309–14.
27. Ephrem A., Chamat S., Miquel C., et al. Expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 2008; 111(2): 715–22.
28. Kessel A., Ammuri H., Peri R., et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol* 2007; 179(8): 5571–5.
29. Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: activation versus inhibition. *Mol Immunol* 2008; 45(16): 4073–9.
30. Adams H.P. Stroke: a vascular pathology with inadequate management. *J Hypertens* 2003; 21(5, suppl): S3–S7.

31. D'Ambrosio A.L., Pinsky D.J., Connolly E.S. The role of the complement cascade in ischemia/reperfusion injury: implications for neuroprotection. *Mol Med* 2001; 7(6): 367–82.
32. Arumugam T.V., Tang S.C., Lathia J.D., et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(35): 14104–9.
33. Gronski P., Bauer R., Bodenbender L., et al. On the nature of IgG dimers. I. Dimers in human polyclonal IgG preparations: kinetic studies. *Behring Inst Mitt* 1988; 82: 127–43.
34. Gronski P., Bauer R., Bodenbender L., et al. On the nature of IgG dimers. II. Idiotypic-anti-idiotypic complexes of polyclonal and monoclonal origin: size distribution patterns and molecular geometries. Dimers in human polyclonal IgG preparations: kinetic studies. *Behring Inst Mitt* 1988; 82: 144–53.
35. Roux K.H., Tankersley D.L. A view of the human idiotypic repertoire. Electron microscopic and immunologic analyses of spontaneous idiotype-anti-idiotypic dimers in pooled human IgG. *J Immunol* 1990; 144(4): 1387–95.
36. Tankersley D.L. Dimer formation in immunoglobulin preparations and speculations on the mechanism of action of intravenous immune globulin in autoimmune diseases. *Immunol Rev* 1994; 139(1): 159–72.
37. Vassilev T.L. Variable region-connected, dimeric fraction of intravenous immunoglobulin enriched in natural autoantibodies. *J Autoimmun* 1995; 8(3): 405–13.
38. Sultan Y., Rossi F., Kazatchkine M.D. Recovery from anti-VIII:C (antihemophilic factor) autoimmune disease is dependent on generation of anti-idiotypes against anti-VIII:C autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(3): 828–31.
39. von Gunten S., Simon H.U. Natural anti-Siglec autoantibodies mediate potential immunoregulatory mechanisms: implications for the clinical use of intravenous immunoglobulins (IVIg). *Autoimmun Rev* 2008; 7(6): 453–6.
40. Spycher M.O., Bolli R., Hodler G., et al. Well-tolerated liquid intravenous immunoglobulin G preparations (IVIg) have a low immunoglobulin G dimer (IgG-dimer) content. *J Autoimmun* 1996; 9(suppl 1): 96.
41. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIg mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291(5503): 484–6.
42. Bruhns P., Samuelsson A., Pollard J.W., Ravetch J.V. Colony-stimulating factor-1-dependent macrophages are responsible for IVIg protection in antibody-induced autoimmune disease. *Immunity* 2003; 18(4): 573–81.
43. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Divergent immunoglobulin G subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science* 2005; 310(5753): 1510–2.
44. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Madaio M.P., Ravetch J.V. Pathology and protection in nephrotoxic nephritis is determined by selective engagement of specific Fc receptors. *J Exp Med* 2006; 203(3): 789–97.
45. Kaneko Y., Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* 2006; 313(5787): 670–3.
46. Anthony R.M., Nimmerjahn F., Ashline D.J., et al. Recapitulation of IVIg anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008; 320(5874): 373–6.
47. Anthony R.M., Wermeling F., Karlsson M.C., Ravetch J.V. Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIg. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(50): 19571–8.
48. Gimesi A., Eibl M., Koós R., et al. Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Acta Paediatr Hung* 1992; 32(2): 115–25.
49. Collins P.W., Slocombe G., Wainwright A., Newland A.C. A pilot study using intravenous immunoglobulin for the prevention of infection during remission induction in acute leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1991; 6(1): 25–29.
50. Мигаль Н.В., Шмаргун А.С., Алейникова О.В. Фармакоэкономический анализ лечения детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ALL-MB-2002. *Онкогематология* 2009; 3: 28–34.

Информация о соавторах:

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

Мансурова Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения иммунопатологии и ревматологии детей и подростков Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 935-2577
E-mail: mansurova2003@mail.ru

III Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа РФ

Санкт-Петербург, 15–16 сентября 2010 г.

15–16 сентября 2010 г. в пригороде Санкт-Петербурга состоялась III Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ, в работе которой приняли участие более 80 человек.

Открывая конференцию, А.В.Ким, специалист Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, подчеркнул важность события для СЗФО и отметил, что гемофилия и другие наследственные коагулопатии (НК) были и остаются проблемой для детей, взрослых и целых семей, решить ее можно только совместными усилиями органов государственной власти, врачей, исследователей, пациентов, фармацевтических компаний, общественных и благотворительных организаций.

Приветствие участникам конференции прислал заместитель полномочного представителя Президента РФ в СЗФО Е.В.Лукиянов. Он выразил уверенность в том, что конференция позволит обменяться накопленным опытом ведения больных гемофилией и мобилизует и активизирует научную мысль на поиск решений актуальных проблем диагностики, лечения и профилактики НК.

Всего в ходе 3 пленарных заседаний был сделан 31 доклад.

Канд. мед. наук Т.А.Андреева, руководитель Республиканского центра по лечению гемофилии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ) Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России (Санкт-Петербург), представила опыт центра в области организации медицинской и социальной помощи больным НК. На учете в центре состоят 4480 больных НК, из них 3159 больных проживают в Санкт-Петербурге. С гемофилией наблюдаются 364 больных (288 – гемофилией А – ГА и 76 – гемофилией В – ГВ), из них 124 больных тяжелой формой заболевания. В 2009 г. было зарегистрировано 19 503 посещения центра, потреблено 27,7 млн МЕ фактора VIII (FVIII): 45% на профилактическое лечение, 41% на лечение по требованию, 8% на индукцию иммунной толерантности (ИИТ), 6% на проведение хирургических операций. В связи с постепенным внедрением современных методов лечения отмечается снижение количества госпитализаций: с 16 в 2005 г. до 6 в 2009 г. у взрослых и с 36 в 2005 г. до 20 в 2009 г. у детей. В период с 1970 по 2009 г. умерли 58 больных по причинам, связанным с гемофилией, из них 33 больных от кровоизлияния в мозг, 10 больных от желудочно-кишечного кровотечения, 15 больных от разных причин.

Виды деятельности центра крайне разнообразны – это клиническая и лабораторная (коагуляционная, молекулярно-генетическая предродовая) диагностика;

всевозможные виды оказания медицинской помощи (неотложная помощь, амбулаторное, стационарное лечение, лечение на дому, экстренные хирургические операции); надзор за эффективностью медицинского обслуживания больных и рациональным использованием факторов свертывания крови (ФСК); подготовка кадров на рабочем месте; проведение семинаров.

В 2010 г. Международный комитет обучающих центров Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH) одобрил выбор Республиканского центра по лечению гемофилии в качестве обучающего центра для подготовки на русском языке профессиональных кадров, занимающихся диагностикой и оказанием медицинской помощи больным гемофилией и другими НК для стран СНГ.

Затем выступили главные гематологи субъектов СЗФО РФ. Об оказании помощи больным гемофилией в Вологодской области рассказала врач-гематолог Вологодской областной детской больницы З.Б.Мелентьева. Всего в области зарегистрировано 52 больных гемофилией, из них 44 взрослых больных (35 – ГА и 9 – ГВ) и 8 детей, больных ГА, 52 больных болезнью Виллебранда (БВ), 4 больных другими НК. Ингибиторная форма гемофилии выявлена у 5 больных, из них ингибитор в высоком титре (более 5 единиц Бетезда – БЕ) определяется у 1 больного; лечение активированным рекомбинантным FVII (rFVIIa) получают 2 взрослых больных. Терапию с целью ИИТ не проводили никому. Эндопротезирование суставов выполнено у 4 взрослых больных, из них 2 пациентам в РосНИИГТ ФМБА России в 2009 г. и 2 пациентам в Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН в 2009 г.

В лечении больных гемофилией в Вологодской области используется широкий спектр концентратов ФСК. В 2008 г. обеспеченность FVIII составила 2,6 МЕ, в 2009 г. – 3,4 МЕ, в 2010 г. (за 9 мес) – 3,5 МЕ на душу населения.

В 2002 г. в Вологодской области была создана региональная организация Всероссийской организации гемофилии (ВОГ), деятельность которой направлена на улучшение обеспечения больных гемофилией ФСК; реабилитацию больных (в основном детей) в летних оздоровительных лагерях; создание регионального регистра НК.

Оказанию медицинской помощи детям, больным гемофилией, в Ленинградской области был посвящен доклад главного детского гематолога Ленинградской области И.В.Марковой. В Ленинградской областной детской клинической больнице наблюдаются 20 детей с гемофилией (14 – ГА и 6 – ГВ) и 2 больных тяжелой формой БВ. Все больные получают лечение на дому; первичную профилактику не проводят в связи с отсутствием больных детей раннего возрас-

та; из 14 больных ГА вторичную профилактику проводят 11, терапию по требованию – 3 больным; из 6 больных ГА вторичную профилактику проводят 4, терапию по требованию – 2 больным; 1 больной БВ получает вторичную профилактику и 1 больной – терапию по требованию. В 2010 г. у 1 больного выявлен ингибитор. Тяжелая гемофилическая артропатия диагностирована у 1 больного.

Главный детский гематолог Новгородской области В.А.Сухов сообщил, что в области проблемы лечения детей, больных гемофилией, аналогичны таковым в других субъектах СЗФО РФ.

Главный детский гематолог Республики Коми Н.Ф.Чипсанова рассказала о помощи больным НК в этом субъекте РФ. Всего наблюдаются 41 взрослый больной гемофилией (37 – ГА и 4 – ГВ) и 4 взрослых больных БВ, 13 детей, больных гемофилией (10 – ГА и 3 – ГВ), и 2 детей с БВ. Ингибиторы выявлены у 6 взрослых больных гемофилией. Профилактическое лечение получают 38 больных, из них первичную профилактику – 6, вторичную – 32 больных.

Оказанию медицинской помощи больным НК в Архангельской области был посвящен доклад главного гематолога Минздравсоцразвития Архангельской области Ю.А.Дунаева. С гемофилией наблюдаются 16 детей и 26 взрослых, с БВ – 19 больных (тип БВ не уточнен ни у одного пациента). В 2008 г. обеспеченность FVIII составила 1,5 МЕ, в 2009 г. – 3,2 МЕ на душу населения. Профилактическое лечение получают 8 больных в возрасте до 18 лет. Одному взрослому больному проводят вторичную профилактику после протезирования коленного сустава. Количество госпитализаций снизилось с 17 в 2002 г. до 7 в 2009 г.

Главные гематологи субъектов СЗФО РФ отметили, что во всех регионах возможности лабораторной диагностики НК ограничены. В лучшем случае есть возможность определять показатели гемостаза, позволяющие заподозрить НК, но не верифицировать диагноз. Во многих регионах отсутствуют условия для определения активности ФСК, практически ни в одном из субъектов СЗФО нет возможности определить ингибитор и установить тип БВ. Это заставляет направлять больных для обследования в Москву, Санкт-Петербург, Киров.

Определенный итог состояния службы оказания помощи больным НК в СЗФО РФ подвел представитель ВОГ в этом округе В.В.Березин, который ознакомил с предварительными результатами анализа специально разработанной анкеты. В СЗФО РФ наблюдаются 3135 больных НК, из них больных БВ 2269, или 72,4% (1060 детей и 1209 взрослых); больных ГА 679, или 21,6% (155 детей и 524 взрослых); больных ГВ 144, или 4,6% (44 ребенка и 100 взрослых); больных другими НК 43 (1,4%).

Распределение больных ГА по тяжести заболевания оказалось следующим: у 78 (50,3%) детей диагностирована тяжелая форма, у 50 (32,3%) – среднетяжелая форма, у 27 (17,4%) детей – легкая форма; среди взрослых пациентов – у 219 (41,8%), 162 (30,9%) и 143 (27,3%) соответственно. Распределение больных ГВ по тяжести заболевания оказалось следующим: у 23 (52,3%) детей диагностирована тяжелая форма, у 19 (43,2%) – среднетяжелая форма, у 2 (4,5%) детей – легкая форма; среди взрослых пациентов – у 33 (33%), 37 (37%) и 30 (30%) соответственно.

В СЗФО показатель заболеваемости ГА составил 1,1 на 10 тыс. мужского населения, ГВ – 1,17 на 50 тыс. мужского населения, что соответствует данным литературы.

Ингибиторы были выявлены у 5 (2,5%) детей и у 39 (6,3%) взрослых больных гемофилией.

Количество детей с гемофилией, получающих профилактическое лечение, составляет 157 (78,9%), причем у 148 (94,3%) детей оно начато в виде первичной профилактики. Среди взрослых больных профилактическое лечение получают 264 (42,3%) человека.

Об опыте оказания помощи больным гемофилией детям и подросткам Москвы и Московской области рассказал заведующий Гематологическим центром Измайловской детской городской клинической больницы (ДГКБ) В.В.Вдовин (Москва). На 24.08.10 в центре находились под наблюдением 490 больных гемофилией: 404 (82,4%) больных ГА и 86 (17,6%) больных ГВ, в возрасте от 1 мес до 18 лет, из них 143 больных из Москвы, 82 – из Московской области и 265 – из других регионов РФ, 116 больных БВ, из них 55 больных из Москвы, 23 – из Московской области и 30 – из других регионов РФ. В последние 10 лет в Москве отмечается неуклонный рост обеспеченности концентратами FVIII, в 2009 г. потребление концентратов FVIII составило 21 963 000 МЕ, использование концентратов FIX остается стабильным. Все концентраты FVIII и FIX выпускаются иностранными фармацевтическими компаниями и являются эффективными и безопасными. О высокой безопасности современных концентратов ФСК говорит тот факт, что среди больных гемофилией, рожденных после 1992 г., в Москве не зарегистрировано ни одного случая вирусного гепатита С (ВГС). Из 143 московских больных профилактическое лечение получают 56 (39,2%) человек, из них 47 – ГА и 9 – ГВ. Первичную профилактику проводят 17 (30,4%) больным (14 – ГА и 3 – ГВ), вторичную профилактику – 39 (69,6%) больным (33 – ГА и 6 – ГВ). Ни у одного из больных, получающих первичную профилактику, не выявлено изменений со стороны суставов; гемофилическая артропатия обнаружена у 22 (66,7%) больных ГА, получающих вторичную профилактику. Частота спонтанных кровоизлияний в суставы при профилактическом лечении составила 0,7–1,2 в месяц, а при лечении по требованию – 3,6–4 в месяц. В результате профилактического лечения резко сократилось количество пункций суставов (с 700 в 1995 г. до 17 в 2008 г.), более чем в 2 раза уменьшилось количество госпитализаций (с 210 в 1995 г. до 90 в 2008 г.), в 1,9 раза снизилось количество обращений в центр. Все это привело к уменьшению инвалидизации и значительному улучшению качества жизни (КЖ) больных гемофилией.

Одна из насущных проблем в области лечения НК, и прежде всего гемофилии, – отсутствие в стране общероссийского регистра, в связи с этим невозможно точно установить число больных, нуждающихся в лечении, оценить результаты терапии и выявить необходимость проведения реабилитационных мероприятий. Именно этой теме был посвящен доклад заместителя директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) Минздравсоцразвития России (Москва) проф. В.М.Чернова. Он отметил, что в стране существует несколько регистров больных НК, но каждое

учреждение (лечебное или научно-исследовательское) ведет свой регистр. Первым регистром, созданным в России, является регистр ВОГ, в котором на сегодняшний день зарегистрировано 7629 больных НК (4720, или 61,9%, больных ГА; 701, или 9,2%, больных ГВ; 1254, или 16,4%, больных БВ; 954, или 12,5%, больных другими НК), из них 1905 в возрасте до 18 лет (данные представлены президентом ВОГ Ю.А.Жулёвым). В Российском национальном реестре больных НК ГНЦ РАМН на май 2009 г. было зарегистрировано 8454 человек. В Гематологическом центре Измайловской ДГКБ (Москва) ведется детский регистр. Интерес представляют данные, полученные в результате осуществления программы «Скрининг ингибитора», выполненной при поддержке компании «Ново Нордиск» (Дания). В 2005 г. количество зарегистрированных в России больных ингибиторной формой гемофилии составляло 1% (56 из 4576), а после проведения программы в 2009 г. их количество увеличилось до 3% (161 из 5239). В ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России также создан регистр, получивший название «Гемофилия в России», особенностями которого являются клинический характер (т.е. регистр позволяет проводить оценку результатов терапии и осуществлять мониторинг состояния больных), наличие в нем персонифицированных данных о больных и децентрализация его деятельности. В состав регистра входят: база данных, в которой аккумулируется информация о больных; модуль переноса данных и модуль обработки данных. Поскольку в регистре содержатся персонифицированные данные больных, осуществлена их защита согласно Федеральным законам РФ №152 ФЗ от 27.07.06 и №266 ФЗ от 25.11.09. В 2009 г. в 3 регионах РФ (Рязань, Нижний Новгород, Чебоксары) созданы и сертифицированы специально оборудованные рабочие места для работы с регистром, обучены сотрудники, проведено тестирование регистра. Анализ собранных данных вскрыл существующие в регионах проблемы: выявлены случаи неадекватного ведения больных, проблемы с закупкой ФСК, недостаточное проведение больным гемофилией реабилитационных мероприятий. Планируется проведение пилотной фазы исследования с проспективным набором материала. В.М.Чернов подчеркнул, что общероссийский регистр может быть создан только общими усилиями врачей всех учреждений, занимающихся диагностикой и лечением больных НК, ученых, специалистов по информационным технологиям. Создание и работа регистра позволят получить объективную информацию о ситуации с НК в стране и принять правильные управленческие решения.

Выступившие на конференции представители фирм-производителей рассказали об основных препаратах, используемых в лечении гемофилии, и о новостях на российском фармацевтическом рынке.

Значимым достижением российской фармацевтической индустрии является производство с помощью рекомбинантной ДНК-технологии и выпуск первого отечественного ФСК – эптакога альфа (rFVIIa, Коагил-VII®, ЗАО «ГЕНЕРИУМ», Покров, Владимирская область). Производству отечественных высокотехнологичных препаратов был посвящен доклад заместителя директора компании «Фармстандарт» (Москва) доктора мед. наук Д.А.Кудлая. В частности, он сказал, что всего 2 года назад в Федеральную программу «7 нозологий» не было

включено ни одного отечественного препарата, а поставляемые зарубежные препараты отличались монопольно высокими ценами. В список закупаемых препаратов на 2010 и 2011 гг. уже включены отечественные препараты – гормон роста, интерфероны и рекомбинантные ФСК. Создание, производство и продвижение высокотехнологичных препаратов в РФ определяется разработкой государством «Стратегии развития системы здравоохранения и фармацевтической промышленности до 2020 г.», адекватным замещением импортных лекарственных средств (ЛС) и государственным контролем сферы высоких технологий (преференции отечественным компаниям и локализованным в России площадкам иностранных компаний), наличием президентского и правительственных советов по развитию фармацевтической промышленности, созданием системообразующих предприятий России, устойчивой ценовой политикой производителей в государственной валюте, государственным регулированием (список жизненно важных – ЛС), применением четких и обоснованных по цене схем лечения.

Затем Д.А.Кудлай рассказал о проекте «ГЕНЕРИУМ» – совместном проекте российских фармацевтических компаний ЗАО «ЛЕККО» и ОАО «Фармстандарт» по созданию научно-исследовательского и производственного центра для разработки и производства современных биотехнологических препаратов. Цель проекта – обеспечение здравоохранения РФ современными биотехнологическими ЛС для диагностики и лечения тяжелых и социально значимых болезней – гемофилии, туберкулеза, рассеянного склероза, онкологических заболеваний, дефицита гормона роста, инфаркта миокарда, инсульта.

«ГЕНЕРИУМ» – это стратегический биофармацевтический альянс, в котором четко определены роли участников. Российская фармацевтическая инновационная компания «ЛЕККО» занимается в данном проекте научно-исследовательскими разработками, доклиническими исследованиями и производством препаратов, ведущая российская фармацевтическая компания «Фармстандарт» отвечает за проведение клинических исследований, регистрацию препаратов, постмаркетинговые исследования, дистрибуцию.

Д.А.Кудлай рассказал об этапах перспективного плана создания в 80 км от Москвы научно-производственного центра площадью 4,5 тыс. м², в котором будут работать 150 научных сотрудников с международным опытом работы в области биотехнологии, химии и фармакологии. В центре предусмотрены все условия для работы, проживания и отдыха сотрудников. Инвестиции в этот проект составят 33 млн долларов США, на данный момент вложения уже составили 11 млн долларов США. Проект планируется завершить к 2011 г.

Первоочередными задачами научно-исследовательского центра являются: разработка и исследования биотехнологических препаратов; взаимодействие с ведущими российскими научными центрами; привлечение к работе научных сотрудников, имеющих опыт работы в западных фармацевтических компаниях; организация локального и международного научных консультационных советов.

Производственный центр должен осуществить современное производство биотехнологических препаратов, от-

вечающих стандартам GMP (Good Medical Practice), текущее производство зарегистрированных рекомбинантных препаратов, организовать производство разрабатываемых препаратов на дополнительных производственных мощностях (более 7000 м²).

В настоящее время на российском рынке уже имеются препараты отечественного производства, выпускаемые ЗАО «ГЕНЕРИУМ», – Растан® (гормон роста), Нейпомакс® (филграстим), Коагил-VII, интерферон-β. В разработке находятся рекомбинантные ФСК – FVIII и FIX, ПЭГ-филграстим, альтеплаза (активатор тканевого плазминогена).

Социальные приоритеты компании «Фармстандарт» – сотрудничество с общественными организациями – WFH и ВОГ, участие в проведении скрининга на предмет выявления ингибиторов у больных гемофилией, внедрение информационных технологий, модернизация оборудования ведущих клиник России.

Еще одна новация – появление на российском рынке препаратов Бериате® и Мононайн®, выпускаемых компанией «CSL Behring» (Германия) – мировым лидером в области фармацевтических биотехнологий по производству препаратов крови. Бериате предназначен для лечения и профилактики кровотечений у больных ГА. Препарат производят из донорской плазмы по оригинальной технологии, обеспечивающей высокую степень очистки от альбумина и других ФСК и белков, что определяет высокую степень специфической активности FVIII (165 МЕ/мг белка) и хорошие фармакокинетические свойства (период полужизни препарата составляет 12 ч).

Мононайн предназначен для лечения и профилактики кровотечений у больных ГВ. Наиболее важными этапами производства препарата Мононайн являются сбор плазмы крови, концентрация и очистка FIX, удаление или инактивация любых вирусов, которые могут присутствовать в пулах плазмы крови. Эти этапы включают иммуноаффинную хроматографию с мышиными моноклональными антителами, элюцию (отмывание) и инкубацию с тиоцианатом натрия (NaSCN), ультрафильтрацию и хроматографию с аминоксепсарозой. Данная технология производства обеспечивает высокую степень очистки от белков плазмы и других ФСК, а также снижение риска передачи вирусных инфекций. Период полувыведения препарата составляет 14,9 ч.

Об опыте применения препаратов Бериате и Мононайн в лечении гемофилии А и В рассказала A.Nimtz-Talaska (Германия). Многолетний опыт применения препаратов продемонстрировал хорошую переносимость и высокую вирусную безопасность обоих препаратов.

Канд. мед. наук Е.Г.Лопатина, представитель компании «Бакстер» (Австрия), рассказала о деятельности компании, которая является мировым лидером в производстве и разработке новых, безопасных и эффективных препаратов для лечения ГА (препараты FVIII – Иммунат®, Гемофил М®, Рекомбинат®), ГВ (препарат FIX – Иммунин®), ингибиторной формы гемофилии (антиингибиторный коагулянтный комплекс – ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО®, далее по тексту ФЕЙБА) и редких дефицитов ФСК: Сепротин® (протеин С человеческий) для лечения тяжелой врожденной недостаточности протеина С, а также приобретенной недостаточности протеина С, в частности, при менингококковом сепсисе у новорожден-

ных с молниеносной пурпурой (purpura fulminans) и кумарин-индуцированными некрозами кожи; Протромплекс® (протромбиновый комплекс – комплекс ФСК II, VII, IX, X в комбинации) для лечения приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, обусловленного лечением пероральными коагулянтами, дефицитом витамина К (при нарушениях всасывания или длительном парентеральном питании), повреждением паренхимы печени (при гепатитах, тяжелом токсическом повреждении или циррозе печени), коагулопатиями потребления (в случае тяжелого шока, множественной травмы, массивных трансфузий), а также для лечения врожденного дефицита одного из К-зависимых ФСК – II, VII, IX, X; Антитромбин® – антитромбин III человеческий – для лечения и профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, отсутствие эффекта при лечении гепарином, тромбозы у пациентов с нефротическим синдромом или при выраженной печеночной недостаточности); фактор свертывания VII® для лечения и профилактики кровотечений при врожденном и приобретенном дефиците FVII, обусловленном приемом пероральных коагулянтов, дефицитом витамина К (нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, длительное парентеральное питание), печеночной недостаточностью (гепатит, цирроз печени, тяжелое токсическое поражение печени). Препараты, выпускаемые компанией «Бакстер», отвечают стандартам качества производства, гарантий и новаторства (Quality Standards of Excellence, Assurance, and Leadership – QSEAL), которые разработаны Ассоциацией производителей препаратов плазмы (Plasma Protein Therapeutics Association) и включают стандарты отбора доноров (2 этапа медицинского и лабораторного обследования), карантинизацию плазмы (в течение 60 дней), использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для тестирования на ВИЧ, вирусный гепатит В (ВГВ) и ВГС и парвовирус В19, стандарт качества продукции, стандарт вирусных маркеров в донорской популяции.

Представитель компании «Октафарма» (Швейцария) А.Б.Литвинов подробно охарактеризовал препараты, выпускаемые компанией, которые широко используются для лечения НК: Вилате® – высокоочищенный комплекс фактора Виллебранда (vWF) и FVIII, предназначенный для лечения БВ; Октанат® – высокоочищенный концентрат FVIII, стабилизированный vWF, предназначенный для профилактики и лечения кровотечений при ГА; Октанайн Ф® – концентрат FIX, предназначенный для профилактики и лечения кровотечений при ГВ; Нанотив® – высокоочищенный FIX, не содержащий гепарин.

Представитель компании «Биотест Фарма ГмбХ» (Германия) П.К.Ганапиева рассказала о той системе безопасности, которая используется при производстве современных плазменных препаратов и, в частности, препарата Гемоктин®. Система безопасности включает: скрининг доноров на сертифицированном оборудовании, длительное хранение плазмы перед приготовлением пула (look back-способ, скрининг пула с помощью ПЦР), что обеспечивает высокое качество исходной плазмы; двойную инактивацию вирусов двумя разными методами для оболочечных и безоболочечных вирусов, что обеспечивает надежность производственного процесса; длительные постмаркетинговые ис-

следования с хорошим ведением документации пациентов, гарантирующие безопасность при долгосрочном использовании.

Гемоктин® – высокоочищенный препарат естественного типа, содержащий vWF. Специфическая активность препарата (FVIII:C) составляет не менее 100 МЕ/мг белка. Препарат используется в лечении ГА, БВ, ингибиторной формы гемофилии. Благодаря наличию в препарате естественного стабилизатора – vWF (средняя ристоцетин-кофакторная активность vWF (vWF:RCO) составляет 31,1 МЕ/мл) препарат хранится при комнатной температуре в течение 2 лет.

С докладом о значении раннего начала терапии у больных гемофилией выступила представитель компании «Ново Нордиск» (Дания) М.А.Калачева. В частности, она сказала, что эксперты рекомендуют раннее начало лечения эпизодов кровотечения для снижения количества осложнений и улучшения КЖ жизни больных. Более того, было показано, что при отсроченном (более 3 ч от момента возникновения кровотечения) начале лечения высока вероятность его неэффективности. Все эти положения особенно актуальны для пациентов с ингибиторной формой гемофилии – наиболее тяжелой группы больных – в связи с более выраженным повреждением суставов, большим риском госпитализаций, меньшей доступностью ортопедических пособий и значительно большим снижением КЖ. Быстрая остановка кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии может быть достигнута благодаря применению препарата НовоСэвен®. Раннее начало терапии – в течение не более 3 ч с момента возникновения кровотечения – приводит к быстрому уменьшению боли, значительному уменьшению количества повторных кровотечений, госпитализаций и посещений врача, дает возможность больному быстро вернуться к «нормальной» повседневной жизни, а также снижает расход препарата на остановку одного эпизода кровотечения.

Компания «Ново Нордиск» недавно выпустила термостабильную форму препарата НовоСэвен, которая стабильна при температуре до 25°C, т.е. препарат не надо хранить в холодильнике. Другой особенностью термостабильной формы препарата НовоСэвен является меньший объем по сравнению с оригинальной формой в связи с повышением концентрации растворителя, что обуславливает меньшее время введения препарата. Термостабильная форма препарата НовоСэвен выпускается во флаконах по 1, 2 и 5 мг. Клинические испытания с участием 25 здоровых добровольцев показали биоэквивалентность и одинаковую фармакокинетику двух форм. Термостабильная форма препарата НовоСэвен хорошо переносилась и была так же безопасна, как и оригинальная форма.

Представитель компании «Байер Шеринг Фарма» (Германия) Е.В.Чиненова рассказала о программе патронажной службы «Когенэйт+», которая разработана для детей с ГА, получающих домашнее лечение препаратом Когенэйт ФС®, и их родителей. Цель программы – научить детей, больных гемофилией, и их родителей стать более независимыми, повысить их ответственность за проводимое лечение и таким образом добиться более высокого КЖ больных. В задачи программы входит: обучение больных детей и их родителей навыкам, позволяющим проводить домашнее лечение; обу-

чение больных технике внутривенного введения на тренажерах с последующим переходом на самостоятельные инъекции под контролем медицинской сестры; обучение больных основам асептики и антисептики для минимизации осложнений инъекций; обучение работе с препаратом (хранение, разведение, утилизация) и заполнение протоколов введения; образовательная работа (получение больными первичных знаний о гемофилии, ее проявлениях, современных методах лечения). Обучение проводят в игровой форме с использованием иллюстрированных материалов и специального устройства BayCuff™, которое дает возможность практиковаться в технике самостоятельного выполнения инъекций. Такая форма обучения позволяет преодолеть страх перед инъекцией и делает обучение увлекательным и результативным. Патронаж (посещение на дому, консультации по телефону) осуществляют медицинские сестры службы «Бета+». В России в программе участвуют 8 регионов, 241 пациент и 18 патронажных медицинских сестер. Кроме того, в рамках программы работает сайт www.hemophilia-life.ru, на котором можно получить врачебную консультацию, изданы «Руководство для пациента», «Руководство для медсестры» и другие иллюстрированные материалы.

Еще одним событием является регистрация новой формы выпуска препарата Когенэйт ФС в дозе 2000 МЕ.

Еще одно выступление Т.А.Андреевой (Санкт-Петербург) было посвящено биологическим лекарственным препаратам (биопрепаратам) и их аналогам. Она рассказала о том, что такое биопрепараты (иммунобиологические ЛС, произведенные путем биотехнологических процессов с применением технологии рекомбинантной ДНК, контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков, методов гибридом и моноклональных антител) и чем они отличаются от низкомолекулярных ЛС. Т.А.Андреева отметила, что существуют оригинальные и воспроизведенные ЛС, к последним относятся дженерики и биоаналоги. Дженерик представляет собой точную химическую и терапевтическую копию препарата с низкой молекулярной массой, срок действия патента которого истек. Биоаналог – биотехнологический медицинский продукт, сходный с произведенным впервые (оригинальным) препаратом и представленный на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата. Процесс производства биопрепаратов или их биоаналогов значительно сложнее, чем обычных фармацевтических препаратов или дженериков; любое незначительное изменение в технологии производства может существенно повлиять на клиническую эффективность и безопасность препарата; производство биопрепаратов – очень дорогостоящий и длительный (8–9 мес) процесс; мировая биофармацевтика вступает в новую эру: из-под патентной защиты уже начали выходить первые биопрепараты, выпущенные на рынок 20–25 лет назад. Т.А.Андреева подчеркнула, что регистрация биоаналога (воспроизведенного биологического ЛС) на основании декларированного сходства не является гарантией сопоставимости с оригинальным препаратом в плане клинической безопасности и эффективности, в связи с этим необходимо проводить дополнительные сравнительные клинические исследования биоаналогов в различных клинических ситуациях.

Одним из наиболее грозных осложнений гемофилии является поражение суставов с развитием гемофилической артропатии. Вопросам ортопедической помощи больным гемофилией и прежде всего хирургической коррекции артропатии были посвящены 2 доклада – руководителя отдела гемофилии и других коагулопатий ГНЦ РАМН (Москва) проф. В.Ю.Зоренко и научного сотрудника хирургической клиники РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) канд. мед. наук А.Г.Титова. Согласно используемой в нашей стране классификации, выделяют следующие формы гемофилической артропатии: гемартроз, постгеморрагический синовит, деформирующий артроз и анкилоз. Методы лечения хронической артропатии могут быть консервативными, полуконсервативными и хирургическими. Показаниями к синовэктомии являются частые (2 раза в месяц и более) рецидивы гемартрозов в один и тот же сустав; прогрессирование артропатии, несмотря на консервативное лечение, к артроскопии – рецидивирующие контрактуры коленного сустава; облитерация суставной щели; рецидивирующие внутрисуставные кровоизлияния до 4 раз в месяц; подозрение на наличие в суставной полости свободных тел; болевой синдром в покое и при нагрузке; рецидив контрактуры, гемартрозов, болевого синдрома после открытого артролиза; неэффективность предшествовавшего консервативного лечения и реабилитационных мероприятий. Показанием к корригирующей остеотомии коленного сустава (надмыщелковая остеотомия) являются III–IV стадии артропатии в сочетании со сгибательной контрактурой и осевой деформацией (вальгусной, варусной), голеностопного сустава – запущен-

ные формы эквинусной деформации стопы. Показаниями к эндопротезированию коленного сустава являются необратимые простые и сложные деформации сустава, тазобедренного сустава – коксартроз, перелом и дислокация.

Оба докладчика представили наглядный материал (схемы, рисунки, фотографии, фильмы), иллюстрирующий перечисленные виды оперативных вмешательств, рассказали о разновидностях эндопротезов, используемых в каждом лечебном учреждении, результатах операций. В.Ю.Зоренко подчеркнул важность раннего (на 2–3-и сутки после операции) начала реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде.

Кроме того, В.Ю.Зоренко остановился на особенностях гемостатической терапии при выполнении хирургических операций у больных гемофилией. Необходимо учитывать следующие факторы: титр ингибитора, тип терапии, индивидуальную чувствительность больного к терапии, характеристику анамнестического ответа, степень риска операции, локализацию и тяжесть кровотечений. В настоящее время в ГНЦ РАМН разработаны и успешно используются специальные схемы гемостатической терапии при выполнении хирургического вмешательства, включающие препараты rFVIIa (НовоСэвен или Коагил-VII) или ФЕЙБА, преднизолон, применение которых значительно улучшило результаты хирургического лечения больных гемофилией, сделало его безопасным и снизило количество осложнений.

Особенностям трансфузионного обеспечения плановых операций у больных гемофилией был посвящен доклад старшего научного сотрудника хирургической клиники РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) канд. мед. наук



В.Е.Солдатенкова. Трансфузионное обеспечение оперативного лечения включает обеспечение гемостаза, восполнение объема циркулирующей крови и восполнение потери эритроцитов. У больных гемофилией трансфузионное обеспечение сопряжено с высоким риском заражения гемотрансмиссивными инфекциями, риском развития посттрансфузионных осложнений (ПТО), опасностью развития иммунологических нарушений. Основными направлениями снижения риска заражения гемотрансмиссивными инфекциями, по мнению автора доклада, являются совершенствование лабораторной диагностики, тщательный отбор доноров, карантинизация компонентов крови, инаktivация вирусов и бактерий, уменьшение частоты аллогенных гемотрансфузий и применение аутологичной крови. Преимуществами использования аутологичной крови являются отсутствие риска заражения гемотрансмиссивными инфекциями, развития гемолитических осложнений, аллоиммунизации и иммуносупрессии, снижение депонирования перелитых эритроцитов и повышение антианемического эффекта трансфузии, снижение риска развития реакции «трансплантат против хозяина», обеспечение компонентами крови больных с редкими группами крови. Затем В.Е.Солдатенков рассказал об опыте, накопленном в хирургической клинике РосНИИГТ ФМБА России, по заготовке аутологичной крови у больных гемофилией ($n = 30$). Максимальный объем заготовленной крови составил 1450 мл. Для коррекции гемостаза применяли только концентраты ФСК. Кровопотеря интраоперационная и в 1-е сутки после операции составила 340–2750 мл. Переливание аллогенных компонентов крови в периоперационном периоде потребовалось только 3 пациентам. Таким образом, заготовка аутологичной крови позволяет избежать трансфузий компонентов донорской крови и тем самым снизить риск развития ПТО и заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

Единственным методом, позволяющим предотвратить тяжелое поражение суставов и обеспечить нормальное КЖ больных гемофилией, является профилактическое лечение, которому и был посвящен доклад сотрудницы Республиканского центра по лечению гемофилии РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) И.А.Лавриченко. Она отметила, что при принятии решения о проведении профилактического лечения следует учитывать возраст больного, его физическую активность и образ жизни, характер кровотечений, ответственность больного, стандарт и стоимость лечения, наличие ФСК, государственное обеспечение антигемофильными препаратами, риск развития осложнений.

Наиболее серьезным и самым затратным в плане лечения осложнением гемофилии является развитие ингибиторов. С докладом на эту тему выступила сотрудница Республиканского центра по лечению гемофилии РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) О.Э.Залепухина. Она коротко рассказала о том, что собой представляют ингибиторы к FVIII и каким образом они влияют на функцию FVIII. Ингибиторы чаще возникают после 20 (9–36) дней введения (ДВ) препарата, высокий риск развития ингибитора сохраняется до 50 ДВ, после 200 ДВ риск формирования ингибитора ничтожно мал, но никогда не исчезает совсем. Ингибиторы развиваются у 5–12% больных ГА (при тяжелой форме заболевания у 5–33% пациентов) и у 1,5–7,5% больных ГВ (при тяжелой форме заболевания у 9–23% пациентов).

Среди факторов риска возникновения ингибиторов выделяют генетические и внешние. К первым относят наличие ингибиторов у членов семьи; тяжесть гемофилии (пациенты с тяжелой формой заболевания составляют группу риска); расу (ингибиторы чаще развиваются у афроамериканцев); мутации гена, вызывающие заболевание (большие делеции, нонсенс-мутации и инверсия 22-го интрона приводят к полному отсутствию белка и обуславливают возникновение ингибиторов у 21–88% больных ГА и у 6–60% больных ГВ; миссенс-мутации и мутации, вызывающие нарушение сплайсинга, приводят к изменению функции белка и обуславливают формирование ингибиторов у 10% больных ГА и у 30% больных ГВ); HLA-генотип. К внешним факторам развития ингибиторов относят возраст пациента на момент первого введения дефицитного фактора; особенности лечения (дозы, интервалы между введениями, профилактическое лечение или лечение по требованию); изменения в иммунной системе (инфекции, вакцинации, хирургические вмешательства, обширные кровотечения, воспаление).

Ингибиторы следует определять у каждого больного независимо от степени тяжести заболевания перед началом и в процессе лечения; при отсутствии клинического эффекта от проводимой гемостатической терапии в адекватных дозах; при отсутствии повышения активности дефицитного фактора в плазме крови больного после введения расчетных доз концентрата FVIII или FIX или при неожиданно слабо выраженной реакции на введение дефицитного фактора; больным с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии 1 раз в год; перед проведением хирургических вмешательств и удалением зубов независимо от тяжести заболевания.

Стратегия лечения ингибиторной формы гемофилии включает терапию острых состояний (остановку кровотечений) и долговременную стратегию (удаление ингибиторов). Для остановки кровотечений при высоком (более 5 БЕ) или неизвестном титре ингибиторов используют препараты с шунтирующим механизмом действия. Больным с низким титром ингибитора (менее 5 БЕ) для купирования кровотечений и при оперативных вмешательствах вводят концентраты FVIII в дозе, превышающей терапевтическую, которую рассчитывают по формуле, а для купирования массивных и угрожающих жизни кровотечений – препараты rFVIIa. Долговременная стратегия включает проведение ИИТ больным (взрослым и детям) с вновь выявленным высоким титром ингибитора; профилактическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия у больных с неэффективной ИИТ и у больных с длительно определяемым высоким титром ингибитора и частыми кровотечениями; лечение по требованию препаратами rFVIIa больных с ингибитором и редкими кровотечениями; профилактическое лечение рекомбинантными или плазменными концентратами FVIII больных с низким титром ингибитора.

Далее О.Э.Залепухина подробно остановилась на существующих протоколах ИИТ и их результатах, факторах, влияющих на эффективность проводимой терапии.

Грозным осложнением лечения гемофилии является ВГС и как следствие цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. В связи с применением ранее в лечении гемофилии свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата и

плазменных ФСК большинство больных гемофилией инфицированы ВГС. П.Н.Федоров, сотрудник Центра по профилактике инфекционных заболеваний и СПИДа Республиканского центра по лечению гемофилии РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург), поделился опытом лечения хронического ВГС у больных гемофилией. В частности, он сказал, что основными причинами хронической патологии печени, по данным коллег из США, являются ВГС (26%), ВГВ (11%), ВГС в сочетании со злоупотреблением алкоголем (что нередко наблюдается у больных гемофилией; 14%), ВГВ в сочетании со злоупотреблением алкоголем (3%). ВГС инфицированы более 1,2% населения России (по данным 2009 г.). Смертность от цирроза печени, ассоциированного с ВГС, в России составляет более 8 случаев на 100 тыс. населения в год. В отличие от вирусного гепатита А и ВГВ вакцины против ВГС пока не существует. Для ВГС характерно хроническое течение, которое наблюдается в 85% случаев, из них в 20% случаев развивается цирроз печени. Нередки случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Затем П.Н.Федоров рассказал о современных противовирусных препаратах и результатах лечения ВГС в Центре по профилактике инфекционных заболеваний и СПИДа. В 2008 г. из 98 больных гемофилией, у которых были выявлены анти-HCV, обследование методом ПЦР проведено у 53, из них РНК ВГС была выявлена у 39 больных, лечение ПЭГ-интерфероном α -2a (Пегасис®) в сочетании с рибавирином получали 12 больных, из них у 6 больных получен устойчивый вирусологический ответ; у 6 больных противовирусная терапия была прервана из-за выраженных нежелательных явлений.

Отдельное сообщение было посвящено БВ – самому распространенному наследственному геморрагическому заболеванию в мире. Канд. мед. наук Т.А.Андреева (Санкт-Петербург) рассказала об истории описания болезни Э. фон Виллебрандом в 1926 г., впоследствии названной его именем. В скандинавских странах выявляется до 100 случаев БВ на 1 млн населения. В Санкт-Петербурге на начало 2010 г. было зарегистрировано 2169 больных БВ. Т.А.Андреева кратко остановилась на роли vWF в организме и патогенезе заболевания, привела подробное описание возможных геморрагических проявлений БВ.

Затем Т.А.Андреева охарактеризовала некоторые типы БВ. Особенности БВ типа 3 (полное отсутствие vWF) являются аутомно-рецессивный тип наследования; самые различные локализации кровотечений; гемартрозы голеностопных и коленных суставов с развитием легкой формы гемофилической артропатии. Примерно половина больных с этим типом БВ нуждается в проведении домашней терапии по требованию; отдельным пациентам необходима 2–3-недельная профилактика. Родителям следует предложить пройти предродовое тестирование. Особенности БВ типа 2В (качественный дефект vWF – повышенное сродство к гликопротеину 1b – GP1b – тромбоцитов) являются аутомно-доминантный тип наследования, сходство клинической картины с таковой при иммунной тромбоцитопении, резкое снижение количества тромбоцитов при инфекции, беременности и хирургической операции; у некоторых детей тромбоцитопения отмечается только при инфекциях и хирургических операциях.

Лечение БВ должно предусматривать устранение двойного дефекта, связанного с нарушением синтеза vWF, – дефекта адгезии тромбоцитов и низкой активности FVIII в плазме. Лечение БВ зависит от типа заболевания: при типе 1 (частичный количественный дефект vWF) применяют десмопрессин (DDAVP) – аналог антидиуретического гормона, концентрат FVIII/vWF; при типе 2А, 2В, 2М (различные качественные дефекты vWF) – концентрат FVIII/vWF; при типе 2N – DDAVP; при типе 3 – концентрат FVIII/vWF.

Также в лечении БВ широко используются антифибринолитические препараты (транексамовая кислота – ТК). При развитии постгеморрагической анемии перорально назначаются препараты железа.

Особую проблему у пациенток с БВ представляют меноррагии. Всем пациенткам необходима консультация гинеколога. В лечении меноррагий могут применяться гормональные контрацептивы; внутриматочная система Мирена (выделяет прогестаген – левоноргестрел); ТК (по 1 г 3 раза в день во время менструации или 4 раза в день до начала менструации); DDAVP интраназально или подкожно на 1-й и 3-й день менструального цикла; удаление эндометрия различными способами; гистерэктомия в крайне тяжелых случаях.

В настоящее время выработана и применяется определенная тактика ведения беременности и родов у женщин с БВ. Поскольку активность vWF не всегда нормализуется в процессе беременности, ее следует определять в III триместре, и если она повышается более чем на 50%, то терапия во время родов, возможно, не потребуется. Можно применять концентрат FVIII/vWF в начале схваток и далее в течение 7 дней (при необходимости до 35-го дня после родов), ТК. Во время родов нельзя использовать вакуум-экстрактор, щипцы или скальповые электроды. После родов активность FVIII и vWF быстро снижается (в течение 6 ч), поэтому за больной необходимо наблюдать в течение нескольких дней (до 35 дней) из-за риска возникновения послеродового кровотечения.

В лечении носовых кровотечений применяют местное сдавливание и лед; тампоны, баллоны или прижигание; местную терапию тромбином; местную гигиену и увлажнители, интраназальное введение DDAVP, внутривенное введение концентрата FVIII/vWF, хирургическую операцию (крайне редко). В детском и подростковом возрасте необходимо выявить локальные изменения (искривление носовой перегородки, атрофический ринит и др.), поддерживающие носовые кровотечения, и устранить их.

В целом диагностику и лечение различных типов БВ можно охарактеризовать следующим образом: тип 1 обычно является простым в плане диагностики и лечения, при этом следует выработать и дать правильные генетические рекомендации; в лечении тяжелой формы типа 1, 2 и 3 следует выполнять генетические рекомендации, больной должен находиться под наблюдением специалистов (гематолог, гинеколог, хирург, ЛОР-врач и др.), необходимо обеспечить сложную лабораторную диагностику и контроль показателей (см. выступление Н.И.Климовой).

В заключение своего выступления Т.А.Андреева привела 3 клинических примера, иллюстрирующих диагностику и лечение различных типов БВ.

С докладом «Редкие коагулопатии» выступила руководитель лаборатории свертывания крови РосНИИГТ ФМБА

России (Санкт-Петербург) проф. Л.П.Папаян. Она отметила, что под термином «коагулопатии» понимают геморрагические заболевания, обусловленные нарушением синтеза одного из ФСК – протромбина, фибриногена, факторов V, VII, X, XI, XIII. Крайне редко встречается сочетание дефицита нескольких ФСК. Для редких НК характерны аутосомно-рецессивный тип наследования (?); более частое выявление при родственных браках и, что особенно важно, отсутствие четкой корреляции между тяжестью кровотечения и активностью фактора, затрудняющее лечение. Далее Л.П.Папаян привела частотные характеристики редких НК. По данным литературы, дефицит фибриногена встречается с частотой 1 случай на 1 млн населения, дефицит протромбина – 1 случай на 2 млн населения, дефицит FV – 1 случай на 1 млн населения, сочетанный дефицит FV и FVIII – 1 случай на 1–2 млн населения, дефицит FVII – 1 случай на 500 тыс. населения, дефицит FX – 1 случай на 1 млн населения, дефицит FXIII – 1 случай на 1–2 млн населения. По данным Регистра геморрагических заболеваний Великобритании за 2002 г., БВ страдают 6616 (40,7%) человек, ГА – 5560 (34,2%) человек, ГВ – 1188 (7,3%) человек, дефицитом FXI – 1163 (7,2%), редкими НК – 868 (5,4%) человек, тромбоцитарными расстройствами – 847 (5,2%) человек. В 2002 г., по данным того же регистра, среди больных редкими НК дефицит FVII выявлен у 328 (41,5%), дефицит фибриногена – у 155 (19,6%), дефицит FX – у 143 (18,1%), дефицит FV – у 80 (10,1%), дефицит FXIII – у 44 (5,6%), сочетанный дефицит FV и FVIII – у 22 (2,8%), дефицит FX – у 12 (1,5%), сочетанный дефицит факторов II, VII, IX, X – у 6 (0,8%) больных.

Известно, что первым шагом к организации медицинской помощи любому больному, в частности больному гемофилией и другими НК, является постановка диагноза. Возможности лабораторной диагностики этих заболеваний существуют в ряде лабораторий научно-исследовательских и лечебных учреждений Москвы (ГНЦ РАМН, Измайловская ДГКБ) и Санкт-Петербурга (РосНИИГТ ФМБА России) и отсутствуют в полной мере в регионах. Это прежде всего касается определения активности ФСК, титра ингибиторов и диагностики БВ.

О лабораторной диагностике НК и организации коагулогической лабораторной службы в Республиканском центре по лечению гемофилии РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) рассказала сотрудник этого учреждения Н.И.Климова. В частности, она отметила, что деятельность лабораторий, осуществляющих диагностику НК, регламентируется рядом приказов Минздравсоцразвития России.

Н.И.Климова остановилась на особенностях лабораторной диагностики наиболее часто встречающихся НК – гемофилии и БВ, представила алгоритм диагностики гемофилии. К общим скрининговым методам исследования относятся: определение количества тромбоцитов, длительности кровотечения, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, концентрации фибриногена. Тесты для уточнения диагноза включают определение активности FVIII и FIX, vWF и, при необходимости, других ФСК; определение наличия ингибиторов, а при их наличии – количественное определение ингибиторов (в БЕ).

В докладе была подчеркнута важность изучения индивидуальной фармакокинетики вводимых антигемофильных

препаратов. Был приведен пример обследования 8 больных гемофилией, у которых после введения стандартной дозы FVIII (40 МЕ/кг) отмечался неодинаковый период полужизни фактора – от 4,8 до 17,4 ч.

Затем Н.И.Климова рассказала о диагностике БВ. Она напомнила, что активность vWF в плазме в норме весьма вариабельна – от 0,5 до 1,6 МЕ/мл, на нее оказывают влияние негенетические факторы (возраст, стресс, концентрация гормонов в крови, беременность, оральные контрацептивы, физические нагрузки, воспаления, злокачественные новообразования, заболевания почек, печени и щитовидной железы), повышающие активность фактора, и генетические факторы (например, группа крови – было показано, что у людей с 0(I) группой крови активность vWF ниже на 30%). В алгоритме диагностики БВ выделяют обязательные тесты: определение концентрации vWF в плазме (vWF:Ag), определение ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCO), определение коагуляционной активности FVIII (FVIII:C). Кроме того, существуют тесты для диагностики типа БВ (1, 2A, 2B, 2M, 2N и 3) – определение ристоцетининдуцированной агрегации тромбоцитов, коллагенсвязывающей активности vWF (vWF:CB), тест связывания vWF с FVIII, анализ мультимерной структуры vWF.

Доклад Т.А.Паршиной в соавторстве с В.З.Молоствовой (Хабаровск) был посвящен проблемам лабораторной диагностики в гемостазиологии. Актуальность лабораторной диагностики определяется следующими моментами: необходимостью диагностики наследственных и приобретенных геморрагических заболеваний, а также тромбофилических, тромбоэмболических и тромбгеморрагических нарушений; необходимостью контроля при проведении гемостатической и противотромботической терапии.

По мнению докладчика, основная проблема состоит в том, что гемостазиология до сих пор не включена в число медицинских специальностей, в связи с этим она не преподается как наука, а в медицинских учреждениях не предусматривается наличие соответствующих штатов врачей-гемостазиологов. Другая проблема состоит в том, что не разработана и не утверждена на государственном уровне нормативно-техническая документация, регламентирующая деятельность клиничко-диагностических лабораторий в области гемостазиологии. Было издано несколько приказов Минздрава СССР и РФ, однако проблема унификации методов исследования системы гемостаза до сих пор не решена. Для решения указанных проблем необходимо узаконить статус гемостазиологии как науки; разработать и утвердить на государственном уровне нормативно-техническую документацию, регламентирующую деятельность лабораторий по гемостазиологии; в реестр медицинских специальностей внести специальность врача-гемостазиолога; основы клинической гемостазиологии преподавать в вузах; открыть штатные лаборатории гемостаза.

Доклад канд. биол. наук М.В.Асеева, старшего научного сотрудника лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта Северо-Западного отделения (СЗО) РАМН (Санкт-Петербург), был посвящен генетической диагностике гемофилии, вопросам планирования семьи и раннего выявления мутантного гена. В частности, он сказал, что при молекулярной диагностике объектом

исследования является непосредственно молекула ДНК больного. Преимущество ДНК-диагностики заключается в том, что она позволяет выявить болезнь практически на любой стадии развития организма, а не тогда, когда формируется соответствующий орган, ткань или система, в которых экспрессируется мутантный ген. Молекулярная диагностика гемофилии может быть прямой (детекция мутаций в гене) и косвенной (детекция молекулярных маркеров внутри гена или рядом с ним). Точность прямой диагностики достигает 100%, к ее недостаткам следует отнести необходимость наличия точных данных о мажорных мутациях или «горячих» точках гена. Преимуществом косвенного метода является его универсальность, а недостатком – обязательное наличие больного ребенка и большого числа родственников больного. Основным методом ДНК-диагностики гемофилии А и В остается косвенный метод, основанный на использовании полиморфных сайтов, расположенных внутри генов FVIII и FIX или близко к ним.

Материал для генетического исследования может быть получен до имплантации яйцеклетки с помощью микрохирургии дробящейся клетки; в I триместре беременности с помощью трансвагинальной хорионбиопсии, трансабдоминального плацентоцентеза; во II триместре беременности с помощью трансабдоминального плацентоцентеза, амниоцентеза, кордоцентеза.

Первая пренатальная диагностика ГА в России проведена в 1988 г. Регулярную ДНК-диагностику гемофилии А и В, ДНК-анализ гена vWF проводят с 1990 г. В настоящее время ДНК-диагностику НК в России проводят только в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург), в ГНЦ РАМН (Москва), медико-генетических центрах (Новосибирск, Томск).

Затем М.В.Асеев рассказал о результатах ДНК-диагностики гемофилии в Санкт-Петербурге. В 562 семьях высокого риска развития ГА пренатальная диагностика проведена в 155 случаях, в результате предотвращено рождение 78 больных; родились здоровыми 83 ребенка; родились больными после пренатальной диагностики 3 ребенка (родители отказались от прерывания беременности). В 46 семьях высокого риска развития ГВ пренатальная диагностика проведена в 12 случаях, в результате предотвращено рождение 5 больных; родились здоровыми 8 детей.

Об организации стоматологической помощи больным НК в условиях Республиканского центра по лечению гемофилии РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург) рассказала Н.В.Волокитина. В своем выступлении она подчеркнула, что опыт, накопленный в Республиканском центре, является уникальным, поскольку стоматологическая помощь больным гемофилией в специализированных медицинских учреждениях (центрах гемофилии) в РФ ограничена и сопряжена с определенными трудностями – стоматологи боятся больных гемофилией, и наоборот.

В 2009 г. в Республиканском центре стоматологическая помощь была оказана 1383 пациентам (1060 взрослым и 323 детям) (в общей сложности 4290 посещений), из них 302 пациентам с гемофилией (1572 посещения), было выполнено 763 удаления зуба. Хирургическую стоматологическую помощь в Республиканском центре оказывают амбулаторно; перед удалением зуба больным гемофилией вводят

концентрат FVIII или FIX (в средней дозе 40 МЕ/кг), пациентам с БВ, тромбоцитопатиями и системными заболеваниями крови трансфузионную терапию не проводят; для анестезии применяют местные анестетики. С гемостатической целью широко используют таблетированные препараты ТК, для остановки кровотечений из лунки зуба – фибриновый клей (Тиссукол Кит®, «Бакстер», Австрия), раствор капрофера, гемостатическую губку с гентамицином/канамицином.

Н.В.Волокитина отметила, что необходимо создавать профилактические программы, включающие гигиену полости рта, прием пищи, богатой фтором, курсы поливитаминов и микроэлементов (кальций, железо), плановые санации полости рта, которые позволяют снизить риск возникновения серьезной зубной патологии и удаления зубов. По мнению докладчика, опыт организации стоматологической помощи больным НК, накопленный в Республиканском центре, может быть использован в других лечебных учреждениях России.

Благодаря внедрению современных методов лечения продолжительность жизни больных гемофилией значительно увеличилась и за последние десятилетия в развитых странах приблизилась к продолжительности жизни здоровых людей (из доклада A.Nimtz-Talaska, Германия). Однако успешное лечение больных гемофилией невозможно без тесного взаимодействия медицинских работников, исследователей, производителей фармацевтической продукции и организаций пациентов. О деятельности ВОГ в современных условиях рассказал ее президент Ю.А.Жулёв (Москва). В частности, он сказал, что ВОГ является представителем WFH в России и в настоящее время имеет 62 региональные организации. Основными направлениями деятельности ВОГ являются:

- содействие полному обеспечению больных гемофилией концентратами ФСК на федеральном и региональном уровнях;
- защита интересов больных гемофилией на федеральном и региональном уровнях (участие в работе Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре; взаимодействие с Росздравнадзором; участие в совещаниях с руководством Минздравсоцразвития России и Росздравнадзора; создание Всероссийского союза пациентов);
- содействие строительству заводов по фракционированию донорской плазмы;
- содействие созданию и внедрению национального регистра больных НК;
- содействие внедрению национального протокола ведения больных «Гемофилия»;
- осуществление информационных и образовательных программ (журнал «Геминформ», сайт «Гемофилия в России», семинары, научно-практические конференции, школы гемофилии, мероприятия, посвященные Международному дню гемофилии – 17 апреля).

Ю.А.Жулёв подчеркнул, что ВОГ работает в тесном взаимодействии с центрами гемофилии, врачи которых осуществляют экспертную поддержку.

Докладчик коротко остановился на лекарственном обеспечении больных гемофилией. Он отметил, что благодаря реализации Федеральной программы «7 нозологий» в

России за первые 9 мес 2010 г. удалось довести потребление концентрата FVIII до 4,17 МЕ на душу населения. В СЗФО РФ за тот же период этот показатель составил 3,98 МЕ на душу населения, в то же время имеются большие колебания: от 1,49 МЕ на душу населения в Псковской области до 6,67 МЕ на душу населения в Республике Коми.

Далее Ю.А.Жулёв представил основные задачи деятельности ВОГ по улучшению медицинской помощи:

- защита интересов больных НК в условиях экономического кризиса;
- сохранение централизованной закупки ФСК;
- внесение изменений в действующий «Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, с наследственным дефицитом фактора IX, болезнью Виллебранда», утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 14.11.07 №705 (ВОГ уже подготовлены и направлены в Минздравсоцразвития России соответствующие обращения);
- создание национального клинического регистра больных НК;
- достижение одинакового обеспечения препаратами на всей территории России;
- включение в Федеральную программу «7 нозологий» больных с другими наследственными и приобретенными нарушениями гемостаза (в настоящее время включены только больные гемофилией А и В и БВ);
- обеспечение региональных лечебных учреждений ФСК и отказ от применения криопреципитата и СЗП в лечении гемофилии;
- содействие развитию лабораторной службы.

Более подробно с деятельностью ВОГ можно ознакомиться на сайте организации: <http://www.hemophilia.ru>.

Все выступающие подчеркивали, что больные гемофилией представляют собой группу людей, остро нуждающихся в реабилитации и социальной интеграции. В завершение конференции выступил главный врач санатория ООО «Парус» (Анапа, Краснодарский край) канд. мед. наук И.А.Довгань, который наглядно продемонстрировал (был показан фильм), что в условиях санатория созданы все условия для реабилитации больных гемофилией любого возраста.

Итогом конференции явилось принятие резолюции, в которой сформулированы основные проблемы и стратегические задачи, решение которых позволит улучшить результаты лечения и повысить КЖ больных гемофилией в РФ.

Резолюция

III Межрегиональной конференции по гемофилии Северо-Западного федерального округа РФ

В СЗФО зарегистрировано 823 больных гемофилией. Оценка состояния специализированной помощи больным гемофилией показала:

- нестандартизированные препараты и препараты, использование которых связано с риском передачи гемотранс-

миссивных инфекций (СЗП, криопреципитат), в СЗФО в лечении больных гемофилией с 2008 г. не применяются;

- обеспеченность концентратом FVIII в СЗФО РФ за первые 9 мес 2010 г. составила 3,98 МЕ на душу населения, что соответствует среднеевропейскому показателю;
- все нуждающиеся больные получают профилактическое лечение;
- во всех регионах больные получают домашнее лечение;
- за последние 2 года санаторно-курортное лечение стало более доступным.

Вместе с тем выступления главных гематологов Вологодской, Ленинградской, Новгородской, Архангельской областей и Республики Коми выявили ряд проблем, являющихся общими для всех федеральных округов:

- существуют проблемы лабораторной диагностики: используется ограниченный набор тестов, иногда недостаточный для правильной диагностики гемофилии, в частности, отсутствует возможность определения ингибиторов;
- отсутствует общероссийский регистр больных гемофилией;
- не все больные регулярно наблюдаются врачом-гематологом и специалистами;
- в стационарах 1/3 регионов СЗФО РФ отсутствуют запасы концентратов ФСК для оказания экстренной и плановой медицинской помощи;
- в ряде регионов имеются трудности с получением больными санаторно-курортного лечения.

Обсудив имеющиеся проблемы, участники III Межрегиональной конференции по гемофилии СЗФО рекомендуют:

1. Создать референс-лаборатории (а имеющимся в Санкт-Петербурге и Москве лабораториям придать такой статус) в каждом федеральном округе РФ, финансируемые из федерального бюджета, для обследования больных гемофилией при их личной явке (оплата проезда) или с помощью пересылки биоматериала экспресс-почтой.
2. Организовать постоянное наблюдение больных гемофилией врачом-гематологом и специалистами при их личной явке и консультирование в процессе лечения с помощью информационных технологий.
3. Способствовать пропаганде профилактического лечения гемофилии среди врачей-гематологов и больных гемофилией (школы гемофилии).
4. Организовать поставки необходимых препаратов для стационарного лечения больных гемофилией.
5. Ходатайствовать перед Минздравсоцразвития России о придании санаторию ООО «Парус» (Анапа, Краснодарский край) статуса базового санатория для реабилитации больных с нарушением гемостаза.
6. Внести гемостазиологию в число медицинских специальностей.

*И.С.Тарасова
Федеральный научно-клинический центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва*