ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ

Под общей редакцией
проф. В.Ф.Коколиной и проф. А.Г.Румянцева

ТОМ IV

УДК 616-053.2
ББК 54.11/55.6
Г 33

Гематология/онкология детского возраста
(под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой)
– М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004, 792 с.

ISBN 5-901654-87-0

Настоящее руководство подготовлено ведущими специалистами в области детской гематологии/онкологии - сотрудниками ГУ НИИ детской гематологии Минздрава РФ, кафедры гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ и кафедры детской патанатомии Российского государственного медицинского университета, сотрудниками Российской детской клинической больницы Минздрава РФ и Московского областного онкологического диспансера.

Руководство предназначено для практической работы педиатров, детских гематологов и онкологов, для клинической подготовки студентов, интернов и ординаторов медицинских вузов. В нем представлены актуальные вопросы диагностики, клиники и лечения наиболее часто встречающихся заболеваний крови и онкологических заболеваний у детей, даны современные подходы к терапии, основанной на принципах доказательной медицины.

Рецензенты:

Б.В. Афанасьев, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гематологии и трансплантации ФУВ С.-Петербурской Государственной медицинской академии.

Л.Г. Ковалева, докт. мед. наук, профессор, руководитель научно-поликлинического отдела ГУ «Гематологический научный центр» РАМН.

Р.Р.Шиляев, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ректор и зав. кафедрой педиатрии Ивановской государственной медицинской академии.

Рекомендовано учебно-методической комиссией Минздрава РФ
в качестве учебного пособия для системы постдипломного образования

© Коколина В.Ф., Румянцев А.Г., 2004
© Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., 2004
© Оформление: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004

Авторский коллектив

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна,
канд. мед. наук, доцент кафедры клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ, отделение детской и подростковой онкологии НИИ ДГ и Московского областного онкологического диспансера (МООД).

Владимирская Елена Борисовна,
доктор мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, отдел молекулярной гематологии НИИДГ, кафедра лабораторной клинической диагностики ФУВ РГМУ.

Григорянц Лилия Яковлевна,
канд. мед. наук, доцент кафедры клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ, отдел управления НИР НИИДГ.

Добреньков Константин Викторович,
канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение детской и подростковой онкологии МООД и НИИДГ.

Донюш Елена Кронидовна,
канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии Московского факультета РГМУ, отделение гематологии Измайловской детской клинической больницы г. Москвы.

Желудкова Ольга Григорьевна,
доктор мед. наук, профессор, отдел нейроонкологии НИИДГ, кафедра клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ.

Коновалов Дмитрий Михайлович,
канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии РГМУ.

Майорова Ольга Андреевна,
доктор мед. наук, профессор, ГУ "Банк стволовых клеток" Департамента здравоохранения г. Москвы, лаборатория клинической трансфузиологии с банком стволовых клеток НИИ ДГ.

Масчан Алексей Алесандрович,
доктор мед. наук, профессор, отдел клинической гематологии и трансплантации костного мозга ГУ НИИДГ, кафедра клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ, зам. директора по науке ГУ НИИДГ.

Морщакова Елена Федоровна,
доктор мед. наук, профессор, засл. врач РФ, директор Рязанского филиала НИИДГ.

Мякова Наталья Валерьевна,
доктор мед. наук, отделение онкогематологии ГУ НИИДГ.

Новичкова Галина Анатольевна,
канд. мед. наук, зам. директора ГУ НИИ ДГ, ассистент кафедры клинической гематологии/онкологии и иммунологии ФУВ РГМУ.

Пашанов Евгений Даниилович,
доктор мед. наук, отдел клинической иммунологии и аллергологии ГУ НИИ ДГ.

Румянцев Александр Григорьевич,
доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, директор ГУ НИИ ДГ, зав. кафедрой клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ.

Самочатова Елена Владимировна,
доктор мед. наук, профессор, засл. врач РФ, отдел онкогематологии ГУ НИИ ДГ, кафедра клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ, зам. директора по клинике ГУ НИИДГ.
Сметанина Наталья Сергеевна,
доктор мед. наук, отделение патологии эритрона ГУ НИИ ДГ, поликлиническое отделение РДКБ Минздрава РФ.
Талалаев Александр Гаврилович,
доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии РГМУ и лаборатории патологии/цитологии ГУ НИИ ДГ.
Тарасова Ирина Станиславовна,
канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии, Ученый секретарь ГУ НИИ ДГ.
Тертычный Александр Сергеевич,
доктор мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии РГМУ.
Тимаков Андрей Михайлович,
доктор мед. наук, профессор кафедры клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ, отделение неотложной гематологии НИИДГ.
Чернов Вениамин Михайлович,
доктор мед. наук, профессор, зам. директора ГУ НИИ ДГ по науке, кафедра клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ.
Финогенова Наталья Анатольевна,
доктор мед. наук, профессор, засл. врач РФ, отделение диспансерного наблюдения и реабилитации гематологических больных ГУ НИИ ДГ, кафедра клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии ФУВ РГМУ.
Шнейдер Мария Марковна,
канд. мед. наук, отделение детской гематологии ГУ НИИ ДГ.
Якунина Людмила Никитична,
доктор мед. наук, профессор, засл. врач РФ, отделение геморрагических заболеваний с центром гемофилии ГУ НИИ ДГ.

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ 9
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. *И.С. Тарасова, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев* 10
ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. *А.Г.Румянцев, В.М.Чернов* 30
ОСНОВЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ. *Е.Б. Владимирская* 43
ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ. *А. Г. Румянцев* 70
КРОВЕТВОРЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД. *Е.Б. Владимирская* 81
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД. *А.Г. Румянцев, А.М. Тимаков* 91
КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ У ДЕТЕЙ. *А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова* 117
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ. *В.М. Чернов, И.С. Тарасова* 129
МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ. *Н.С. Сметанина* 144
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. *Н.С. Сметанина* 164
ПРИОБРЕТЕННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. *Е.Д. Пашанов* 197
ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ. *А.А. Масчан* 207
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ. *А.Г. Румянцев, Л.Я. Григоряц* 234
ПОЛИЦИТЕМИИ. *Н.С. Сметанина* 277
БОЛЕЗНИ ЛЕЙКОЦИТОВ. *Н.А. Финогенова* 287
ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ. *А.Г. Румянцев* 304
БОЛЕЗНИ ГЕМОСТАЗА. *Л.Н. Якунина* 341
ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ. *Л.Н. Якунина, Е.К. Донюш* 373
ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ. *Л.Н. Якунина* 417
МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ. *Е.В. Самочатова* 436
ЛИМФОАДЕНОПАТИИ И СПЛЕНОМЕГАЛИЯ У ДЕТЕЙ. *Е.А. Самочатова* 441
ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. *Е.Д. Пашанов* 447
КЛАССИФИКАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. *Р.С. Варфоломеева, К.В. Добреньков* 465

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПРИНЦИПЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ. *А.Г. Талалаев, А.С. Тертычный, Д.М. Коновалов* 470
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ. *О.А. Майорова* 490
ВРОЖДЕННЫЕ ОПУХОЛИ. *Д.М. Коновалов, А.Г. Талалаев, А.Г. Румянцев* 502
ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ. *Н.В. Мякова* 518
ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ. *М.М. Шнейдер* 537
НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ. *Е.В. Самочатова* 556
ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (лимфогранулематоз) *Е.В. Самочатова* 567
ГИСТИОЦИТОЗЫ У ДЕТЕЙ. *Г.А. Новичкова* 577
ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ. *О.Г. Желудкова* 602
САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. *С.Р. Варфоломеева, К.В. Добреньков* 635
ОПУХОЛЬ ВИЛМСА У ДЕТЕЙ. *О.Г. Желудкова* 653
НЕЙРОБЛАСТОМА. *С.Р. Варфоломеева* 667
РЕТИНОБЛАСТОМА. *Н.В. Мякова* 679
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ. *С.Р. Варфоломеева, К.В. Добреньков* 685
РЕДКИЕ ВИДЫ ОПУХОЛЕЙ. *С.Р. Варфоломеева, К.В. Добреньков* 697
ТЕРАПИЯ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. *А.Г. Румянцев, А.А. Масчан* 712
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. *А.А. Масчан* 746
ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ И НЕОНАТОЛОГИИ. *О.А. Майорова, А.Г. Румянцев* 770

Предисловие

Руководство по детской гематологии/онкологии подготовлено сотрудниками ГУ НИИ детской гематологии Минздрава РФ и кафедр клинической гематологии/онкологии и иммунопатологии с курсом поликлинической и социальной педиатрии ФУВ и патологической анатомии Российского государственного медицинского университета. Детская гаматология/онкология как высокотехнологичный раздел педиатрии получил развитие в связи с фундаментальными открытиями в области клеточных основ гематологии и иммунологии, регуляции кроветворения, генетики, молекулярной онкологии, клинической фармакологии. Клиницисты, работающие с детьми, больными гематологическими и онкологическими заболеваниями, значительно расширили арсенал средств терапии ранее неизлечимых болезней, таких как колониестимулирующие факторы, цитокины, факторы свертывания, высокоэффективные химиопрепараты, гормоны. В практику внедрены новые методы трансфузионной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, сделаны первые шаги в области клеточной и генной терапии.

Принципиально изменилась тактика лечения больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями. С 1991 года в Российской Федерации в специализированных детских стационарах, стационарах одного дня и амбулаторных кабинетах используется протокольное лечение, основанное на доказательной медицине, т.е. обоснованное многоцентровыми рандомизированными исследованиями и статистикой отдаленных результатов лечения. Достижения терапии больных с ранее смертельными заболеваниями привели к тому, что более 70% детей с аплазиями кроветворения, гемобластозами и солидными новообразованиями выздоравливают, возвращаются к активной жизни, учатся, работают и имеют здоровое потомство. Для врача-педиатра общей практики, работающего в системе первичной медико-социальной помощи, важно обладать информацией об этих достижениях и использовать их в повседневной работе.

А.Г. Румянцев, член-корр. РАМН, профессор
Е.В. Самочатова, засл. врач РФ, профессор

Эпидемиология болезней крови и онкологических заболеваний у детей и подростков

Болезни крови у детей и подростков условно могут быть разделены на незлокачественные и злокачественные. Основными группами незлокачественных заболеваний крови у детей и подростков являются: анемии различного генеза, болезни лейкоцитов и тромбоцитов, геморрагические заболевания, васкулиты, лимфоаденопатии, лейкемоидные реакции крови и некоторые другие. Злокачественные болезни крови, ранее называвшиеся гемобластозами, включают острые лейкозы, хронический миелолейкоз, лимфомы и гистиоцитозы.

Солидные новообразования у детей также могут быть разделены на незлокачественные и злокачественные. Особый интерес для специалистов представляют злокачественные новообразования у детей и подростков, так как смертность от них занимает второе место в структуре смертей детей старше 1 года после травм и несчастных случаев, огромен ущерб для общества в связи с недожитием онкологических больных. В последние 15 лет наметился значительный прогресс в лечении многих болезней крови и онкологических заболеваний у детей и подростков. В этой связи важными представляются сведения о структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в детской практике, а также заболеваемости отдельными нозологическими формами. В данной главе приводятся зарубежные литературные данные и результаты собственных исследований, проведенных в нашей стране, по изучению заболеваемости болезнями крови и злокачественными новообразованиями детей и подростков.

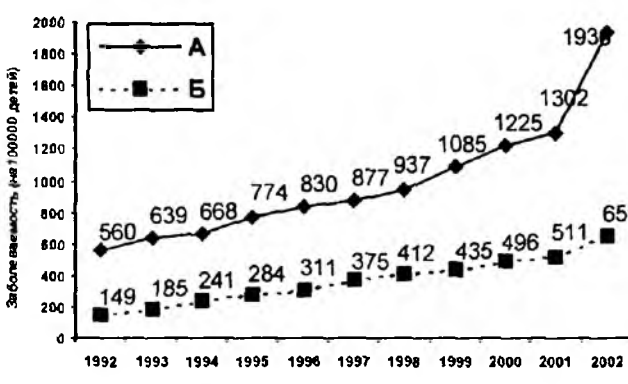


Рис. 1. Заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов детей в возрасте от 0 до 14 лет (А) и подростков от 15 до 18 лет (Б) в РФ в период с 1992 по 2002 г. (данные официальной статистики Минздрава РФ)

Болезни крови

В последние годы по данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ отмечается рост заболеваемости болезнями крови у детей и подростков (рис. 1).

Анемии

В РФ отмечается рост заболеваемости анемией как детей, так и подростков (рис. 2).

Железодефицитные анемии (ЖДА) (D 50 – здесь и далее коды по МКБ–10). Важной частотной характеристикой является тот факт, что 90% анемий у детей составляют ЖДА (М.Хертл, 1990), у взрослых эта цифра составляет 80%. Остальные 10% (у взрослых 20%) приходятся на другие виды анемий: наследственные и приобретенные гемолитические анемии, конституциональные и приобретенные апластические анемии. Истинные цифры заболеваемости и распространенности ЖДА у детей в нашей стране неизвестны, но скорее всего, достаточно высоки, особенно у детей раннего возраста. Масштабность проблемы можно оценить, рассмотрев данные Всемирной организации здравоохранения: 1,6 млрд. человек на земле имеют латентный дефицит железа (ЛДЖ) и еще 1,8 млрд. человек страдают ЖДА.

Дефицит витамина B_{12}

Дефицит витамина B_{12} (D 51) очень редко встречается в педиатрической практике. Системный дефицит витамина B_{12} возникает вследствие его нарушенного всасывания или дефицита в пище, например, у детей, вскармливаемых грудью, матери которых страдают недостаточностью этого витамина. Тканевой дефицит

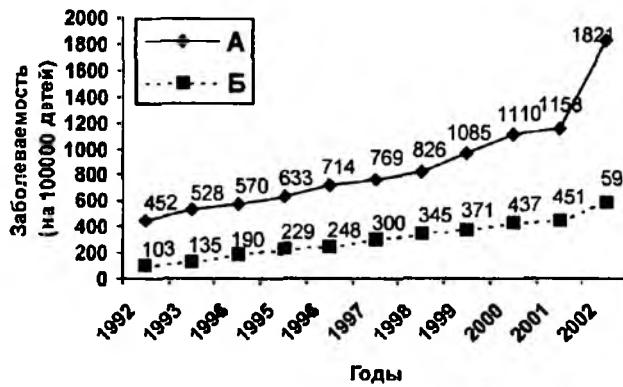


Рис. 2. Заболеваемость анемиями детей в возрасте от 0 до 14 лет (А) и подростков от 15 до 18 лет (Б) в РФ в период с 1992 по 2002 г. (данные официальной статистики Минздрава РФ)

витамина B_{12} может возникнуть вследствие редкого дефекта транспортного механизма. Мальабсорбция витамина B_{12} у детей разделяется на три типа:

- врожденное изолированное отсутствие внутреннего фактора при нормальной в других отношениях функции желудка. Мегалобластная анемия при этом обычно развивается до возраста 2,5 лет;
- пернициозная анемия, подобная этой же болезни у взрослых, с атрофией желудка и антителами против внутреннего фактора в сыворотке. Развивается на 2-ом десятилетии жизни. У части детей имеются множественные эндокринные нарушения;
- мальабсорбция при нормальной секреции внутреннего фактора вследствие генерализованного нарушения всасывания, обширных операций на кишечнике, заболеваний кишечника, семейного избирательного дефекта всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке, сопровождаемого доброкачественной протеинурией (синдром Имерслунд-Гросбек).

Дефицит фолиевой кислоты

Дефицит фолиевой кислоты (D 52) наблюдается в педиатрической практике главным образом в четырех случаях: у недоношенных детей, при инфекциях, мальабсорбции и хроническом гемолизе. Достоверных сведений о заболеваемости дефицитом фолиевой кислоты нет.

Гемоглобинопатии

Генетически детерминированные дефекты белкового синтеза могут быть количественными, влияющими на темпы синтеза цепей глобина (талассемии) или качественными вследствие нарушений структуры цепей (гемоглобинопатии). Наиболее известные гемоглобинопатии (гемоглобин S,C,D,E) обусловлены замещениями в β-цепях глобина. Чаще всего при рождении ребенка они не выявляются, так как в это время синтез β-цепей незначителен. Замещения в α-цепях можно обнаружить как при рождении ребенка, так и в дальнейшем, хотя они обычно бессимптомны. Замещения в γ-цепях выявляются только в неонатальном периоде, а замещения в Δ-цепях не могут быть обнаружены до 5–6 месячного возраста, когда в норме впервые появляется гемоглобин А2. Гемоглобинопатии с изменением структуры не β-цепей редко встречаются и представляют, в основном, теоретический интерес, так как не вызывают анемии, желтухи и других клинических нарушений.

Талассемии (D 56) наиболее распространены в Средиземноморье, Юго-Восточной Азии, Ближнем и Среднем Востоке, государствах Закавказья (Азербайджан, Армения, Грузия), Средней Азии (Таджикистан, Туркмения, Узбекистан), в РФ в Дагестане и Поволжье (Татария, Башкирия). Среди русского населения частота обнаружения гена β-талассемии в гетерозиготном состоянии составляет около 1%. α-талассемия встречается практически в тех же популяциях, что и β-талассемия. Широкая миграция населения привела к увеличению ко-

число больных этим заболеванием в нетипичных регионах РФ. Распространению гена талассемии способствуют этнические факторы и обычаи, родственные браки.

Серповидноклеточная анемия (СКА) (D 57) – аутосомно наследуемое заболевание, вызванное аномальной структурой β-глобина и гомозиготным носительством S-гемоглобина. Может сочетаться с гемоглобинопатиями C, D, E или талассемией. Встречается у жителей Азербайджана, Грузии, Дагестана. Редкое заболевание, обычно описываются единичные случаи.

Ферментопатии

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД) (D 55.0) достаточно широко распространен в мире. Примерно 400 млн. человек являются носителями патологического гена. Описано более 50 вариантов этого фермента среди различных расовых и этнических групп. Среди афро-американцев частота дефицита Г-6-ФД составляет от 6 до 20–30%. Среди курдских евреев частота носительства патологического гена составляет 0,7%. В России по данным популяционного генетического исследования, проведенного в 70–80 г. XX века, носительство гена составляло: среди русских 0,4%, среди татар 3,3%, среди удмуртов 2,2%, среди чеченцев 1,3%, среди народов Дагестана от 5 до 11,3%. Высокая частота заболевания отмечена среди населения Закавказских государств.

Дефицит пируваткиназы (ПК) (D 55.2) приводит к развитию хронической несфероцитарной гемолитической анемии. В литературе описано более 400 пациентов с дефицитом ПК, преимущественно из Северной Европы. Описаны случаи болезни среди мексиканцев, итальянцев, японцев, афроамериканцев, сирийцев. Большинство вариантов дефицита ПК – сложное гетерозиготное носительство, но описано и гомозиготное носительство, вызванное чаще всего близкородственными браками. К настоящему времени выявлено 62 генные мутации, затрагивающие, в основном, места присоединения фермента к субстрату.

Дефицит глюкозофосфатизомеразы (ГФИ) (D 55.1) занимает третье место среди энзимопатий после дефицита Г-6-ФД и ПК. В литературе описано более 40 семей. Частота гетерозиготного носительства в большинстве популяций не изучена, имеются только данные японских исследователей, показавших распространенность в 2,3 случаях на 1 000 населения.

Мембранопатии

Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия (НСГА) (болезнь Минковского-Шоффара) (D 58) – заболевание, относящееся к группе наследственных анемий, в основе которых лежит молекулярный дефект белков мембраны эритроцита. Выделяют изолированный дефект спектрина, комбинированный дефект спектрина и анкирина (30–60% случаев), парциальный дефицит белка полосы 3 (15–40% случаев), дефицит белка 4.2 и других мембранных

белков. Распространенность НСГА среди жителей Северной Европы составляет 1 случай на 5 000 человек. Примерно с такой же частотой НСГА встречается в США – 22 случая на 100 000 населения (Mac Kinney, 1965). Заболевание одинаково часто встречается у лиц мужского и женского пола. Наследуется по доминантному типу, но степень экспрессии гена вариабельна, поэтому создается впечатление, что болезнь «перепрыгнула» через поколение, кроме того, в одной семье тяжесть течения процесса может быть различной.

Наследственный эллиптоцитоз (овалоцитоз) (НЭ) (D 58.1) –заболевание, в основе которого также лежит дефект мембраны эритроцитов. Причины развития НЭ: мутации б и в-спектрина; мутация белка 4.1; мутация гликофорина С. По-видимому, болезнь распространена во всем мире. Распространенность хорошо изучена в США и составляет 3–5 случаев на 10 000 населения. В районах, эндемичных по малярии, распространенность НЭ значительно выше. В Африке, например, распространенность НЭ достигает 0,6% от всего населения.

Анемия при хронических болезнях

Анемия при хронических болезнях (АХБ) (D 63.8) сопровождает болезни соединительной ткани, сепсис, остеомиелит, туберкулез и другие болезни. АХБ почти не учитывается как самостоятельное заболевание, и сведений о ее распространенности нет. При ряде хронических заболеваний частота встречаемости составляет 100%.

Анемия при хронической почечной недостаточности и в процессе диализного лечения

Преддиализная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) сопровождается анемией (D 63) в 60–80% случаев, в терминальной стадии ХПН анемия выявляется в 100% случаев.

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) (D59) является приобретенным заболеванием и может быть по течению острой или хронической. АИГА – редкая болезнь и известно, что она встречается с частотой 1 случай на 80 000 человек в год.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) (синдром Гассера) (D59.3) –приобретенное заболевание из группы микроангиопатических гемолитических анемий. Синдром уникален тем, что в начале заболевания сопровождается острой почечной недостаточностью, часто требующей проведения диализа (гемодиализа, перитонеального диализа), а при тяжелом, хроническом течении может сформировать хроническую почечную недостаточность. В 1983 г. был выделен веротоксин (эндотоксин) *E.Coli* O157:H7 как причина развития большинства случаев ГУС. Распространенность веротоксин *E.Coli*-инфекции (VTEC-инфекции) составляет 12,1 на 100 000 детей в год, но наблюдается 1 случай ГУС на 14–19 случаев VTEC-инфекции. Заболеваемость ГУС составляет 0,2–3,4 случая на 100 000 детей в год. Во многих странах мира отмечались эпидемические вспыш-

ни заболеваемости ГУС. В РФ такая вспышка зарегистрирована весной 1994 г. в Туле, когда заболело 28 детей (Я.М.Луцкий и соавт.,1997). Смертность в острой фазе заболевания 5–10%; 64–85% детей, больных ГУС, полностью выздоравливают. Остаточные явления (гипертензия, протеинурия, умеренная азотемия) сохраняются у 15% больных. Конечная стадия хронического почечного заболевания развивается у 10% больных, которым требуется трансплантация почки.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (синдром Мошковиц) (М 31.1) – редкое заболевание, в основе которого лежит множественное микротромбообразование, интенсивная агрегация тромбоцитов, диссеминированная закупорка мелких артерий и артериол пластиночными тромбами, вторичный неиммунный гемолиз, тромбоцитопения потребления, ишемическое поражение мозга, почек, печени, сердца и других органов. В отличие от ГУС при ТТП нет связи с инфекцией, обычно дебют болезни отмечается у детей старше 3 лет. Сведений о заболеваемости нет.

Семейный наследственный эритроцитоз (СНЭ) (D 75.0) заболевание, характеризующееся увеличением массы эритроцитов и повышением уровня гемоглобина. В России эндемический очаг СНЭ выявлен в 1997 г. Л.А.Поляковой на территории Чувашии, причем только в популяции чувашей. Распространенность СНЭ среди детей и подростков от 0 до 18 лет на территории Чувашской Республики составляет 11,8 на 100 000 детей. Заболевание регистрируется среди девочек в 1,5 раза чаще (Г.П.Павлова, 2003).

Апластические анемии (АА) (D 61) разделяются на врожденные (анемия Фанкони, анемия Даймонда-Блекфана, врожденный дискератоз, анемия Швахмана-Даймонда-Оски, амегакариоцитарная тромбоцитопения) и приобретенные (идиопатические, вызванные вирусами, лекарствами или химическими веществами). АА встречаются с частотой 1–2 случая на 1 млн. населения в год и могут считаться редкими болезнями крови. Приобретенные АА встречаются с частотой 0,2–0,6 случая на 100 000 детей в год. Среднегодовой показатель заболеваемости АА у детей в период с 1979 по 1992 г.г. в Республике Беларусь составил 0,43±0,04 на 100 000 детей. Разницы в показателе заболеваемости АА у детей до катастрофы на ЧАЭС и после не получено (Т.И.Козарезова, 1995).

Анемия Даймонда-Блекфана (АДБ) (D 61.0) описана под многими названиями: парциальная красноклеточная аплазия, врожденная гипопластическая анемия, истинная эритроцитарная анемия, первичная красноклеточная болезнь, эритрогенезис имперфекта. Представляет собой редкое заболевание. L.K. Diamond и соавторы в 60-е годы XX века описали всего 30 случаев этой болезни, к настоящему времени описано более 400 случаев.

Длительное время считалось, что заболеваемость АДБ составляет 1 случай на 1 млн живых новорожденных. В 1992 г. L. Wranne сообщил о более высокой

заболеваемости – 10 случаев на 1 млн. новорожденных. Показатель заболеваемости АБД по данным французского и английского регистров составляет 5–7 случаев на 1 млн. живых новорожденных (S.E.Ball и соавт.,1996; T.N.Willig и соавт.,1996). Соотношение по полу почти одинаково. Более 75% случаев АБД – спорадические, остальные носят семейный характер, причем в некоторых семьях зарегистрировано несколько больных. Регистр больных АБД США и Канады включает 264 больных в возрасте от 10 мес. до 44 лет.

Анемия Фанкони (АФ) (D 61.0) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся множественными врожденными физическими аномалиями, прогрессирующей костномозговой недостаточностью и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Заболеваемость АФ составляет 1 случай на 360 000–3 000 000 населения. Заболевание распространено среди всех национальностей и этнических групп. Минимальный возраст проявления клинических признаков – период новорожденности, максимальный – 48 лет. В регистре больных АФ НИИ детской гематологии МЗ РФ имеются данные о 69 больных. Средний возраст манифестации заболевания – 7 лет (от 2,5 до 12,5 лет). Выявлено 5 семейных случаев (Е.В.Самочатова и соавт., 1998, 2002).

Геморрагические заболевания

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) (D 69.3) считается многими гематологами часто встречаемым геморрагическим заболеванием. Однако, в единственном в нашей стране исследовании (Е.В.Жуковская, 1995) показано, что показатель заболеваемости ИТП составляет в Челябинской области 3,82±1,38 случая на 100 000 детей в год и не имеет тенденции роста.

Тромбоцитопатии (D 69.1) – группа заболеваний, при которых геморрагический синдром обусловлен качественной неполноценностью тромбоцитов при нормальном или несколько сниженном их количестве. Различают наследственные и приобретенные (вторичные) тромбоцитопатии. Считается, что тромбоцитопатии имеют большую распространенность: каждый десятый человек в мире страдает тромбоцитопатией. Дети с наследственными тромбоцитопатиями составляют от 60 до 80% от общего количества больных с наследственными нарушениями системы гемостаза (З.С.Баркаган, 1976; Н.П.Шабалов, 1998). Работами последних лет показано, что классические наследственные тромбоцитопатии у детей в 24% случаев связаны с наследуемыми дефектами рецепторов, ферментов и морфологии тромбоцитов, а в 76% случаев определяются наследственными дефектами строения коллагена, нарушениями фосфорно-кальциевого и других видов обмена (А.В.Суворова, 2000).

Гемофилия встречается с частотой 1–2 случая на 10 000 новорожденных мальчиков в год. Соотношение гемофилии А (дефицит фактора VIII) (D 66) и

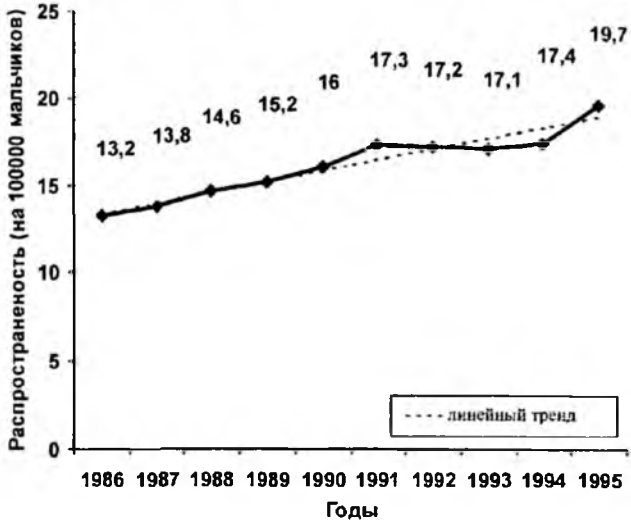


Рис. 3. Динамика показателя распространенности гемофилии типа А и В у мальчиков Москвы (суммарно) за период с 1986 по 1995 г. и его линейный тренд (на 100 000 мальчиков в возрасте от 0 до 14 лет)

гемофилии В (дефицит фактора IX) (D 67) составляет 4:1. Заболеваемость гемофилией мальчиков в РФ имеет тенденцию к росту за счет появления так называемых спорадических случаев гемофилии. Эти случаи объясняются спонтанными генетическими мутациями или реализацией скрытого гетерозиготного носительства патологического гена. Повышение качества специализированной медицинской помощи больным гемофилией привело к росту показателя распространенности гемофилии и крайне низкой смертности от этой болезни в детском возрасте. По данным Детского гематологического центра при Измайловской детской клинической больнице распространенность гемофилии в Москве имеет явную тенденцию к росту (рис. 3).

Болезнь Виллебранда (БВ) (D 68.0) является самым частым наследственным геморрагическим заболеванием в мире. По данным одного эпидемиологического исследования, объединившего наблюдения за больными БВ в нескольких сотнях гематологических отделений и центров США, Европы и Азии, заболеваемость тяжелыми формами болезни составила 1,38–1,53 случая на 1 000 000 населения. E.Werner и соавт. (1993) обследовали 600 здоровых детей в 3-х американских штатах. При постановке диагноза БВ ориентировались на: 1) наличие симптомов кровоточивости у больного; 2) снижение фак-

тора Виллебранда (фВ) у больного; 3) наличие симптомов кровоточивости хотя бы у одного близкого родственника. Диагноз фВ установлен у 8 (1,3%) детей. K.Shinmyozu и соавт. (1991) в своем исследовании показали, что распространенность бессимптомного снижения уровня фВ в популяции составляет 1,3%. *Таким образом, популяционные исследования показали, что приблизительно* 1–1,5% населения земного шара могут страдать БВ. Наличие нескольких типов БВ (типы 1, 2A, 2B, 2M, 2N, 3), субклиническое течение процесса у значительной части больных, трудности лабораторной диагностики (необходимость определения фВ и его мультимеров и антигенов, фактора VIII и др.) *приводят к тому, что заболевание не диагностируется, может* выявляться при травмах и проведении операций, что представляет большую опасность для больного.

В Москве среднегодовой показатель заболеваемости БВ составил в период с 1978 по 1995 г.г. 0,78±0,1 случая на 10000 новорожденных мальчиков и девочек, *рожденных живыми. Среднегодовой показатель распространенности БВ в* г. Москве за эти же годы составил 10,06±1,79 случая на 100000 детского населения. В детской практике почти отсутствует смертность от БВ: за 18 лет наблюдения зарегистрирован один случай смерти больного, и показатель смертности составил 0,0078 на 10 000 мальчиков и девочек, рожденных живыми (*М.В.Глобин, 2001*).

Лейкемоидные реакции крови в зависимости от гиперпродукции клеток в периферической крови разделяются на: нейтрофильные, эозинофильные, лимфоцитарные и моноцитарные. Наиболее часто встречается лейкемоидная реакция крови нейтрофильного типа. Любой так называемый «левый сдвиг» формулы крови *при воспалении является не чем иным, как лейкемоидной реакцией* крови нейтрофильного типа. Распространенность этой лейкемоидной реакции крови неизвестна, но, скорее всего, велика. На втором месте по частоте встречаемости находится лейкемоидная реакция крови эозинофильного типа, причиной которой бывают, чаще всего, паразитарные заболевания или аллергические *реакции. В результате анализа гемограмм 1321 ребенка в возрасте от* 6 мес. до 14 лет из г. Клинцы и Клинцовского района Брянской области выявлено, что повышенное количество эозинофилов (более 6%) в периферической крови зарегистрировано у 26,3% детей, а у 20,6% одновременно наблюдался и лейкоцитоз (более $10,0 \times 10^9$/л), что позволило диагностировать у них лейкемоидную *реакцию крови эозинофильного типа. Среди причин эозинофилии* выявлены: паразитозы (33,4%), аллергические состояния (5,2%) и хронические очаги инфекции (0,98%). У детей, проживающих в городе, эозинофильные реакции крови встречаются в 2 раза чаще, чем у сельских детей, что может объясняться неблагоприятным экологическим воздействием (В.М.Чернов и соавт., 1994).

Нейтропении

Нейтропении (D 70) выявляются преимущественно у детей до 3 лет. Заболеваемость аутоиммунной нейтропенией, в дальнейшем имеющей хроническое течение, составляет ≥1,0 случая на 1 000 000 детей в год.

Лимфоаденопатии и регионарные лимфадениты

Принято считать, что лимфоаденопатии (ЛАП) и лимфадениты (ЛА) (D 75) встречаются в педиатрической практике часто. Необходимо иметь в виду, что в кабинете врача-педиатра, а тем более врача-гематолога (онколога), происходит концентрация больных, в том числе и с увеличенными лимфатическими узлами, то есть приходится иметь дело с так называемой госпитальной выборкой. Обследование 1607 детей в возрасте от 6 до 16 лет, осмотренных преимущественно в весенне–летний период вне эпидемии респираторных заболеваний, показало, что частота встречаемости ЛАП составляет 1,9%, а ЛА 1,5% (И.С.Тарасова, 1997). По данным НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ РАМН из 678 больных Москвы, направленных для обследования по поводу подозрения на злокачественное новообразование лимфоидной и кроветворной системы в течение одного года, опухолевые заболевания выявлены у 71 больного (10,6%). У остальных больных выявлены реактивные ЛАП, связанные с острым и хроническим воспалением или другими причинами (Л.А.Махонова и соавт., 1996). Таким образом, количество больных с увеличенными вследствие пролиферативного заболевания лимфатическими узлами составляет в общей популяции детей всего 1% (Л.Ю.Беликова и соавт., 1994) и увеличивается благодаря искусственной концентрации в специализированном онкогематологическом учреждении до 10%.

Злокачественные заболевания крови и иммунной системы

Во всем мире наблюдается медленный, но неуклонный рост показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями детей. По данным Института медицинской статистики и документации (Майнц, Германия) показатель заболеваемости ЗН вырос за 12 лет с 10,0 в 1980 г. до 14,6 в 1992 г. (рис. 4). Рост ЗН обусловлен, прежде всего, ростом опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и, как показано в последние годы, лимфом (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994; R.T.Greenlee et al., 2001). В РФ также регистрируется рост заболеваемости ЗН детей и подростков (рис. 5).

Структура злокачественных заболеваний кроветворной и иммунной систем (гемобластозов) и злокачественных новообразований солидного характера представлена на рис.6 (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994). Структура ЗН наиболее полно и достоверно представлена в странах с развитой системой сбора и обработки информации о больных (США, Германия, Франция) и имеющих на-

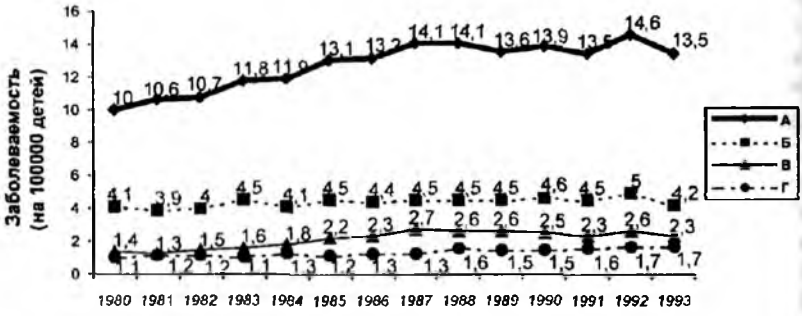


Рис. 4. Динамика заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями (А) и их основными видами: лейкозами (Б), опухолями ЦНС (В), лимфомами (Г) детей в возрасте от 0 до 15 лет в ФРГ в период с 1980 по 1993 г. (стандартизовано по возрасту на население ФРГ 1987 г.)

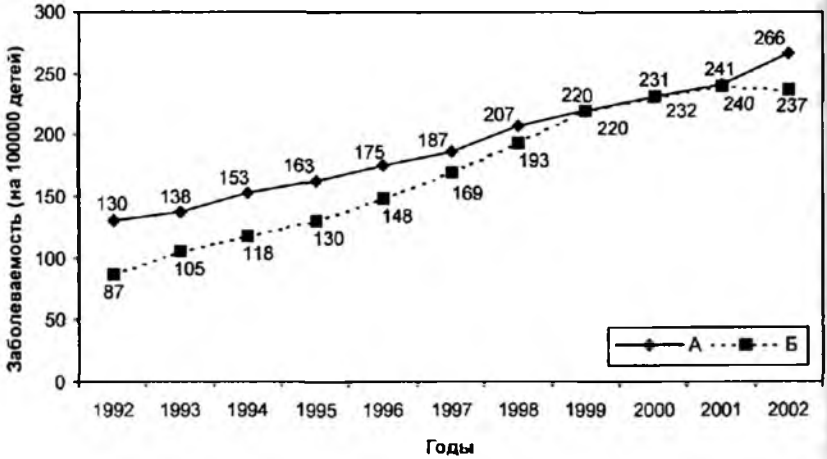


Рис. 5. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей в возрасте от 0 до 14 лет (А) и подростков в возрасте от 15 до 18 лет (Б) в период с 1992 по 2002 г. (данные официальной статистики Минздрава РФ)

циональные регистры. Представленная структура почти не изменилась в последние 2–3 десятилетия и является «золотым стандартом» статистики в области онкологии. Любые изменения приведенной структуры ЗН, как например, преобладание лимфом в африканских странах, должны быть четко доказаны специальными эпидемиологическими исследованиями и доведены до сведения врачей.

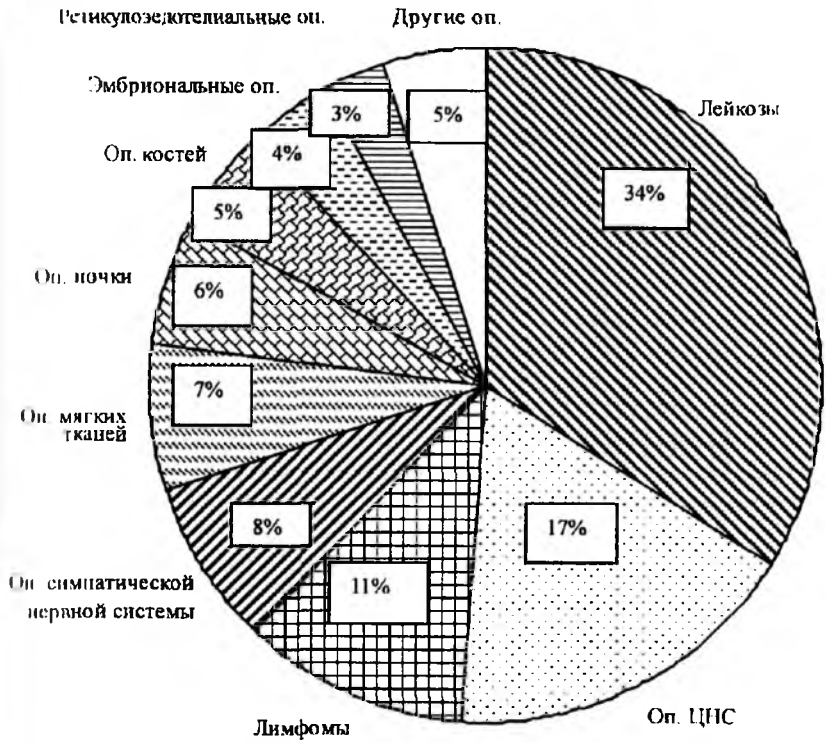


Рис. 6. Структура злокачественных новообразований у детей в возрасте от 0 до 15 лет

Имеются возрастные особенности структуры заболеваемости ЗН. У подростков 15–19 лет значительно меняется структура заболеваемости гемобластозами: уменьшается доля острых лейкозов и значительно возрастает доля лимфом (рис. 7) (В.В.Двойрин и соавт., 1994).

Острые лейкозы (ОЛ). Показатель заболеваемости ОЛ составляет в Германии 4,0 случая на 100 000 детей в возрасте от 0 до 15 лет в год. В последние годы появились работы по изучению заболеваемости ОЛ детей в различных регионах РФ. Показано, что заболеваемость ОЛ на 100 000 детей составила: в Брянской области 3,48 (Г.И.Сидорович, 1995), в Пермской области 3,0 (Т.Н. Борисова, 1996), в Республике Бурятия 3,05±0,26 (Д.Д.Будаева, 1999); в Приморском крае 3,2 (Л.М.Минкина, 2001). Такие значения показателя заболеваемости ОЛ считаются средними по величине для экономически развитых стран. Имеются данные о заболеваемости и по отдельным формам ОЛ.

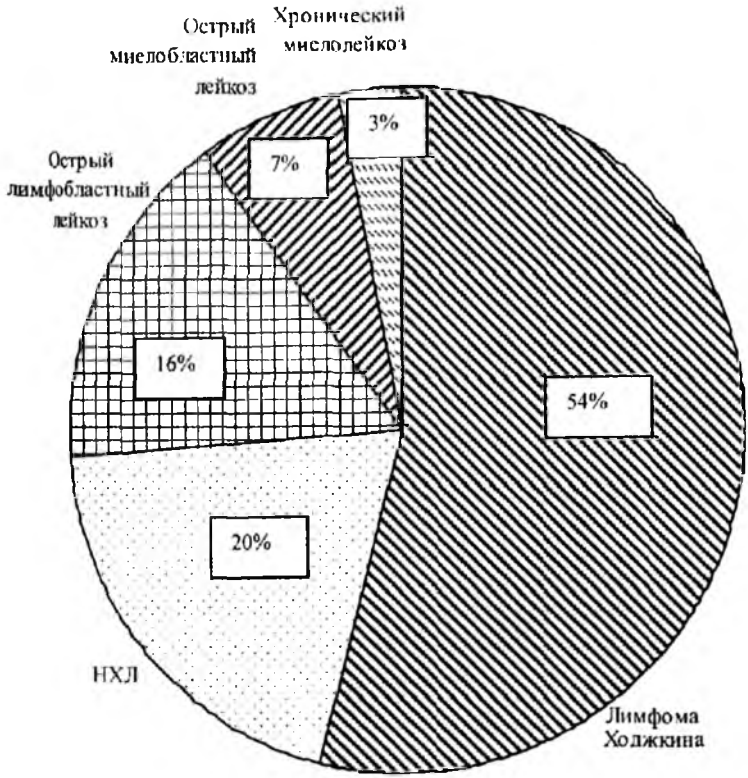


Рис. 7. Структура заболеваемость гемобластозами у подростков в возрасте от 15 до 19 лет в РФ за период 1994–2000 гг.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (С 90.0) составляет 75–85% всех лейкозов у детей в возрасте от 0 до 14 лет. Заболеваемость ОЛЛ детей Германии в возрасте от 0 до 15 лет, прослеженная за период с 1989 по 1993 г., составила 3,6 (колебания 3,2–4,0) случая на 100 000 детей (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994). Заболеваемость ОЛЛ в некоторых регионах РФ составляет на 100 000 детского населения в год: в Брянской области 2,97 (Г.И.Сидорович, 1995), в Республике Бурятия 2,22 (Д.Д.Будаева, 1999). Заболеваемость подростков Москвы в возрастной группе 10–14 лет составила 2,42±0,53, а в возрастной группе 15–19 лет – 1,73±0,21 случая на 100 000 населения соответствующего возраста (p=0,13) (Е.Р.Рогачева, 2002).

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) (С 92.0; С 92.4; С 92.5; С 93.3; С 94.2) составляет 18–20% от всех лейкозов у детей. Заболеваемость ОМЛ у детей Германии в возрасте от 0 до 15 лет, прослеженная за период с 1989 по 1993 г., составила 0,7 (колебания 0,6–0,8) случая на 100 000 детей (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994). В некоторых регионах РФ заболеваемость ОМЛ на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 14 лет в год составляет: 0,4 в Брянской области (Г.И.Сидорович, 1995); 0,62 в Республике Бурятия (Д.Д.Будаева, 1999). У подростков Москвы заболеваемость ОМЛ составила в возрастной группе 10–14 лет 0,74±0,21 на 100 000 детей соответствующего возраста (Е.Р.Рогачева, 2002).

В некоторых эпидемиологических исследованиях представлен показатель смертности детей от ОЛ. В Приморском крае, например, среднегодовой показатель смертности в период с 1990 г. по 2000 г. составил 1,75±0,8 случая на 100 000 детского населения (Л.М.Минкина, 2001). Информативнее анализ показателя смертности от ОЛ по годам наблюдения. На рис. 8 представлена динамика смертности детей Москвы от ОЛ. Отчетливо видно «революционное» снижение смертности детей от ОЛ, начавшееся с 1991 г., когда детские стационары Москвы перешли на программную терапию ОЛ.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) (С 92.1) составляет 3–5% в структуре лейкозов у детей в возрасте от 0 до 14 лет. Показатель заболеваемости ХМЛ составляет в Республике Бурятия 0,19±0,06 случая на 100 000 детей в год (Д.Д.Будаева, 1999). Показатель заболеваемости ХМЛ у подростков младшей возрастной группы (10–14 лет) составил 0,1±0,04, а у подростков старшей возрастной группы (15–19 лет) – 0,46±0,14 случая на 100 000 населе-

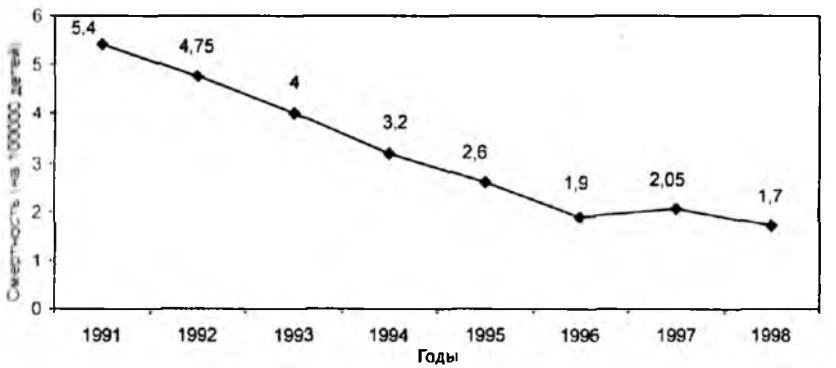


Рис. 8. Смертность от лейкозов детей Москвы в возрасте от 0 до 4 лет за период с 1991 по 1998 г. (данные официальной статистики Департамента здравоохранения Москвы)

ния соответствующего возраста, что оказалось статистически значимо (p=0,023) (Е.Р.Рогачева, 2002).

Лимфома Ходжкина (ЛХ), **лимфогранулематоз** (С 81.0; С 81.3; С 81.7; С 81.9). ЛХ занимает по частоте встречаемости пятое место среди злокачественных новообразований у детей, уступая ОЛЛ, опухолям ЦНС, неходжкинским лимфомам и нейробластоме и составляет 2–5% в структуре злокачественных новообразований у детей. Заболевание встречается во всех возрастных группах, однако редко выявляется у детей до 5 лет. Зарегистрировано два пика заболеваемости – в 15–20 лет и у людей старше 50 лет. На ЛХ у детей приходится около 40% всех лимфом. Соотношение мальчики:девочки у детей до 12 лет составляет 3,5–3,8 к 1,0, у подростков оно почти равно. Заболеваемость ЛХ составляет 0,5–0,7 случая на 100 000 детей в возрасте от 0 до 15 лет в год (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994). Показатель заболеваемости в возрастной группе 15–19 лет почти в 3 раза выше, чем в возрастной группе 10–14 лет (Е.Р.Рогачева, 2002).

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) (С 82.0–С 82.2; С 82.7; С 82.9; С 83.0–С 83.9; С 84.5; С 85.0; С 85.1; С85.7; С.85.9; С 86,6). Заболеваемость НХЛ детей в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6–1,1 случая на 100 000 детей в год. В нашей стране имеется ограниченное количество работ по изучению заболеваемости НХЛ у детей. По данным детского канцеррегистра Москвы заболеваемость НХЛ составляет 0,9 случаев на 100 000 детей в год. В Брянской области с 1986 по 1993 г. среднегодовой показатель заболеваемости НХЛ составил 1,54 на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 14 лет (Г.И.Сидорович, 1995). Среди заболевших детей явно преобладают мальчики (2,5 к 1,0).

Миелодиспластический синдром (МДС) (D 46.9). Среднегодовой показатель заболеваемости МДС в Республике Беларусь составил за 14 лет наблюдения (1979–1992 г.) 0,09±0,02 на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 15 лет в год (Т.И.Козарезова, 1995). Отмечена тенденция к росту показателя заболеваемости МДС детей после аварии на ЧАЭС. В период с 1979 по 1985 г. в Республике Беларусь зарегистрирован 1 случай МДС (среднегодовой показатель заболеваемости 0,01±0,01), а в период с1986 по 1992 г. 29 случаев и среднегодовой показатель заболеваемости составил 0,18±0,04 на 100 000 детей в возрасте от 0 до 15 лет (p<0,01).

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) (D 76.0). Заболеваемость ГКЛ составляет по данным разных авторов 0,2–0,6 случая на 100 000 детей в год.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) (D 76.1). Заболеваемость по данным шведских исследователей, собравших 32 случая ГЛГ у детей за период с 1971 г. по 1986 г., составила 1,2 случая на 1 000 000 детей в возрасте до 15 лет. Соотношение мальчиков и девочек 1:1.

Солидные новообразования

Опухоли центральной нервной системы. Опухоли ЦНС разделяются на опухоли головного мозга (96% случаев) (С 71) и опухоли спинного мозга (4% случаев) (С 72). Международное агентство по изучению рака (МАИР) сообщает, что в различных странах мира заболеваемость опухолями ЦНС колеблется от 0,49 до 3,12 случая на 100 000 детского населения в год. Среднегодовой показатель заболеваемости опухолями ЦНС у детей Москвы в период с 1986 по 1991 г. составил 1,7 на 100 000 детей. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости опухолями ЦНС у детей составил за ряд лет наблюдения 3,72 на 100 000 детского населения от 0 до 14 лет: у мальчиков – 4,05, у девочек – 3,38 (М.Д.Владовская, 2002).

Нейробластома (НБ) (С47) – одна из наиболее часто встречаемых опухолей детского возраста и занимает четвертое место после лейкозов, опухолей ЦНС и лимфом. Среди всех опухолей у детей на долю НБ приходится 7–10%, а среди детей, заболевших злокачественным новообразованием до 1 года – 50% (L.P.Dehner., 1987). Заболеваемость составляет около 1,0 случая на 100 000 детей в год (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994).

Опухоли почек (С64) составляют от 5 до 11% всех злокачественных новообразований у детей. Заболеваемость опухолями почек составляет около 9 на 1 млн. детского населения в год. Около 85% случаев приходится на нефробластому (НФБ) (опухоль Вилмса), остальные виды опухолей встречаются значительно реже. НФБ (эмбриональная нефрома, эмбриональный рак) – злокачественная эмбриональная опухоль, напоминающая микроскопически незрелую почечную ткань на разных стадиях дифференцировки. Встречается в разных странах приблизительно с одинаковой частотой: 0,5 случая в Англии, 0,8 случая в США и Германии, 0,95 случая в Финляндии на 100 000 детей в возрасте от 0 до 15 лет в год (G.Kraker, 1992; P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994).

Рабдомиосаркома (РМС) (С69) – самая частая злокачественная опухоль мягких тканей у детей. Опухоль может возникать в любом возрасте и в самых различных участках тела, в том числе нередко в тех органах, где в норме отсутствуют скелетные мышцы (мочевой пузырь, носоглотка, влагалище). РМС составляют около 6–7% в структуре злокачественных новообразований у детей. Заболеваемость 0,5 случая на 100 000 детского населения в год (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994).

Остеосаркома (ОС) (С40, С41) в настоящее время является более употребляемым термином, заменившим ранее широко используемое название – остеогенная саркома. Заболеваемость ОС составляет 0,3 случая на 100 000 детей в год (P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, 1994).

Ретинобластома (РТБ) (С69.2) является одной из часто встречаемых опухолей детского возраста, составляя в структуре злокачественных новообразований

2,5–4,0%, и самой частой опухолью глаза. Частота встречаемости РТБ в популяции 1 на 14 000 детей (M.X.Wang и соавт., 1996). Заболеваемость РТБ составляет 0,4 случая на 100 000 детей в год (P.Kaatsch, H.G.Haaf., J.Michaelis, 1994).

Злокачественные новообразования щитовидной железы (С73) – составляют 1,5–2% всех злокачественных новообразований и около 7% опухолей головы и шеи. Рак щитовидной железы (РЩЖ) является радиационно индуцируемым состоянием, об этом свидетельствует рост заболеваемости в Украине, Беларуси и РФ в 20–30 раз после аварии на ЧАЭС. Если до аварии на ЧАЭС в Брянской области РФ регистрировался один случай РЩЖ в несколько лет, то за период с 1986 по 1994 г. диагностировано 28 случаев РЩЖ у детей и подростков, среднегодовой показатель заболеваемости составил 2,07 на 100 000 детей и подростков (Е.М.Паршков и соавт.,1994).

Примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) – полиморфная группа злокачественных мелкоклеточных новообразований, которые могут возникать в любых тканях и органах, включая ЦНС и кости. Отдельно выделяется группа периферических ПНЭО, возникающих за пределами центральной нервной системы. В группу периферических ПНЭО включены: собственно примитивная нейроэктодерамальная опухоль, внекостная саркома Юинга и интраабдоминальная десмопластическая мелкоклеточная опухоль. По данным детского опухолевого регистра Германии, ПНЭО занимают второе место по частоте выявляемости среди злокачественных мягкотканных опухолей после рабдомиосаркомы

Саркома Юинга (СЮ) – опухоль высокой степени злокачественности, возникающая в костномозговом канале. Относится к группе ПНЕО и является самой незрелой их разновидностью. СЮ кости чаще возникает у детей и подростков, до 3-х летнего возраста описываются единичные случаи. Преобладают больные мужского пола, соотношение мальчики: девочки 1,5:1,0.

Герминогенноклеточные опухоли (ГКЛО) – группа злокачественных опухолей, развивающихся из примордиальных зародышевых половых (герминогенных) клеток или из эмбриональных соматических клеток. ГКЛО составляют 3% в структуре всех злокачественных новообразований у детей. Заболеваемость составляет 4–6 случаев на 1 млн. детского населения (Friedman N.b., Moore R.A., 1946).Опухоль, образовавшаяся в яичке, называется семиномой, в яичнике – дисгерминомой, при экстрагонадной локализации – герминомой. Семинома у детей встречается редко и выявляется чаще в возрасте 2,5–15 лет. Имеется связь между развитием семиномы и неопущением яичка. Риск развития опухоли в неопущенном яичке в 2,5–3,5 раза выше, чем в нормально расположенном. Дисгерминома – одна из самых частых злокачественных опухолей яичников у детей и составляет 15% от всех ГКЛО. Герминома чаще локализуется в пинеальной области или переднем средостении. Герминома средостения составляет 16,5% всех ГКЛО.

Опухоли печени (С22) составляют 0,5–2% всех новообразований у детей. По данным Института патологии США у детей в 2,5 раза чаще встречаются злокачественные опухоли печени. Почти 90% из них приходится на гепатобластому и гепатоцеллюлярный рак. Гепатобластома (ГПБЛ) (эмриональный рак, эмбриональная смешанная опухоль, эмбриональная гепатома) – злокачественная опухоль из клеток, напоминающих примитивные клетки печеночной паренхимы или сочетание этих клеток с мезенхимальными клеточными элементами. ГПБЛ - самая частая первичная опухоль печени у детей, на ее долю приходится около 55% злокачественных опухолей печени. Среди больных преобладают мальчики, соотношение мальчики:девочки 1,6 к 1,0. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак, злокачественная гепатома) – злокачественная опухоль из клеток, напоминающих гепатоциты. Дети заболевают ГЦР значительно реже взрослых, всего 0,5–1,0% всех случаев ГЦР приходится на детей. Частота заболеваемости ГЦР значительно варьирует в различных странах, что объясняется уровнем заболеваемости гепатитом В. Персистенция вируса гепатита В является доказанным фактором риска развития ГЦР, как у детей, так и у взрослых. Связь развития ГЦР у детей с инфицированием вирусом гепатита С не доказана. Среди больных преобладают мальчики, соотношение мальчики:девочки – 3:2.

Злокачественные новообразования молочной железы (С50) у детей относится к числу редких заболеваний. Рак молочной железы у детей чрезвычайно редок. К 1973 г. было зарегистрировано менее 50 случаев, а в последующие годы описывались единичные случаи (W.L.Basler, 1973). Имеются описания единичных случаев рабдомиосаркомы, ангиосаркомы и неходжкинской лимфомы у девочек старше 10 лет.

Врачи, работающие в области детской гематологии и онкологии, должны знать структуру заболеваемости болезнями крови и злокачественными новообразованиями детей и подростков, основные частотные характеристики отдельных нозологических форм (заболеваемость, распространенность, смертность, выживаемость) и тенденции их изменения в нашей стране. Это не только повышает образовательный уровень врача, но и позволяет обосновать объем специализированной помощи в регионе, адекватно планировать средства для диагностики и лечения болезней крови, организовать региональный регистр болезней крови у детей и подростков, отслеживать основные эпидемиологические процессы.

Литература

1. Анемии у детей: диагностика и лечение, Практическое пособие для врачей, под ред. А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева, Москва, МАКС Пресс, 2000, 128 с.

2. Баркаган З.С., Геморрагические заболевания и синдромы, Москва, «Медицина», изд. Второе, 1988, 525 с.

3. Беликова Л.Ю., Горбань Ж.И., Карачунский А.И., Крыжановский О.И., Лебедев В.В., Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Неходжкинские лимфомы у детей: диагностика, клиника, лечение, Москва, «ОПТИМУМ ПРЕСС»,1994,84 с.

4. Борисова Т.Н. Особенности острого лимфобластного лейкоза у детей Пермского региона, Автореф. Канд. Дисс., Москва, 1996, 25с.

5. Будаева Д.Д. Медико-статистический мониторинг лейкозов у детей в Республике Бурятия и регионах Российской Федерации, Автореф. Канд. Дисс., Москва, 1999, 25 с.

6. Детская онкология. Руководство для врачей, Под редакцией М.Б.Белогуровой, Санкт-Петербург, СпецЛит, 2002, 351 с.

7. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н., Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г., Москва, ОНЦ РАМН, 1995, 112 с.

8. Доклад о состоянии здоровья детей в РФ (по итогам всероссийской диспансеризации 2002 г.), Москва, 2003, 96 с.

9. Жуковская Е.В. Распространение лейкоза и других заболеваний крови у детей Челябинской области за 20–летний период 1974–1993 гг., Автореф. Канд. Дисс., Челябинск, 1995, 24с.

10. Козарезова Т.И., Апластические анемии и миелодиспластический синдром у детей Республики Беларусь, Автореф. Доктор. Дисс., Москва, 1995, 46 с.

11. Луцкий Я.М., Неудахин Е.В., Чернов В.М. и др., Практическое пособие по раннему выявлению и этапному лечению ГУС инфекционной и токсической этиологии, Тула, 1997, 40 с.

12. Махонова Л.А., Гордина Г.А., Петерсон И.С., Покровская Н.Н., Тупицын Н.Н., Киселев А.В. Диагностика лимфаденопатий у детей из зон, загрязненных радионуклидами, Пособие для врачей, Москва, 1996, 14 с.

13. 13 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ–10), Женева, ВОЗ, 1995, том 1, часть 1, с. 216–222.

14. Минкина Л.М. Эпидемиологическая характеристика и клинические особенности острого лейкоза у детей в Приморском крас., Автореф. Канд. Дисс., Владивосток, 2001, 19 с.

15. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей, под ред. Черстного Е.Д., Кравцовой Г.И., Фурманчука А.В., Минск, Асар, 2002, 400 с.

16. Павлова Г.П. Терапия семейного наследственного эритроцитоза у детей и подростков., Автореф. Канд. Дисс., Москва, 2003, 25 с.

17. Паршков Е.М., Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Степаненко Ф.Ф., Проблема радиационно-индуцированных раков щитовидной железы у детей и подростков (Брянская область) В сб. Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных, Обнинск, Москва, 1994, с.201–207.

18. Рогачева Е.Р. Медико–статистические характеристики гемобластозов у подростков г. Москвы, Автореф. Канд. Дисс., Москва, 2002, 30 С.

19 Самочатова Е.В., Масчан А.А., Кравченко Е.Г. Анемия Фанкони: современная диагностика и терапия. Пособие для врачей. Москва, «МАКС Пресс», 2002, 15 с

20 Суворова А.В., Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани, Автореф. Докт. Дисс., Барнаул, 2000, 38 с.

21 Тарасова И.С. Клинико–гематологическая характеристика детей при различных дозовых радиационных нагрузках, Автореф. Канд. Дисс., Москва, 1997, 25 с.

22 Уиллоуби М., Детская гематология, Москва, Медицина, 1981, 671 с.

23 Хертл М. Дифференциальная диагностика в педиатрии, Москва, «Медицина», 1990, 2 том, 510 с.

24 Чернов В.М., Финогенова Н.А., Сидорович Г.И. и соавт. Эозинофильные реакции крови у детей Брянской области. В сб. «Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных», Обнинск, Москва, «МЕДИЗ», 1994, С. 256–261.

25 Dehner L.P., Pediatric surgical pathology, 2nd ed., Baltimore, Williams&Wilkins, 1987, p. 562–588.

26 Jahresbericht 1993 des Deutschen Kinderkrebsregisters, P.Kaatsch, H.G.Haaf, J.Michaelis, Mainz, 1994, 31 p.

27 Kraker G. Paediatric oncology. Clinical practice and controversies., Eds. P.N.Plowman, C.R.Pinkerton., London; New York; Tokyo: Chapman and Hall Medical, 1992, p. 378–391.

28 Nathan D.G., Oski S.H., Hematology of infancy and childhood, 6 Edt., 2003, Vol. 1, 1010 P.

29 Wang M.X., Jenkins J.J., Cu-Unjieng A.B. et al., Pediatric neoplasia. Morphology and biology, Ed. D.M.Parham, Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1996, p. 405–411.

30 Werner E.J., Broxson E.H., Tucker E.L. et al., Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study // J.Pediatr. – 1993.– 123 (6). – P. 893–898.

Организация специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации

Детская гематология официально выделена в нашей стране в отдельную специальность в 1988 г. (приказ Минздрава СССР № 824 от 16.11.88). В соответствии с имеющимися рекомендациями по организации стационарной помощи (освобожденный заведующий отделением на 30 коек, 1 врач педиатр-гематолог на 10 коек, врач-анестезиолог и сестра-анестезиолог на 30 коек, врач лаборант-гематолог и фельдшер-лаборант на 30 коек, 2 процедурные и 24 палатные медицинские сестры и т. д.) и амбулаторной помощи (кабинет в составе 5 сотрудников: врач, процедурная сестра, врач-лаборант, фельдшер-лаборант, санитарка из расчета на 200000 детей). В большинстве многопрофильных детских краевых, областных и крупных городских больниц России были открыты отделения и кабинеты по оказанию специализированной гематологической помощи детям в возрасте до 14 лет. Специализированная помощь подросткам в рамках этого приказа оказывалась во взрослой сети.

Объем диспансерной группы гематологических больных был рассчитан на 200 *больных на 100000 детского населения до 14 лет. Структура диспансерной группы* наблюдения была представлена анемиями, коагулопатиями, васкулитами, наследственными, приобретенными незлокачественными и злокачественными заболеваниями клеток крови и иммунной системы и их предшественников. Частота заболеваний у подростков от 15 лет до 21 года выше и составляет около 300 случаев на 100000 подростков. Информация о структуре заболеваемости у подростков изучена недостаточно полно и в литературе представлены лишь отрывочные сведения.

В отличие от общей гематологии, теоретической основой которой является учение о кроветворении и его регуляции, детская гематология как наука базируется на изучении онтогенеза кроветворной и иммунной систем, гистогенетически связанных единой стволовой клеткой, едиными путями дифференцировки и миграции, изучении закономерностей становления, функционирования, терминальной дифференцировки и апоптоза клеточных структур, обеспечивающих биохимический и иммунный гомеостаз и тканевое дыхание; изучении молекулярно-биологических и генетических дефектов функционирования клеток крови и иммунной системы, приводящих к развитию иммунодефицитов, опухолей иммунной системы, формированию приобретенных заболеваний крови и иммунной системы у детей и подростков.

Тесная связь между гематологией и иммунологией известна давно. На первых этапах она развивалась в виде учения о фагоцитозе, группах крови и анти-

генах тканевой совместимости. С момента выделения Т- и В-лимфоцитов, определения роли макрофагов в иммунном ответе, описания кластеров и генетических маркеров дифференцировки клеток-предшественников кроветворения и иммунной системы, выяснения роли гормонов, колониестимулирующих факторов, молекул адгезии, цитокинов и стромального микроокружения в функционировании стволовых клеток кроветворения наметилась эффективная интеграция этих двух разделов медицины. Она резко ускорила продуктивные исследования в области клеточных основ иммунологии, онтогенеза иммунной системы, детализации генетических и приобретенных иммунодефицитов у детей и подростков. Поскольку специальность педиатра-иммунолога/аллерголога в нашей стране официально не определена, в диспансерных группах, наблюдаемых гематологом, концентрируются пациенты с первичными иммунодефицитами, опухолями и инфекциями иммунной системы.

Для развития возрастной гематологии важной оказалась ее интеграция с молекулярной генетикой. В течение последних 10 лет получили развитие цитогенетические и молекулярно-генетические классификации гемобластозов, открыты новые иммунодефициты с эволюцией в системные заболевания крови (генетические нейтропении, анемии Даймонда-Блекфана, Фанкони, Имерслунд, синдром Неймиген и др.), расшифрованы синдромы Вискотта-Олдрича, аутоиммунный и вирусассоциированный лимфопролиферативные синдромы. В результате изучения этих синдромов принципиально изменены подходы к терапии. Примером этого может служить расшифровка патогенеза и открытие нового пути лечения врожденной красноклеточной аплазии кроветворения (анемии Даймонда-Блекфана). Так, было установлено, что это заболевание связано с генетическим дефектом стромальных фибробластов, в частности, генов, отвечающих за синтез ростового фактора стволовых клеток и его рецептора, что послужило прямым дифференциально-диагностическим критерием разделения АДБ с эритробластопенией парвавирусной этиологии, а также предложены новые методы трансплантации стволовых дендритических клеток для истинного синдрома Даймонда.

Детская гематология и детская онкология – дисциплины, настолько тесно связанные между собой, что разделить их в практике оказалось невозможным. Это повлекло за собой слияние указанных специальностей при планировании специализированной помощи детям и подросткам с заболеваниями крови и онкологическими заболеваниями. Так, в детской практике гемобластозы (острые и хронические лейкозы, неходжкинские злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина и гистиоцитозы) составляют половину онкологических заболеваний детского возраста. Другая половина включает в себя опухоли центральной и периферической нервной системы (25%), костей и мягких тканей (12%), почек (6%) и злокачественные новообразования другой локализации.

Приведенная выше структура онкологической заболеваемости, а также возрастные особенности течения опухолей у детей (мутационный инцидент и *вероятное начало во внутриутробном периоде развития, становление опухолей* на фоне генетических, биологических дефектов и иммунодефицитов, развитие опухолей из эмбриональных зачатков, склонность к генерализации на фоне становления иммунного и гормонального гомеостаза и др.) оказали влияние на выбор стратегии терапии. Ею стала высокодозная полихимиотерапия, повлекшая за собой расширение объема знаний врачей-онкологов в области гематологии, иммунологии, инфекционных болезней, интенсивной, сопровождающей терапии и педиатрии в целом. Хирургическое лечение и лучевая терапия детских опухолей заняли вспомогательное положение.

Новая тактика лечения в детской гематологии/онкологии основана на знании биологии конкретной опухоли, учете первично-генерализованного характера опухолевого процесса у детей, требующего комплексного лечения, и, что очень важно, на новой организации лечебной работы на основе междисциплинарного комплекса (педиатр, гематолог/онколог, патолог, детский хирург, детский радиолог и др.). Примером этого может служить применение полихимиотерапии *в комплексном лечении опухолей головного мозга* у детей, ранее лечившихся и наблюдавшихся в России только нейрохирургами в многопрофильных детских больницах. Первый опыт организации лечения больных этой группы на междисциплинарном уровне в Москве оказался в высшей степени эффективным, выживаемость больных медуллобластомой достигла 37%.

Исходя из структуры злокачественных новообразований у детей (70–75% – гемобластозы и опухоли нервной системы), реально получающих лечение в многопрофильных детских больницах, отсутствия условий для оказания адекватной специализированной онкологической помощи 45 000 детям в год в онкологических диспансерах для взрослых, а также мирового опыта и экономической целесообразности объединения двух специальностей в педиатрии в единую специальность «детская гематология/онкология», Минздрав РФ утвердил в 1997 г. специальность детского онколога-педиатра. Объем диспансерной группы детского онколога составляет 15 больных злокачественными заболеваниями на 100 000 детей (включая гемобластозы и опухоли центральной нервной системы (ЦНС)). *По мнению ведущего детского онколога страны акад.* РАМН Л. А. *Дурнова*, частота заболеваний у подростков выше и составляет 20 на 100 000 подростков. Кроме этого, детские онкологи должны наблюдать пациентов с доброкачественными новообразованиями (гемангиомами, лимфангиомами, невусами, папилломами и др.), специальный учет которых не ведется, так как большинство пациентов наблюдаются в общей сети детскими хирургами, ЛОР-врачами, эндокринологами, офтальмологами и др. По выборочным данным, их число в 2–3 раза превышает число детей со злокачественными новообразованиями.

В течение 1991–1996 гг. в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации произошло слияние детской гематологии и онкологии в одну специальность, выделившуюся в самостоятельный раздел фундаментальной и практической медицины. В 1991 г. организованы головные учреждения службы – Федеральный НИИ детской гематологии (НИИ ДГ), НИИ детской онкологии (НИИ ДО) ВОНЦ РАМН, в 1992–1996 гг. 18 межрегиональных центров гематологии/онкологии в Воронеже, Волгограде', Владивостоке, Вятке, Екатеринбурге, Казани, Москве, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Новокузнецке, Омске', Перми, Ростове, Рязани, Санкт-Петербурге, Сочи, Челябинске, Хабаровске на базах многопрофильных детских больниц, где впервые в стране проведено внедрение в практику единых международных протоколов лечения больных детей. Общее количество коек для гематологических и онкологических больных в России на 01.01.2004 г. составил 3550, в том числе 600 в учреждениях Федерального подчинения, 2950 в субъектах Федерации. В течение 1997–2003 гг. объединенные отделения детской гематологии/онкологии организованы на базах многопрофильных детских больниц на 64 территориях РФ; на 8 территориях специализированная помощь оказывается на базах взрослых онкологических диспансеров; на 13 территориях функционируют специализированные койки в соматических отделениях многопрофильных больниц для взрослых и детей. В течение 1992–2003 гг. на базе санатория «Русское поле» (Московская обл.) функционирует реабилитационный центр для детей РФ с гематологическими и онкологическими заболеваниями (550–600 детей в год).

С 1996 г. налажена подготовка и сертификация кадров врачей-педиатров гематологов/онкологов на кафедрах детской гематологии/онкологии Российской академии последипломного образования и факультета последипломного образования Российского государственного медицинского университета, а также в ряде ведущих клиник Австрии, Германии, Израиля, Франции, США.

В результате проведенной работы в настоящее время более 80% детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации находятся под контролем; разработан регистр детских и подростковых гемобластозов (Сочинский центр); созданы компьютерная база данных эффективности лечения и токсичности терапии гемобластозов и опухолей головного мозга у детей (НИИ ДГ), компьютерная программа финансовых взаиморасчетов с фондами обязательного медицинского страхования – ОМС (Ростовский центр).

Подготовлены и утверждены этическими комитетами Союза педиатров и Российской медицинской ассоциации единые протоколы лечения детей с наиболее распространенными заболеваниями крови и онкологическими заболеваниями. Эти протоколы представляют собой модифицированные для отечественных условий стандартизированные программы диагностики и лечения гемобластозов, опухолей ЦНС и солидных новообразований кооперативной группы

БФМ (Берлин – Франкфурт – Мюнхен, Германия), имеющей 30-летний опыт работы и наилучшие отдаленные результаты, полученные в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Внедрение их в практику работы отделений гематологии/онкологии в России заняло 12 лет.

С 1994 г. в 3 центрах (НИИДГ/РДКБ (Российская детская клиническая больница), НИИДО, больнице № 31 Санкт-Петербурга) – начата и активно проводится трансплантация костного мозга и периферических стволовых клеток кроветворения детям и подросткам. В настоящее время трансплантация стволовых клеток детям начала проводиться в Морозовской ДКБ Москвы, Центрах гематологии и трансплантации Санкт-Петербургского и Ростовского медицинских университетов и клинике НИИ иммунологии СО РАМН в Новосибирске.

В объединенном центре трансплантации костного мозга НИИДГ и РДКБ Минздрава РФ впервые в России проведены трансплантации больным с генетическими нарушениями (анемия Фанкони, лимфоцитоз и др.), и больным с первичными иммунодефицитами. Клиника имеет опыт неродственных трансплантаций, а также трансплантаций клеток-предшественников, полученных из пуповинной крови. Специалистами гематологами/онкологами разработана и внедрена система реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями (НИИДГ, НИИДО).

Принципиальным достижением отечественной науки и системы организации здравоохранения являются разработка, внедрение в практику и международная сертификация нового протокола лечения острых лимфобластных лейкозов – ОЛЛ (Москва – Берлин-91) (МБ-91), оказавшегося менее дорогим и токсичным, чем западные аналоги при достижении выживаемости в пределах 75–80%. В настоящее время в России закончено кооперированное рандомизированное клиническое исследование эффективности этого протокола в 6 региональных центрах (рис. 9).

Благодаря внедрению в России и Беларуси протоколов лечения гемобластозов западно-германской группы БФМ в 1991–1995 гг. результаты лечения больных лимфобластным лейкозом, безрецидивная выживаемость более 5 лет повысилась с 7,8% до 70% и более, при рецидивах ОЛЛ с 1 до 45% (рис. 10).

Как показали сравнительные исследования эффективности оригинального протокола ОЛЛ-БФМ-90 в Германии и модифицированного протокола ОЛЛ-БФМ-90 в России, результаты оказались практически сопоставимыми; значительно улучшились результаты лечения злокачественных лимфом (рис. 11).

Благодаря внедрению международных протоколов лечения при апластических анемиях выживаемость детей в возрасте до 15 лет достигла 60% (рис. 12), при болезни Ходжкина и гистиоцитозах – 95%. При миелодисплазиях и нелимфоидных лейкозах, опухолях ЦНС этот показатель составляет 35–40%, при опухолях костей и мягких тканей – 60–65%.

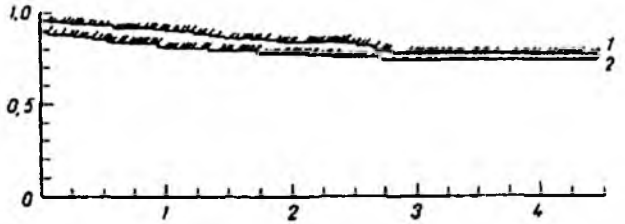


Рис. 9. Результаты мультицентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования эффективности лечения ОЛЛ по протоколу МБ-91 и БФМ-90.

1 – БФМ-90; n = 209, 178 – к полной продолжительной ремиссии (ППР) (0,78±0,04),

2 – МВ-91: n = 204, 767 – в ППР (0,74±0 04)

Здесь и на рис. 2, 3 по оси абсцисс – годы, по оси ординат – показатели выживаемости.



Рис. 10. Результаты лечения рецидивов в ОЛЛ у детей n = 44, 20 – в ППР (0,45± ,08)

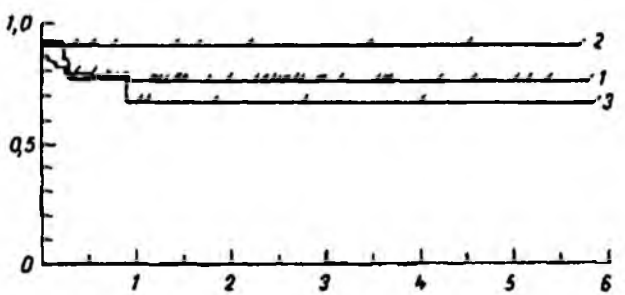


Рис. 11. Результаты программной терапии неходжкинских лимфом у детей.

2 – лимфобластные лимфомы; n = 11, 10– в ППР (0,91±0,09). 7 – В-клеточные лимфомы: n = 72, 47 – в ППР (0,76±0,05). 3– крупноклеточные лимфомы: n = 13, 9– в ППР (0,67±0,14)

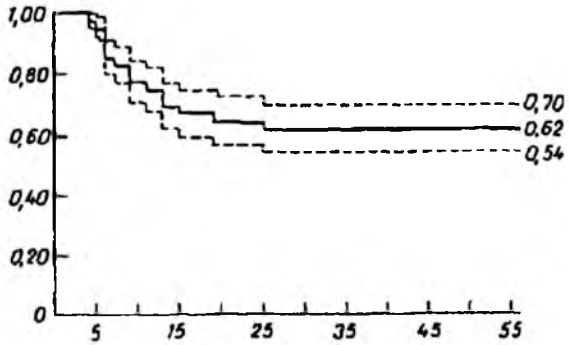


Рис. 12. Вероятность 5-летней выживаемости детей, больных приобретенными апластическими анемиями, леченных циклоспорином А.
По оси абсцисс – время (в мес.); по оси ординат – показатель выживаемости

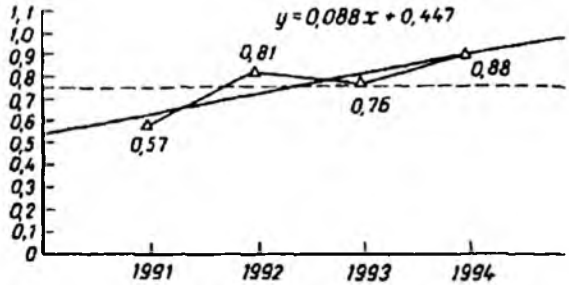


Рис. 13. Динамика показателя заболеваемости гемофилией типов А и В (суммарно) у детей от 0 до 14 лет из 17 регионов Российской Федерации (1991–1994 гг.) и линейный тренд показателя заболеваемости
n = 283. Пунктирная линия – среднегодовой показатель заболеваемости детей гемофилией в РФ, сплошная – тренд показателя заболеваемости

Ретроспективные эпидемиологические исследования заболеваемости детей гемофилией, проведенные в 17 регионах РФ, показали, что среднегодовой показатель заболеваемости составил 0,75 ± 0,056 случаев на 100 000 детей. В период с 1991 по 1994. г. отмечен рост заболеваемости гемофилией (наклон линии регрессии +0,447) – рис. 13. Рост заболеваемости объясняется спонтанными генетическими мутациями и гетерозиготным носительством, обнаруживаемыми в 30–50% случаев первично выявленной гемофилии. В настоящее время наблюдается переход лечения детей, больных гемофилией, на использование факторов свертывания крови в виде коммерческих препаратов. Позитивным является применение у части больных детей протоколов «домашнего

лечения». Анализ затрат на ведение детей и подростков, больных гемофилией, показал, что для полного перехода на «профилактическую модель» лечения необходимо увеличение имеющегося сейчас финансирования на 40–60% в зависимости от типа гемофилии и тяжести течения процесса.

Учреждением, в котором внедрены многие современные методы лечения детей и подростков с гемофилией и другими наследственными коагулопатиями, является Московский гематологический центр на базе Измайловской ДКГБ Департамента здравоохранения города Москвы, где ведение детей г. Москвы и Московской области в течение 10 лет проводится с использованием концентратов факторов VIII и IX.

Применение унифицированных протоколов лечения гематологических и онкологических заболеваний у детей в России создало условия для организации кооперированных клинических исследований, разработки регистра не только первичных больных, но и учета результатов терапии. Это позволило подготовить и передать в Государственную Думу и Правительство РФ целевую федеральную программу развития и финансирования «Детская гематология/онкология» на 1996–2001 гг., которая была профинансирована Федеральным фондом ОМС в течение 6 лет в части централизованной закупки незаменимых лекарств из расчета от 5 до 15% от необходимого объема. Вопросы совершенствования организации специализированной помощи обсуждены на коллегии Минздрава РФ в феврале 2002 г. Результатом обсуждения стало утверждение отраслевой программы «Детская гематология/онкология» на 2002–2006 гг., в рамках которой все 83 федеральных и региональных центров детской гематологии/онкологии России финансируются из средств ФФОМС в части лекарств. Федеральный компонент финансирования достиг 50% от потребности и в 2004 г. составил 400 млн. рублей. В 42 Субъектах Федерации приняты региональные программы «Детская гематология/онкология», обеспечивающие региональный компонент финансирования службы детской гематологии/онкологии в стране.

Опыт по организации службы детской гематологии/онкологии в России, внедрение новых технологий диагностики и лечения в практику работы центров и отделений детской гематологии/онкологии позволил выделить ряд важных вопросов, требующих внимания и быстрейшего разрешения администрацией субъектов Федерации, министерств, управлений и департаментов здравоохранения территорий России, руководителей центров (отделений) и практических врачей для улучшения оказания специализированной помощи детям и подросткам. В сжатом виде они представлены ниже.

Санитарно-гигиенические условия. Стационар детской и подростковой гематологии/онкологии должен быть оборудован принудительной вентиляцией, иметь моющиеся покрытия пола, стен и потолка, ежедневно (дважды в день) обрабатывающиеся дезинфекционными растворами. Обязательна ежедневная

смена постельного белья, полотенец и носильного белья у пациентов; обязательны замена кускового мыла на жидкое, контроль исправности водоснабжения и канализации, ликвидация ковровых покрытий, дорожек, аквариумов, горшков с цветами (источники внутрибольничной флоры и инфицирования бактериями и грибами), клеток с птицами и животными (источники персистенции патогенной микрофлоры). Необходимо исключить пребывание родителей (родственников) на одной кровати с ребенком, в связи с чем обязательно наличие раскладных кроватей или кресел для ночного пребывания родителей. Необходимо изыскивать возможности для разъединения больных. При отсутствии такой возможности рекомендуется масочный режим для больных и ультрафиолетовая обработка помещений лампами БУВ.

Материально-техническая база. Отделение должно быть оборудовано вытяжным шкафом для подготовки и разведения химиопрепаратов, подвижными стойками и инфузоматами из расчета не менее 2 на койку, мешками для растворов, разовыми иглами для костных и люмбальных пункций, трепанобиопсии периферическими и центральными катетерами, переходниками, заглушками, шприцами, перевязочными материалами и дезинфекционными растворами. Катетеризация центральных вен должна проводиться методом туннельной катетеризации, которым должны овладеть приданные отделению (в соответствии с приказом Минздрава РФ № 824) врачи-анестезиологи. Персонал и родители должны быть обучены правилам ухода за катетерами.

Лабораторно-диагностическое обеспечение. В рамках многопрофильной (городской, областной, краевой, республиканской) детской больницы необходима организация гематологической (счетчик крови, подсчет мазков костного мозга, цитохимия, цитогенетика), патоморфологической (морфология биоптатов и удаленных опухолей, иммуноморфология), иммунологической (оценка иммунного статуса, иммуноцитология) и бактериологической (вирусологическая, микологическая) лабораторий. Обязательно наличие отделения клинической физиологии (другие названия): функциональной диагностики, ультразвуковой и рентгенодиагностики и т. д. Программа минимум – ультразвуковая и рентгенодиагностика, программа максимум – компьютерная и магниторезонансная томография (КТ и МРТ).

Все специалисты лабораторно-диагностического блока должны знать принципы проведения протоколов лечения больных и участвовать в обсуждении его результатов.

Междисциплинарное взаимодействие. В порядке важности иерархия узких специалистов, работающих с больным в детской гематологии/онкологии, может быть представлена следующим образом – патолог (патоморфолог, патологоанатом), детский хирург (хирург-онколог, нейрохирург, оториноларинголог, офтальмолог), радиолог (специалист лучевой диагностики, УЗИ, КТ, МРТ), луче-

ной терапевт, специализирующиеся на работе с детьми, другие специалисты – врачи, психологи, педагоги. Использование технологии, единой для всех специалистов диагностики и лечения больных, предполагает отработку общего языка и командной специфики взаимодействия в работе, что требует специального обучения команды.

Банк (отделение переливания) крови. В многопрофильных детских больницах, где имеются отделения детской гематологии/онкологии, идеологически и экономически целесообразно организовывать отделения переливания крови. Во-первых, в условиях недостатка доноров на станциях переливания крови (СПК) в больнице легко организовать семейное донорство и обеспечить больных компонентами крови, не производя затраты на транспортировку и оплату работы СПК. Во-вторых, качество получаемых компонентов, условия контроля и хранения в больницах выше, чем в СПК. Это в первую очередь относится к тромбоцитам, получаемым на сепараторах крови, способным сохраняться на магнитных мешалках до 5 дней, что исключают их дефицит в воскресные и праздничные дни. Компоненты крови (эритроциты, тромбоциты, свежезамороженная плазма), используемые у детей, должны контролироваться не только на сифилис, СПИД, гепатит В, (по HBs-антигену), но и на гепатит А и С, цитомегалию, токсоплазмоз. В западных стационарах дополнительно осуществляют контроль на СПИД-2, вирусы HTLV-1, что пока невозможно в России из-за отсутствия диагностикумов. Важным является то, что лабораторная база, необходимая для работы банка крови, может успешно работать на больницу и отделение гематологии/онкологии (ELIZA с диагностикой вирусов гепатита, СПИДа, цитомегалии; диагностика сифилиса и токсоплазмоза, контроль группы крови, резус-фактора, редких групп крови, изосенсибилизации; проб Кумбса, Хема, гемагглютинации и др.). Немаловажно и то, что сотрудники банка осуществляют контроль за гемотрансфузионной тактикой в больнице, для проведения которой имеются жесткие правила и условия. И, наконец, абсолютно необходимо предусмотреть наличие аппаратуры для гамма-облучения всех клеточных препаратов крови с целью предупреждения аллоиммунизации и связанных с ней осложнений.

Организационные принципы работы. В основе организации современного стационара детской гематологии/онкологии лежит разделение функций между собственно стационаром (интенсивная терапия больных с центральной катетеризацией вен, лечение цитостатической болезни и инфекционных осложнений) и амбулансом – стационаром дневного или краткосрочного пребывания, организации диагностики и лечения заболеваний крови и онкологических заболеваний на дому, диспансерного наблюдения, реабилитации и статистического учета. Это дает возможность в рамках штатного расписания персонала, рекомендованного приказом Минздрава СССР № 824, рассчитанного на 30 спе-

циализированных коек, перераспределить его таким образом, чтобы обеспечить интенсивную круглосуточную работу и контроль за больными, получающими терапию по протоколам, из расчета 1 медсестры на 2–3 пациента, особенно в ночное время, а также организовать внутренние ночные дежурства врачей стационара. Необходимо организовать в больницах или отделениях круглосуточную возможность доступа к счетчикам крови, диагностической аппаратуре и компонентам крови (концентрат тромбоцитов и эритроцитная масса). Часть коечного фонда (1/3–1/2) в дневное время может быть использована как стационар одного дня (для иногородних больных исключительно важно иметь гостиницу для ночного пребывания больных детей и родителей, расположенную не более чем в часе езды от стационара).

Такая организация работы стационара позволяет значительно повысить эффективность работы, в два–три раза (с 60 до 18–24 дней) сократить койко-день, уменьшить количество инфекционных осложнений, вызываемых внутрибольничной флорой, снизить частоту инфицирования гепатитами В и С, увеличить в 3 раза и более пропускную способность отделений. Последнее особенно важно учитывать в связи с рекомендациями Минздрава РФ и Федерального фонда ОМС региональным фондам ОМС оплачивать сопроводительную терапию гематологических и онкологических больных.

Важнейшими условиями выполнения технологии лечения являются знание и навыки в предупреждении и лечении специфических неотложных состояний (синдром лизиса опухоли, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, кровоизлияния в жизненно важные органы, геморрагический, анемический и септический шок, синдром ретиноевой кислоты, синдромы токсичности высокодозных химиопрепаратов – метотрексата, цитозинарабинозида, аспарагиназы и т. д., синдром «трансплантат против хозяина» и др.), знание принципов сопроводительной терапии (противорвотные, обезболивающие препараты, антибиотики, противовирусные и другие препараты, колониестимулирующие факторы, интерфероны, иммуноглобулины и др.), позволяющей улучшить качество жизни больных, а также наличие в отделении достаточного количества химиопрепаратов, растворов, антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и других препаратов, обеспечивающих проведение протокола лечения в полном объеме. Уменьшение дозы цитостатиков или их замена, отсутствие необходимых растворов (из расчета 3 л на больного в сутки), неадекватная произвольная сопровождающая терапия резко ухудшают результаты лечения. Произвольное введение новых лекарств, любые проявления личной инициативы в рамках заданного протокола недопустимы. Любое нововведение требует пилотного (экспериментального, рандоминизированного многоцентрового в течение 3–5 лет) исследования, доказательств его преимущества и только после этого может быть рекомендовано в практику.

В соответствии с решениями Коллегии Минздрава РФ (февраль 2002 г.) региональными руководителями центров гематологии/онкологии подготовлен проект приказа Минздрава РФ «О совершенствовании оказания специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями». Проект обсужден на рабочем совещании специалистов в ноябре 2003 г., новый приказ предполагает развитие высокоинтенсивной терапии больных, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, организацию банков крови и существенные изменения штатного расписания стационаров (1 врач-гематолог/онколог на 6 больных, блок интенсивной терапии и реанимации на 6 коек дополнительно к 30 коечному отделению и т.д.) и специализированных кабинетов детских поликлиник (0,1 ставки гематолога/онколога на 10.000 детского населения).

Организация кооперативной работы. Важнейшее условие развития эффективной практики – своевременная коррекция лечебных протоколов, учитывающих научные достижения в биологии опухоли или неопухолевого гематологического заболевания и появление на фармацевтическом рынке новых активных лекарств. Эти условия могут быть соблюдены при условии кооперативной работы достаточно большой группы клиник (отделений, центров) над общим протоколом, что позволяет исключить селекцию больных и, что очень важно, селекцию врачей (медицинских команд). Общая работа требует создания общей базы данных, рандомизацию, проспективное накопление данных и их практическое обсуждение. Главное достижение такой работы – достоверная статистика и полная воспроизводимость результатов при внедрении.

Статистика. Медицинская статистика в гематологии/онкологии включает в себя 3 компонента:

1. Эпидемиологическая статистика проводится в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ по группам заболеваний. Выборочная статистика по нозологическим формам, как правило, ведется профильными НИИ для обоснования экономики развития здравоохранения регионов и оказания специализированной медицинской помощи.
2. Статистика результатов терапии на малых выборках в обязательном порядке проводится по кривым выживаемости (кривые Каплан-Майера). Необходимо использовать в практике единые принципы учета результатов лечения, что позволяет провести адекватные сопоставления.
3. Статистика технологий лечения с базой данных, куда вносятся текущие результаты обследования, отбора по группам риска, лечения с указанием доз и т. д., недоступная для самопроизвольных вмешательств лечащих врачей. Именно организация такой статистики позволит в будущем ответственно демонстрировать результаты лечения в онкологии/гематологии в международном сообществе.

Перспективы развития. Детская гематология/онкология в России имеет все основания для научного и практического развития. Дальнейшие успехи во внедрении новых технологий лечения больных детей должны быть подкреплены наращиванием объема федерального финансирования целевой программы «Детская гематология/онкология», разработкой и утверждением законодательной властью региональных программ финансирования лечения больных; расширением охвата пациентов-подростков, которые недостаточно эффективно лечатся по паллиативным программам, часто используемым у взрослых; включением региональных центров (отделений) гематологии/онкологии в кооперативную группу, успешно работающую в стране с 1996 г. и внедрением в практику медицинских учреждений субъектов Федерации, разработанного НИИ ДГ в 2001–2003 гг. «Регистра болезней крови, иммунной системы и онкологических заболеваний у детей». Пилотные исследования регистра в 15 субъектах Федерации в 2003 г. показали эффективность регистрации и мониторинга больных для обоснования финансирования службы и контроля качества оказания специализированной помощи детям.

Литература

1. Приказ Минздрава СССР № 824 от 16.11.88 г. «О совершенствовании оказания специализированной помощи больным с заболеваниями крови». – М., 1988.
2. Приказ Минздрава РФ № 263 от 03.09.97 г. «О введении специальности детская онкология в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей». – М., 1997.
3. Алейникова О. В. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей: Автореф. дис...д-ра мед. наук. – М., 1999.
4. Желудкова О.Г. Роль программной полихимиотерапии в комплексном лечении детей с медуллобластомой и анапластической астроцитомой: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – М. 1998.
5. Карачунский А. И. Стратегия терапии ОЛЛ у детей: Автореф. дис... д-ра мед наук. – М., 1999.
6. А.Г.Румянцев, В.М.Чернов. Специализированная помощь детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: организация и эффективность. Гематол. и трансфузиол., 2001, т.46. №3.
7. Целевая программа «Детская гематология/онкология» Минздрава РФ на 2002–2006 гг. Протокол 3№ от 19.02.2002 г. Коллегии Минздрава РФ «Совершенствование организации специализированной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями».

Основы кроветворения и его регуляция

Гемопоэз (кроветворение) представляет собою сложную клеточную систему, состоящую их нескольких звеньев:

- рождение и созревание клеток крови в костном мозге;
- пребывание и функционирование в кровеносном русле;
- пребывание и функционирование в тканях.

Основной задачей кроветворения является поддержание постоянства количественного и качественного состава отдельных звеньев системы крови.

Клеточная продукция нормального кроветворения велика. Многочисленные расчеты показывают: у мужчины массой тела 70 кг в сутки образуется $1x10^{11}$ лейкоцитов и $2x10^{11}$ эритроцитов, что составляет клеточную массу соответственно 100 и 200 грамм (в сумме 300 грамм). Таким образом, в организме взрослого мужчины в месяц образуется 9 кг клеток крови, в год около 100 кг, а за 70 лет жизни – порядка 7 тонн клеток. Ни одна клеточная система и ни одна злокачественная опухоль в организме человека не работает с такой продуктивностью. В основе поддержания постоянства количественного и качественного состава каждого клеточного звена системы крови в условиях постоянно меняющихся потребностей организма в клетках крови лежит соблюдения основного закона регуляции кроветворения: в единицу времени рождается и умирает одно и то же количество клеток. Соблюдение этого закона обеспечивается сложными механизмами регуляции кроветворения. Болезни крови можно рассматривать как нарушение этого закона клеточного равновесия.

Схема кроветворения

На рис.14 представлена современная **схема кроветворения**. Принципы ее построения следующие: в каждом вертикальном ряду находятся клетки одного вида, последовательных стадий созревания; в каждом горизонтальном ряду – клетки разных видов, одной стадии зрелости; в верхних отделах – молодые клетки, в нижних – зрелые. Нижний горизонтальный ряд объединяет зрелые клетки, совместно пребывающие в циркуляции. Особенностью современной схемы кроветворения является признание существования двух видов дендритных клеток (отростчатые клетки, обеспечивающие презентацию антигена для формирования иммунного ответа) лимфоидного и миелоидного (моноцитарного) происхождения. Источником свободных и фиксированных макрофагов тканей (например, клетки Лангерганса кожи, купферовские клетки печени, клетки микроглии головного мозга), являются производными моноцитов, мигрировавших в ткани, а, следовательно, происходят из костного мозга.

В основу некоторых терминологических характеристик клеток крови положены их тинкториальные свойства, т.е. способность клеток воспринимать те или иные красители. Постоянными компонентами различных гематологичес-

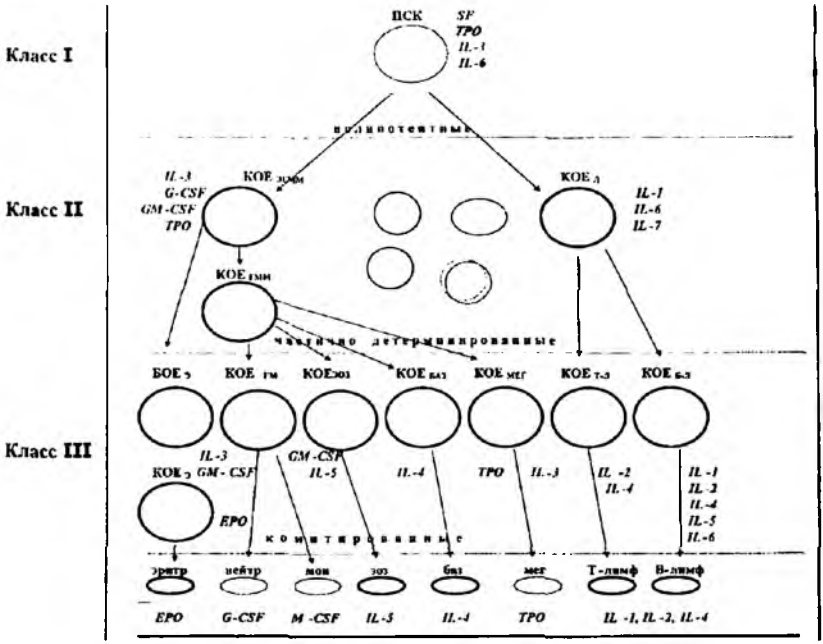


Рис 14. Схема кроветворения

ких красок являются: метиленовая синька (щелочная краска), окрашивает кислые субстанции клеток в голубой цвет (базофильные субстанции); эозин (кислая краска) окрашивает щелочные субстанции клетки в розово-оранжевый цвет (*оксифильные субстанции*) и *азур – алая краска, выпадающая из старых* растворов метиленовой синьки (метохроматический эффект) и специфически окрашивающая некоторые компоненты клетки (азурофильные субстанции) в алый цвет. Из сочетанного восприятия клетками крови этих красителей и создается паноптическая картина морфологии клеток крови, лежащая в основе их определения и классификации. Базофилия цитоплазмы обычно является признаком молодости клеток, (исключение составляют лимфоциты и моноциты), так как свидетельствует о ее кислой реакции, характерной для молодых клеток, имеющих высокий уровень РНК в цитоплазме.

Теории кроветворения

Вопрос о том, существует ли в постнатальный период общая родоначальная клетка для всех столь различных по составу, морфологии и функции клеток крови, всегда занимал умы гематологов. **Первая теория кроветворения** при-

надлежит нашему соотечественнику, выдающемуся гистологу, работавшему в начале 20 века в Санкт-Петербургской Военно-Медицинской академии, А.А. Максимову. Основываясь на первых опытах культивирования клеток крови вне организма (в плазменном сгустке) и наблюдая под микроскопом динамические изменения клеточного состава культуры (постепенное исчезновение из плазменного сгустка нейтрофилов и моноцитов с последующим восстановлением их в капле на фоне сохраняющихся лимфоцитов), А.А. Максимов сформулировал теорию «абсолютного унитаризма». По этой теории, родоначальными клетками крови являются лимфоциты, все остальные форменные элементы образуются из них. Теория кроветворения А.А. Макимова не получила признания при его жизни, т.к. устоявшиеся в то время представления об однородности состава лимфоцитарного пула, абсолютной зрелости лимфоцитов, и их функциях, принципиально отличных от нейтрофилов, не позволяли рассматривать эти форменные элементы в качестве потенциальных родоначальных клеток для всего гематологического дерева.

Большее признание получила в то время дуалистическая теория кроветворения Негели, по которой в постнатальный период признается существование двух самостоятельных закладок, не связанных между собою общим предшественником: лимфоидная и миелоидная (эритроидные, гранулоцитарные, моноцитарные и мегакариоцитарные элементы).

Наиболее популярной оказалась теория «умеренного унитаризма», разработанная в середине 30-х годов прошлого века одновременно в Германии профессором Паппенгеймом и в СССР профессором А.Н. Крюковым. Истоки этой теории лежат в первых клинических исследованиях острого лейкоза, продемонстрировавших, что при манифестации заболевания костномозговое кроветворение оказывается представленным однотипными крупными молодыми клетками, получившими название гемоцитобластов. В случаях редкой в то время гематологической ремиссии наблюдали полное восстановление полиморфоклеточного кроветворения, источником которого, как представлялось, являлись гемоцитобласты. По этой теории, родоначальной клеткой крови в постнатальный период является гемоцитобласт, происходящий, в свою очередь, из тканевой клетки – гемогистобласта, мелкой, лимфоидной, веретенообразно-вытянутой. Эта теория просуществовала достаточно долго, до начала 60-х годов прошлого века, когда были получены первые объективные доказательства наличия общей родоначальной клетки крови и пересмотрены представления о ее природе.

Till u. McCallock (1961), перелив в хвостовую вену облученной мыши смесь костномозговых клеток от мышей того же помета (сингенный костный мозг), обнаружили через 7 дней образование бугорков в селезенке, каждый из которых представлял собою колонию, состоящую из всех клеток кроветворного дерева. Путем дальнейших усложнений и детализации этих экспериментов было

показано, что каждая колония является клеточным клоном, т.е. состоит из потомков одной клоногенной клетки. Это и явилось первым объективным доказательством существования такой клетки. Далее было показано, что клетки одной колонии, будучи перелитыми следующему облученному реципиенту, могут воспроизвести тот же феномен селезеночных колоний. Иными словами, была подтверждена способность родоначальной кроветворной клетки к одновременному самообновлению и дифференцировке. Дальнейшие исследования показали, что клетки, обладающие такими способностями, находятся в пуле лимфоидных клеток и не отличаются от них ни морфологически, ни цитохимически. Эти клетки получили название стволовых клеток.

Таким образом, представления гематологов о стволовых кроветворных клетках «по спирали познания», вернулись к утверждению А.А. Максимова об их лимфоидной природе. С современных позиций, лимфоидный пул является неоднородной клеточной популяцией, состоит из В-лимфоцитов; Т-лимфоцитов; ни-В-, ни-Т-лимфоцитов и стволовых клеток.

Особый интерес к стволовым кроветворным клеткам в последние 2 десятилетия связан с широким развитием трансплантации костного мозга. Одно из основных условий успешности трансплантации – достаточное количество полноценных стволовых клеток. Это делает необходимым разработку методов их подсчета и оценки функциональной активности.

Стволовые клетки

По классическим представлениям, стволовые клетки способны к самообновлению для поддержания количественного постоянства своего пула в постнатальный период (у человека – 0,01% ядросодержащих клеток костного мозга) и дифференцировке по всем линиям гемопоэза.

Основные свойства стволовых клеток – движение и прикрепление к микроокружению – осуществляются сетью специфических интегринов, селектинов и молекул адгезии, экспрессированных на их поверхности.

Будучи морфологически неотличимыми от лимфоцитов, стволовые клетки нуждаются в четкой идентификации. В практических целях для этого используют два метода:

- маркировка с помощью моноклонального антитела CD-34 (специфически соединяется с трансмембранным сиаломицином, обеспечивающим прикрепление стволовых клеток) и подсчет меченых клеток на проточном цитофлуориметре
- клоногенное культивирование в двух культуральных системах: полутвердый агар и метилцеллюлеза.

Суть культуральных методов заключается в том, что мононуклеарные клетки крови или костного мозга, содержащие стволовые клетки, помещают в вязкую,

полутвердую культуральную среду (матрикс), обеспечивающую прилипание клеток и не позволяющую быстро расселяться вновь образованным элементам. В культуральную среду добавляют факторы, необходимые для пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников нужного класса, а также препараты, действие которых изучается. В этих условиях каждая клетка-предшественник через 7–10 дней культивирования дает клеточный клон, состоящий из ее более зрелых потомков, соответствующей линии дифференцировки. Зная количество эксплантированных клеток и число клонов (колоний) определенных линий дифференцировки, выросших из них, легко рассчитать концентрацию клеток-предшественников определенного типа, содержащихся в эксплантате (например на 10^5 клеток). По размеру (клеточности) выращенных колоний судят о пролиферативном потенциале клоногенных клеток-предшественников.

Данные, полученные с помощью культуральных методов исследования, легли в основу современных представлений об иерархической структуре стволового пула, представленной на рис. 15.

По современным представлениям, термин «стволовые клетки» сохраняется только для самых ранних полипотентных предшественников (класс I), дающих в культуре образование смешанно-клеточных колоний. Для остальных представителей пула стволовых клеток предлагается использовать термин «клетки-предшественники», их также называют «колониеобразующие единицы» – КОЕ соответствующей линии дифференцировки (например, КОЕг – гранулоцитарные клетки-предшественники, КОЕэ – эритроцитарные клетки-предшественники).

Клетки-предшественники принято делить на 2 класса: клетки-предшественники класса II (частично детерминированные предшественники) и класса III (полностью коммитированные предшественники). Клетки-предшественники класса II делятся на миелоидные и лимфоидные, сохраняя все возможные направления дифференцировки внутри каждого из этих видов. Дифференцировка клеток-предшественников класса III однонаправлена, они являются унипотентными клетками-предшественниками. Исключение составляют только КОЕм – клетки-предшественники, общие для гранулоцитов и макрофагов. Особенностью клеток-предшественников этого класса является также существование двух видов эритроидных предшественников: БОЕэ и КОЕэ. БОЕэ – бурстобразующие единицы – предшественники, образующие огромные колонии, которые состоят из мелких эритроидных элементов, содержащих фетальный гемоглобин и не требующих для своего образования эритропоэтин. Эти предшественники, обеспечивающие эритропоэз у плода, постепенно замещаются КОЕэ в течение первого года жизни. При глубокой анемии и истощении резерва КОЕэ эритропоэз возвращается на более ранний уровень с участием БОЕэ, о чем свидетельствует появление у больного эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин.

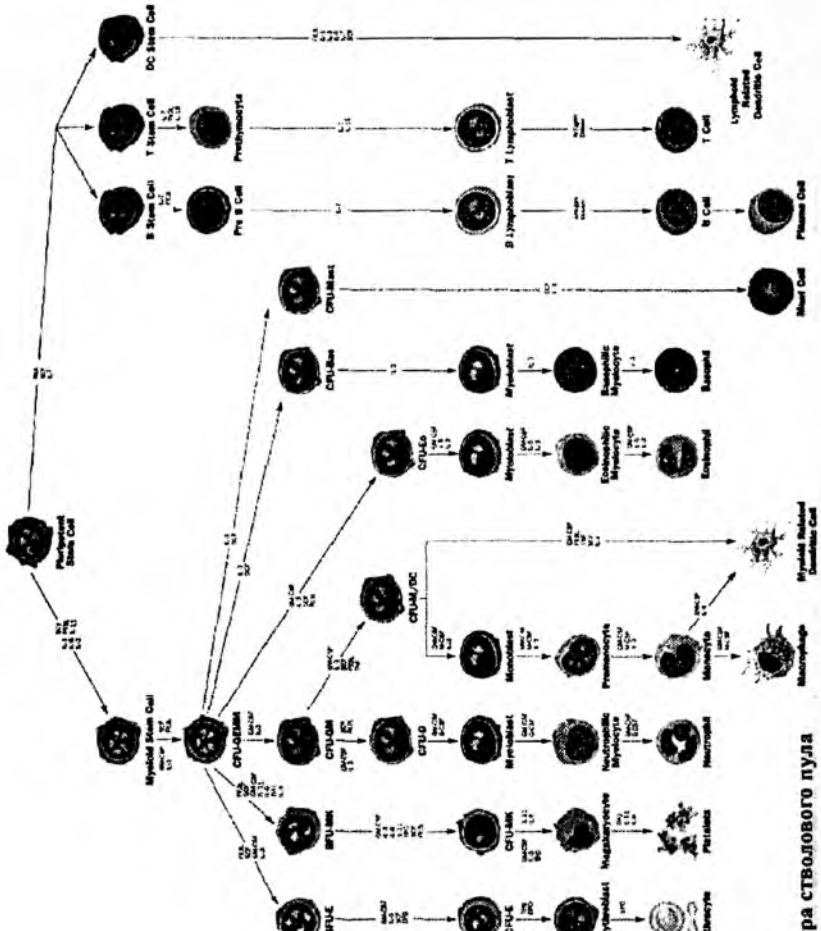


Рис. 15. Структура стволового пула

Регуляция дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников *продолжает оставаться предметом углубленных исследований, полученные данные* противоречивы. Есть основания полагать, что дифференцировка, определяемая активацией определенных генов (в геноме стволовых клеток закодированы все направления клеточной дифференцировки), зависит как от собственного генетического кода клеток, так и от внешних влияний существующего микроокружения. По-видимому, одни и те же внешние факторы могут оказывать различное влияние на стволовые клетки в зависимости от экспрессии тех или иных рецепторов, воспринимающих эти сигналы, и активации различных внутриклеточных сигнальных путей, их реализующих.

В последние годы в экспериментальной гематологии получены неожиданные данные о «пластичности» стволовых кроветворных клеток, т.е. возможности их трансдифференцировки и превращения в дифференцированные клетки других тканей (мышц, печени, нервной ткани и др.). Вместе с большими надеждами и неожиданными перспективами, которые открывают эти работы в использовании стволовых кроветворных клеток, возникает ряд практических и теоретических вопросов, требующих своего решения для развития дальнейших биотехнологических процессов в этой области.

Костномозговое кроветворение

Начиная с 20-й недели гестации, и до конца жизни единственным кроветворным органом у человека является костный мозг. Кроветворный (или красный) костный мозг располагается в губчатых (плоских) костях скелета и в эпифизах трубчатых костей, отличается обильной васкуляризацией; его сосудистая сеть образуется из двух источников: центральной питательной артерии кости и множественными периостальными и мышечными артериями, пронизывающими наружную пластинку кости. Концевые капилляры этих двух сосудистых *систем, соединяясь, образуют костномозговые синусы (рис. 16).* Кроветворение происходит на костномозговых балках вне сосудистых синусов. Для проникновения в кровоток созревшие клетки крови должны преодолеть естественную преграду – стенку костномозгового синуса, являющуюся барьером между кроветворным костным мозгом и циркуляцией. Механизм выхода клеток из костного мозга будет рассмотрен ниже.

Итак, единственным «домом» кроветворных клеток в организме человека является костный мозг. В том, что это так, убеждает весь опыт по пересадке костного мозга: основная масса введенных в вену ауто- или гетерологичные стволовых клеток в условиях приживления осаждается и дает клоны кроветворных клеток в костном мозге.

«Эффект дома» для кроветворных клеток обеспечивается **стромальным микроокружением** кроветворного костного мозга. В морфологическом плане стромой костного мозга является выстилка костномозговых балок, на которой

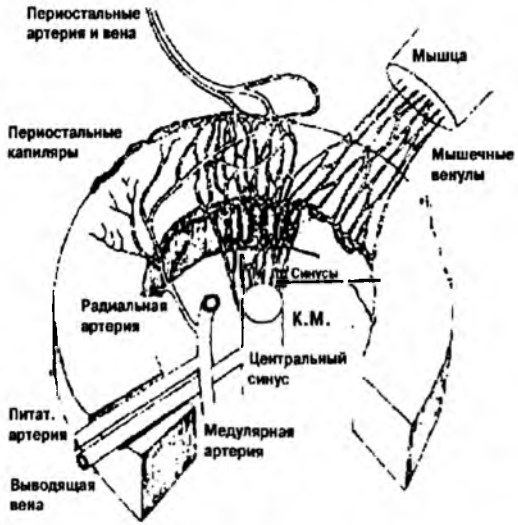


Рис. 16. Кровоснабжение кроветворного костного мозга

располагаются островки кроветворных клеток. Строма состоит из клеток (фибробласты, жировые клетки, макрофаги и эндотелиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса – продуктов экскреции клеток стромы (фибронектин, коллаген, тромбоспондин, витронектин, ламинин и глюкозоаминогликаны). Схематично состав стромального микроокружения представлен на рис. 17.

Экстрацеллюлярный матрикс обеспечивает специфическое прилипание стволовых кроветворных клеток, являясь средой их обитания. Стромальные клетки выделяют большое количество специфических регулирующих факторов, включая ростовые факторы, без которых невозможны пролиферация стволовых клеток, дальнейшая пролиферация, дифференцировка и функционирование их потомков. Индуктивная функция стромального микроокружения обеспечивается, по мнению одних авторов, клеточной кооперацией составляющих его элементов, по мнению других исследователей, ведущая роль в этом принадлежит фибробластам.

Несмотря на различие в существующих точках зрения, очевидно, что для поддержания кроветворения необходимо полноценное стромальное микроокружение; длительное кроветворение в культуре возможно только на предварительно сформированной подложке, состоящей из перечисленных выше элементов стромального микроокружения. При этом известно, что в индукции эритро-



Рис. 17. Состав микроокружения

позза большое значение имеют макрофаги, а для гранулоцитопоэза важен непосредственный контакт предшественников с фибробластами и их производными – жировыми клетками.

Пролиферация и дифференцировка кроветворных клеток в костном мозге происходит параллельно. Пролиферация осуществляется митотическим путем. Прохождение клетками митотического цикла – сложный процесс, находящийся под контролем как внешних факторов (цитокины, ростовые факторы), так и генетически детерминированных внутренних факторов (циклины, циклин-зависимые киназы, транскрипционные факторы и др.). Биологический смысл митоза – равномерное распределение генетического вещества между дочерними клетками. Для подготовки этого события необходимо удвоение ДНК, т.е. клетка, подошедшая к митозу, должна содержать тетраплоидный набор хромосом. Поэтому синтез ДНК (S-фаза) – основное событие митотического цикла, ему предшествует фаза премитотического отдыха (G1), во время которой синтез ДНК еще не идет, но уже начинается синтез белковых субстанций и ферментов, определяющих клеточную дифференцировку. Предваряет митоз фаза премитотического отдыха (фаза G2), в которой клетка имеет уже тетраплоидный набор хромосом и синтез ДНК прекращен, однако события, определяющие дифференцировку, продолжаются. Последовательные 4 фазы (G1, S, G2, M) составляют митотический цикл, занимающий у кроветворных клеток в среднем 2 суток. Созревание клетки, т.е. синтез белков с рецепторной или ферментативной активностью, определяющих уровень ее дифференцировки, происходит непрерывно, замедляя синтез ДНК вплоть до его прекращения, что делает дифференцированные зрелые клетки неспособными к делению. Таким обра-

зом, только молодые, способные к делению, кроветворные клетки составляют, так называемый, пролиферативный пул костного мозга.

Гранулоцитопоэз

В гранулоцитарном ростке способностью к делению обладают миелобласты, промиелоциты и часть миелоцитов (более крупные, материнские). В процессе созревания миелобласта в миелоцит клетка проходит 4–6 митотических циклов, образуя 16–64 миелоцита. Именно поэтому в костном мозге зрелых клеточных генераций больше, чем молодых.

Резервом «пролиферативной мощности» гранулоцитопоэза обладает миелоцитарный пул. При обычном запросе на гранулоциты миелоидные клетки до выхода из пролиферативного пула проходят 4 митотических цикла, при повышенных требованиях (например, при инфекции) число митотических циклов в этой стадии дифференцировки может увеличиться до 6, что создает дополнительную продукцию гранулоцитов. Для обеспечения такой возможности существует механизм временного выхода части миелоцитов из митотического цикла (переход из G1–фазы в G0 –фазу). При повышении митотической стимуляции (например, при действии эндотоксина и/или ростовых факторов) определенная, иногда значительная, часть миелоцитов способна вернуться в митотический цикл и тем самым быстро увеличить продукцию. Механизм временного покоя клеток – одна из возможностей быстрого увеличения пролиферативного потенциала популяции в ответ на митогенное воздействие – широко используется и в других клеточных системах, например, в луле клеток-предшественников или в опухолевых, в том числе, и в лейкемических популяциях.

Материнский миелоцит – последняя клетка в гранулоцитарном ростке, способная к делению. Дальнейшую дифференцировку, последовательное превращение в метамиелоциты, палочко-ядерные и сегменто-ядерные генерации, гранулоциты проходят без деления в составе непролиферативного пула костного мозга.

Непролиферативный пул имеет свои кинетические особенности: превратившись в палочко- и сегменто-ядерные элементы, гранулоциты не спешат покинуть костный мозг, задерживаясь в нем еще на 5–7 дней. Зрелые гранулоциты костного мозга составляют, так называемый, «костномозговой резерв», их число в 2–3 раза превышает число молодых клеток этой линии и почти в 10 раз – число циркулирующих. Этот резерв гранулоцитов самый мощный и лабильный в организме. Все «быстрые» реактивные нейтрофилезы (пневмония, аппендицит и др.) обусловлены мобилизацией костномозгового гранулоцитарного резерва. Нарастание сдвига формулы нейтрофилов влево, особенно в сочетании с лейкопенией, является неблагоприятным признаком, свидетельствующим об истощении этого резерва.

В циркуляции гранулоциты пребывают с временем полувыведения, не превышающим 6 часов, распределяясь равномерно между циркулирующим и мар-

гинальным (краевое стояние вдоль стенки сосудов) пулами, с постоянным обменом между ними. Выход в ткани происходит из маргинального пула. Покинув циркуляцию, гранулоциты в кровоток не возвращаются, существование в тканях занимает 4–5 дней.

Эритропоэз

Основным событием эритропоэза является синтез гемоглобина и образование эритроцита – клетки, лишившейся ядра для предоставления максимального объема гемоглобину. С этим связана и номенклатура клеток эритроидного ряда. Все ядросодержащие формы оканчиваются на «бласт», что придает им значение «образующих» конечную форму этого ростка – эритроцит (нормоцит). Накопление гемоглобина (щелочное вещество) меняет окраску цитоплазмы, превращая ее из базофильной (эритробласт, пронормобласт, нормобласт базофильный) через полихроматофильную (сиреневую) в оксифильную (красную), характерную для оксифильного нормобласта и эритроцита. Синтез гемоглобина контролирует синтез ДНК: чем больше гемоглобина в цитоплазме, тем медленнее происходит синтез ДНК (плотнее и мельче ядро), который прекращается при достижении содержания гемоглобина в клетке 27 пг. При нормобластическом эритропоэзе содержание гемоглобина достигает этого количества обычно на стадии оксифильного нормобласта, синтез ДНК прекращается, ядро становится маленьким, пикнотичным и выталкивается из клетки. Лишившись ядра, клетка превращается в следующую стадию – костномозговой ретикулоцит. Вскоре после этого клетка приобретает двояковогнутую форму и способность к деформации и пластичности, характеризуясь, однако, большими размерами – 8–9 μm. Большинство ретикулоцитов проводят в костном мозге 1–2 дня перед выходом в системную циркуляцию. Выйдя в циркуляцию, где они составляют 1–2% среди эритроцитов, ретикулоциты подвергаются дальнейшему созреванию в течение 1–2 дней, превращаясь в нормоцит. Длительность жизни эритроцитов в циркуляции – 120 дней. Увеличение содержания ретикулоцитов в крови свидетельствует об ускорении эритропоэза, наиболее характерно для гемолитических анемий.

Таким образом, полихроматофильные нормобласты – последняя генерация в эритропоэтическом ростке, способная к делению. Однако в нормальном эритропоэзе работает и другой механизм: в небольшом количестве клеток (около 5%) синхронизм в синтезе гемоглобина и ДНК нарушен, содержание гемоглобина более 27 пг не останавливает синтез ДНК, в результате чего образуются гигантские формы эритрокариоцитов – мегалобласты и мегалоциты, разрушающиеся в костном мозге. Это явление получило название неэффективного эритропоэза, физиологическое значение его до конца неясно. При дефиците витамина B12 и/или фолиевой кислоты удельный вес неэффективного эритропоэза резко увеличивается, эритроидный росток становится мегалобластическим.

Тромбоцитопоэз

Тромбоциты – безъядерные клетки, являющиеся фрагментами цитоплазмы костномозговых мегакариоцитов, имеют сложную ультраструктуру, многофункциональный рецепторный аппарат, активно участвуют в различных физиологических и патологических процессах. Играя ключевую роль в гемостазе, тромбоциты в то же время активно участвуют в патогенезе атеросклероза и окклюзивных заболеваниях сосудов, отторжении трансплантата, васкулитах и развитии опухолевых метастазов.

Мегакариоцит – самая крупная костномозговая клетка, диаметром около 50 мкм (составляет 0,1% костномозговых клеток) способна продуцировать 1000 – 2000 тромбоцитов.

Подобно другим костномозговым клеткам, мегакариоцит происходит из полипотентной стволовой клетки (рис.1). Стволовая клетка дифференцируется в коммитированный предшественник (CFU-M), способный к митозу. Образованный из него мегакариобласт через 1–2 митотический цикл теряет способность к делению, продолжая репликацию ДНК. Такой процесс называется эндомитозом.

В результате этого процесса образуются мегакариоциты с увеличивающейся в геометрической прогрессии плоидностью ядра (от 4 n до 128 n).По мере завершения эндомитоза происходит созревание цитоплазмы мегакариоцитов с накоплением специфических для тромбоцитов продуктов, таких, как фактор 4, б- и в-гранулы, и др. При этом поверхностная мембрана мегакариоцита образует инвагинации и формирует демаркационные перегородки, разделяющие цитоплазму мегакариоцита на полоски, напоминающие «четки» из отдельных тромбоцитов. Механизм отшнуровки тромбоцитов до конца неясен. По классическим представлениям, выпячивания цитоплазмы мегакариоцитов (псевдоподии), состоящие из тромбоцитарных «четок» проходят через миграционные поры эндотелиальной стенки костномозговых синусов в циркуляцию, где она распадается на тромбоциты. Однако рутинное нахождение мегакариоцитов в легочных сосудах на аутопсии и в крови из правого желудочка при операциях на сердце делают правомочной и другую модель образования тромбоцитов. В соответствии с этой моделью, мегакариоциты или крупные фрагменты их цитоплазмы попадают в легочную циркуляцию и только там распадаются на тромбоциты.

Циркуляция тромбоцитов начинается с миграции в селезенку, откуда они через 8 часов возвращаются в кровоток, где существуют 8–9 дней. 25–30% циркулирующих тромбоцитов секвестрированы в селезенке, составляя мобильный, так называемый, «обменный» пул тромбоцитов. Циркулирующие тромбоциты гетерогенны по величине и плотности. Более молодые отшнуровываются от мегакариоцитов меньшей плоидности, отличаются большими размерами, большим числом гранул и гемостатически более активны, чем старые. Иногда это

имеет клиническое значение. Так, при иммунной тромбоцитопенической пурпуре, характеразующейся повышенным разрушением и увеличением продукции тромбоцитов, очень небольшое количество тромбоцитов, молодых, крупных, более активных, в состоянии обеспечить гемостаз. При старении тромбоциты, прошедшие многократные циклы агрегации и дезагрегации, уменьшаются, теряют а-гранулы, содержащие протеины, факторы свертывания и пептиды и, неспособные к восстановлению мембраны и гранул, саморазрушаются и элиминируются ретикулогистиоцитарной системой.

Число тромбоцитов в циркуляции колеблется в широких пределах от 150 до 450 х 10^9 /л. С позиций обеспечения гемостаза столь высокое содержание тромбоцитов в крови плохо объяснимо, т.к. критическим для возникновения кровоточивости является снижение их числа менее 10 х 10^9/л. Количество тромбоцитов выше 50 х 10^9/л считается достаточным для обеспечения гемостаза в обычных условиях.

При широком диапазоне нормальных значений числа тромбоцитов их содержание у конкретного индивидуума постоянно и находится под строгим контролем за их общей массой. Так, при нарастающей спленомегалии увеличивается тромбоцитопения, но общая масса тромбоцитов в организме (циркулирующий пул + секвестрированный в селезенке пул) остается постоянной, увеличения продукции тромбоцитов не происходит. В ответ на повышенное разрушение тромбоцитов, например, при ИТП, возрастает число и размер мегакариоцитов, средняя плоидность растет с 16 п до 32 п, продукция тромбоцитов может увеличиться до 11раз. Предположение о существовании гемопоэтического фактора, регулирующего этот ответ, было высказано впервые почти 40 лет назад, он был назван тромбопоэтином (ТРО). Поле нескольких десятилетий интенсивных исследований ТРО был, наконец, выделен, очищен и химически идентифицирован пятью независимыми группами только в 1994 году.

Выход клеток из костного мозга в циркуляцию

Созрев в костном мозге клетки проникают в кровоток. В нормальных условиях выходят из костного мозга в циркуляцию только абсолютно зрелые клетки, готовые к выполнению присущих им функций. Механизм избирательного выхода клеток из костного мозга сложен, до конца не расшифрован.

Как говорилось выше, кроветворение происходит вне костномозговых синусов, и чтобы проникнуть внутрь их, т.е. выйти в циркуляцию, клетки крови должны преодолеть барьер в виде стенки костномозговых синусов. Морфологическая структура этой преграды схематично представлена на рис. 18. Стенка костномозгового синуса состоит их трех слоев: с внутренней стороны синуса – эндотелиальные клетки, прочно соединенные друг с другом; затем базальная мембрана, состоящая их экстрацеллюлярного стромального матрикса (ламинин, коллаген и

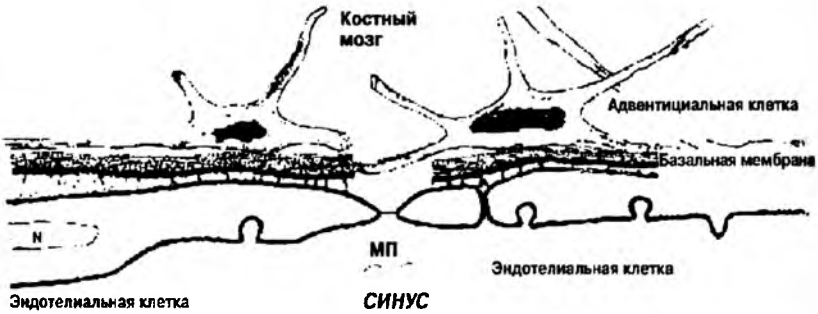


Рис. 18. Структура стенки костномозгового синуса

др.) и покрывающая эндотелиальные клетки несплошным слоем; поверх мембраны – большие адвентициальные клетки (фибробласты), в своих отростках, содержащие подобие гладко-мышечных волокон, способных к сокращению.

Созревшие клетки крови двигаются к стенке синуса, обходя адвентициальные клетки. Под действием некоторых цитокинов (например, ИЛ-8) и эндотоксина отростки адвентициальных клеток могут сокращаться, увеличивая этим площадь соприкосновения клеток крови с эндотелиальными клетками. Затем клетки крови плотно прилипают к эндотелиальным клеткам. Этот процесс сложный, в нем участвуют специфические интегрины и селектины, экспрессированные на клетках крови, и внутриклеточные молекулы адгезии эндотелиальных клеток. В ответ на эту реакцию (лиганд-рецептор) в эндотелиальной клетке временно (на прохождение одного клеточного элемента) образуется «миграционная пора» – узкое отверстие диаметром 1–1,2 м, через которое зрелая клетка проникает внутрь синуса. Для осуществления такого выхода из костного мозга клетка должна обладать специфическими интегринами и селектинами, быть способной к движению и обладать эластичной мембраной, способной к деформации и быстрому восстановлению своей формы при прохождении через узкую миграционную пору. Прохождение нейтрофила через миграционную пору схематически показано на рис. 19. По-видимому, эти свойства определяют зрелость клеток и их избирательную способность к выходу из костного мозга. Для приобретения этих свойств нормальные гранулоциты, морфологически созрев, еще 5–7 дней пребывают в костном мозге в составе гранулоцитарного костномозгового хранилища. Таким образом, избирательность выхода клеток из костного мозга определяется их собственными функциональными свойствами. Известно, что лейкемические бластные клетки отличаются от своих нормальных аналогов высокой подвижностью, способностью к деформации и наличием на

поверхности специфических для эндотелиальных клеток молекул адгезии. Этим и объясняется их выход в циркуляцию.

На пути к эндотелиальной стенке клеткам крови приходится проходить иногда и через другие клеточные элементы, например, адвентициальные клетки и мегакариоциты. Такое прохождение одних клеточных элементов сквозь другие получило название эмпириолизиса. Особое значение этот процесс имеет для эритропоэза. Зафиксировано, что в ряде случаев именно в процессе эмпириолизиса оксифильных нормобластов через адвентициальные клетки и мегакариоциты происходит их обезъядривание.

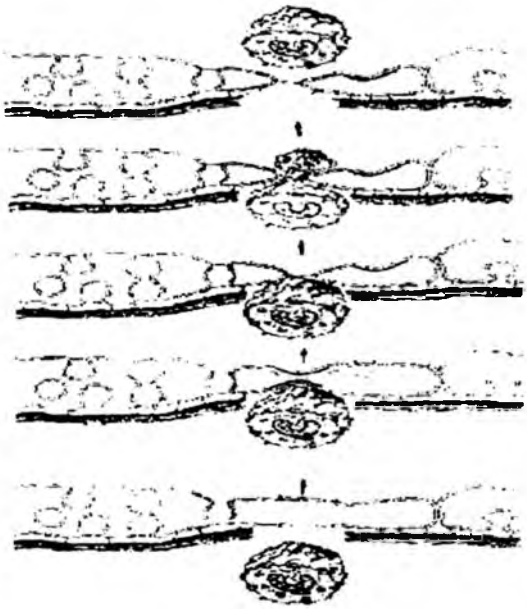


Рис. 19. Прохождение гранулоцита через миграционную пору эндотелиальной клетки

По классическим представлениям образование тромбоцитов происходит внутри синусов при проникновении «псевдоподии» цитоплазмы мегакариоцита через эндотелиальную стенку.

Из костномозговых синусов клетки крови как бы «выдаиваются» сокращением гладкомышечных стенок синусоидальных венул в общий кровоток.

Оценка миелограммы

При аспирации костного мозга всегда происходит насасывание и периферической крови, тем большее, чем больше получено аспирата. Поэтому при аспирации костного мозга с диагностической целью не рекомендуется стремиться к получению большого количества костного мозга. Наши исследования показали, что 0,3 – 0,5 мл пунктата совершенно достаточно для диагностических целей, при этом разведение периферической кровью стабильно, обычно не превышает 2,5 раза. Для оценки миелограммы важно не столько процентное содержание каждого элемента гемопоэза, сколько их взаимное соотношение. Су-

дить о составе миелограммы следует по специально рассчитанным костномозговым индексам, характеризующим эти соотношения.

Для правильной интерпретации полученных данных необходим подсчет миелокариоцитов и мегакариоцитов пунктата в счетной камере. Нормальным можно считать число миелокариоцитов 80000–150000 в 1 мкл, мегакариоцитов – более 20 в 1 мкл.

Индекс соотношения лейко/эритро вычисляется как соотношение процентного содержания клеток белого и красного ростков и равен в норме 2:1–4:1. Таким образом, в нормальном костном мозге число белых клеток в 2–4 раза превышает количество красных. Это обусловлено большей напряженностью гранулоцитопоэза (длительность жизни гранулоцитов много меньше, чем эритроцитов – 9–13 дней против 120 дней соответственно) и наличием костномозгового гранулоцитарного резерва – хранилища.

Увеличение индекса при богатом костном мозге (более 150 тыс. в 1 мкл) скорее всего свидетельствует о гиперплазии белого ростка. Типичный пример – развернутая стадия хронического миелолейкоза. Увеличение индекса при бедном костном мозге (менее 80 тыс. в 1 мкл) может отражать редукцию красного ростка (апластическая анемия) или большую примесь периферической крови.

Уменьшение индекса лейко/эритро при богатом костном мозге свидетельствует о гиперплазии красного ростка. Типичный пример – гемолитическая анемия. При бедном костном мозге – о преимущественной редукции гранулоцитарного ростка (например, агранулоцитоз).

Индекс созревания нейтрофилов вычисляется следующим образом:

Индекс созревания нейтрофилов = (промиелоциты + миелоциты + метамиелоциты)/(палочкоядерные + сегментоядерные нейтрофилы). В норме он составляет 0,6 – 0,8.

Увеличение этого индекса при богатом костном мозге свидетельствует о задержке созревания нейтрофилов (например, хронический миелолейкоз), при бедном костном мозге – о повышенном выходе зрелых клеток и истощении гранулоцитарного резерва (например, тяжелый сепсис).

Уменьшение индекса созревания нейтрофилов на фоне богатого костного мозга может отражать задержку элиминации гранулоцитов из костного мозга и/или их ускоренное созревание (например, гиперспленизм), при пунктате, бедном клеточными элементами, – значительную примесь периферической крови.

Признаки высокой степени разведения периферической кровью следующие:

1. Обедненность пунктата клеточными элементами;
2. Резкое увеличение соотношения лейко/эритро;
3. Снижение индекса созревания нейтрофилов;

4. Высокий процент сегментоядерных нейтрофилов и/или лимфоцитов, близкий к их содержанию в периферической крови.

Высокая степень разведения пунктата периферической кровью делает неправомочными диагностические заключения по такому препарату.

Индекс созревания нормобластов (нбл) вычисляется следующим образом:

Индекс созревания нбл = (полихроматофильные нбл + оксифильные нбл)/(все ядросодержащие клетки красного ростка данного пунктата). В норме этот индекс составляет 0,8–0,9.

Очевидно, что уменьшение этого индекса свидетельствует о задержке гемоглобинизации и/или превалировании молодых базофильных форм. Пример: железодефицитная анемия или некоторые формы гипоплазии кроветворения.

Для анализа состояния эритропоэза полезно оценивать, так называемые, *«парциальные эритро/нормобластограммы»*. На рис. 20 представлены типичные кривые соотношения отдельных форм нормобластов в норме и при основных видах анемий.

Характерным параметром эритропоэза является соотношение отдельных видов эритрокариоцитов: базофильных (эритробласты + базофильные нормобласты), полихроматофильных и оксифильных форм эритрокариоцитов. Для расчета удобно принять долю эритрокариоцитов за 100%.

Для нормального эритропоэза характерно преобладание полихроматофильных нормобластов, относительное содержание базофильных форм составляет примерно менее половины полихроматофильных, а доля оксифильных должна быть менее полихроматофильных, но более базофильных форм.

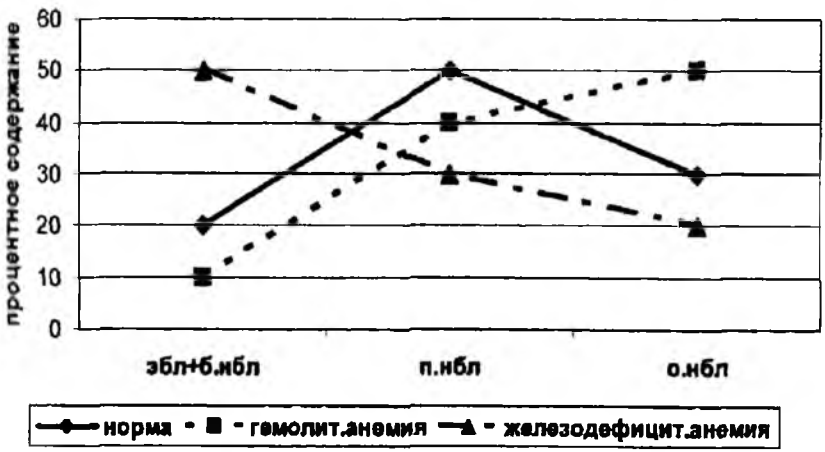


Рис. 20. Парциальные эритронормобластограммы

При гемолитической или острой постгеморрагической анемии пик кривой приходится на оксифильные нормобласты, а при железодефицитной – на базофильные формы. При этом степень преобладания базофильных форм может отражать уровень дефицита железа.

Ростовые факторы в регуляции кроветворения.

Все этапы кроветворения и функциональной активности клеток крови находятся под контролем гемопоэтических ростовых факторов. Эти факторы объединены следующими общими свойствами:

- они являются гликопротеинами;
- активны in vivo и ex vivo;
- продуцируются различными клетками;
- имеют специфические функции и в то же время действуют на общие мишени;
- обнаруживают синергизм и аддитивный эффект по отношению к другим ростовым факторам;
- биологическое действие реализуют через связывание со специфическими рецепторами.

Все активно действующие факторы, производимые клетками, включая и ростовые факторы, получили название «цитокинов». Термин «лимфокины» сохранился за цитокинами лимфоидного происхождения, «монокины» – за производными моноцитов.

Для унификации обозначения факторов, имеющих часто много названий в соответствии с разнообразными функциями в разных биологических системах, с 1979 года используется термин «интерлейкин» (IL) – взаимодействие между лейкоцитами.

Так, IL-1 описывался ранее как лимфоцит – активирующий фактор (LAF), митогенный протеин (MP), Т-замещающий фактор Ш (TRF-Ш), фактор В-клеточной активации (BAF) и фактор, дифференцирующий В-лимфоциты (BDF). IL-2 известен также как ростовый фактор Т-лимфоцитов(TCGF) и в то же время тимоцитарный митогенный фактор (TMF).

Первая классификация интерлейкинов была предложена Международным Союзом Иммунологических обществ (МСИО) в 1992 году, в нее вошло 10 интерлейкинов и некоторое число цитокинов, сохранивших прежние названия, связанные с их основной активностью. В последующие годы произошло значительное расширение этого списка.

В табл. 1 представлены основные цитокины, регулирующие кроветворение и иммуногенез, указаны клеточные мишени их действия. Следует, однако, помнить, что свойства их вариабельны, т.к. стимуляция клетки одним цитокином вызывает в ней каскадную активацию рецепторов к другим, в обычном состоянии не экспрессированным на клетке.

Таблица 1

Гемопоэтические ростовые факторы и мишени для их действия

Цитокины	*Мишени действия*
SM cell factor	Стволовые клетки, ранние предшественники
EPO	Поздние эритроидные и мегакариоцитарные предшественники
TPO	Стволовые клетки, мегакариоцитарные предшественники, тромбоциты
M CSF	Поздние предшественники и зрелые моноциты/макрофаги
G CSF	Делящиеся миелоидные клетки и зрелые нейтрофилы
GM CSF	Ранние предшественники, гранулоцитарно-макрофагальные предшественники, зрелые нейтрофилы, моноциты, эозинофилы
IL 1(a,b)	Ранние клетки-предшественники, Т-лимфоциты
IL 2	В- и Т-предшественники и зрелые Т-лимфоциты
IL 3	Все миелоидные предшественники и ранние лимфоидные, зрелые моноциты, макрофаги, мегакариоциты и базофилы
IL 4	Ранние миелоидные и лимфоидные предшественники, предшественники Т-лимфоцитов, базофилы
IL 5	Лимфоидные предшественники, зрелые Т-лимфоциты, эозинофилы
IL 6	Стволовые клетки, предшественники лимфоцитов, Т- и В-лимфоциты
IL 7	Пре-В-лимфоциты, предшественники и зрелые Т-лимфоциты, предшественники мегакариоцитов
IL 8	Зрелые Т-лимфоциты, хемотаксический фактор зрелых нейтрофилов
IL 9	Эритроидные, мегакариоцитарные и Т-клеточные предшественники
IL 10	Макрофаги, тучные клетки, Nk-лимфоциты
IL 11	Ранние предшественники, мегакариоциты, тучные клетки
IL 12	Цитотоксические лимфоциты и натуральные киллеры
IL 13	В-лимфоциты, моноциты, Nk-лимфоциты
IL 14	Гемопоэтические стволовые клетки
IL 15	Т- и В-лимфоциты, Nk-лимфоциты
IL 16	Т-лимфоциты, активация и хемотаксис
IFN a,b	Противовирусная активность, тормозит клеточную пролиферацию
IFN g	Противовирусная активность, стимулирует макрофаги, усиливает созревание и активность В-лимфоцитов
TNF	Стимулирует воспалительный процесс, выброс других цитокинов
TGF	Трансформирующий ростовый фактор, тормозит пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественников

Происхождение и функция цитокинов

Достижения молекулярной биологии и генетики последнего десятилетия позволили получить практически все цитокины рекомбинантным путем, выявить их структуру и генетическое происхождение. В табл. 2 приведены клеточные источники и картирование генов основных цитокинов, вовлеченных в регуляцию кроветворения и иммуногенеза.

Таблица 2

Клеточные источники цитокинов

Цитокин	*Клеточный источник*	*Локализация гена*
IFN-α,	Лейкоциты	9q13-q22
IFN-β	Фибробласты и эпителиальные клетки	9q13
IFN-γ	Т-лимфоциты, натуральные киллеры	12q24.1
IL-1α IL-1β	Макрофаги, эндотелиальные клетки, большие гранулярные лимфоциты, Т- и В- лимфоциты, фибробласты, эпителиальные клетки, астроциты, кератиноциты, остеобласты	2q12-q21 2q13-q21
IL-2	Т-лимфоциты	4q26-q27
IL-3	Т-лимфоциты, тучные клетки	5q23-q31
IL-4	Т-лимфоциты, тучные клетки, костномозговые стромальные клетки	5q23-q31
IL-5	Т-лимфоциты (тучные клетки, В-лимфоциты)	5q23-q31
IL-6	Фибробласты, Т-лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты, тучные клетки	7q21-q14
IL-7	Стромальные клетки тимуса	8q12-q13
IL-8	Моноциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, хондроциты, гепатоциты кератиноциты, синовиоциты	4q12-q21
IL-9	Т-лимфоциты	5q31-32
IL-10	Т-лимфоциты, макрофаги, В-лимфоциты	1
IL-11	Стромальные клетки	?
IL-12	Т-лимфоциты, В-лимфобласты	?
IL-13	Т-лимфоциты	?
IL-14	Т-лимфоциты	?
IL-15	Все клетки?	?
IL-16	Т-лимфоциты, эпителиальные клетки	?
SCF	Фибробласты стромы костного мозга	4q11-q12
GM-CSF	Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги, тучные клетки	5q23-5q32
G-CSF	Макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, мезотелиальные клетки, Т-лимфоциты	17q21-q22
M-CSF	Фибробласты, моноциты, эндотелиальные клетки	5q33.1
TPO	Клетки печени, почек	3q26-27
EPO	Перитубулярные клетки почки, купферовские клетки печени	7q11-q20
TNF-α	Макрофаги, Т-лимфоциты, тимоциты, В-лимфоциты, натуральные киллеры	6p21.3
TNF-b	Тромбоциты, активированные макрофаги, Т- лимфоциты, мезотелиальные клетки, тимоциты	19q13.1

В отношении функциональной активности цитокинов многое остается неясным. Как видно на схеме кроветворения (рис. 1 и 2), одни и те же цитокины необходимы для пролиферации, дифференцировки и функциональной активности клеток крови и иммунной системы разных уровней созревания и направлений дифференцировки, в то же время для полноценной жизнедеятельности каждой клеточной генерации необходимо сочетанное воздействие различных цитокинов.

Цитокины, регулирующие кроветворение, принято делить на следующие группы:

1. Ранние: SCF/kit – лиганд; flt-3 лиганд; основной фактор роста фибробластов, bFGF; IL-6; IL-11; LIF. Действуют на стволовые клетки и ранние предшественники независимо от их линейной принадлежности, потенцируют действие других ростовых факторов. Исключение составляет IL-6, который оказывает воздействие и на различные зрелые гемопоэтические клетки.
2. Многолинейные: IL-3, GM-CSF. Преимущественно стимулируют пролиферацию и дифференцировку ранних предшественников с образованием смешанных колоний (КОЕ-ГЕММ), грунулоцитарно-макрофагальных колоний (КОЕ-ГМ), эритроидных бурст (БОЕ-Е) и мегакариоцитарных бурст (БОЕ-МК). Поддерживают также пролиферацию и переживание КОЕ-ГМ, КОЕ-Г, КОЕ-М и их потомков до терминального созревания.
3. Поздние, однолинейные: EPO, G-CSF, M-CSF, IL-5, TPO. Стимулируют дифференцировку однолинейных предшественников. Действуют синергически с многолинейными цитокинами на ранние предшественники, стимулируют функцию зрелых клеток. В последние годы получены, однако, данные о присутствии рецепторов к TPO и на полипотентных стволовых кроветворных клетках.
4. Ингибиторы пролиферации предшественников: TGF-β (трансформирующий ростовый фактор) обратимо блокирует ранние предшественники вне митотического цикла; IFN-α, -β, -γ-потенциальные ингибиторы пролиферации гемопоэтических предшественников; MIP-1a тормозит пролиферацию ранних предшественников.

Однако такая стратификация цитокинов сама по себе не объясняет особенности их синергического, аддитивного и плейотропного действия.

Чем глубже изучается тот или иной цитокин, тем труднее уложить его в прокрустово ложе какой-либо одной классификации. В качестве примера можно привести IL-1. Будучи, в основном, провоспалительным цитокином и медиатором лихорадки, IL-1 проявляет и другие виды биологической активности: является кофактором активации Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов; служит промотором гемопоэза и в то же время рассасывания хряща и кости; активирует функцию нейтрофилов и эндотелиальных клеток сосудов, пролиферацию фибробластов; индуцирует высвобождение белков острой фазы, протеолиз мышечных клеток. И это еще далеко не полный перечень функций только этого цитокина.

Клетки воспринимают цитокиновые сигналы через специфические рецепторы. В структуре и функции этих рецепторов, а также в особенностях внутриклеточной передачи цитокиновых сигналов и следует искать объяснения особенностей и механизма действия цитокинов.

Ростовые факторы необходимы для жизнедеятельности всех клеток крови. Эти внешние воздействия связывают клетки с микроокружением и поддерживают в

активном состоянии внутриклеточные механизмы, обеспечивающие различные виды их активности. При этом характер ответа на ростовый фактор зависит от самих клеток: экспрессии цитокиновых рецепторов, особенностей формирования и проведения цитокиновых сигналов и генетических возможностей клетки. Чем больше рецепторов разных видов имеет кроветворная клетка, тем шире у нее спектр жизненно важных программ, возможных для осуществления. Можно предположить, что именно поэтому у стволовых кроветворных клеток и ранних клеток-предшественников обнаруживается высокая плотность рецепторов всех *классов цитокинов. Действие цитокинов является необходимым стимулом для* реализации тех программ в клетках, которые генетически предопределены программой дифференцировки и стадией созревания. Так, было показано, что если имплантировать рецептор эритропоэтина в макрофагальные предшественники, а рецептор M-CSF – в эритроидные предшественники, то эритропоэтин будет стимулировать развитие макрофагальных колоний, а M-CSF – эритроидных.

Клиническое использование ростовых факторов

Ростовые факторы в последние годы находят все большее клиническое применение, в основном в виде рекомбинантных форм для повышения клеточной продукции при иммунодефиците и депрессиях кроветворения различного генеза, для ускорения восстановления костномозгового кроветворения после пересадки костного мозга, с целью увеличения числа стволовых кроветворных клеток в донорском костном мозге и мобилизации их выхода из костного мозга в кровь.

Наиболее часто в клинической практике используют рекомбинантный G-CSF (Нейпоген, Граноцит) для мобилизации стволовых кроветворных клеток и лечения нейтропений различного генеза.

Способность некоторых цитокинов усиливать противоопухолевый иммунный надзор и непосредственно тормозить опухолевый рост начали использовать в *противоопухолевой терапии с середины 80-х годов.*

IL-2 был впервые применен для активации иммунных эффекторов в противоопухолевой терапии. Первый клинический протокол с использованием только IL-2 или IL-2 в сочетании с LAK (Lymphokine Activated Killer) клетками был разработан Rosenberg'ом с соавт. в 1985 г. Наибольшая эффективность этой иммунотерапии в сочетании с химиотерапией была получена при меланоме и раке почки, в значительно меньшей степени при злокачественных заболеваниях системы крови. Высокая токсичность и нестабильность эффекта ограничивают применение этого метода в настоящее время.

С целью индукции апоптоза в опухолевых клетках широко используется IFN-a при лечении многих солидных опухолей, лимфом, миеломной болезни и хронического миелолейкоза. Особенно перспективным явилось применение его рекомбинантной формы при хроническом миелолейкозе. Использование IFN-a в сочетании с моно- химиотерапии при лечении хронического миелолейкоза

впервые привело к получению цитогенетической ремиссии, дальнейшие перспективы этой терапии изучаются.

Достижения последних лет – расшифровка структуры и функции цитокиновых рецепторов, процессов проведения и реализации цитокиновых сигналов – раскрыли механизмы участия цитокинов в программах, жизненно важных для клетки, в том числе, и в процессах опухолевой трансформации. Ростовые факторы, рецепторы к ним, молекулы, передающие цитокиновые сигналы и воспринимающие их гены – могут быть перспективными мишенями для противоопухолевой терапии.

Разработка этих новых путей противоопухолевой терапии стала возможна, благодаря достижениям последних лет в расшифровке механизмов, а также путей формирования и реализации цитокиновых сигналов в клетке.

Возрастные особенности морфологического состава костного мозга и периферической крови у детей и подростков

Как видно из представленных в табл.3 данных, миелограмма не имеет существенных возрастных особенностей морфологического состава миелоидного ростка костного мозга у детей. Отмечается увеличение относительного содержания лимфоцитов в возрасте 4 мес. – 12 лет. В некоторых возрастных группах до года выявляется уменьшение относительного количества эритрокариоцитов и связанное с этим некоторое повышение индекса лейко/эритро. Однако эти изменения невелики и не позволяют говорить о наличии возрастных особенностей костномозгового кроветворения у детей.

В табл. 4 представлены возрастные нормативы красной крови у детей и подростков. Период новорожденности характеризуется повышением содержания гемоглобина и эритроцитов вместе с увеличением гематокрита, среднего объема эритроцитов и среднего содержание гемоглобина в эритроците. Вслед за этим периодом в течение первого полугодия жизни отмечается резкое физиологическое падение гемоглобина и эритроцитов (особенно нижней границы нормы), выраженное снижение гематокрита, среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците. В дальнейшем происходит повышение показателей. Эти изменения связаны со становлением эритропоэза в постнатальный период, сменой функционирующих эритроидных предшественников с бурстобразующих (БОЕэ) на эритропоэтинчувствительные (КОЕэ) и типов гемоглобина с фетального на гемоглобин взрослого типа.

В табл. 5 представлены нормативы возрастного состава лейкоцитов у детей и подростков. Первый день жизни новорожденного характеризуется высоким лейкоцитозом (до 35–40 тыс. в 1 мкл) с преобладанием нейтрофилов. При этом в крови могут быть обнаружены молодые формы нейтрофилов (метамиелоци-

Таблица 3

Состав миелограммы (возрастные нормы) – J.Mazza, 1995

	1 неделя	*1 мес.*	*3 мес.*	*6 мес.*	*12 мес.*	*1–4 года*	*4–12 лет*	*Взрослые*
Миелобласты	1,2 (0,4–1,9)	2,5	0,4	0,7	0,3	0,5 (0–1,2)	0,9 (0,74–1,1)	0,9 (0,3–5,0)
Промиелоциты	1,8 (1,0–2,5)	4,5	1,6	2,6	1,1	1,6 (0,6–3,5)	1,9 (1,8–2,1)	3,3 (1–8)
Миелоциты	4,3 (2,4–7,2)	5,4	1,5	4,8	2,1	1,6 (0–3,7)	10,5 (2,4–18,7)	12,7 (8–16)
Метамиелоциты	5,5 (3,1–9,1)	6,9	2	6,2	2,7	2,1 (0–4,8)	13,4 (3,1–23,8)	15,9 (9–25)
Палочко-ядерные	22,9 (17–32)	33,2 (14–52)	8,3	15,7	11,7	16,3 (4–31)	13,9 (7–20)	12,4 (9–15)
Сегментоядерные нейтрофилы	22,0 (8,7–30,2)	5,8 (4,0–7,6)	8,1 (3,7–11,5)	10,6	29,8 (11,0–48,5)	25 (9,6–66,9)	13,9 (9,7–14,6)	7,4 (3–11)
Эозинофилы	2,9 (1,9–5,3)	6,0	3,9	3,2	1,9	2,9 (0–4,6)	4 (5–7)	3,1 (1–5)
Базофилы	<0,1 (0–0,2)	2,5 (0–5)	0,1	0,2	0	0,2	0,2 (0,2–1,8)	<0,1 (0–0,2)
Эритробласты	0,8 (0,4–1,1)	1,3	0,3	0,2	0,4	0,7 (0–1,4)	1,0 (0,2–2,5)	0,6 (0,2–1,3)
Нормобласты	19,1 (12–25)	13,9	18,4 (13–24)	10,4	5,9 (2,4–9,5)	22,2	23,4 (19–29)	25 (18–36)
Лимфоциты	14,5 (9,5–19)	12,1 (4–20)	51	37,2	27,6 (24–31)	22,0 (11–29)	24,3 (14–28)	16,2 (11–23)
Моноциты	5,2 (3–10)	6,8	5,0	8,0	3,4 (0–7)	6,1	6,3 (2–12)	0,3 (0–0,8)
Плазматические клетки	0,2 (0–0,2)	–	–	0,2	0,2	0,2 (0–0,4)	0,8 (0,6–0,9)	1,3 (0,4–3,9)
Лейко/Эритро	2,91	3,83	1,4	3,83	3,9	2,5	2,71	1,5–3,3

Примечание: первая цифра – средняя величина (%); в скобках – пределы колебаний (%)

Таблица 4

Показатели красной крови у детей и подростков: средние величины и нижний предел нормы (Dallman P.R., 1977)

Возраст	*Гемоглобин (г/100 мл)*		*Гематокрит (%)*		*Эритроциты $*10^{12}$/л*		*MCV (fl)*		*MCH (pg)*		*MCHC(г/100мл)*	
	M	*-2δ*	*M*	*-2δ*	*M*	*-2δ*	*M*	*-2δ*	*M*	*-2δ*	*M*	*-2δ*
1-3дня	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 нед.	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 нед.	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 мес.	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 мес.	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3–6 мес.	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
0,5–2 г.	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2–6 лет	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6–12 л.	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12–18 л. девочки	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
12–18 л. мальчики	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31
18–49 л жен.	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31
18–49 л муж.	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31

Таблица 5

Нормальное содержание лейкоцитов*

Возраст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моноциты		Эозинофилы	
	1000/мм³	Пределы колебаний	1000/ мм³	Пределы колебаний	%	1000/мм³	Пределы колебаний	%	1000/мм³	%	1000/мм³	%
0	18,1	9,0–30,0	11,0	6,0–26,0	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	2
12 час	22,8	13,0–38,0	15,5	6,0–28,0	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	2
24 час	18,9	9,4–34,0	11,5	5,0–21,0	61	5,8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 нед	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10,0	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	4
2 нед	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	3
1 мес	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 мес	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 год	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 года	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 года	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 лет	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	3
8 лет	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 лет	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 лет	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 год	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	3

* Пределы допустимых колебаний соответствуют 95% доверительному интервалу (±д). Нейтрофилы включают палочкоядерные клетки во всех возрастах и небольшое число метамиелоцитов и миелоцитов в первые дни жизни. (По Dallman, P.R.: Pediatrics, 16th ed. Rudolph, A.[ed], New York, Appleton-Century-Crofts, 1977)

ты, миелоциты, промиелоциты) и нормобласты. Такие изменения состава крови особенно характерны для недоношенных новорожденных. К концу периода новорожденности лейкоцитоз снижается и среди форменных элементов крови начинают преобладать лимфоциты. Преобладание лимфоцитов в формуле крови наблюдается у детей до 4–6 лет. В этом возрасте происходит, так называемый, «перекрест» лимфоцитов и нейтрофилов, после чего формула крови не отличается существенно от формулы крови взрослых.

При оценке состава лейкоцитов периферической крови необходимо ориентироваться только на абсолютное количество отдельных форм лейкоцитов, соотнося их с возрастными нормативами. Увеличение процентного содержания того или иного вида клеток может отражать не увеличение их абсолютного числа, а снижение количества других форменных элементов крови. Приведем пример, часто встречающийся в практике педиатра: после перенесенной респираторной инфекции у ребенка 3-х лет обнаружено 80% лимфоцитов при количестве лейкоцитов 5000 в 1 мкл. Процентное содержание лимфоцитов свидетельствует, казалось бы, о высоком лимфоцитозе. Однако при вычислении абсолютного количества форменных элементов крови оказывается, что лимфоциты составляют 4000 в 1 мкл (возрастная норма), а нейтрофилы – менее 1000 в 1 мкл (при норме более 1500 в 1 мкл). Правильная оценка анализа крови: нейтропения, связанная, по-видимому, с перенесенной респираторно-вирусной инфекцией.

Представленные в таблице колебания указывают границы, в которые укладываются значения нормальных показателей у 95% здоровых детей.

Литература

1. Владимирская Е.Б., Волынец М.Д., Замараева Н.В. и др. Стволовые кроветворные клетки в гемопоэтических органах плода человека. Новосибирск: Издание СО РАМН, 1998.

2. Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. Этапы становления кроветворения в эмбрио- и фетогенезе. В кн. «Физиология роста и развития детей и подростков». / Под ред. Баранова А.А., Щеплягиной Л.А. М.: 2000. С. 456–498.

Эмбриональный гемопоэз

Гемопоэз представляет собой процесс постоянного образования клеток циркулирующей крови. С ранних сроков эмбриональной жизни и до последних дней земного существования, последовательно образующиеся в желточном мешке, печени и костном мозге клетки поступают в кровоток, в то время как поврежденные, стареющие клетки и клетки новообразований удаляются. У здорового человека ежедневно образуется около 200 миллиардов красных клеток крови, 10 миллиардов белых клеток крови и около 400 миллиардов тромбоцитов.

Продукция и потребление циркулирующих клеток крови возрастает при изменениях гомеостаза, таких как, например, стресс, инфекция или при восполнении кровопотери. Продукция клеток крови также зависит от этапа развития индивидуума и специфики ткани, обеспечивающей микроокружение. Во время развития человека клетки крови образуются в различных тканях, при этом каждая ткань создает свой характерный образец зрелой клетки крови. Эти важные взаимоотношения между негемопоэтическими стромальными элементами и гемопоэтическими клетками в регуляции тканеспецифической клеточной пролиферации и дифференциации являются наиболее очевидными в эмбриональном периоде.

Онтогенез клеток крови у человеческого эмбриона был описан с помощью морфологических исследований и культуральных исследований гемопоэтических клеток-предшественниц in vitro. Выделяют три этапа формирования желточного мешка у человека: этап образования, этап функционирования желточного мешка и этап регрессии желточного мешка. Первый этап образования желточного мешка можно в дальнейшем подразделить на этапы формирования первичного и вторичного желточных мешков.

Первичный желточный мешок формируется на 7–8 день после имплантации оплодотворенной яйцеклетки (7–8 ДПО) путем пролиферации и дифференциации примитивных эндотелиальных клеток в висцеральную эндодерму, прилегающую к развивающемуся эмбриональному диску и париетальной эндодерме, вдающуюся в маточную пластинку. Неизвестно предназначение этой простой двухпластинчатой структуры, но эндодермальные клетки, выстилающие первичный желточный мешок, дают рост мезодермальным предшественникам (т.н. промежуточным клеткам), которые колонизируют пространство между полостью желточного мешка и окружающими клетками трофобластами [1].

Вторичный желточный мешок формируется позже (12–15 ДПО) из остатков первичного желточного мешка (т.е. париетальной эндодермы и мезодермы) который прилегает к висцеральной эндодерме, располагающейся под эмбриональным диском. Он является активным участком биосинтеза белка, транспорта питательных веществ и гемопоэза. Здесь синтезируются различные протеи-

ны, в том числе альбумин, б-фетопротеин, преальбумин, инсулиноподобный фактор роста, трансферрин, сосудистый эндотелиальный фактор роста и колониестимулирующий фактор макрофагальных колоний. Эндодермальный компонент примитивного желточного мешка обеспечивает перенос белков и витаминов [2]. Следующей основной функцией вторичного желточного мешка является образование гемопоэтических клеток. Первые примитивные красные клетки крови прилипают к окружающим эндотелиальным клеткам, и эти гемопоэтические – эндотелиальные образования называются кровяными островками. В соответствии с формированием кровяных островков, утолщается мезенхимальный слой вторичного желточного мешка, но эндодермальный слой не изменяется.

Макроскопически в начале формирования вторичный желточный мешок выглядит как небольшое образование (менее 0,4 мм), но он постоянно увеличивается в размерах до 2 мм на 19 день, до 4–5 мм к 7 неделям и до 6–6,5 мм к концу 10 недели. По мере созревания желточного мешка за счет миграции эндотелиальных клеток кровяных островков друг к другу и образования сосудистых каналов формируется обширная сеть поверхностных капилляров. Кровоток вторичного желточного мешка обеспечивается желточными артериями и венами, которые соединяют эмбриональный и неэмбриональный кровоток. Первоначально желточные сосуды опустошаются в венозный синус печени, основывая препортальный тип кровотока. На более поздних сроках гестации, по мере регрессирования желточного мешка, из развивающейся кишки образуются новые капилляры, обеспечивающие желточный кровоток, а по мере пролиферации печеночных тяжей устанавливается портальный тип кровотока. Несмотря на то, что желточный мешок виден еще до 12 недели развития, он начинает регрессировать приблизительно на 10 неделе, при этом наблюдаются видимая дегенерация тканей и уменьшение потока крови, проходящего через сосудистую сеть желточного мешка [3].

В конце прошлого века многие ученые, используя микроскопические исследования тканей человеческого эмбриона, описали последовательность гемопоэтического процесса, который наблюдается в эмбрионе и плоде человека. Во время внутриутробного развития, между 16 и 19 днем клетки крови образуются в желточном мешке, затем следует гемопоэз в печени между 5 и 6 неделей, и внедрение и распространение гемопоэтических клеток в развивающиеся длинные кости между 8 и 19 неделей (в большинстве костей это происходит между 11 и 12 неделями). Печень функционирует как первичный источник гемопоэза между 6 и 22 неделями гестации до тех пор, пока костный мозг не становится основным источником клеток крови. Во время онтогенеза в каждом специфическом участке гемопоэза наблюдается различный характер дифференцировки и пролиферации клеток крови.

Наиболее достоверное морфологическое исследование гемопоэза у развивающегося эмбриона и плода было представлено в 1979 году в монографии Kelemen и соавт. Эти исследователи изучали образцы ткани от 190 человеческих эмбрионов и плодов в возрасте от 3 до 28 недели гестации. Эти образцы собирались с 1971 по 1978 год при хирургическом прерывании беременности у здоровых женщин. Клетки и ткани окрашивались с использованием стандартных технологий, и запись идентифицированных клеток осуществлялась с помощью фотомикроскопа Цейса [4].

Гемопоэтические клетки были обнаружены в человеческом эмбрионе на 18 день в мезенхимальном слое вторичного желточного мешка. Большинство кровяных островков состояли из гемопоэтических клеток, полностью окруженных эндотелиальными клетками, но в мезенхиме, вблизи от висцеральной эндодермы, находились внесосудистые свободные агрегаты клеток крови. Трех-, четырехнедельный эмбрион уже имел более четкие сосуды, многие из которых были свободны от гемопоэтических клеток. Кластеры недифференцированных клеток, называемых гемоцитобластами (эквиваленты гемангиобластов у мышей), связанные с эндотелием, вдавались в сосудистую пластинку. В то же время, кластеры примитивных эритробластов (клетки более или равны 20 м, с ядрами, распложенными центрально и эксцентрично, и ортохроматично окрашивающейся цитоплазмой) начинали заполнять капилляры и более крупные сосуды (т.е. желточные, пупочные, хорионические и амниотические). Несмотря на то, что количественно примитивные эритробласты в сосудах доминировали, авторы обнаружили среди них несколько гемоцитобластов. Это явилось удивительным открытием, так как раньше считалось, что гемоцитобласты являются предшественниками эритробластов. На 6 неделе развития, внутриэмбриональные и экстраэмбриональные кровяные сосуды становятся видны макроскопически, и в сосудах желточного мешка можно идентифицировать вполне развитые эритробласты (клетки размерами более 20 м с конденсированным ядром и содержащей гемоглобин цитоплазмой) и примитивные эритробласты. Другой зрелой клеткой желточного мешка является макрофаг. В отличие от способов дифференцировки в нормальной печени и костном мозге плода, макрофаги в желточном мешке вырастают без очевидного присутствия моноцитоидных предшественников. Общий спад процессов гемопоэза в желточном мешке человека наблюдается после 8 недели гестации.

В печени гемопоэтические процессы наблюдаются с 5–6 недели гестации. Установление системного кровообращения (4–5 неделя) начинается как раз перед началом гемопоэза в печени на 5 неделе. Между клетками, обнаруживаемыми в крупных сосудах и в развивающихся синусоидах печени, преобладают примитивные эритробласты. В последующие 4 недели постепенно примитивные эритробласты заменяются более зрелыми, и начинается продукция зрелых

безъядерных красных клеток крови печенью плода. Во время этого периода происходит увеличение общей массы печени примерно в 40 раз, при этом гемопоэтические клетки составляют 60% от всех клеток, содержащихся в печени (11–12 неделя). Кроме того, с 5 по 22 неделю также можно обнаружить макрофаги, мегакариоциты, гранулоциты и лимфоциты. Среди зрелых клеток крови, которые обнаруживаются при раннем печеночном гемопоэзе (недели 5–6), доминируют макрофаги, но в дальнейшем их количество сокращается.

На всем протяжении печеночной фазы гемопоэза можно наблюдать мегакариоциты, но заметная смена мегакариоцитов с 1–2 ядрами на мегакариоциты с 4 и более ядрами происходит при снижении гемопоэтических процессов в печени (недели 18–21) и начале костномозгового гемопоэза. Гранулоциты обнаруживаются в соединительной ткани печеночного портального пространства с 5 по 15 неделю. Значительное увеличение количества гранулоцитов наблюдается после 21 недели развития, совпадая с усилением гемопоэтических процессов в костном мозге. До 7 недели развития лимфоциты встречаются редко, и даже до 13 недели они составляют наименьшую популяцию клеток (1% всех клеток крови) печени. Неясно, к какой линии – Т- или В- относятся эти лимфоциты, но в тимусе до 9 недели лимфоцитов нет. Процент гемоцитобластов (предполагаемых стволовых клеток) высок (10% клеток крови) в печени 5–6-недельного эмбриона, но снижается в конце печеночной фазы гемопоэза.

Самый ранний образец костного мозга, в котором были обнаружены гемопоэтические клетки, был получен у 8-недельного эмбриона. Преобладающим типом клеток на 8–9 неделе является примитивный эритробласт. Продукция вполне развитых эритробластов значительно увеличивается с 11 по 14 неделю, и к 14 недели практически все эритробласты становятся вполне развитыми. Предполагается, что примитивные эритробласты попадают в костный мозг через системный кровоток, и только вполне окончательные дифференцированные эритробласты продуцируются непосредственно в костном мозге. Эритроцитарные клетки составляют около 35% от общего количества клеток, содержащихся в костном мозге до 12 недель, и около 20–30% после 12 недель. На 8–9 неделе эмбрионального развития можно обнаружить гранулоциты в костном мозге длинных костей. Нейтрофильные гранулоциты составляют 30–40% от количества клеток, содержащихся в костном мозге между 10 и 13 неделями. К 21 неделе нейтрофильные гранулоциты являются основными продуцируемыми клетками крови, и около 60% всех гемопоэтических клеток костного мозга составляют пролиферирующие или зрелые нейтрофильные гранулоциты. Эозинофильные гранулоциты (1%) обнаруживаются в костном мозге эмбриона на 5 неделе, их количество постепенно возрастает к 21 неделе до 5% от общего количества клеток, содержащихся в костном мозге. У 10-недельного эмбриона выявляется

всего лишь несколько базофильных гранулоцитов, и до 28 недели их количество остается незначительным (0,3%).

Между 10 и 16 неделями самыми многочисленными клетками в костном мозге эмбриона являются макрофаги, в то время как наибольшее количество моноцитов обнаруживается между 12 и 16 неделями. Количество лимфоцитов увеличивается с 12% от общего количества клеток костного мозга на 12 неделе до 20–30% у эмбрионов более старшего возраста. Во всех исследуемых образцах были представлены мегакариоциты. Процент незрелых «бластных» клеток, которые возможно представлены гемопоэтическими клетками и клетками-предшественницами, варьирует от 15% между 12–13 неделями до 1–4% между 21–23 неделями. Так как эритропоэз преобладает над гранулопоэзом у 10–11 недельных эмбрионов (коэффициент эритропоэз/гранулопоэз составляет 0,8), гранулопоэз начинает доминировать с 12 недели, и коэффициент достигает практически такого же уровня как у взрослых – 3,0 (1,8–3,3) к 21 неделе внутриутробного развития.

Трудно доказать существование селезеночного гемопоэза у человеческого эмбриона по аналогии с мышами и другими экспериментальными животными. На 8 неделе гестации селезенка в основном состоит из сети мезенхимальных клеток с несколькими примитивными эритробластами, находящимися в кровяных сосудах. Также на 8 неделе в селезенке можно обнаружить несколько макрофагов и предшественников нейтрофилов. В селезенке гемопоэтические клетки рассеяны повсюду, но большинство эритробластов сосредоточено только в сосудистой системе. Это распределение гемопоэтических клеток по селезенке контрастирует с сосредоточением развивающихся клеток крови на определенных участках внесосудистого гемопоэза в печени эмбриона того же возраста. Аналогичные исследования были проведены другими группами исследователей, которые подняли вопрос: являются ли гемопоэтические клетки, обнаруживаемые в селезенке эмбриона, клетками циркулирующей крови или же они продуцируются непосредственно в селезенке.

Calhoun и соавт. [5] использовали несколько методов для определения, является ли селезенка человеческого эмбриона в середине гестации (на 13–22 неделе) активным участком гемопоэза. Было проведено гистологическое исследование образцов печени, селезенки и костного мозга, и были приготовлены суспензии клеток из каждого участка для создания перечня зрелых клеток крови и их непосредственных предшественников. Лимфоциты, макрофаги и эритроидные клетки доминируют на 13 неделе гестации. До 16 недели гестации ни зрелых, ни незрелых нейтрофилов в селезенке не обнаруживается. В течение всего периода исследования, активные участки гемопоэза обнаруживались в печени и костном мозге, но не в селезенке. Так как распределение гемопоэтических клеток, наблюдаемое во взвеси селезенки, такое же, как кон-

центрация клеток крови, установленная ранее при исследовании крови плода, эти результаты подтверждают, что селезенка человеческого эмбриона в середине гестации в норме не является органом активного гемопоэза.

Многие исследователи дополнили морфологические наблюдения гемопоэза, используя функциональные пробы гемопоэтической КОЕ-К системы поверхностно-клеточный антиген для идентификации специфических гемопоэтических линий (т.е. моноклональные антитела с иммуногистохимическим или FACS анализом). Хотя многие исследования были направлены на изучение печеночного гемопоэза плода и гемопоэза в костном мозге, достаточно мало известно о биологии гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц, которые растут в желточном мешке. Полученные данные показывают, что транзиторная популяция клеток в желточном мешке по многим параметрам отличается от гемопоэтических клеток, образующихся как в печени, так и в костном мозге.

Migliaccio и соавт. [6] выполнили тщательное исследование динамики КОЕ-К желточного мешка человеческого эмбриона 4,5–10 недель гестации. Этот этап включает период сокращения гемопоэза в желточном мешке и начало печеночного гемопоэза. В желточном мешке 4,5-недельного эмбриона содержится большое количество КОЕ-К и БОЕ-Э и КОЕ-ГМ. На 5 неделе печень содержит большое количество примитивных эритробластов и несколько макрофагов в печеночных синусоидах. Концентрация КОЕ-Э и БОЕ-Э и КОЕ-ГМ в печени быстро увеличивается в течение следующих 3-х недель и достигает плато к 8–9 неделе гестации. Хотя конечный эритропоэз (т.е КОЕ-Э и БОЕ-Э) доминирует до конца печеночной фазы гемопоэза, КОЕ-ГМ увеличивается с 8 по 12 неделю и остается стабильным практически до 20 недель, когда количество миелоидных клеток-предшественниц снижается. Соответственно изменениям концентрации клеток-предшественниц изменяется процент циркулирующих и ограниченных пределами ткани зрелых клеток крови миелоэритроидной линии по мере смещения гемопоэза из желточного мешка в печень. Постепенный переход из КОЕ-К эмбриональных к фетальным и взрослым молекулам гемоглобина также происходит в красных клетках крови БОЕ-Э-происхождения в желточном мешке и печени, соответственно, с 5 по 8 неделю гестации.

Новые исследования были направлены на выделение обогащенной популяции гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц из развивающегося человеческого эмбриона с использованием моноклональных антител и FACS для определения стволового поверхностно-клеточного «фенотипа». В связи с тем, что многие моноклональные антитела могут распознавать один и тот же поверхностно-клеточный антиген, создана международная классификация для каждого моноклонального антитела; все моноклональные антитела, реагирующие с конкретным поверхностно-клеточным антигеном клеток крови, определены как кластеры дифференцировки (CD), обозначенные номером [7].

В частности, CD34 является антигеном, который широко используется в отборе гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц для трансплантации. CD34, поверхностно-клеточный сиаломуцин, больше экспрессируется на гемопоэтических клетках-предшественницах у плода, чем у взрослых особей. Поверхностно-клеточный фенотип, благодаря которому возможно наибольшее обогащение объединенных примитивных гемопоэтических клеток-предшественниц, обнаруживается на эмбриональных и фетальных гемопоэтических клетках, которые не экспрессируют какие-либо линии антигенов зрелых клеток крови (lin^-), CD38 (трансмембранный гликопротеин) или CD71 (рецептор трансферрина), зато экспрессируют CD4, CD 34, CD 117 (KIT тирозин киназы рецептор) и CD90 (нехарактеризуемый антиген).

Другие антигены, возможности которых по повышению активности гемопоэтических клеток и клеток-предшественниц у эмбриона и плода спорны, включают экспрессию CD15 (3 – фукозил – N – ацетил – лактозамин), CD33 (трансмембранный гликопротеин) и антиген человеческого главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA – DR) [8].

$CD34^+$ гемопоэтические клетки-предшественницы могут быть идентифицированы уже на 23 день гестации в желточном мешке и собственно у эмбриона. Интраэмбриональные $CD34^+$ клетки локализованы на вентральной стороне дорзальной аорты вокруг преумбиликальной области. Гемопоэтические группы располагаются на люминальной стороне, тесно связаны с эндотелиальными клетками [9]. Когда тканевые эксплантаты из преумбиликальной области аорты, печени, сердца, конечностей, крови и пуповины эмбриона 30–40 дней гестации были культивированы совместно со стромальными клетками костного мозга мыши, обнаружилось, что количество гемопоэтических предшественников, произошедших из преумбиликальной аортальной области, в 5 раз больше, чем из всех других источников вместе взятых.

Полученные результаты подтвердили, что в человеческом эмбрионе существуют и другие источники гемопоэтических клеток-предшественниц помимо печени и желточного мешка. Huyhn и соавт. [10] выделили желточный мешок, печень и эмбриональные ткани от эмбрионов 25–40 дней гестации и поместили фермент-дизагрегированные образцы в метилцеллюлозную культуру для выделения гемопоэтических клеток-предшественниц. Хотя концентрация БОЕ-Э в желточных мешках и собственно у эмбрионов одинакова, концентрация КОЕ-ГМ у эмбриона в 7–12 раз выше, чем в желточном мешке. При выделении $CD34^+$ клеток из эмбрионального (35–40 дней гестации) желточного мешка, печени и собственно эмбриона, и культивировании этих клеток в пробах с гемопоэтическими предшественниками было показано, что гемопоэтических клеток-предшественниц было больше у эмбриона, чем в печени и желточном мешке. Эти результаты были интерпретированы как доказательство того, что интраэмбрио-

нальные гемопоэтические предшественники появляются в высоких концентрациях, когда в печени начинается гемопоэз, и они же поддерживают данные исследований на мышах, которые утверждают, что определенный печеночный гемопоэз начинается после заселения печени гемопоэтическими клетками эмбриона.

Помимо различия в концентрации клеток предшественниц в желточном мешке, печени и препаратах эмбриона на 25 и 50 день гестации, были также обнаружены определенные различия в биологии гемопоэтических клеток. БОЕ-Э желточного мешка отличаются от БОЕ-Э, выделенных из печени и у эмбриона: первые больше и содержат рассеянные миелоидные клетки, обнаруживаемые при микроскопическом исследовании. Это связано с тем, что БОЕ-Э желточного мешка более примитивны (т.е. обладают активностью эритроидных и миелоидных предшественников), чем БОЕ-Э, выделенные из костного мозга взрослой особи. Хотя эти явления наблюдались при культивировании гемопоэтических предшественников, выделенных из пуповины человека, БОЕ-Э костного мозга взрослого не содержат миелоидных элементов. При анализе кривых «доза – ответ», полученных при проведении in vitro опыта по добавлению рекомбинантных факторов роста к клеткам-предшественницам (т.е. желточного мешка, печени и собственно эмбриона), никакой разницы в чувствительности этих клеток к факторам роста не было установлено. Концентрации КОЕ-Э были низкими в желточном мешке, но высокими в печени. Эти результаты по КОЕ-Э отличаются от данных, полученных Migliaccio и коллегами [6], которые обнаружили большое количество КОЕ-Э в желточном мешке 4,5–5-недельного человеческого эмбриона. Не найдено никакой явной технической ошибки, которой можно было бы объяснить это несоответствие.

Желточный мешок и собственно эмбрион содержат гемопоэтические клетки, обладающие большой способностью к пролиферации (высоко пролиферирующие колоние-образующие клетки (ВП-КОК)).

$CD34^+$ гемопоэтические клетки, выделенные из желточного мешка и у эмбриона, давали 45 ВП-КОК и 20 ВПП-КОК соответственно, когда 10000 $CD34^+$ клеток выращивались вместе с факторами роста – рекомбинантным человеческим фактором стволовых клеток (rhSCF) и интелейкином – 3 (IL3). Добавление рекомбинантного человеческого гранулоцитарного (rhG-CSF) или гранулоцитарно-макрофагального(rhGM-CSF) колоние-стимулирующих факторов не привело к увеличению количества или размеров ВП-КОК, растущих с rhSCF или rh IL3 [10]. Все $CD34^+$ предшественники и ВП-КОК в желточном мешке и собственно у эмбриона неспособны экспрессировать CD38 или CD33, наблюдаемых во взрослых гемопоэтических стволовых клетках (ГСК).

При in vitro, сравнении формации ГСК изолированных из печени плода (7–14 недели гестации), и $CD34^+$ $CD38^-$ клеток костного мозга взрослого обнаружи-

лось, что в печени плода содержится в 4 раза больше БОЕ-Э. Каждая БОЕ-Э колония печени плода также содержит, по крайней мере, в два раза больше клеток крови на колонию. Время, за которое клетки крови дифференцируются в зрелые формы in vitro, у $CD34^+$ $CD38^-$ клеток печени плода меньше, чем у $CD34^+$ $CD38^-$ клеток костного мозга взрослого.

Концентрация ДНК была выше в $CD34^+$ $CD38^-$ клетках печени плода, чем в фенотипически идентичных клетках костного мозга взрослых, и количество вторичных колоний, образовавшихся из культивированных ДНК, было в 7 раз выше в клетках печени плода, чем в $CD34^+$ $CD38^-$ клетках костного мозга взрослых [11]. Дальнейшие исследования были необходимы для установления содержания высоко обогащенной популяции гемопоэтических клеток печени плода гемопоэтических стволовых клеток. Гемопоэтические стволовые клетки из печени 12–15 недельного плода способны к трансплантации и продуцированию циркулирующих клеток крови в течение более 2 лет после внутриматочной трансплантации у преиммунного плода овцы. Печень человеческого эмбриона также может обновлять линии клеток крови, что может применяться у пациентов с разнообразными нарушениями гемопоэза.

Не существует опубликованных данных, характеризующих биологию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц костного мозга в позднем эмбриональном и раннем плодном периодах. Нескольким группам исследователей удалось выделить обогащенные популяции гемопоэтических клеток из костного мозга (например, из большеберцовой и бедренной костей) плодов 12–24 недель гестации. Turner и коллеги [12], сравнили in vivo способность к репопуляции $CD34^+$ клеток, выделенных из костного мозга плода, костного мозга взрослой особи и мобилизированных периферических клеток крови (пациенты в течение 5–7 дней получали rhГ-КСФ, а клетки собирались путем афереза). Клетки костного мозга плода распространились и составили 23% общего количества костномозговых и селезеночных клеток у 15% мышей-реципиентов, в то время как клетки костного мозга взрослых внедрились лишь у 2% реципиентов. Периферические клетки крови внедрились лишь у 3% мышей и продуцировали линию Т-лимфоцитов. Исследователи сделали вывод, что костный мозг плода обладает большими способностями к внедрению, чем костный мозг взрослой особи и периферические клетки крови, что обнаружилось на этой ксеногенной модели, и что на этой модели можно создать человеческий гемопоэз без введения человеческих цитокинов мыши-реципиенту. Один из факторов, который мог способствовать высокой способности к внедрению у костного мозга плода, это то, что в нем содержалось в 18 и 9 раз больше $CD34^+$клеток, чем в мобилизированных клетках крови и костном мозге взрослого соответственно.

Huang и Terstappen [13] предположили, что клетки костного мозга плода человека, экспрессирующие CD34, могут быть в дальнейшем обогащены путем

анализа клеток на CD38 и HLA-DR экспрессию. Из $CD34^+$ популяции костного мозга плода, 3% экспрессируют HLA-DR, но не CD38, и 4% не экспрессируют HLA-DR или CD38. Для сравнения, практически 90% $CD34^+$ клеток взрослых экспрессируют и HLA-DR и CD38. Когда эти субпопуляции были индивидуально культивированы вместе с рекомбинантными факторами роста, лишь единичные $CD34^+$ клетки, у которых не было CD38, дали рост множеству гемопоэтических линий. Лишь $CD34^+CD38^-$ $HLA\text{-}DR^+$ клетки костного мозга плода дали рост всем линиям гемопоэза (т.е. В-лимфоцитам, нейтрофилам, моноцитам, макрофагам, остеокластам, базофилам или тучными клеткам, эозинофилам, эритроцитам, мегакариоцитам и тромбоцитам). Так как только 9% $CD34^+CD38^-$ $HLA\text{-}DR^+$ клеток костного мозга плода продуцировали клетки in vitro, эти исследователи утверждают, что эта маленькая субпопуляция клеток может быть в дальнейшем обогащена. Другие исследования показывают, что экспрессия CD4 на $CD34^+lin^-$ гемопоэтических клетках обогащает клетки костного мозга плода для ВП-КОК, и для клеток, которые способны к трансплантации и обновлению костного мозга у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. $CD4^+$ $CD34^+lin^-$ клетки костного мозга плода продемонстрировали больший пролиферативный потенциал у реконституционировавших мышей, чем $CD4^-$ $CD34^+lin^-$ клетки. $CD4^+$ $CD34^+lin^-$ также были обогащены CD90, CD117, CD123 и HLA-DR и не экспрессировали CD38 или CD71. Более высокий пролиферативный потенциал клеток печени и костного мозга плода, доказывает то, что эти клетки могут быть прекрасной мишенью для генотерапии врожденных или приобретенных нарушений гемопоэза у детей и взрослых[12].

Литература

1. Tavassoli M. Embrionic and fetal hemopoiesis: an overview. Blood Cells, 1991, 1, 269–274.
2. Brent R., Fawcett L. Nutritional studies of the embrio during early organogenesis with normal embryos and embryos exhibiting yolk sac dysfunction.J. Pediatr., 1998, 132, S6.
3. Endeg A., King B. Development of the human york sac. In Nogales F (ed): The Humen York Sac and York Sac tumors, Berlin, Springer-Verlag, 1993, p. 33–45.
4. Kelemen E., Calvo W., Fleidner T.M. Atlas of Human Hemopoietic Development. N.X., Springer-Verlag, 1979.
5. Calhoun D., Li Y., Braylan R. Et. Al. Assessment of the contribution of the spleen of granulocytopoiesis and erytropoiesis of the mid-gestation human fetals. Earby Hum Dev, 1996, 46, 217–222.
6. Migliaccio G., Migliaccio A., Petti S. Et. Al. Human embrionic hemopoiesis: kinetics of progenitors and precursors underlying of yolk sac-liver transition. Y. Clin. Investig. 1986, 78, 51–57.

7. Barday A., Birkeland M., Brown M. Et al. The leucocyte antigen facts book., London, Acad. Press, 1993.

8. Emerson S. The regulation of hematopoiesis in the human fetal liver. Biol. Hemato. 1990, 1, 21–27.

9. Tavian M., Coulombel L., Luton D. Et al. Aorta-associated CD-34+ hematopoietic cells in the early human embrio. Blood., 1996, 87, 67–72.

10. Huyhn A., Dommergues M., Izac B. Et al. Characterization of hematopoietic progenitors from human york sacs and embryous. Blood, 1995, 86, 4474–4480.

11. Roy V., Miller J., Verfaillie C. Phenotypic and functional characterization of committed and primitive myeloid and lymphoid hematopoietic precursors in human fetal liver. Exp. Hematol., 1997, 25, 387–392.

12. Turner C., Yeager A., Waller E. Et al. Engraftment potential of different sources of human hematopoietic progenitor cells in BNX mia. Blood. 1996, 87, 3237–3242.

13. Huang S., Terlappen L.. Lymphoid and myeloidg differentiation of single human CD 34+, HLA-DR- CD38 hemapoietic stem cells. Blood, 1994, 83, 1515–1520.

14. Е.Б.Владимирская. М.Д.Вольнец, Н.В.Замараева и др. Стволовые кроветворные клетки в гемопоэтических органах плода человека. Новосибирск. Издание СО РАМН, 1998.

Кроветворение человека в перинатальный период

Кровь, будучи внутренней средой организма, выполняет ключевую роль в энергетическом, метаболическом и регуляторном обеспечении его развития. Главной ее функцией является поддержание гомеостаза. У развивающегося эмбриона и плода человека в процессе эмбрионального гистогенеза кровь осуществляет межклеточную и межтканевую интеграцию, которая является одной из важнейших движущих сил онтогенеза. У плода кровь осуществляет еще и взаимосвязь с материнским организмом, опосредует сложные иммунобиологические взаимоотношения в системе мать–плацента–плод, а потому может служить объектом для изучения влияния на кровь и кроветворение у плода ряда внутренних и внешних факторов.

В становлении и развитии кроветворения определяющим является функция стволового кроветворного пула. Особенности его количественного и качественного состава, связь со стромальным микроокружением, механизмы регуляции – в значительной мере определяют функционирование кроветворной системы, а потому стволовой пул и является предметом пристального изучения при исследовании любых вопросов, связанных с гемопоэзом.

Эритропоэз плода и новорожденных

Известно, что элементы красной крови появляются у эмбриона раньше других форменных элементов. В процессе созревания плода происходит прогрессивное увеличение количества эритроцитов в единице объема фетальной крови: с 12 по 25 неделю гестации количество эритроцитов в единице объема крови удваивается, в то время как масса тела повышается в 17 раз. Установлено, что эритроидные элементы фетальной крови в норме имеют продолжительность жизни, составляющую только около 2/3 жизни эритроцитов *взрослых, равную приблизительно 70 дням. В начале II месяца внутриутробной* жизни в периферической крови плода выявляются клетки красной крови, развивающиеся по типу мегалобластического эритропоэза (мегалобласты и мегалоциты). С конца II месяца количество мегалобластов уменьшается и, наряду с ними, появляются формы нормобластического типа кроветворения – эритробласты, нормобласты и нормальные эритроциты. К 12-й неделе внутриутробной жизни мегалобластический тип эритропоэза почти полностью сменяется нормобластическим.

Эритроциты плода и новорожденных отличаются во многих аспектах от эритроцитов старших детей и взрослых. По сравнению с эритроцитами взрослых неонатальные эритроциты имеют больший на 21% средний объем, на 13% большую площадь поверхности, на 11% больший диаметр. Средняя толщина, индекс площади поверхности и осмотическая резистентность неонатальных эритроцитов и эритроцитов взрослых существенно не различаются, тогда как отношение

Таблица 6

Морфометрические параметры эритроцитов взрослых и новорожденных

№ п\п	Параметры	Эритроциты взрослых	Эритроциты новорожденных
1	Средний объем эритроцитов (fl)	87,2±14,0	105,9±22,3
2	Площадь поверхности (mm)	134,3±13,5	151,6±22,7
3	Средний Диаметр (Mm)	7,79±0,64	8,62±0,73
4	Средняя Толщина (Mm)	1,86±0,28	1,83±0,73
5	Площадь поверхности\объем	1,49±0,06	1,42±0,08
6	Индекс площади поверхности	1,39±0,08	1,39±0,09
7	Минимальный цилиндрический диаметр (mm)	2,81±0,23	3,04±0,25
8	Осмотическая резистентность	1,66±0,09	1,64±0,1

площади поверхности к объему неонатальных эритроцитов значительно ниже, а минимальный цилиндрический диаметр больше, по сравнению с клетками взрослых (табл. 6). Эти параметры объясняют сниженную фильтрационную способность, повышенное аспирационное давление и более короткую продолжительность жизни неонатальных эритроцитов. По мнению некоторых авторов, больший минимальный цилиндрический диаметр неонатальных эритроидных клеток ограничивает их пассаж через селезенку, где пролонгированная секвестрация объясняет их сниженную продолжительность жизни.

На протяжении гестационного периода происходит смена типов гемоглобина. Для 4-недельного эмбриона характерен Gower-2 гемоглобин, который не определяется после 13 недели гестации. Основным типом гемоглобина эмбриона 5–6 недель гестации является Gower-1. Гемоглобин F также выявляется на ранних этапах эмбриогенеза и является главным гемоглобином фетальной жизни. Он составляет от 90% до 95% общего гемоглобина до 34–36 недель гестации. Синтез гемоглобина А начинается на 9 неделе внутриутробного развития плода, с 9 по 21 неделю гестации количество гемоглобина А увеличивается с 4% до 13% от общего его количества, с 34 по 36 неделю гестации количество гемоглобина А продолжает расти, в то время как содержание гемоглобина F снижается. Количество гемоглобина в крови увеличивается соответственно развитию плода и росту его потребности в кислороде. В табл. 7 показано изменение содержания гемоглобина и эритроцитов в процессе гестации.

Процесс смены фетального гемоглобина (Hb-F) на гемоглобин взрослого типа (Hb-A и Hb-A_2) чрезвычайно важен в формировании адаптационных механизмов постнатального периода, это главное событие перинатального и неонатального периодов, чрезвычайно важное в формировании адаптационных механизмов постнатального периода.

Таблица 7

Содержание гемоглобина и эритроцитов в зависимости от периода внутриутробной жизни

Срок гестации	Содержание гемоглобина g/dl			Количество эритроцитов x 10^6 в 1 мкл КЛ		
	мин.	макс.	средн.	мин.	макс.	средн.
IV мес.	28	35	31	1,5	2,0	2
V -»-	40	48	44	2,0	2,5	2,25
VI -»-	50	62	56	2,0	3,0	2,5
VII -»-	65	70	67	3,0	4,0	3,5
VIII -»-	80	100	90	3,2	5,2	4,4
IX -»-	95	110	102	4,5	6,0	5,25
X -»-	100	125	113	4,5	7,5	6,0

Основное отличие Hb-A от Hb-F заключается в структуре глобиновой части: Hb-A состоит из 2-х α- и 2-х β-цепей, а в Hb-F β-цепи заменены на γ-цепи. β- и γ-цепи различаются по своему аминокислотному составу, вследствие чего дезоксигемоглобин Hb-F связывается с 2,3-дифосфоглицератом (DFG) менее активно, хуже стабилизируется, обладает большим сродством к кислороду и легче отдает его при диссоциации, чем Hb-A взрослого типа. в-цепи глобина усиливают свой синтез между 32 и 36 неделями гестации, составляя к моменту рождения 50% всех не α-цепей. У новорожденных наблюдаются большие колебания в содержании Hb-F, после рождения происходит постепенный рост концентрации Hb-A, их соотношение, характерное для взрослых, достигается только к концу 1-го года жизни. Однако в стрессовых ситуациях и при некоторых патологических процессах (тяжелая инфекция, глубокая анемия, лейкозы, миелодиспластические состояния, гипоплазии кроветворения) происходит возврат к фетальному типу эритропоэза. Физиологический смысл этого вполне понятен: больший аффинитет Hb-F к кислороду позволяет образовать достаточное количество диоксигемоглобина и перенести необходимое количество кислорода к тканям при парциальном давлении кислорода значительно меньшем, чем это необходимо для аналогичного функционирования Hb-A. Для плода это весьма существенно, т.к. прохождение кислорода через плаценту ограничено. Регуляция смены типов гемоглобина остается неясной.

По мнению некоторых авторов, сдвиг гемоглобина в сторону взрослого типа связан с видом эритропоэза: ранние предшественники эритропоэза (так называемые, бурстобразующие клетки – BFU-E), не чувствительные к эритропоэтину, образуют эритроциты, содержащие Hb-F, а более поздние предшественники (колониеобразующие клетки – CFU-E), чувствительные к ЭРО, – Hb-A. Однако есть данные о том, что этот сдвиг (от γ-цепей к β-цепям) происходит вне зависимости от предшественника и места образования, синхронно в различных орга-

нах гемопоэза, подчиняясь только неким биологическим часам, сцепленным с гестационным сроком. Так, недоношенные дети продолжают синтезировать Hb-F до времени, эквивалентного 40 неделям гестации, отсюда задержка у них сдвига в смене типов гемоглобина у них. Обе гипотезы нуждаются в уточнении.

Единственным источником железа для плода является кровь матери, откуда оно проникает в комплексе с материнским трансферрином в плаценту.

При этом у человека в плаценте не происходит накопления железа, ферритина содержится столько же, сколько и в других тканях плода. Особенно интенсивно поступление железа в организм плода происходит в последние 2 месяца беременности. Это объясняет дефицит железа и железодефицитную анемию, наблюдаемые, как правило, у недоношенных новорожденных. Некоторые авторы считают, что железодефицитная анемия матери приводит к развитию дефицита железа у новорожденного. Другие, напротив, утверждают, что дефицит железа у матери не влияет на создание нормального депо железа у плода. Данные наших собственных исследований позволяют утверждать, что даже выраженный дефицит железа у беременных женщин не приводит к дефициту железа у доношенного новорожденного. Однако у таких матерей достоверно чаще наблюдаются преждевременные роды с рождением недоношенного ребенка, у которого закономерно обнаруживается дефицит железа.

Общее количество железа в организме доношенного новорожденного составляет порядка 75 мг на кг массы тела, из которых только 25 мг хранится в основном депо – в печени. Основной расход железа начинается на 6–8 неделе после рождения и связан с интенсификацией эритропоэза. Если при этом младенец не получает достаточного количества железа с пищей (менее 0,6 мг на 100 ккал), возникает угроза развития железодефицитного состояния, которая становится еще более реальной после 4-х месяцев жизни, когда полностью истощаются запасы железа, полученные от матери. Недоношенные родятся с меньшими депо железа, темпы роста у них выше, чем у доношенных, риск развития дефицита железа при неполноценном вскармливании еще выше, появляется раньше. Несмотря на многочисленные исследования обмена железа в перинатальном периоде, многое остается неясным: влияет ли внутриутробная инфекция на показатели обмена железа в позднем фетогенезе и в периоде новорожденности, какова роль дефицита железа в патогенезе поздней анемии недоношенных, как связан обмен железа с формированием иммунного ответа в перинатальный период и другие.

Цветовой показатель во все периоды внутриутробной жизни больше 1. К 25–28-й неделе он статистически достоверно ниже, чем на 13–16-й неделе гестации.

Гематокритное число имеет выраженную тенденцию к увеличению с возрастом плода. На 25–28-й неделе оно статистически достоверно выше, чем на 13–16-й неделях (табл. 8).

Таблица 8

Показатели красной крови плода

Срок гестации (недели)	Гемоглобин g/dl	Эритроциты $x10^6$ в 1 мкл	Цветовой показатель	Гематокритное число об.%
13–16	8,5±0,66	2,0±0,08	1,4±0,01	30,0±2,02
17–20	11,08±0,30	2,89±0,13	1,37±0,07	34,5±1,14
21–24	14,48±0,74	3,55±0,14	1,37±0,10	44,5±3,20
25–28	15,10±1,17	3,87±0,23	1,20±0,01	46,6±3,20

Таблица 9

Гематологические показатели нормальных плодов и новорожденных (M±д)

Срок гестации (недели)	WBC ($x10^9$/1)	Platelets (10^9/1)	RBC ($x10^{12}$/1)	Hb (g/100ml)	Ht (%)	MCV (Fl)	MCH (pg)	MCHC (g/100ml)	RDW
18–20 (n=25)	4,20 ±0,83	242,1 ±34,48	2,66 ±0,29	11,47 ±0,78	35,86 ±3,29	133,92 ±8,83	43,14 ±2,71	32 ±2,38	20,64 ±2,28
21–22 (n=55)	4,19 ±0,84	258,2 ±53,65	2,96 ±0,26	12,28 ±0,89	38,53 ±3,21	130,06 ±6,17	41,39 ±3,32	31,73 ±2,78	20,15 ±1,92
23–25 (n=61)	3,95 ±0,69	259,43 ±42,45	3,06 ±0,26	12,40 ±0,77	38,59 ±2,41	126,19 ±6,23	40,48 ±2,88	32,14 ±3,2	19,29 ±1,62
26–30 (n=22)	4,44 ±10,85	253,54 ±36,6	3,52 ±0,32	13,35 ±1,17	41,54 ±3,31	118,17 ±5,75	37,94 ±3,67	32,15 ±3,55	18,35 ±1,67
Новорожденные (n=63)	11,11 ±4,42	299,5 ±58,4	3,56 ±0,76	13,29 ±1,6	41,2 ±6,06	118,81 ±14	38,25 ±9,83	34,99 ±11,4	20,53 ±1,4

При изучении морфологического состава крови плода на современных автоматических счетчиках была выявлена положительная корреляция с гестационным возрастом содержания гемоглобина (Hb), количества эритроцитов (RBC), показателя анизоцитоза (RDW), обратная корреляция содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритроцитов (MCV), гематокрита (Ht) [64]. Не получено корреляции между гестационным возрастом и количеством лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PTL) и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (MCHC). Данные по этим показателям приведены в табл. 9.

Миелопоэз

Гранулоцитарно-макрофагальные предшественники (CFU-GM) присутствуют на гемопоэтических территориях с ранних сроков гестации. Однако их пролиферация и дифференцировка начинается только с переходом кроветворения в костный мозг и появлением специфического микроокружения, обеспечивающего прилипание предшественников и необходимые для их развития ростовые факторы.

Сведения о динамике клеточного состава костного мозга в перинатальный период и доли в нем CFU-GM весьма противоречивы. Одни авторы считают, что состав костного мозга стабилен, мало меняется в процессе гестации, почти идентичен постнатальному костному мозгу, отличаясь от него отсутствием жировых клеток и наличием большого числа элементов стромы. Другие авторы полагают, что сдвиг в сторону миелопоэза происходит только в последние сроки гестации и немалую роль в этом играют цитокины воспаления, высвобождение которых из лимфоцитов и макрофагов в пренатальный период и в процессе родов репрограммирует гемопоэз в сторону миелоидного преобладания. Сами роды через естественные родовые пути, независимо от их тяжести, не влияют на состав костного мозга, способствуя, однако, повышенной экспансии зрелых гранулоцитов в периферическую кровь и тем самым, сокращая костномозговой гранулоцитарный резерв у новорожденного.

Нейтрофилы

Содержание лейкоцитов в крови новорожденных, по сравнению с их количеством в других возрастных группах у детей, представлено в табл. 10.

Число нейтрофилов в крови плода прогрессивно нарастает к моменту родов, достигая 6000–26000 в 1 мкл. Пик нейтрофилов после рождения приходится *на 12–24 часа, затем снижается, достигая 1750 к 72 часам. Стабильно высокий* уровень периода новорожденности нейтрофилы достигают к 7 дню. У недоношенных при рождении число нейтрофилов ниже, чем у доношенных (5000–8000 в 1 мкл), пик их приходится на 12 часов (4000–22480 в 1 мкл), нижний уровень (1200 в 1 мкл) на 72 часа с резким повышением (до 15000 в 1 мкл) уже к 120 *часам жизни.*

Отношение молодых нейтрофилов к их общему числу в крови очень важный показатель, т.к. характеризует выброс молодых клеток из костного мозга в ответ на инфекцию, может быть самым ранним проявлением и характеристикой тяжести инфекции. В норме этот показатель составляет 0,11–0,14. Поскольку *костномозговой резерв нейтрофилов у новорожденных невелик, сдвиг показа*теля влево характеризует истощение резерва и является важным прогностическим показателем, широко используемым в клинической практике.

Нейтрофилез сразу после рождения ребенка может быть следствием осложнений, связанных с использованием тех или иных акушерских пособий, разви*тием аспирации меконием, спонтанного пневмоторакса. Острая асфиксия в пе*риод изгнания плода не влияет на число и состав нейтрофилов. Роль внутриутробной гипоксии плода в этом отношении неизвестна.

Таким образом, абсолютное число нейтрофилов в крови новорожденных выше, чем у детей и у взрослых, однако, некоторые функции, обеспечивающие *полноценный фагоцитоз, у них дефектны, что предопределяет высокий риск* развития бактериальных инфекций, таких, как пневмония, инфекция кожи и

Таблица 10

Нормальное содержание лейкоцитов*

Возраст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моноциты		Эозинофилы	
	1000/мм³	Пределы колебаний	1000/мм³	Пределы колебаний	%	1000/мм³	Пределы колебаний	%	1000/мм³	%	1000/мм³	%
0	18,1	9,0–30,0	11,0	6,0–26,0	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	
12 час	22,8	13,0–38,0	15,5	6,0–28,0	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	
24 час	18,9	9,4–34,0	11.5	5,0–21,0	61	5.8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	
1 нед.	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10,0	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	
2нед.	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	
1 мес.	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	
6 мес.	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	
1 год	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0.3	
2 года	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	
4 года	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	
6 лет	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	
8 лет	8.3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	
10 лет	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	
16 лет	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2.8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	
21 год	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	

* Пределы допустимых колебаний соответствуют 99% доверительному интервалу (±д). Нейрофилы включают палочкоядерные клетки во всех возрастах и небольшое число метамиелоцитов и миелоцитов в первые дни жизни. (по Dallman P.R., 16th ed. Rudolph A. [ed], New York, Appleton-Century-Crofts, 1977)

слизистых, а также быструю генерализацию очаговых процессов и развитие сепсиса. Было показано, что человеческий рекомбинантный GM-CSF и G-CSF может активировать нейтрофилы новорожденных, усиливать прилипание, хемотаксис, генерацию супероксида, а также увеличивать их продукцию. Отсюда потенциальная роль ростовых факторов в лечении неонатального бактериального сепсиса.

Моноциты

В костном мозге плода и новорожденного моноциты стабильно составляют около 1%, независимо от сроков гестации плода, несколько увеличиваясь во время первой недели жизни.

Сведения о содержании моноцитов в крови плода и новорожденного противоречивы, что, скорее всего, связано с трудностью их морфологического и цитохимического распознавания. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что относительный моноцитоз (до 1000 в 1 мкл) первой недели жизни снижается до 600 клеток в 1 мкл к концу периода новорожденности, стабильно оставаясь на этом уровне у детей и у взрослых.

Функции моноцитов разнообразны: фагоцитоз, процессинг и презентация антигена, выработка и экскреция цитокинов-медиатров воспаления и иммунного ответа, ростовых факторов. Моноцит – ключевая клетка в формировании иммунного ответа, организации воспаления, регуляции пролиферации и дифференцировки многих клеточных линий. Сведения о свойствах моноцитов в перинатальный период немногочисленны, противоречивы и нуждаются в уточнении.

Иммуногенез

Развитие Т-лимфоцитов начинается в тимусе на 7 неделе гестации, CD-3-позитивные клетки присутствуют в крови плода с конца 12 недели, их доля постепенно увеличивается, достигая 50% к 22 неделе гестации. Т-лимфоциты плода становятся зрелыми и в функциональном отношении сразу после образования: продуцируют IL-2 и экспрессируют IL-2R в ответ на митогенную стимуляцию в культуре. Т-лимфоциты плода и новорожденных, стимулированные аллоантигенами, отвечают также и антиген-специфической цитотоксичностью. Т-лимфоциты новорожденного выделяют в ответ на стимуляцию митогенами или CD3-антителами количество IL2, адекватное взрослым. Уровень г-интерферона достигает взрослого только к 2 годам, но может и раньше при подавлении эндогенной продукции PGE_2, высокой у новорожденных и оказывающей иммуносупрессивный эффект.

Дифференцировка В-лимфоцитов происходит путем экспрессии одного или более компонентов иммуноглобулиновых молекул на генном или белковом уровнях. У детей и у взрослых 10–20% циркулирующих мононуклеаров составляют В-лимфоциты, у новорожденных этот процент выше. Особенностью фенотипа

В лимфоцитов новорожденных является коэкспрессия mIgM и mIgD на всех клетках, часть из них в дополнение к этим мембранным иммуноглобулинам коэкспрессируют еще mIgA или mIgG. Взрослый фенотип В-лимфоцитов отличается тем, что большинство клеток коэкспресссируют только mIgA или mIgG, меньший процент mIgM, и совсем мало клеток коэкспрессируют mIgM и IgG. Плазматические клетки происходят путем терминальной дифференцировки из В лимфоцитов, потери мембранных иммуноглобулинов и синтеза больших количеств секретируемых иммуноглобулинов одного типа.

Созревание В-лимфоцитов и специфический иммунный ответ требуют сложных межклеточных взаимодействий между В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами и макрофагами, а также клетками-эффекторами других клеточных линий (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток) и белками сыворотки (комплементом и пропердином). Уникальные характеристики фетального и неонатального иммунного ответа скорее связаны с незрелостью межклеточных взаимодействий, чем с отсутствием или функциональной неполноценностью отдельных клеточных типов.

Образование антител у новорожденных

IgM появляется у плода 8–10 недель гестации; **IgG** начинает синтезироваться несколько позже; IgA обнаруживается только после 30 недели гестации. Сыворотка доношенного новорожденного содержит 10% «взрослого» уровня IgM, «взрослый» уровень IgG (за счет материнских); мало или совсем отсутствует IgA. IgM возрастает быстро, достигает «взрослого» уровня к 1–2 годам; IgG падает (катаболизм материнского) к 3–4 месяцем, затем медленно растет, достигая «взрослого» уровня к 4–6 годам; IgA растет медленно и достигает «взрослого» уровня только к половой зрелости.

Внутриутробная инфекция вызывает повышение у новорожденных уровней IgG и IgA и «взрослый» уровень IgM. Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период и повторной – в постнатальный.

Через плаценту проходят только IgG. Отношение фетальных к материнским IgG в пуповинной крови 0,4 на 28 неделе гестации и 1,4 к рождению. Это соотношение можно использовать для определения точного гестационного возраста. Отсюда же ясно, что недоношенные содержат меньшее количество материнских IgG, что вносит свою лепту в снижении иммунологической защиты от инфекции. Пассивно полученные IgG катаболизируются с Т 1/2, равной 20 дням, гораздо быстрее у недоношенных.

Влияние родов на состав крови новорожденных

В процессе приспособления организма новорожденного к условиям внешней среды видная роль принадлежит реакциям системы крови. По мнению ряда

авторов, нормальный акт родов оказывает определенное воздействие на систему крови новорожденного. В результате этого воздействия система крови отвечает выраженными и в достаточной мере определенными реакциями. Они проявляются в увеличении количества клеток красного ростка и гемоглобина. Помимо увеличения количества эритроидных клеток, происходит, хотя и кратковременное, изменение их состава: появление незрелых, ядросодержащих форм. Обследование детей в первые часы их жизни показало, насколько быстры во времени (в первые часы первых суток) и выражены изменения в системе крови. О стимуляции эритропоэза, возможно, свидетельствует более высокий уровень молодых клеток у детей, родившихся естественным путем, по сравнению с их уровнем у извлеченных с помощью кесарева сечения.

Из различных воздействий на плод в родах особое внимание заслуживает кислородное голодание. Легкая степень асфиксии приводила к незначительным изменениям в показателях периферической крови: наблюдалось только увеличение количества гемоглобина. Чем больше была выражена степень кислородного голодания, тем большие изменения наступали в системе крови. Так, при тяжелой асфиксии все изученные показатели претерпевали существенные изменения: повышалось количество ретикулоцитов, уменьшалось содержание эритроцитов и гемоглобина, а в периферической крови отмечалось нарастание числа молодых форм клеток красного ростка, что свидетельствовало о раздражении костного мозга в ответ на гипоксию. При любой степени выраженности асфиксии повышалось содержание лейкоцитов в 1-е сутки жизни. Наибольшим оно было у детей, рожденных в тяжелой асфиксии.

Подводя итог проведенному выше анализу развития кроветворной и иммунной систем в перинатальный период, необходимо отметить высокую значимость этого периода в становлении кроветворения и иммуногенеза человека, а также в механизмах адаптации к родовому стрессу, изменившимся условиям дыхания, и встрече с огромным числом антигенов новой окружающей среды.

Литература

1. Гематология детского возраста. Под ред. Н.А.Алексеева, С.Петербург "Гиппократ", 1998.
2. Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. Этапы становления кроветворения в эмбрио- и фетогенезе. В кн.: "Физиология роста и развития детей и подростков". Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягинов. М., 2000, стр. 100–106.
3. Владимирская Е.Б., Байдун Л.В., Замораева Н.В. и др. Гематологические показатели у здоровых детей и подростков". Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной М., 2000, стр. 456–498.

Гематологические аспекты взаимоотношений в системе мать–плод

Гематологические взаимоотношения между матерью и плодом сложны и изучены недостаточно. Хотя обе циркуляторные системы отделены друг от друга, определенное количество клеток крови способно перемещаться из одной сосудистой системы в другую, вызывая разнообразные иммунологические изменения. Некоторые инфекционные агенты и лекарства, циркулирующие в кровообращении матери, как правило, также получают доступ к циркуляции плода и вызывают характерные гематологические изменения у плода и новорожденного. Более того, различные заболевания матери могут воздействовать на гематологический статус плода и новорожденного. Ниже представлено описание гематологических взаимоотношений в системе мать–плод для врачей-неонатологов и гематологов, которые часто сталкиваются с проблемами этих взаимоотношений у матери и ребенка.

Миграция клеток крови между циркуляцией матери и плода

Кровообращение человеческого плода отделено от такового его матери барьерами плацентарной ткани [1]. Развитая плацента третьего триместра беременности представлена на рисунке 21. На нем видны плодные ворсины, выпячивающиеся в межворсинчатое пространство, которое содержит материнскую кровь. Плодный трофобласт, составленный из синцитиотрофобласта и цитотрофобласта, покрывает поверхность ворсин и отделяется от материнской крови эпителиальным слоем. Синцитиотрофобласт – это непрерывный многоядерный слой без четких клеточных границ [2]. Базальная мембрана трофобласта отделяет трофобласт от стромальной сердцевины ворсин. Сосуды плода могут быть видимы в больших ворсинах и соединяются с системой кровообращения плода через хориальную пластинку и пуповину. Сосуды плода, которые прилежат к слою трофобласта, могут находиться очень близко к материнской циркуляции.

Несмотря на этот барьер для миграции клеток, эритроциты, лейкоциты и даже тромбоциты плода часто находят в кровообращении матери, причем фето-материнские трансфузии развиваются более чем в 50% всех беременностей [3]. Эта миграция клеток в ряде случаев позволяет поставить генетический диагноз будущему ребенку, используя клетки плода, содержащиеся в крови матери [4].

Помимо этого, в дополнение к миграции относительно малых количеств клеток крови между кровообращением матери и плода, иногда развивается перемещение существенных объемов крови. Это дает начало анемии или полицитемии плода, в зависимости от направления перехода, что в редких случаях спо-



Рис. 21. Ворсины плаценты третьего триместра беременности:
FV – сосуды плода; MS – материнское пространство, RBC – эритроциты; T – трофобласт плода

собно приводить к внутриутробной смерти. Трансплацентарный пассаж эритроцитов наблюдается уже с четвертой–восьмой недели гестации, в связи с чем у плода может развиваться хроническая постгеморрагическая анемия. Если развитие анемии хроническое, плод может гемодинамически адаптироваться. В то же время, острые геморрагии могут приводить к выраженной дизадаптивной анемии плода и новорожденного вплоть до проявления клинических признаков анемического шока [5].

Пассаж лейкоцитов и тромбоцитов от плода в материнскую циркуляцию может приводить к стимуляции продукции антител против антигенов, локализованных на клетках плода [6]. Нейтропения и тромбоцитопения у новорожденных, как правило, вызвана трансплацентарным пассажем IgG антител, которые специфичны к антигенам нейтрофилов и тромбоцитов плода.

Гематологические проявления внутриутробных инфекций

Материнские инфекции, приобретенные в период беременности, необычны потому, что минимальные симптомы, связанные с инфекцией, или даже их отсутствие у матери вызывают серьезные последствия для плода, и могут сопровождаться значительными гематологическими и иммунологическими изменениями.

TORCH инфекция

Классически эта группа инфекций вызывает у новорожденных заболевания, которые клинически неразличимы и включает инфекции, вызванные *Toxoplasma gondii, Treponema pallidum*, вирусом краснухи, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса. Таблица 11 содержит некоторые диагностические признаки этих инфекций и сравнивает их с симптомами эритробластоза плода. Другие агенты, которые могут вызывать сходные заболевания, включают парвовирус человека, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), varicella-zoster вирус, вирус коксакки, ECHO вирусы, *Mycobacterium tuberculosis* и *Plasmodium sp.*

Таблица 11

Клинические признаки TORCH инфекции плода и новорожденного в сравнении с эритробластозом плода

Признаки	*Врожденный сифилис*	*Токсоплазмоз (генерализованный)*	*Цитомегаловирусная инфекция*	*Синдром краснухи*	*Эритро-бластоз плода*
Желтуха	+++	+++	+++	+	+++
Анемия	++++	+++	++	++	+++
Тромбоцитопения	++	+	+++	+++	+
Гепатомегалия	++++	+++	++++	++	++
Спленомегалия	++++	++++	++++	++	+++
Пурпура	++	+	+++	+++	+
Сыпь	+	+	0	+	0
Хориоретинит	+	+++	+	+	0
Внутричерепные кальцификаты	0	+	+++	?	0
Генерализованные отеки	++	+	+	?	+
Другие признаки	Кожно-слизистые поражения, периостит, сопение, положительная серология	Судороги, микроцефалия, гидроцефалия, лимфаденопатия	Пневмония, клетки с цитомегаловирусными включениями в моче	Катаракта, глаукома, дефекты сердца, глухота, микроцефалия, гидроцефалия, поражения костей	Положительная проба Кумбса, признаки несовместимости по группе крови между матерью и ребенком

0 – не описано;
+ – присутствует приблизительно в 1–25% случаев;
++ – присутствует приблизительно в 26–50% случаев;
+++ – присутствует приблизительно в 51–75% случаев;
++++ – присутствует приблизительно в 76–100% случаев.

Токсоплазмоз

Эпидемиология и общие характеристики. Врожденный токсоплазмоз возникает в результате трансплацентарного пассажа внутриклеточного протозоона (представителя простейших) *T. Gondii*, названного так из-за того, что он впервые изолирован от североафриканского грызуна, называемого gondi [23,24]. Домашние кошки являются окончательными хозяевами, а инфекция у плода может развиваться после первичного инфицирования неиммунной матери. Первые случаи токсоплазмоза у новорожденных описаны Wolf и коллегами в 1939 г. в виде энцефаломиелита новорожденных. Частота врожденной инфекции в Соединенных Штатах колеблется от 1 на 1000 до 1 на 10000 живорожденных [7], в России эти показатели составляют от 1 на 1000 до 1 на 2000 живорожденных [8].

У беременных женщин с нелеченным первичным токсоплазмозом во время первого, второго и третьего триместра беременности пропорция инфицированных плодов составляет 25%, 54% и 65% соответственно. Инфицирование, произошедшее незадолго до оплодотворения или сразу после него, менее вероятно приведет к врожденной инфекции, чем инфицирование, развившееся позднее [7]. Наиболее тяжелое заболевание новорожденных обычно развивается при инфекции первого и второго триместра. Терапия матери антибиотиками может редуцировать частоту инфицирования плода более, чем на 50%, а также уменьшить тяжесть заболевания плода. Матери с хроническим токсоплазмозом не передают заболевание к плодам, по-видимому, за счет пассажа специфических антител.

Классическая триада токсоплазмоза – хориоретинит, гидроцефалия и внутричерепные кальцификаты – характерна для неврологической формы заболевания. Генерализованная форма врожденного токсоплазмоза характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, желтухой, кожными проявлениями, пневмонитом и диареей [8,9].

Гематологические проявления. Приблизительно две трети новорожденных с врожденным токсоплазмозом имеют при рождении бессимптомное заболевание. Симптомы врожденного токсоплазмоза могут быть похожи на эритробластоз плода, при котором новорожденный при рождении бледный и отечный с заметной гепатоспленомегалией. Анемия развивается у 75% пациентов с генерализованной формой токсоплазмоза и у 50% таковых с неврологической формой [9]. Анемия часто сопровождается ретикулоцитозом, нормобластемией и гипербилирубинемией, свидетельствуя о гемолизе.

Тромбоцитопения развивается приблизительно у 10% пораженных пациентов. Однако, при исследовании у них костного мозга, обнаруживается адекватное количество мегакариоцитов, что объясняет причину последней повышенной периферическаой деструкцией тромбоцитов.

Нейтропения и нейтрофилез также описаны у пациентов с врожденным токсоплазмозом, а эозинофилия развивается в 18–25% [9]. У новорожденных, родившихся на 33 неделе гестации с врожденным токсоплазмозом, описывается повышение общего количества лейкоцитов до 35000, а мазки периферической крови содержали 2% сегментоядерных и 15% палочкоядерных нейтрофилов, 15% метамиелоцитов, 8% миелоцитов, 8% бластов, 29% малых и 13% больших лимфоцитов и 10% эозинофилов. Часто встречается сниженное количество CD4+ лимфоцитов и уменьшение соотношения CD4 и CD8 [10]. Тяжелые поражения органов, наблюдаемые при врожденном токсоплазмозе, могут быть результатом недостаточности клеточно-опосредованного иммунного ответа на простейшее.

Сифилис

Эпидемиология и общие характеристики. Врожденный сифилис приобретается путем трансплацентарного пассажа спирохеты *T. pallidum*. Большинство новорожденных с врожденным сифилисом бессимптомны при рождении, но во время третьей–восьмой недели внеутробной жизни у них появляются клинические признаки, включающие лихорадку, раздражительность, сопение, кожно-слизистые поражения, псевдопаралич с остеохондритом и периоститом, желтуху и лимфаденопатию. Может наблюдаться классическая триада из сопения, ладонных и подошвенных булл и спленомегалии. Гепатоспленомегалия развивается у большинства (50–90%) пораженных новорожденных и является результатом экстрамедуллярного гемопоэза и подострого печеночного и селезеночного воспаления. Новорожденные с фульминантным сифилитическим гепатитом могут развивать острую печеночную недостаточность из-за метаболических или других инфекционных причин, проявляющуюся развитием гипогликемии, лактат-ацидоза, энцефалопатии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и шока [11].

Гематологические проявления. Среди новорожденных с врожденным сифилисом часты гематологические аномалии. Врожденный сифилис, как правило, ошибочно диагностируется как эритробластоз плода, или его часто путают с врожденным токсоплазмозом, цитомегалией или врожденной лейкемией.

Анемия развивается у 60% новорожденных младше 4 недель и 80% таковых старше 4-недельного возраста. Она является результатом интенсивного гемолитического процесса или гипоплазии или аплазии костного мозга, замещения костного мозга сифилитической грануляционной тканью или остановки созревания клеток эритроидной линии. Была описана водянка плода, вызванная тяжелой анемией [12]. Анемичные пациенты всегда имеют отрицательную пробу Кумбса, для них характерна полихромазия и эритробластемия с наличием до 500 ядерных эритроцитов на 100 лейкоцитов в периферической крови [11].

Тромбоцитопения менее 100000/мм^3 развивается приблизительно у 45% пораженных новорожденных. Исследования костного мозга у пациентов с врожденным сифилисом выявило адекватное количество мегакариоцитов, свидетельствуя о снижении продолжительности жизни тромбоцитов как причине тромбоцитопении.

Характерных изменений количества лейкоцитов у новорожденных с врожденным сифилисом не наблюдается. Описаны как лейкопения, так и лейкоцитоз, а в лейкоцитарной формуле может выявляться абсолютный лимфоцитоз или увеличение клеток в миелоидном ряде.

Желтуха развивается приблизительно у одной трети новорожденных в результате гепатита или гемолиза [11] и может присутствовать в первый день жизни. Описан пик концентрации билирубина в 40 мг/дл с увеличением связанной и свободной фракций.

Краснуха

Эпидемиология и общие характеристики. Хотя более половины всех новорожденных с врожденной краснухой бессимптомны при рождении, у большинства один или более симптомов заболевания появляется позднее. Когда инфекция развивается в первые 12 недель беременности, симптомы могут включать низкий вес при рождении, катаракту, глаукому, ретинит, глухоту, врожденные пороки сердца и поражения головного мозга, ассоциированные с микроцефалией, менингоэнцефалитом или гидроцефалией. Могут развиваться тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, неонатальный гепатит, внутрипеченочная атрезия желчных протоков, желтуха, поражения костей, кожный эритропоэз и гемолитический синдром.

Гематологические проявления. Наиболее частое гематологическое проявление синдрома врожденной краснухи это тромбоцитопения, частота которой варьирует от 40% до 80%, а количество тромбоцитов бывает ниже 50000/мм^3, иногда снижаясь до 3000/мм^3 [2]. Хотя тромбоцитопения обычно транзиторная и проходит в течение первых 2 недель жизни, некоторые случаи длятся до 2–3 месяцев жизни ребенка. В аспиратах костного мозга выявляется снижение мегакариоцитов и увеличение количества фагоцитирующих ретикулярных клеток.

Количество лейкоцитов вариабельно, описано как лейкопения, так и лейкоцитоз. Анемия может быть связана со снижением продолжительности жизни эритроцитов. Эта гемолитическая анемия с морфологическими аномалиями эритроцитов может персистировать несколько месяцев, и может прогрессировать, приводя к развитию транзиторной гипопластической анемии. Может даже развиваться нарушение экспрессии антигенов группы крови [13].

Гепатомегалия и спленомегалия диагностируется у 33–75% пораженных пациентов. Желтуха развивается у 25%, увеличение прямого компонента билирубина обусловлено печеночной обструкцией. Желтуха может персистировать на втором месяце жизни, биопсия обычно выявляет признаки гигантоклеточного гепатита [14].

Цитомегаловирусная инфекция

Эпидемиология и общие характеристики. Название данного заболевания взято от греческого слова *kytos* – полая емкость – и *megalos*, означающего большой [15]. У новорожденных, заболевание приобретается трансплацентарно, обычно от бессимптомной матери, и плацентарная инфекция может развиваться, поражая исключительно плод. В отличие от краснухи и токсоплазмоза, передача цитомегаловируса in utero может быть последствием первичной или рецидивирующей инфекции.

Цитомегаловирус – это самая частая врожденная инфекция у человека, является наиболее частой причиной индуцированной вирусной инфекцией задержки умственного развития и нейросенсорной потери слуха [16], причем

Большинство новорожденных бывают бессимптомны в момент рождения. Клинические проявления включают маленький относительно гестационного возраста вес при рождении у ребенка с гепатоспленомегалией, желтуху, пурпуру и экхимозы, микроцефалию, внутричерепные кальцификаты, пневмонию и хориоретинит. Хотя гепато- и спленомегалия наиболее частые симптомы, результаты печеночных функциональных тестов обычно изменяются мало.

Таблица 12

Гематологические признаки у новорожденных с подтвержденной цитомегаловирусной инфекцией

Признаки	*Частота встречаемости, %*
Гепатомегалия	100%
Спленомегалия	95%
Анемия	40%
Желтуха	75%
Тромбоцитопения или пурпура	80%

Гематологические проявления. Гематологические проявления у новорожденных, у которых заболевание проявляется в первую неделю жизни, представлены в табл. 12. Увеличение печени и селезенки встречается почти всегда. Желтуха развивается почти у 75% пациентов, с увеличением конъюгированной и неконъюгированной фракций билирубина. Наличие анемии вариабельно (до 40% случаев) и, если она не присутствует в первые несколько дней жизни, то развивается в течение последующих недель. Тромбоцитопения наблюдается приблизительно у 80% заболевших. Исследование костного мозга у этих пациентов выявляет фактическое отсутствие мегакариоцитов. У некоторых наблюдается атипичный лимфоцитоз, представленный активированными вирусной инфекцией лимфоцитами.

Герпетическая инфекция

Эпидемиология и общие характеристики. Инфекция вирусом простого герпеса распознается, начиная с древнегреческой цивилизации. *Herpes* означает ползать или переползать [19]. В Соединенных Штатах каждый год развивается 1500 – 2000 случаев инфицирования новорожденных вирусом простого герпеса, из них 4% – врожденные, 86% приобретены в родах и 10% приобретены постнатально [17,19]. Без терапии неонатальная инфекция вирусом простого герпеса ассоциирована с уровнем смертности 70% [18].

Клинические проявления инфекции, приобретенной in utero, зависят от времени, в которое произошло инфицирование плода, и являются прямым отражением места и степени вирусной репликации. Первичная инфекция вирусом простого герпеса в первую половину беременности ассоциирована со значительной частотой спонтанных абортов и мертворождений. Эта инфекция может приводить к микроцефалии (60%), микрофтальмии (25%), внутричерепным кальцификатам (15%), хориоретинитам (45–60%) и кожным везикулярным поражениям при рождении [17–19].

Инфекция, приобретенная в родах, может проявляться различными синдро мами, включая сонливость, респираторный дистресс, лихорадки или гипотер мию, судороги, эпизоды цианоза, кератит, конъюнктивит и желтуху. Приблизи тельно 50% зараженных новорожденных имеют характерную везикуло-папу лезную сыпь. Симптомы типично проявляются к третьему дню жизни.

Гематологические проявления. Кровотечения, вызванные диссеминирова ным внутрисосудистым свертыванием, являются наиболее частым гематологи ческим симптомом у новорожденных с генерализованной инфекцией вирусо простого герпеса, наблюдается в 40–50% случаев. Кровотечения обусловлен тромбоцитопенией и вариабельным дефицитом фибриногена и факторов V и VIII и, вероятно, являются последствием вирусного инфекция-индуцированно го диссеминированного внутрисосудистого свертывания и печеночной недо статочности вследствие гепатита. Гемолитическая анемия, происходящая в ре зультате механической фрагментации эритроцитов (микроангиопатическая ге молитическая анемия), наблюдается у новорожденных с диссеминированной герпесвирусной инфекцией.

Парвовирус

Эпидемиология и общие характеристики. Человеческий парвовирус B19 – агент, вызывающий так называемую пятую болезнь или инфекционную эритр му, был обнаружен в 1975 Cossart и коллегами [20]. В Соединенных Штата приблизительно 50% взрослых женщин имеет иммунитет к парвовирусу, а ма *терински́й риск, ассоциированный с парвовирусной инфекцией, минимален* у этих женщин. Клинические проявления заболевания у женщин включают не домогание, артралгии и эритематозную, сетевидную сыпь на лице и конечнос тях. Это самоограничивающееся состояние, иммунитет к парвовирусу должен быть пожизненным.

Хотя у матери заболевание обычно протекает легко, плод имеет риск раз вития серьезных осложнений. Поражается от 5 до 10% новорожденных, рож денных женщинами, которые перенесли заболевание во время беременности [21]. Описана ассоциация инфекции B19 с мертворождением, причем риск для плода наибольший, когда материнская инфекция развивается в первы *12 недель гестации и быстро снижается после 20 недели. Плод, вероятно, имее* риск инфекции в течение приблизительно 4–8 недель после материнской инфекции.

Последствия инфицирования плода парвовирусом B19 варьируют от бессим птомной инфекции до развития жизнеугрожающей водянки плода. Два механизма, вероятно, ответственны за развитие водянки: прямое влияние вируса на миокард и деструкция эритроцитарных предшественников в костном мозге приводящая к анемии и сердечной недостаточности, вызванной высоким ми нутным объемом.

Причины заметной разницы в реакции плода на материнскую инфекцию B19 недостаточно понятны. Развитие инфекции в зависимости от передачи матерью IgG антител оценивалось на экспериментальной модели инфекции B19 с использованием эритротропного парвовируса обезьян. Если заражение матери и виремия происходили до трансплацентарного пассажа антител, развивалась персистирующая инфекция, тяжелая анемия и водянка плода. Когда заражение и виремия развивались после установления передачи антител, беременность заканчивалась рождением живого, здорового ребенка. Эти данные свидетельствуют, что инфекция, случившаяся до получения IgG материнского происхождения, важна в патофизиологии водянки плода, связанной с инфекцией плода B19 [22].

Гематологические проявления. Как уже отмечалось, инфицирование плода парвовирусом может приводить к водянке плода из-за сродства B19 к эритроидным предшественникам. Патологические признаки свидетельствуют, что супрессия эритроидных предшественников вызывает аплазию костного мозга, приводящую к хронической анемии плода и ведущей к застойной сердечной недостаточности и развитию водянки [21].

К сожалению, на основе имеющейся в настоящий момент информации, нельзя сделать никакой оценки риска для плода. При подтверждении инфекции у плода рекомендуется внутриутробная трансфузионная терапия. Если плод бывает трансфузирован, эритроидные предшественники в конечном итоге восстанавливаются, и восстанавливается нормальный гемопоэз.

Вирус иммунодефицита человека

Эпидемиология и общие характеристики. Первые описания синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) у детей были опубликованы в 1982 [23]. Вертикальная передача ВИЧ типа 1 (ВИЧ-1) от матери новорожденному составляет большинство новых случаев педиатрического СПИДа в Соединенных Штатах [24]. Вертикальная передача может развиваться внутриутробно, во время родов или в послеродовом периоде. Хотя часто думают, что вертикальная передача ВИЧ-1 в Соединенных Штатах развивается в основном внутриматочно за счет трансплацентарного распространения вируса, имеется множество доказательств, что интранатальная передача может быть главным способом инфицирования плода.

Материнские факторы, увеличивающие риск передачи ВИЧ плоду, включают заболевание на поздних стадиях беременности, низкое абсолютное количество CD4+ лимфоцитов, высокий плазменный титр вируса, P24 антигенемию, сопутствующие инфекции, характер вирусных штаммов, преждевременные роды и акушерские факторы типа позднего разрыва плодных оболочек или хориоамнионита. Точный вклад каждого фактора неизвестен. У недоношенных новорожденных вероятность инфицирования ВИЧ-1 почти в четыре раза больше, чем у рожденных в срок [25].

Гематологические проявления. Новорожденные с врожденной инфекцией обычно бессимптомны в неонатальном периоде, хотя гепатомегалия и спленомегалия наблюдаются приблизительно в 5% случаев. Пораженные новорожденные часто имеют нормальное количество клеток крови, в отличие от взрослых пациентов, для которых характерна лимфопения. Новорожденные, чьи матери получали зидовудин во время беременности, имеют более низкий уровень гемоглобина, чем те, чьи ВИЧ-положительные матери не получали зидовудин [25]. У этих новорожденных развивалась умеренная нормоцитарная нормохромная анемия с минимумом в возрасте 4 недель жизни – ранее, чем нормальная физиологическая анемия новорожденных. Анемия не требовала вмешательства, исключая использование терапии железом у отдельных новорожденных. Количество нейтрофилов было в пределах нормальных возрастных границ. Влияние материнской терапии зидовудином на плод и новорожденного обсуждается ниже более детально.

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура – частое осложнение ВИЧ инфекции [26]. ВИЧ-положительные беременные женщины могут иметь тромбоцитопению, и ее плод тогда имеет риск тромбоцитопении. Glantz и Roberts описали единственный случай, в котором тромбоцитопения развивалась у новорожденного, рожденного от ВИЧ-положительной матери с ассоциированной аутоиммунной тромбоцитопенией [27]. Диагностика тромбоцитопении у плодов этих женщин затруднена из-за риска плодного заражения во время взятия пробы.

Вирус Коксаки Б

Эпидемиология и общие характеристики. Инфекция вирусом Коксаки Б может вызывать заболевание у новорожденных, спектр расстройств варьирует от относительно доброкачественного до фульминантного и может приобретаться путем вертикальной передачи вируса от колонизированной матери [28]. Новорожденные инициально бессимптомны, с развитием лихорадки, анорексии и рвоты после инкубационного периода в 1–5 дней. У многих новорожденных бывает поражение миокарда с восстановлением после нескольких недель течения заболевания. В других случаях развиваются острый гепатит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, респираторный дистресс, почечная недостаточность, рефрактерная гипотензия и смерть. Большинство случаев с тяжелым миокардитом и менингоэнцефалитом являются результатом инфицирования вирусом Коксаки типа Б2 – Б5, а Коксаки Б1 является редкой причиной заболевания у новорожденных.

Гематологические проявления. Пурпура и геморрагии развиваются приблизительно у 13% новорожденных, что вероятно, связано с истощением факторов коагуляции и тромбоцитопенией, вызванных диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или повреждением печени с неспособностью синтезировать некоторые факторы свертывания. Наблюдаются желтуха, умеренная анемия и увеличение печени и селезенки.

ECHO вирусы

Эпидемиология и общие характеристики. Неонатальные инфекции, связанные с ECHO вирусами, являются результатом перинатальной передачи и наиболее часто вызваны ECHO вирусом 9. Фебрильное вирусоподобное заболевание часто описывается у матери до родов или во время них. В одном наблюдении было замечено удивительное сезонное развитие вирусной инфекции в течение позднего лета или ранней осени [29]. Инфицирование ECHO вирусами, приобретенными от матери, имеет тенденцию быть более тяжелым, чем то, которое происходит назокомиально. У новорожденных могут отмечаться различные клинические проявления, включая заболевания центральной нервной системы и неконтролируемые системные инфекции [29].

Гематологические проявления. У новорожденных с инфекцией может быть тяжелая дисфункция печени, коагулопатия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Некоторые новорожденные имеют обширные некрозы печени.

Туберкулез

Эпидемиология и общие характеристики. Туберкулез остается одним из ведущих инфекционных заболеваний в мире [30]. Туберкулез новорожденного и плода может быть приобретен трансплацентарно в результате интраамниотической инфекции, аспирации и заглатывания инфицированной амниотической жидкости или постнатально капельным путем. Плацентарная инфекция *M. tuberculosis* может позволить прямой доступ микроорганизма в циркуляцию плода.

Врожденный туберкулез развивается наиболее часто у новорожденных, рожденных от женщин с первичной инфекцией, и является результатом бациллемии *M. tuberculosis*. Нелеченый милиарный туберкулез в последние три месяца беременности вызывает наибольший риск развития врожденного туберкулеза у новорожденного. Диагноз неонатальной инфекции часто задерживается, так как клинические проявления типа гипотрофии и желтухи могут имитировать любую неонатальную инфекцию или сепсис. У некоторых новорожденных отмечаются симптомы гемоколита (диарея, вздутие живота), типичные для кишечной инфекции. Поздняя диагностика и начало соответствующей терапии могут закончиться летально, частота неонатальной смертности приближается к 30%.

Гематологические проявления. Описаны гепатоспленомегалия, желтуха и диссеминированное внутрисосудистое свертывание как результат печеночной недостаточности.

Малярия

Эпидемиология и общие характеристики. Даже в эндемичных областях врожденная малярия относительно нечастое заболевание, тем не менее, трансплацентарно приобретенная инфекция у новорожденных может составлять до 9%, от 4 до 30% [31]. Тяжелые инфекции плода могут приводить к мертворож-

дению. Инфекции у человека вызывают все четыре вида *Plasmodium*. Профилактика хлорохином (chloroquine) у матери, хотя безопасна во время беременности, не кажется эффективной в предотвращении инфицирования плода. Появление устойчивости к хлорохину может объяснить отчасти увеличивающуюся распространенность врожденной малярии. Это особенно верно, когда этиологическим агентом является *P. falciparum*.

Инфицированные новорожденные обычно бессимптомны при рождении, но развивают проявления заболевания между 3 и 12-недельным возрастом. Эти проявления трудно дифференцировать с симптомами неонатального сепсиса [31]. *Лихорадка (88%) сопровождается бледностью и анемией (38%), потерей* аппетита и развитием апатии, диареи и желтухи (25%) [32].

Гематологические проявления. Почти 50% новорожденных имеют изолированную гепатомегалию. У 31% новорожденных с гепатоспленомегалией часто встречается прогрессирующая гемолитическая анемия, и у наиболее тяжело пораженных новорожденных заболевание может походить на эритробластоз плода. Анемия сопровождается ретикулоцитозом, концентрация билирубина повышается за счет конъюгированной и неконъюгированной форм. Количество нейтрофилов и тромбоцитов вариабельно. Диагноз инфекции может быть подтвержден демонстрацией характерных паразитов в мазке крови.

Неонатальные гематологические аномалии, вызванные антителами матери

Тромбоцитопения

Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения. Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных (АИТН), также называемая неонатальная изоиммунная тромбоцитопения, была впервые описана в 1950-е. Это нечастое (1 на 2000 живорожденных), но серьезное заболевание характеризуется заметной тромбоцитопенией у плода и новорожденного [6]. Материнские антитела, направленные против антигенов тромбоцитов плода, приводят к их деструкции. Внутричерепные геморрагии, которые могут развиваться внутриутробно уже на 18 неделе гестации – наиболее опасное осложнение АИТН, поражающее до 20% пациентов и до 50% в случаях, развивающихся антенатально [6,33]. Приблизительно 50% случаев АИТН развиваются в первую беременность [33] и почти в 100% последующих беременностей отмечается такое же или более тяжелое поражение [6].

Антенатальное ведение ребенка, направленное на предотвращение внутричерепных геморрагий, чрезвычайно важно. Пренатальные терапевтические мероприятия направлены на повышение количества тромбоцитов плода и включают введение внутривенного иммуноглобулина матери и применение трансфузий тромбоцитов плоду [34]. Антигенная система, наиболее часто затрону-

так при АИТН, – это HPA-1 (например, $P1^{A1}$), другие системы поражаются менее часто.

Неонатальная аутоиммунная тромбоцитопения. Неонатальная тромбоцитопения может быть результатом материнской идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), материнской системной красной волчанки или как последствие приема лекарств матерью, включая хинин, хинидин, сульфаниламиды и дигитоксин. Заболевание сходно с аллоиммунным типом, исключая то, что IgG антитела направлены скорее против антигенов материнской природы, чем антигенов отцовской (плодной) природы. Риск неонатальных внутричерепных геморрагий составляет только 1–2%, частота заметно ниже по сравнению с аллоиммунной тромбоцитопенией [33,34].

Количество тромбоцитов у матери обычно снижено и материнские тромбоциты часто большого размера. У некоторых матерей повышение костномозговой активности может компенсировать усиленную деструкцию антитело-сенсибилизированных тромбоцитов, и тогда у них будет нормальное количество тромбоцитов. Однако, у их новорожденных остается риск развития приобретенной тромбоцитопении как результат трансплацентарного пассажа IgG-антител. К сожалению, количество тромбоцитов матери и уровень связанных с тромбоцитами IgG и сывороточных тромбоцитарных антител не позволяют с уверенностью, предсказать, будет ли новорожденный иметь тромбоцитопению.

Неонатальная нейтропения

Транзиторная нейтропения в неонатальном периоде может отражать передачу IgG антинейтрофильных антител от матери к плоду. Эти случаи отличаются от неонатальной аллоиммунной нейтропении тем, что, хотя антитела и материнской природы, мать может иметь нейтропению или анамнез аутоиммунного заболевания типа системной красной волчанки. Если новорожденному требуется терапевтическое вмешательство по поводу нейтропении, высокие дозы внутривенного иммуноглобулина могут вызывать транзиторное повышение абсолютного числа нейтрофилов.

Гемолитическая анемия

Эритробластоз плода (гемолитическая болезнь новорожденных). Эритробластоз плода, также называемый резусной гемолитической болезнью или гемолитической болезнью новорожденных (ГБН), был первоначально ассоциирован с клиническими синдромами, известными как желтуха gravis neonatorum, врожденная анемия новорожденных и водянка плода, до тех пор, пока в 1941 году Levine и Katzin не описали роль Rh-антител при классическом эритробластозе плода. Патофизиология аллоиммунного гемолиза, связанного с Rh-несовместимостью, включает следующие признаки:

- Rh-отрицательная мать;
- Rh-положительный плод;

- миграция эритроцитов плода в кровообращение матери;
- материнская сенсибилизация к D антигену на эритроцитах плода;
- выработка и трансплацентраный пассаж этих материнских антител к плоду;
- прикрепление материнских антител к эритроцитам плода с результирующим гемолизом.

Rh-гемолитическая болезнь развивается только у 1% Rh-отрицательных женщин с первой беременностью Rh-положительным плодом, вероятность ГБН увеличивается с каждой последующей беременностью Rh-положительным плодом. Спектр заболевания у плода и новорожденного может варьировать от легкой гемолитической анемии до внутриутробной гибели или мертворождения с водянкой.

Степень гемолиза зависит от количества абсорбированных антител. Типичны анемия, гепатоспленомегалия и гипербилирубинемия. Материнский титр анти-D антител не предсказывает точно тяжесть гемолиза у плода, что связывают с участием иммунных клеток матери в иммунологическом конфликте.

Тромбоцитопения – частое осложнение тяжелого Rh-эритробластоза плода. В некоторых случаях, тромбоцитопения предшествует заменным трансфузиям, в других она, вероятно, является прямым следствием трансфузий [36]. В исследовании, проведенном Koenig и Christensen, только пациенты с тяжелым и умеренным заболеванием имели тромбоцитопению, продолжительность которой составила 216±38 часов (средняя±SD) в группе с тяжелым заболеванием и 85±79 часов в группе с умеренной тяжестью заболевания [36].

Нейтропения не описывалась как признак Rh-гемолитической болезни до описания Koenig и Christensen [36]. Они описали нейтропению, продолжающуюся 83±33 часа (средняя±SD) в группе с тяжелым заболеванием, и только 11±7 часов в группе со среднетяжелым течением.

Гемолитическая болезнь новорожденных, вызванная АВО несовместимостью. В 1944, Halbrecht впервые описал АВО несовместимость как причину гемолитической болезни новорожденных. Это заболевание отличается от гемолитической болезни, вызванной Rh-несовместимостью тем, что протекает значительно легче и может развиваться у плода при первой же беременности. Желтуха является первичным проявлением, анемия обычно легкая. Меньшая тяжесть анемии приписывается двум факторам: А и В антигены присутствуют на многих эпителиальных поверхностях организма и помогают абсорбции антител, и меньшее количество А и В реактивных мест присутствует на эритроцитах, приводя к меньшей абсорбции анти-А и анти-В на клетку.

Заболевание приводит к трансплацентарному пассажу материнских анти-А и анти-В антител и их прикреплению к эритроцитам плода. Заболевание ограничивается А или В- новорожденными от матерей, чья группа О, так как антитела, найденные в группе О матерей IgG класса, тогда как таковые у матерей, чья

группа А или В, которые также продуцируют анти-В и анти-А соответственно, преимущественно IgM класса. Когда первый ребенок тяжело поражен, последующее потомство обычно поражено в той же степени.

Первичным проявлением АВО гемолитической болезни является желтуха, которая обычно появляется в течение первых 24 часов жизни и, если не лечится, может быть достаточно тяжелой, вызывая ядерную желтуху и смерть. Однако, только 10–15% новорожденных с АВО несовместимостью развивают желтуху.

Анемия обычно умеренная или отсутствует, хотя Miller и Petrie описали случай мертворождения ребенка на 40–42 неделе гестации, связанных с водянкой плода, вызванной АВО несовместимостью. Могут наблюдаться полихромазия, ретикулоцитоз (до 30%) и нормобластоз. У новорожденных с клинически значимой АВО гемолитической болезнью могут наблюдаться сфероциты (до 40%).

Гепатоспленомегалия бывает реже, чем при Rh-несовместимости. Концентрация билирубина параллельна степени сенсибилизации эритроцитов и концентрация в пуповинной крови коррелирует со степенью последующей гипербилирубинемии. Около 50% новорожденных с концентрацией билирубина в пуповинной крови 4 мг/дл или более развивают значительную гипербилирубинемию за счет в основном непрямой фракции, требующую проведения фототерапии. Когда желтуха тяжелая может развиваться повышение прямой фракции.

Таблица 13 иллюстрирует характеристики Rh- и АВО-несовместимости. Сравниваются клинические аспекты, лабораторные признаки, терапия и ответ на внутривенный иммуноглобулин G (IVIG).

Аутоиммунная гемолитическая анемия. Аутоиммунная гемолитическая анемия у плода, связанная с аутоиммунным заболеванием матери, может развиваться во время беременности. Она характеризуется как Кумбс-положительная, пассивный переход IgG антител может приводить к анемии у плода. Другие иммунные заболевания матери, которые продуцируют такие антитела, включают системную красную волчанку и ревматоидный артрит.

Заболевание у новорожденных обычно является самоограничивающимся процессом, с падением титра антител в течение первых месяцев жизни. У некоторых новорожденных, анемия может быть достаточно тяжелой, чтобы потребовать терапии, включая применение концентрата эритроцитов или заменных трансфузий. Гипербилирубинемия обычно умеренная. Материнские антитела могут не быть специфичными к антигенам эритроцитов, и могут развиваться иммунная нейтропения, тромбоцитопения или обе. Диагноз ставится по наличию Кумбс-положительного гемолиза, отсутствию установленной Rh- или АВО-несовместимости и положительной пробы Кумбса у матери. Для лечения этой формы анемии пренатальное применение глюкокортикоидов матерью используется.

Таблица 13

Дифференциальная диагностика Rh и ABO несовместимости у новорожденных

Характеристики	*Rh*	*ABO*
Система групп крови		
Мать	Отрицательный	O
Новорожденный	Положительный	A или B
Тип антител	IgG	IgG
Клинические аспекты		
Развитие у первого плода	5%	40–50%
Предсказуемая тяжесть при последующих беременностях	Обычно	Нет
Мертворождение и/или водянка	Часто	Редко
Тяжелая анемия	Часто	Редко
Степень желтухи	+++	+
Гепатоспленомегалия	+++	+
Лабораторные признаки		
Прямая проба Кумбса (новорожденные)	Положительная	Положительная или отрицательная
Материнские антитела	Всегда присутствуют	Не четко
Сфероциты	0	Есть

\+ – присутствуют приблизительно в 1–25% случаев;
+++ – присутствуют приблизительно в 51–75% случаев;
0 – *не описано.*

Влияние заболеваний матери на плод и новорожденного

Состояния, существовавшие до беременности

Системная красная волчанка. Первое описание случая обнаружения клеток красной волчанки в крови новорожденного, рожденного от матери с системным заболеванием, было сделано Bridge и Foley в 1965 г. С этого времени накоплено достаточное количество описаний новорожденных с трансплацентарным пассажем антител. Системная красная волчанка новорожденных – это редкий синдром, характеризующийся врожденной блокадой сердца, кожными поражениями и гематологическими аномалиями. Она часто ассоциирована с аутоантителами к антигенам, типа SS-A/Ro, SS-B/La и U_1RNP(nRNP) [38]. Частота заболевания у новорожденных составляет в 1 случай на 20000 живорожденных.

Гематологические проявления при неонатальной системной красной волчанке самоограничивающиеся, обычно исчезают одновременно с исчезновением материнских антител. Гемолитическая анемия, тромбоцитопения и нейтропения развиваются у 10–20% пациентов. Анемия может приводить к застойной сердечной недостаточности. Описано снижение количества тромбоцитов до

10000/мм³ [180], и, хотя патогенез тромбоцитопении неизвестен, анти-SS-A/Ro антитела в некоторых случаях вовлечены в процесс. Гепатоспленомегалия и перикардит – менее частые транзиторные проявления неонатальной волчанки.

Лейкемия и злокачественные новообразования. В 1866 году, Friedreich описал первый случай метастазов рака в плод. Рак осложняет беременность более часто, чем аппендицит, тиреотоксикоз, нефролитиаз и глубокий венозный тромбоз: частота рака во время беременности составляет приблизительно 1 случай на 1000–1500 беременностей.

Хотя злокачественное новообразование у матери обычно не распространяется на плод, случаи злокачественных новообразований у плода описаны. Злокачественные новообразования, включают злокачественную меланому (33%), гематопоэтические новообразования (лейкемия и лимфома), карциному грудных желез (30%) и различные типы сарком мягких тканей (37%). В целом, 83% злокачественных новообразований плода ассоциированы со злокачественной меланомой или гематопоэтическими новообразованиями у матери. Хотя метастатическое вовлечение продуктов оплодотворения редко, вовлечение плода еще менее вероятно и составляет только 27% от всех случаев. Во всех случаях исследуются плацента и новорожденный, поражение плода никогда не развивается без поражения плаценты.

Моноцитарная, миелоцитарная, лимфоцитарная и лимфобластная лейкемии описаны у беременных женщин. В обсуждаемых более 400 случаях лейкемии матери, ассоциированной с беременностью, ни один новорожденный не имел лейкемии.

Болезни сердца. Риск заболеваний сердца у плода женщин с врожденными пороками сердца составляет 15–50%. Материнские врожденные пороки сердца с плохим исходом для плода включают цианотичные заболевания сердца с высоким гематокритом у матери, состояния с легочной гипертензией, кардиомиопатии и аритмии с частыми эпизодами симптоматической гипертензии. Важно иметь в виду, что эти новорожденные – маленькие для гестационного возраста.

Новорожденные от матерей, испытывавших хроническую гипоксию, имеют высокую концентрацию фетального гемоглобина, что свидетельствует о задержке смены гемоглобина F на гемоглобин A_2. В костном мозге у этих новорожденных находят увеличенную эритропоэтическую активность.

Гипертиреоз. Заболевания щитовидной железы у матери могут быть ассоциированы с заболеванием у новорожденных. Тиреотоксикоз у новорожденных, полагают, является последствием трансплацентарного пассажа долгодействующих стимуляторов щитовидной железы от матери к младенцу.

У новорожденных может развиться плетора, застойная сердечная недостаточность, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия и тромбоцитопения. У

некоторых из них проявляется синдром гипервязкости. Тромбоцитопения наблюдается у взрослых с гипертиреозом, что может вызывать трансплацентарную тромбоцитопению у новорожденных.

Пернициозная анемия. Почти 60% пациентов с пернициозной анемией имеют антитела к внутреннему фактору. Эти IgG антитела могут проходить от матери к плоду, и было описаны случаи трансплацентарного пассажа антител. Ни у одного новорожденного не развилась анемия.

Сахарный диабет. До эры доступности инсулина для женщин с диабетом было необычно беременеть и выживать, и еще менее вероятно было выживание плода. Влияние диабета матери на плод включает смерть плода; макросомию и в результате родовые травмы; сердечные, желудочно-кишечные и скелетные аномалии; респираторный дистресс синдром; гипогликемию; гипокальциемию; гипомагнийемию; перинатальную асфиксию; внутриутробную задержку роста [40].

Новорожденные от матерей с диабетом могут иметь различные гематологические аномалии, типа увеличения массы эритроцитов, синдрома гипервязкости, гипербилирубинемии, гиперагрегации тромбоцитов и увеличенной частоты тромбозов. Описано увеличение концентрации эритропоэтина плазмы у новорожденных от матерей с диабетом. Хронически низкий тканевой уровень кислорода повышает продукцию эритропоэтина и массу эритроцитов, приводя к полицитемии и гипербилирубинемии у новорожденных [41]. Гипербилирубинемия развивается преимущественно у крупных относительно гестационного возраста младенцев, а повышение катаболизма гема возможно ответственно за желтуху.

Новорожденные от матерей с диабетом имеют повышенную частоту тромбозов. Они могут составлять до 15%, по сравнению с менее 1% для новорожденных от матерей без диабета. Интересно, что при исследовании плазменных факторов коагуляции не найдено аномалий, которые могут объяснить эту тенденцию, что дает основание предполагать активную роль эритроцитов и высокого гематокрита в патогенезе тромбозов.

Описано небольшое снижение количества тромбоцитов, что может быть результатом ассоциированной полицитемии или связано с преэклампсией, которая часто развивается у матерей с диабетом. Описано повышение аггрегации тромбоцитов, которое исчезает на 4–5 день жизни ребенка.

Состояния, развивающиеся во время беременности

Гипертензионный синдром и эклампсия. Влияние гипертензии, индуцированной беременностью, включая преэклампсию или HELLP синдром (т.е., гемолиз, повышение печеночных ферментов и низкие тромбоциты), на развитие плода варьирует в зависимости от типа и тяжести нарушений и гестационного возраста, в котором появились проблемы. Легкая хроническая ги-

гипертензия несколько повышает риск внутриутробной задержки роста и отслойки плаценты. Более тяжелая хроническая гипертензия, особенно, если добавляется преэклампсия, может оказать глубокое влияние на плод, включая мертворождение [42].

Ассоциация материнской гипертензии с неонатальной нейтропенией впервые описана Mantoe в 1979 г. [43]. Эта форма нейтропении (продолжительностью от 1 часа до 30 дней) может развиваться у половины новорожденных, рожденных от матерей с гипертензией, индуцированной беременностью. Распространенность заболевания выше среди новорожденных с задержкой роста, недоношенных или чьи матери имели тяжелую гипертензию или гипертензию и HELLP синдром. Механизм этой формы неонатальной нейтропении состоит в снижении продукции нейтрофилов. Состояние ассоциировано с высоким риском назокомиальных инфекций. Терапия G-CSF приводит к быстрому повышению циркулирующих нейтрофилов и снижает риск инфекций, хотя необходимы дальнейшие исследования для окончательного заключения.

Некоторые новорожденные, рожденные от матерей с тяжелой гипертензией или с гипертензией и HELLP-синдромом, имеют тромбоцитопению. Средняя продолжительность тромбоцитопении составила 48–72 часа, а предполагаемым механизмом является снижение продукции тромбоцитов. Тромбоцитопения не угрожает доношенным новорожденным от матерей с гипертензией, тогда как недоношенные новорожденные, особенно с внутриутробной задержкой роста, имеют значительно более высокий риск ее развития. Гипербилирубинемия развивается приблизительно у половины новорожденных, рожденных от женщин с HELLP-синдромом.

Интраамниотические инфекции. Инфекции играют ключевую роль в патогенезе преждевременных родов. Микробная инвазия полости амниона может развиваться по одному из четырех путей; восходящим путем из влагалища и шейки матки, гематогенной диссеминацией через плаценту, ретроградным обсеменением из брюшной полости и заражением во время инвазивных процедур [45].

Уровень некоторых цитокинов значительно повышается во время интраамниотической инфекции [46]. Один из них – G-CSF – это первичный регулятор пролиферации, дифференцировки, функции и выживаемости нейтрофилов. При интраамниотической инфекции, концентрация G-CSF в амниотической жидкости, полученной при недоношенной беременности с культурально доказанной интраамниотической инфекцией, в 10–100 раз выше, чем концентрация при недоношенной беременности без признаков инфекции. Новорожденные, рожденные от матерей с повышением концентрации G-CSF в сыворотке, амниотической жидкости и пуповинной крови имеют высокую концентрацию G-CSF в сыворотке и моче по сравнению с контролем такого же гестационного возрас-

та. Неясно, является ли G-CSF материнской, плацентарной или плодной природы или комбинацией этих источников.

Некоторые новорожденные, у которых отмечаются лейкемоидные реакции в раннем неонатальном периоде, рождены от матерей с интраамниотической инфекцией [47]. В одном исследовании 71% новорожденных, у которых лейкемоидные реакции присутствовали в первые 4 дня жизни, были рождены от матерей с признаками интраамниотической инфекции. Хотя ни один из этих новорожденных не имел положительных результатов посевов крови, изменения показателей крови можно связать с инфекцией матери. Сывороточная концентрация G-CSF была значительно повышена у некоторых новорожденных, в связи, с чем предполагается, что у других пиковая концентрация G-CSF предшествовала нейтрофилезу в периферической крови.

При исследовании влияния материнской интраамниотической инфекции на концентрацию G-CSF в человеческом молоке оказалось, что у матерей с такой инфекцией концентрация G-CSF в молоке в 10 раз выше, чем у женщин без признаков инфекции [48]. Неизвестно, является ли G-CSF в человеческом молоке функциональным или может ли он сохранять активность в микроокружении кишечного тракта новорожденного. Также неизвестно, действует ли G-CSF локально в пределах желудочно-кишечного тракта новорожденного или абсорбируется и действует системно. Потенциальное гемопоэтическое и негемопоэтическое значение наличия G-CSF в человеческом молоке является областью активных исследований.

Влияние лекарств, принимаемых матерью, на плод и новорожденного

Плацентарный пассаж препаратов

Глюкокортикоиды. Профилактическая индукция созревания легких плода через введение стероидов матери получает все большее одобрение клиницистами, *начиная с оригинального описания в 1972 Liggins и Howie. Применение* стероидов антенатально приводит к их концентрации в крови плода, которая приближается к таковой в крови матери.

Глюкокортикоиды повышают количество лейкоцитов путем увеличения выхода нейтрофилов из костного мозга и снижения клиренса нейтрофилов из циркуляции. Были даже описаны лейкемоидные реакции у новорожденных от матерей, которые антенатально получали стероиды [49], время исчезновения лейкемоидной реакции было менее 1 недели. У более старших детей и взрослых стероиды могут вызывать лимфопению. Когда исследовали пуповинную кровь на количество CD34+ клеток и лимфоцитов, не обнаружили их уменьшения в образцах, полученных у новорожденных, которые антенатально получали стероиды [50].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Линейно специфический гранулоцитарный гемопоэтический ростовой фактор – G-CSF – влияет на функцию и продукцию нейтрофилов. Потенциальный способ снижения тяжести и последствий, рано начинающихся инфекций с помощью G-CSF экспериментально исследован на моделях беременных крыс. Доказано, что G-CSF, вводимый беременным самкам, проходит через плаценту и внутриутробно повышает продукцию нейтрофилов. Хотя концентрация G-CSF у плода низкая, она значима для стимуляции продукции нейтрофилов и улучшения исхода при экспериментальной инфицированности стрептококком группы В.

Новорожденные с прогрессирующим сепсисом и нейтропенией лечились G-CSF [44], и закончены два клинических исследования, оценивавшие влияние введения G-CSF женщинам, собирающимся родить глубоко недоношенного новорожденного [51]. Фаза I исследования определяла, проходит ли G-CSF в циркуляцию плода, и оказывает ли на него биологический эффект. Из 22 женщин, собирающихся родить ранее 30 недели гестации, одни получали однократно введение G-SCF (25 мг/кг), а другие нет. 12 новорожденных родилось у 11 женщин, получавших G-CSF. 10 новорожденных родилось в течение 30 часов после введения G-CSF, один родился через 54 часа и один родился через 108 часов. В первой группе материнские концентрация G-CSF и уровень нейтрофилов крови были выше, чем таковые у контрольных лиц. Однако не наблюдалось различий в концентрации нейтрофилов в пуповинной крови. В последней группе, хотя материнская сывороточная и пуповинная концентрации G-CSF не отличались от таковых в контрольной группе, уровень нейтрофилов в пуповинной крови был выше, чем таковой у контрольных лиц и оставался повышенным 1 неделю. Введение G-CSF беременным женщинам с неизбежными преждевременными родами может приводить к трансплацентарному пассажу измеримых количеств G-CSF, что оказывает биологическое влияние на плод, если вводится, по крайней мере, за 30 часов до родов.

Второе клиническое исследование проводилось для определения, может ли лечение матери G-CSF улучшить исход для новорожденного без неблагоприятного воздействия для матери. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с применением одной внутривенной дозы (25 мг/кг) G-CSF или плацебо, проводилось на 20 женщинах при преждевременных родах (<30 недель гестации). Десять женщин родили в течение 3 недель после введения, а материнские концентрация G-CSF и абсолютное количество нейтрофилов во время родов не различались у реципиентов G-CSF и плацебо. Не было корреляции между концентрациями G-CSF у матери и в пуповинной крови. Хотя абсолютное количество нейтрофилов во время первой недели жизни не различалось у получавших G-CSF или плацебо новорожденных, костномозговой нейтрофильный пролиферативный пул был выше, чем в контрольной груп-

пе. Не обнаружено различий между группами в состоянии новорожденных и не было материнских проблем, связанных с применением G-CSF. Хотя эти пилотные исследования свидетельствуют, что антенатальное применение G-CSF может быть менее эффективным у человека, чем это было на животных моделях, необходимы дальнейшие исследования, исследующие интранатальную терапию цитокинами.

Иммуноглобулин G. Интересно, что IgG свободно проходит через плаценту, но врачам недостаточно известно, что эта передача медленная и достижение равновесия может занять до 3 недель. В клинической практике широко оценивалось введение матери внутриченного Ig (IVIG) в качестве антенатальной терапии плода у матерей с ИТП, но влияние антенатального применения IVIG на количество тромбоцитов плода было вариабельным [52]. Тромбоцитопения плода не ассоциирована с материнским ответом на IVIG, но ассоциирована с концентрацией IgG у новорожденных при рождении.

Комбинированный ретроспективный анализ подтвердил, что отсутствие влияния от введения матери IVIG на количество тромбоцитов у плода может быть связано с недостаточным терапевтическим уровнем IgG. При беременности с риском АИТН увеличение количества тромбоцитов у плода наблюдалось в 70% случаев и не развивались внутричерепные кровоизлияния [53]. Нет рекомендаций о мерах, которые необходимо использовать у матери с целью увеличения количества тромбоцитов у плода [52].

Фолиевая кислота и витамин B_{12}. Фолаты транспортируются через плаценту против градиента концентрации. Кровь плода содержит высокую концентрацию связывающего фолаты белка, который вероятно, облегчает экстракцию витамина плодом из крови матери. В результате даже новорожденные, рожденные от матерей с критическим статусом фолатов, обычно не имеют дефицита. Инициально повышенный уровень фолатов в сыворотке быстро снижается в течение первых нескольких недель жизни.

Витамин B_{12} также эффективно «захватывается» плодом. Этот процесс приводит к концентрации витамина в пуповинной крови, которая обычно в два-три раза выше материнского уровня, несмотря на тот факт, что печень плода содержит только одну треть концентрации витамина B_{12}, обнаруживаемой в печени взрослых.

Недостаточность ни фолиевой кислоты, ни витамина B_{12} у матери не приводит к анемии в раннем неонатальном периоде. Пролонгированное грудное вскармливание матерью, которая имеет недостаточность витамина B_{12} из-за плохого питания или нелеченной пернициозной анемии, может вызывать мегалобластную анемию у новорожденного.

Зидовудин. Зидовудин (ZDV, AZT) – это синтетический аналог тимидина, широко используемый в лечении СПИДа. ZDV свободно проходит из материнской

циркуляции в циркуляцию плода и ингибирует эритропоэз плода, что оценивается по низкой концентрации гемоглобина и гематокрита у новорожденных, чьи матери лечились зидовудином, по сравнению с теми новорожденными, чьи матери получали плацебо.

Инициальные исследования ZDV привели к широко распространенному одобрению его использования при беременности в случаях, осложненных ВИЧ инфекцией. Передача заболевания плоду значительно нарушается интранатальным применением ZDV: частота передачи 26% для группы плацебо и 8% для женщин, получавших ZDV.

Новорожденные, леченные ZDV, имеют токсические реакции, сходные с таковыми у взрослых, у них выше частота анемии (62,5%) и нейтропении (28%). После наблюдения, что новорожденные, чьи ВИЧ-положительные матери получали ZDV во время беременности, рождаются с более низкой концентрацией гемоглобина, чем таковые, чьи ВИЧ-положительные матери не получали ZDV, была предположена повышенная чувствительность плода и новорожденного к миелотоксическим эффектам ZDV.

Немного известно о гематологическом воздействии этой терапии на плод и новорожденного. При исследовании эффекта ZDV на клетки-предшественники плода in vitro выявлено, что зрелые эритроидные предшественники (плода и новорожденного) являются наиболее чувствительными в отношении действия ZDV на клональное созревание, а мультипотентные предшественники являются наиболее резистентными клетками.

Литература

1. Sibley C., Boyd R. Mechanisms of transfer across the human placenta. In Polin R., Fox W. (eds): Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia: WB. Saunders, 1993, pp. 62–74.
2. Benirschke K., Kaufmann P.: Placental Types. Pathology of the Human Placenta. NX: Springer-Verlag, 1995, pp. 1–13.
3. Bianchi D., Klinger K., Vadnais T. Et al. Development of a model system, to compare cell separation methods for the isolation of fetal cell from maternal blood. Prenat. Diagn, 1996, 16, pp. 286–270.
4. Zhend Y., DeMaria M., Zhen D. Et al. Flow sorting of fetal erythroblasts using intracytoplasmic anti-fetal hemoglobin: preliminary observation on maternal samples. Prenat. Diagn. 1995; 15: 897–901.
5. Calboun D.A. Hematologic aspects of the Maternal-Fetal Relationship. In Christersen R.D. (ed) Hematologic problems of the neonate. W.B. Saunders Company, 2000, pp. 91–113.
6. Jonnson J., Ryan G., alMusa A., et al. Prenatal diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. Semin Perinatol., 1997, 21: 45–50.
7. Freij B., Sever J. Toxoplasmosis. Pediats. Rev., 1991, 12, 227–236.

8. Шабалов Н.П. Неонатология, С.-Петербург. 2003.
9. *Remington J., Desmonts G. Toxoplasmosis. In Remington J., Klein J. (eds): Infectious* Diseases of the Fetus and Newborn Infant: Philadelfhia: WB. Saunders, 1990, pp.89–195.
10. Hohlfeld P., Forestier F., Marian S., et al. Toxoplasma gondii infection during pregnancy T lymphocyte subpopulations in mothers and fetuses. Pediatc. Infect. Dis. J. 1990, 9, 878–883.
11. Sanchez P. Congenital syphilis. Adv. Pediats Infect. Dis, 1992, 7, 161–168.
12. Barron S., Pass R: Infections causes of hydrops fetalis. Semin. Perinatol., 1995, 19, 493–506.
13. Sherman L., Silberstein L., Berkman E. Altered blood group expressien in patients *with congenital rubella infection. Transfusion*, 1994, 24, 267–272.
14. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей, М., Медицина, 2001.
15. Mustafa M. Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host Pediatr. Infect. Dis. J. 1994, 13, 249–254.
16. А.Г.Румянцев. Гематологические проявления внутриутробных инфекций. Лечебное дело, 2004, №1, стр. 9–17.
17. Hanshaw J. Congenital cytomegalovirus infection. Pediatr. Ann. 1994, 23, 124–130.
18. Proder C., Corey L., Brown Z., et al. The managemynt of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. Clin Infect. Dis., 1992, 15, 1031–1037.
19. Calhoun D., Christensen R. Commonly asked questions regarding infections in neonates Pediatr. Ann. 1995, 24, 583–587.
20. Cossart Y., Field A., Cant B., Widdows D.: Parvovirus-like partides in human sera Lancet, 1975, 1, 72.
21. Kinney J., Anderson L., Farrar J., et al. Risk and adverse out comes of pregnancy following human parvovirus B19 infection. J. Infect. Dis. 1988; 157, 663–667.
22. O'Sullivam M., Turner A., Gardin J., et al. Experimental induction of hydrops fetalis with simian parvovirus. J. Soc. Gynecol. Invest. 1998, 5, 53A.
23. Ciwan M., Hellman D., Chudwin D., et al. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. Pediatrics, 1984, 73, 382–387.
24. Luzuriage K., Sullivan J. Pathogenesis of vertical HIV-1 infection: implication for intervention and managemtnt. Pediatr Ann., 1994, 23, 159–164.
25. Alexio L., Goodenow M., Sleasman J.: Zidovudine administered to women infected with human immunodeficiency virus type 1 and to their neonates reduces pediatric infection independent of an effect on levels of maternal virus. J. Pediatr, 1997, 130, 906–910.
26. Ratner L. Human immunodeficiency virus-associated autoimmune thrombocytopenic purpura: a review. Am. J. Med., 1989. 86, 194–208.
27. Glantz J., Roberts D.: Pregnancy complicated by thrombocytopenia secondary to human immunodeficiency virus infection. Obstet. Gynecol., 1994, 83, 825–829.

28. Strong B., Young S. Intrauterine coxsackie virus, group B, type 1, infection: virus cultivation from amniotic fluid. Am. J. Perinatol. 1995, 12, 78–84.

29. Pruekprasert P., Stout C., Patamasucon P. Neonatal enterovirus infection. J. Assoc Acad. Minor Phys. 1995, 6, 134–138.

30. Starke J. Tuberculosis: an old disease beta new treat of the mother, fetus and neonate. Clin. Perinatol, 1997, 24, 107–112.

31. Fischer P. Congenital malaria: an African survey. Clinical Pediatr. 1997, 36, 411–417.

32. Akindell J., Sowunmi A., Abohweyere A. Congenital malaria in hyperendemic area: a preliminary study. Ann. Trop Paediatr, 1993, 13, 273–277.

33. Dickinson J., Marshall L., Phillips J., Barr A. Antenatal diagnosis and management of fetomaternal alloimmune trombocytopenia. Am. J. Perinatol. 1995, 12, 333–340.

34. Udom-Rice J., Bussel J.: Fetal and neonatal trombocytopenia. Blood, 1995, 9, 57–66.

35. Carton J., Tchernia G., Celton J., et al. Alloimmune neonatal neutropenia. Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1991, 13, 21–28.

36. Koenig J., Christensen R. Neutropenia and trombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. J. Perinatol., 1989, 9, 126–130.

37. Benraad C., Scheerder H., Overbeeke M. Autoimmune haemolytic anemia during pregnancy. Eur. J. Gynecol. Reprod. Biol., 1994, 55, 209–214.

38. Lee L. Neonatal lupus erythematosis. J. Invest. Dermatol., 1993, 100, 9–14.

39. Shivvers S., Miller D. Preinvasive and invasive breast and cervical cancer prior of or during pregnancy. Clin. Perinatol, 1997, 24, 369–374.

40. Gabbe S. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers.. Obstet Gynecol. Surv. 1977, 32, 125–130.

41. Румянцев А.Г., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Эритроноэтин в диагностике и лечении анемий. М., 2003.

42. Савельева Г.М. Гемолитическая болезнь новорожденных. М. Медицина.

43. Manroe B., Weinberg A., Rosenfeld C. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. J. Pediatr., 1979, 95, 89–94.

44. Kochelakova P., La Gamma E. Preliminary report: G-CSF may reduce the incidence of neonatal sepsis in prolonged preeclampsia-associated neutropenia. Pediatrics, 1998, 102, 1107–1112.

45. Gomes R., Ghezzi F., Romero R., et al. Premature labor and intra-amniotic infection. Clin. Perinatol. 1995, 22, 281–287.

46. Saito S., Kasahara T., Yumiko K., et al. Elevation of amniotic fluid interleukins, IL-8, G-CSF in term and preterm parturition. Cytokine, 1993, 5, 81–87.

47. Calhoun D., Kirk J., Christensen R. Incidence, significance ad kinetic mechanism responsible for leucemoid reactions in patients in the neonatal intensive care unit: a prospective evaluation. J. Pediatr, 1996, 129, 403–410.

48. Calhoun D., Christensen R. G-CSF concentrations in human milk. Pediatr. Res., 1998, 43, A 1502.

49. Barak M., Cohen A., Herschkowitr S. Total leukocyte and neutrophil count changes associated with antenatal beta me the sone administration in premature infants. Acta Pacdiatr., 1992, 81, 760–765.

50. Farid M., Lorenz J., Huaed T. The effect of antenatal steroids on cord blood stem cells (CD34) in premature infants. Pediatr. Res. 1998, 43, A1387.

51. Calhoun D., Christensen R. A randomized double-blind placebo-contolled pilot trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration in women prior to preterm delivery. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998, 179, 766–770.

52. Burrows R., Kelton J.: Perinatal thrombocytopenia. Clin. Perinatol. 1995, 22, 779–785.

53. Kornfeld I., Wilson R., Ballem P., et al. Antenatal invasive and noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. Fetal Diagn. Ther. 1996, 11, 210–215.

54. Shah M., Li Y., Chistensen R. Effects of perinatal zidovudine on hematopoiesis: a comparison of effects on progenitors from human fetuses versus mothers. AIDS, 1996, 10, 1239–1243.

Классификация и диагностика анемий у детей

Анемия определяется как состояние гипоксемии, связанное со снижением числа циркулирующих эритроцитов и/или их способности восполнять потребности тканей в кислороде. Основным маркёром анемии служит концентрация гемоглобина, определяющего доставку кислорода к тканям. Дополнительными маркёрами являются сродство гемоглобина к кислороду, внутрисосудистый объем потребления кислорода, частота сердечных сокращений, удельный объем сердца и артериальная оксигенация. Границей, разделяющей норму и патологическую анемию, принято считать показатель гемоглобина менее 110 г/л.

Если у пациента имеются признаки анемии, то в первую очередь необходимо установить является ли она результатом патологии со стороны только одной клеточной линии (напр., эритроцитов) или со стороны нескольких клеточных линий (напр., эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Нарушения двух или трех клеточных линий обычно указывают на вовлечение в патологический процесс костного мозга (напр., апластическая анемия, лейкоз), заболевания иммунной системы (напр., патология соединительной ткани, синдром приобретенного иммунодефицита [СПИД]), деструкцию клеток на периферии (напр., иммунная нейтропения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [ИТП]), на иммунную гемолитическую анемию как на самостоятельное заболевание или в сочетании с другой патологией, а также на секвестрацию клеток (напр., гиперспленизм). В таблице 14 представлена этиологическая классификация анемий и диагностические критерии каждой из них.

Таблица 14

Этиологическая классификация и основные критерии диагностики анемий у детей

Этиологическая классификация	*Диагностические критерии*
I. Нарушение образования эритроцитов *А. Дефицит макроэлементов и витаминов* *Алиментарный дефицит железа (напр. белково-железодефицитная анемия)* Повышенная потребность, напр., рост (железо), гемолиз (фолиевая кислота) Снижение абсорбции Специфическая: недостаточность внутреннего фактора (витамин B_{12}) Генерализованная: синдром мальабсорбции (напр., фолиевая кислота, железо) Повышенная потеря крови Острая кровопотеря (железо) Хроническая: кишечные кровотечения (железо)	
1. Дефицит железа	Гипохромные микроцитарные эритроциты, уровень MCV, MCH и MCHC, высокий уровень RDW*, снижение уровня ферритина в сыворотке крови, высокий уровень FEP, гваяковая проба на скрытую кровь в кале положительна

Таблица 14 (продолжение)

Этиологическая классификация	*Диагностические критерии*
2. Дефицит фолатов	Макроцитарные эритроциты, высокий уровень MCV и RDW, мегалобластный костный мозг, низкое содержание фолатов в сыворотке и эритроцитах
3. Дефицит витамина B_{12}	Макроцитарные эритроциты, высокий уровень MCV и RDW, мегалобластный костный мозг, низкое содержание B_{12} в сыворотке, сниженная кислотность желудка; положительный тест Шиллинга
4. Дефицит витамина С	Клинические признаки авитаминоза (цинга)
5. Белковая недостаточность	Квашиоркор (синдром депигментации и отека подкожной клетчатки)
6. Дефицит витамина B_6	Гипохромные эритроциты, сидеробластный костный мозг, высокое содержание ферритина в сыворотке
7. Недостаточность тироксина	Кретинизм, низкое содержание T_4, высокое содержание ТТГ
B. Патология костного мозга	
1. Патология одной клеточной линии а. Мегакариоцитопения 1) Амегакариоцитарная тромбоцитопеническая пурпура	Синяки и геморрагии на коже конечностей, отсутствие мегакариоцитов, кровотечения из слизистых, ранний возраст
в. Дефекты предшественников эритроцитов 1) Врожденная эритроцитарная аплазия (анемия Даймонда-Блэкфана) 2) Приобретенная эритроцитарная аплазия (транзиторная эритробластопения детей)	Отсутствие эритроидных предшественников при исследовании костного мозга Отсутствие эритроидных предшественников – периодическое
C. Дефекты предшественников лейкоцитов[a]	
1) Врожденная нейтропения	Нейтропения, периодические инфекции
2. Патология всех клеточных линий (апластическая анемия, характеризующаяся панцитопенией и гипоклеточным костным мозгом)	
а. Конституциональная 1) Анемия Фанкони	Множественные врожденные патологии, ломкость хромосом
2) Семейная без аномалий	Наследственность, отсутствие врожденных аномалий
3) Врожденный дискератоз	Выявление патологии со стороны кожи и слизистой
в. Приобретенная	
1) Идиопатическая	*Нет установленной причины*
2) Вторичная	В результате воздействия лекарственных препаратов, радиации, домашних токсинов, инфекций; связанная с иммунологическим заболеванием
3. Инфильтрация костного мозга *а. De novo (напр., лейкоз)*	*Костный мозг: морфология, цитохимия, иммунологические маркеры, цитогенетика клеток, инфильтрирующих костный мозг*
в. Вторичная (напр., нейробластома, лимфома)	Костный мозг, ликвор, визуализация скелета, органов грудной и брюшной полости. Биологические маркеры, иммуноцитология, цитогенетика

Таблица 14 (окончание)

Этиологическая классификация	*Диагностические критерии*
C. Дизэритропоэтическая анемия (подавление эритропоэза, снижение утилизации железа)	
1. Инфекция	Случаи системных заболеваний
2. Патология почек и заболевания печени	Исследование функции почек и печеночные пробы
3. Диссеминированные злокачественные новообразования	Клинические проявления
4. Заболевания соединительной ткани	Ревматоидный артрит / СКВ
II. Потеря крови	
1. Острая постгеморрагическая анемия	Оценка кровопотери, ОЦК, определение Hb после восстановления ОЦК
2. Хроническая постгеморрагическая анемия	Проба Оверта или тест на скрытую кровь
III. Гемолитическая анемия	
A. Внутриклеточный гемолиз	
1. Патология мембран эритроцитов (сфероцитоз, эллиптоцитоз)	Морфология, кривая Прайс-Джонса, осмотическая резистентность
2. Патология ферментов эритроцитов (пируват киназы, G- 6PD, глютатионредуктазы и др.)	Аутогемолиз, ферментативный ответ
3. Дефекты гемоглобина а. Гема б. Глобина	
1) Качественная (напр. серповидвидные клетки)	Электрофорез Hb
2) Количественная (напр. талассемия)	Содержание HbF,A_2
B. Внеклеточный гемолиз	
1. *Иммунная* а. Изоиммунная б. Аутоиммунная	*Проба Кумбса*
1) Идиопатическая	Проба Кумбса, выявление антител
2) Вторичная	
Иммунологические нарушения (напр., СКВ)	Снижение C_3,C_4,CH_{50}, ANA положительный
Одна клеточная линия (напр., эритроциты)	Анемия: проба Кумбса положительная
Несколько клеточных линий (напр., лейкоциты, тромбоциты)	Нейтропения – иммунная ИТП, тромбоцитопения
2. Неиммунная (идеопатическая, вторичная)	
а. Микроангиопатическая анемия	Внутрисосудистый гемолиз, как результат тромбогеморрагического синдрома
б. Токсическая анемия	Отравление грибами, укусы ядовитых змей и т.д.

[a] RDW – ширина распределения эритроцитов по объему (в норме 11,5–14,5%);
[b] Не связана с анемией;
FEP – свободный протопорфирин эритроцитов; G6PD – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа; Hb – гемоглобин; ITP – идеопатическая тромбоцитопеническая пурпура; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците; MCV – средний объем эритроцита; RDW – ширина распределения эритроцитов по объему.

Мазок крови является очень информативным при диагностике анемий. Он указывает на характер анемии: гипохромный, микроцитарный, нормо - или макроцитарный, а также выявляет специфические морфологические изменения (напр., сфероциты, серповидные клетки, мишеневидные клетки). Средний объем эритроцита (MCV) свидетельствует о размерах красных клеток, например, микроцитоз (<7мм), макроцитоз (>8,5 мм) или нормоцитоз (7,2–7,9 мм). На рисунке 22 представлен алгоритм диагностики анемий при исследовании препаратов крови. В таблице 15 представлена дифференциальная диагностика анемий, основанная на специфических морфологических изменениях красных клеток.



Железодефицитная анемия	Здоровый новорожденный	Острая потеря крови
Талассемия	*Усиление эритропоэза**	*Инфекции*
Сидеробластная анемия	Состояние после спленэктомии	Патология со стороны почек
Хроническая инфекция	Заболевание печени**	Заболевание соединительной ткани
Отравление свинцом	Обструктивная желтуха**	Заболевание печени
Наличие гемоглобина Е	Апластическая анемия	Диссеминированные злокачественные новообразования
Атрансферринемия	Гипотиреоидизм	Ранние стадии дефицита железа
Врожденные нарушения метаболизма железа	Мегалобластные анемии	Апластическая анемия
Дефицит меди	Синдром Дауна	Инфильтрация костного мозга
Выраженное нарушение *питания*		Дизэритропоэтическая *анемия*

Рис. 22. Алгоритм диагностики анемий на основе исследования мазка крови
+ Ложный макроцитоз (высокий показатель MCV) может быть результатом макроаглютинированных красных клеток (например, Mycoplasma pneumoniae и аутоиммунная гемолитическая анемия)
* Повышенный уровень ретикулоцитов
** На основе увеличения мембран клеток, что, в свою очередь, ведет к увеличению отношения мембраны клетки к ее объему. Увеличение мембран является следствием изменения обмена между липидами красных клеток и изменением липидного баланса при данных патологиях.

Таблица 15

Специфические нарушения морфологии эритроцитов

I. Мишеневидные клетки
Определение: увеличение показателя отношения поверхности клетки к ее объему
Талассемия
Гемоглобинопатии
Hb AC или CC
Hb SS, SC, S-Thal
Заболевания печени
Состояние после спленэктомии или гипоспления
Выраженный дефицит железа
Hb E (гетерозиготный или гомозиготный)
LCAT – недостаточность: врожденная лецитин/холестерол ацилтрансферазная недостаточность (помутнение роговицы, протеинурия, мишеневидные клетки, выраженная анемия)
Абеталипопротеинемия

II. Сфероциты
Определение: снижение показателя отношения поверхности клетки к ее объему
Наследственный сфероцитоз
АВО несовместимость: потеря антительных фрагментов мембран эритроцитов
Аутоиммунная гемолитическая анемия: потеря антительных фрагментов мембран эритроцитов
Микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАНА): потеря фрагмента эритроцита после взаимодействия с измененной поверхностью клетки
SS – патология: фрагмент эритроцита перемещается в ретикулоэндотелиальную систему
Гиперспленизм
Ожоги: фрагмент поврежденных эритроцитов удаляется селезенкой
Посттрансфузионные состояния
Недостаточность пируваткиназы: фрагмент поврежденных эритроцитов удаляется селезенкой

III. Эхиноциты
Определение: 10–30 отростков равной величины распределены по поверхности эритроцитов; вызваны изменениями во внеклеточном или внутриклеточном микроокружении
Артефакт
Уремия
Дегидратация
Заболевания печени
Недостаточность пируваткиназы
Пептическая язва или карцинома желудка
Состояние после трансфузии эритроцитов
Редкие врожденные анемии вследствие уменьшения содержания внутриклеточного калия

IV. Акантоциты (шиповидные клетки)
Определение: клетки с 5–10 отростками различной длины, отростки хаотично расположены, различной толщины с широким основанием; клетки меньших размеров по сравнению с нормальными, т.к. они имеют сферическую форму
Заболевания печени
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (и другие МАНА)
Состояние после спленэктомии или гипоспления
Дефицит витамина E
Гипотироидизм
Абеталипопротеинемия: редкая врожденная патология; 50–100% клеток – акантоциты; сопутствующие нарушения (мальабсорбция жиров, пигментация сетчатки, неврологические нарушения)
Состояния мальабсорбции

V. Пикноциты
Определение: искривленные, гиперхромные, сморщенные эритроциты; могут быть похожи на эхиноциты и акантоциты

Таблица 15 (продолжение)

VI. Шизоциты

Определение: шлемовидной, треугольной формы или небольшие фрагменты. Образованы вследствие фрагментации при взаимодействии с патологической поверхностью сосудов (напр., фибриновые тяжи, васкулит, искусственные сосуды, участвующие в циркуляции)
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Тяжелая гемолитическая анемия (напр., недостаточность G6PD)
Микроангиопатическая гемолитическая анемия
Гемолитический уремический синдром
Протезирование сердечного клапана, патология сердечного клапана, сердечные бляшки, коарктация аорты
Заболевания соединительной ткани (напр., системная красная волчанка)
Синдром Касабаха-Мерритта
Молниеносная пурпура
Тромбоз почечных вен
Ожоги (сфероцитоз как результат воздействия высоких температур)
Тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура
Отторжение пересаженных тканей
Уремия, острый тубулярный некроз, гломерулонефрит
Злокачественная гипертензия
Системный амилоидоз
Цирроз печени
Диссеминированный канцероматоз
Хроническая рецидивирующая цистоцитарная гемолитическая анемия

VII. Эллиптоциты

Определение: эллиптоидные клетки, нормохромные; в норме составляют менее 1% от общего содержания эритроцитов; большие количества редко бывают у здоровых пациентов
Наследственный эллиптоцитоз
Дефицит железа (с нарастанием тяжести, гипохромия)
SS патология
Большая талассемия
Тяжелая бактериальная инфекция
Малая SA
Лейкоэритробластная реакция
Мегалобластная анемия
При любой анемии могут присутствовать до 10% эллиптоцитов
Малярия

VIII. Каплевидные клетки

Определение: форма капли, обычно микроцитарные, часто еще и гипохромные
Новорожденный
Большая талассемия
Лейкоэритробластные реакции
Миелопролиферативный синдром

IX. Стоматоциты

Определение: выраженное щелевидное просветление в центре клетки
Норма (в небольших количествах)
Наследственный стоматоцитоз
Артефакт
Талассемия
Острое алкогольное отравление
Rh0 – патология (отсутствие Rh комплекса)
Заболевания печени
Злокачественные новообразования

Таблица 15 (окончание)

X. Ядерные эритроциты Обнаружение ядерных клеток в периферической крови после 1-ой недели жизни является патологией Новорожденный (первые 3–4 дня жизни) Выраженная стимуляция костного мозга Гипоксия (особенно нарушения сердечной деятельности) Острое кровотечение Тяжелая гемолитическая анемия (напр., талассемия, SS гемоглобинопатия) Врожденные инфекции (напр., сепсис, врожденный сифилис, цитомегаловирус, краснуха) Состояние после спленэктомии или гипоспления: в норме селезенка удаляет ядерные эритроциты Лейкоэритробластные реакции: наблюдаются в сочетании с экстрамедуллярным гемопоэзом и замещением костного мозга; чаще при лейкозах и солидных опухолях – может быть при грибковых и микобактериальных инфекциях; каплевидные эритроциты, 10 000–20 000 лейкоцитов с небольшим или значительным числом метамиелоцитов, миелоцитов и промиелоцитов; тромбоцитоз с большими тромбоцитами, содержащими ядра Мегалобластная анемия Дизэритропоэтические анемии
XI. Пузырчатые клетки Определение: под мембраной эритроцита свободный от гемоглобина участок, похожий на пузырь Недостаточность G6PD (во время эпизодов гемолиза) SS патология Эмболия легкого
XII. Базофильные включения Определение: грубые или тонкие пятнистые базофильные включения, представляющие собой агрегаты рибосомальной РНК Гемолитическая анемия (напр., малая талассемия) Железодефицитная анемия Отравление свинцом
XIII. Тельца Говелла – Жолли Небольшого размера, четко распознаваемые, округлые, хорошо окрашенные включения; 1 мм в диаметре; расположены по периферии клетки Постспленэктомия или гипоспления Новорожденный Мегалобластные анемии Дизэритропоэтические анемии Различные виды анемий (редко железодефицитная анемия, наследственный сфероцитоз)

Для дифференциальной диагностики анемий достаточно информативными являются MCV показатель и уровень ретикулоцитов (рис. 23). Повышение числа ретикулоцитов свидетельствует о хронической кровопотере или гемолизе; нормальный или сниженный уровень ретикулоцитов говорит о нарушении образования красных клеток крови.

Уровень ретикулоцитов определяют для установления степени анемии; ретикулоцитарный индекс* является наиболее точным показателем эритропоэза. У пациентов с кровотечением или гемолизом ретикулоцитарный индекс равен примерно 3% тогда, как у больных с анемией вследствие снижения продукции эритроцитов он составляет менее 3%, чаще менее 1,5%.

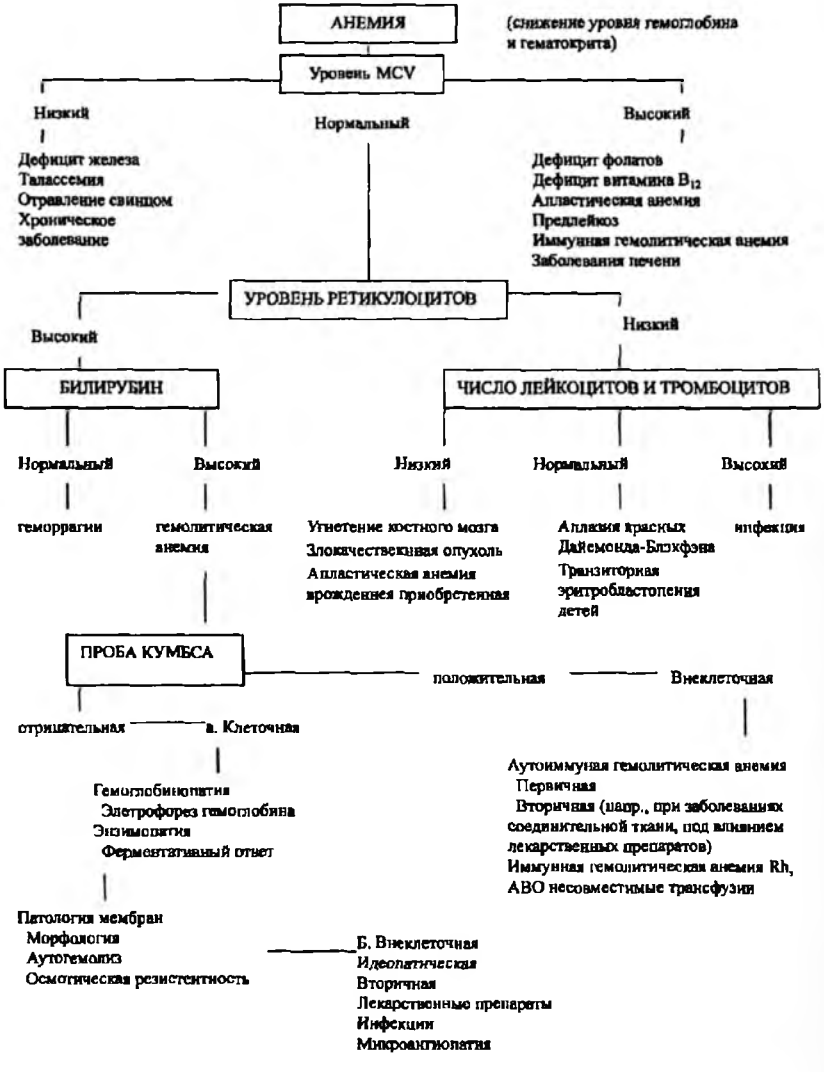


Рис. 23. Алгоритм диагностики анемий на основе данных показателей MCV и уровня ретикулоцитов

Таблица 16

Классификация анемий на основании данных MCV и RDW показателей

	Низкий уровень MCV	*Нормальный уровень MCV*	*Высокий уровень MCV*
RDW нормальный	Микроцитарная гомогенная Гетерозиготная талассемия Хронические заболевания	Нормоцитарная гомогенная Норма Хроническое заболевание Хроническая патология печени Неанемическая гемоглобинопатия (напр. AS,AC) Химиотерапия Хронический миелоцитарный лейкоз Геморрагия Наследственный сфероцитоз	Макроцитарная гомогенная Апластическая анемия Предлейкоз
RDW высокий	Микроцитарная гетерогенная Дефицит железа S в-талассемия Гемоглобин H Фрагментация эритроцитов	Нормоцитарная гетерогенная Ранние стадии недостаточности железа или фолатов Смешанные недостаточности Гемоглобинопатии (напр. SS,SC) Миелофиброз Сидеробластная анемия	Макроцитарная гетерогенная Дефицит фолатов Дефицит витамина B_{12} Иммунная гемолитическая анемия Холодовые агглютинины

MCV – средний объем эритроцита
RDW – ширина распределения эритроцитов по объему

MCV и RDW-показатели, определяемые при исследовании крови на автоматическом анализаторе, помогают установить морфологию и природу анемий, что, в свою очередь, привело к разработке классификации, основанной на данных этих индексов (табл. 16).

В более сложных случаях проводят пункцию костного мозга с окрашиванием препарата для определения запасов железа и выявления признаков сидеробластной анемии. Исследования костного мозга позволяют определить нормобластную, мегалобластную или сидеробластную морфологию. На рисунке 24 представлены возможные причины каждой из них.

* *Ретикулоцитарный индекс* = *Число ретикулоцитов* $\times \frac{\text{Гематокрит больного}}{\text{Гематокрит нормальный}}$

Пример:

Число ретикулоцитов 6%, гематокрит 15%

$$\text{Ретикулоцитарный индекс} = 6 \times \frac{15}{45} = 2\%$$

В таблице 17 отображены различные лабораторные методы исследования, используемые в диагностике пациентов с анемиями.

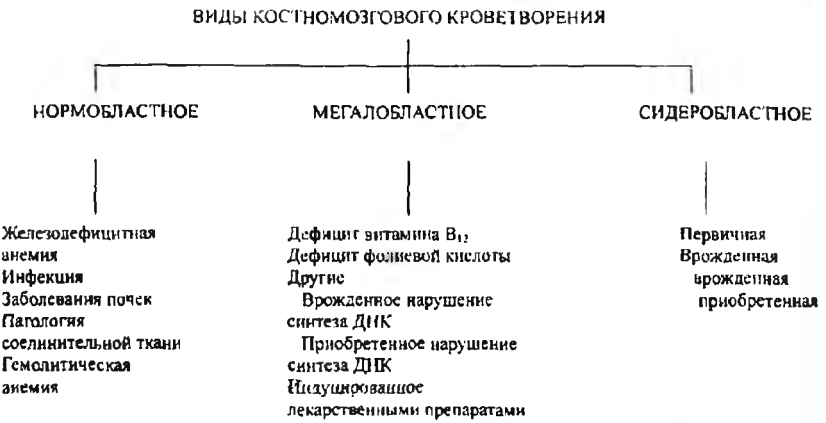


Рис. 24. Причины нормобластной, мегалобластной и сидеробластной морфологии костного мозга

Таблица 17

Лабораторные методы исследования, используемые при диагностике больных с анемией

Первичные методы исследования
Определение уровня гемоглобина и гематокрита
Определение уровня эритроцитов и их индексов, включая MCV и RDW
Определение числа ретикулоцитов
Изучение окрашенного мазка крови
Определение уровня лейкоцитов и их предшественников
Определение уровня тромбоцитов
Предполагаемый дефицит железа
Свободные протопорфирины эритроцитов
Уровень ферритина сыворотки
Исследование кала на скрытую кровь
Сканирование путем внутривенного введения ^{99m}Tc меченых эритроцитов на предмет обнаружения меккелева дивертикула
Эндоскопия (восходящей и нисходящей кишки)
Предполагаемый дефицит витамина B_{12} или фолиевой кислоты
Костный мозг
Уровень витамина B_{12} в сыворотке
Уровень фолатов сыворотки
Исследование желудка после введения гистамина
Тест на абсорбцию витамина B_{12} (радиоактивный кобальт, тест Шиллинга)
Предполагаемая гемолитическая анемия
Признаки поломок эритроцитов
Мазок крови
Уровень билирубина сыворотки
Экскреция уробилиногена мочи
Гаптоглобин сыворотки

Таблица 17 (окончание)

Признаки регенерации эритроцитов Уровень ретикулоцитов Мазок крови Рентген скелета Признаки гемолитической анемии: Клеточная мембрана Мазок крови Тест на осмотическую резистентность Тест на аутогемолиз Гемоглобин Серповидный тест Электрофорез гемоглобина Определение гемоглобина F-мазок по Клейхауеру-Бетке Тест на нагревание Ферменты Исследование телец Гейнца Ферментативный анализ
Признаки гемолитической анемии: внеклеточная Иммунная Антиглобулиновый тест Тест на лизис кислот сыворотки Сахарозный гемолитический тест Антитела Доната-Ландштайнера Антиядерные антитела (ANA)
Предполагаемая апластическая анемия или лейкоз Костный мозг (аспирация и биопсия) – цитохимия, иммунологические маркеры, хромосомный анализ Рентген скелета
Другие тесты, обычно применяемые при диагностике первичной патологии Серология вирусов, напр., вирус иммунодефицита человека (HIV) ANA, комплемент, CH_{50} Кровь в моче, креатинин Биопсия тканей (кожа, лимфатические узлы, печень)

Таким образом, диагностические исследования включают следующие этапы:

1. Детальное изучение истории болезни и физикальное обследование больного (табл. 14);
2. Полный клинический анализ крови для установления того, является ли анемия результатом патологии только одной (эритроциты) или трех клеточных линий (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты);
3. Определение морфологических характеристик анемий на основании исследования мазка крови (табл. 15) и определения MCV (рис. 22 и 23) и RDW (табл. 16) показателей, а также морфологии лейкоцитов и тромбоцитов;
4. Исследование аспирата костного мозга (проводят по мере необходимости) для определения эритроидной, миелоидной или мегакариоцитарной морфологии с целью установления типа эритропоэза (*нормобластный,*

мегало - или сидеробластный), а также исключения патологии со стороны *костного мозга* (*напр., апластическая анемия, лейкоз, доброкачественная* или злокачественная инфильтрация костного мозга) (рис. 24);

5. Установление более глубоких причин анемий с помощью дополнительных тестов (табл. 17).

Литература

1. Уиллоуби М. Детская гематология. М.: Медицина, 1981., 671 с.
2. Гематология детского возраста. / Под ред. Н.А.Алексеева, С.-Петербург: Гиппократ, 1998.
3. Анемии у детей: диагностика и лечение. / Под ред. А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева. М.: Макс-Пресс, 2000, 128 с.

Железодефицитная анемия

Описано три железодефицитных состояния (ЖДС): прелатентный дефицит железа (ПДЖ), латентный дефицит железа (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА). При ПДЖ имеется только снижение содержания железа в депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов. Отсутствие клинических проявлений и четких критериев диагностики позволяют считать, что это состояние не имеет практического значения. ЛДЖ, составляющий 70% всех ЖДС, представляет собой функциональное расстройство с отрицательным балансом железа, а не болезнь, и не имеет самостоятельного кода по МКБ-10. При ЛДЖ наблюдается характерная клиническая картина – сидеропенический синдром, но гемоглобин (Hb) остается в пределах нормальных значений, что не позволяет по этому лабораторному параметру выявить лиц с этим состоянием из общей популяции. ЖДА (код по МКБ-10 – D50) представляет собой болезнь, самостоятельную нозологическую форму, составляет 30% от всех ЖДС. При этом заболевании выявляются анемический и сидеропенический синдромы, имеется снижение Hb и сывороточного железа (СЖ), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), снижение сывороточного ферритина (СФ).

В соответствии с наиболее известной в нашей стране классификацией анемий по Г.А.Алексееву (1970), основанной на патогенетическом принципе, ЖДА включены во II группу: «Анемии вследствие нарушенного кровообразования». В эту же группу, называемую также группой дефицитных анемий, включены анемии, развивающиеся вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12}.

Материалы, опубликованные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ, 1998) позволяют осознать важность проблемы дефицита железа (ДЖ): в мире 1,8 млрд. человек страдают ЖДА.

ЖДА может быть названа социально значимым заболеванием. Распространенность ЖДА у детей в возрасте 2,5 года в Нигерии составляет 56%, в России – 24,7%, в Швеции – 7%. По мнению экспертов ВОЗ, если распространенность ЖДА превышает 30%, эта проблема перестает быть медицинской и требует принятия решений на государственном уровне.

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения (МЗ) РФ в России наблюдается значительный рост заболеваемости анемией детей и подростков.

В детском возрасте 90% всех анемий составляют ЖДА (М. Хертл, 1990). Таким образом, назначая при всех анемиях препараты железа, врач «угадает» в 9 случаях из 10. Остальные 10% анемий включают врожденные и приобретенные гемолитические и апластические анемии, анемии при хронических болезнях (АХБ).

В норме у взрослого здорового человека содержится около 3–5 г железа, таким образом, железо может быть отнесено к микроэлементам. Железо рас-

пределено в организме человека неравномерно. Приблизительно 2/3 железа содержится в Hb эритроцитов и представляет собой циркулирующий фонд (или пул) железа. У взрослых этот пул составляет 2–2,5 г, у доношенных новорожденных – 0,3–0,4 г и у недоношенных новорожденных – 0,1–0,2 г. Относительно много железа содержится в миоглобине: 0,1 г у мужчин и 0,05–0,07 г у женщин. В организме человека содержится более 70 белков и ферментов, в структуре которых имеется железо (трансферрин, лактоферрин и др.), суммарное количество железа в них составляет 0,05–0,07 г. Железо, переносимое транспортным белком трансферрином, составляет около 1% (транспортный фонд железа). Чрезвычайно важной для медицинской практики позицией является наличие запасов железа (депо, запасной фонд), составляющих около 1/3 всего железа в организме человека. Органами, выполняющими функцию депо, являются печень, селезенка, костный мозг и головной мозг. Железо содержится в депо в виде ферритина. Количество железа в депо может быть охарактеризовано с помощью определения СФ. На сегодняшний день СФ является единственным международно признанным маркером запасов железа. Конечным продуктом обмена железа является гемосидерин, который откладывается в тканях.

Железо является важнейшим кофактором ферментов в митохондриальной дыхательной цепи, в цитратном цикле, в синтезе ДНК, играет важную роль в связывании и транспорте кислорода Hb и миоглобином; белки, содержащие железо, необходимы для метаболизма коллагена, катехоламинов, тирозина. Свободное нехелатированное железо вследствие его каталитического действия в реакции Fe^{2+} - Fe^{3+} образует гидроксильные радикалы, которые способны вызвать повреждение клеточных мембран и гибель клеток. В процессе эволюции защита от этого воздействия свободного железа была решена с помощью образования специализированных молекул для абсорбции железа из пищи, его всасывания, транспорта и депонирования в нетоксичной растворимой форме. Транспорт и депонирование железа осуществляются специальными белками – трансферрином, трансферриновым рецептором, ферритином. Синтез этих белков регулируется с помощью специального механизма и зависит от потребностей организма.

Метаболизм железа у здорового человека представляет собой замкнутую систему. Ежедневно человек теряет с биологическими жидкостями и слущенным эпителием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) около 1 мг железа. Ровно столько же способно всасываться в ЖКТ из продуктов питания. Следует четко представлять, что железо поступает в организм только с продуктами питания. Таким образом, ежедневно 1 мг железа теряется и 1 мг всасывается. В процессе разрушения старых эритроцитов освобождается железо, которое утилизируется макрофагами и опять идет на построение гема. В организме существует специальный механизм всасывания железа, а физиологического механизма выве-

дения железа не существует, он пассивен. Поэтому, ДЖ будет возникать независимо от причины, если всасывание железа из пищи не удовлетворяет потребностям организма.

Известно более 10 нарушений обмена железа, приводящих к развитию ЖДС. Наиболее значимыми из них являются следующие:

1. ДЖ в пище, имеющий значение в развитии ЖДС как у детей от периода новорожденности до подросткового периода, так и у взрослых и людей пожилого возраста;
2. С помощью радиоактивной метки железа показано, что 90% железа всасывается в 12-перстной кишке и только 10% – в верхних отделах тонкого кишечника. Нарушение всасывания железа в 12-перстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника происходит в результате воспаления, аллергического отека слизистой оболочки, лямблиоза, инфицированности *Helicobacter euni*, при кровотечениях;
3. Нарушение перехода $Fe^{3+} > Fe^{2+}$ из-за дефицита андрогенов, аскорбиновой кислоты, атрофического гастрита, приводящих к недостаточному образованию гастроферрина.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ стандартизованы следующие критерии диагностики ЖДА:

- снижение уровня СЖ < 12 мкмоль/л;
- повышение ОЖСС > 69 мкмоль/л;
- процент насыщения трансферрина железом (НТЖ) < 17%;
- содержание Hb ниже 110 г/л (в возрасте до 6 лет) и ниже120 г/л (в возрасте старше 6 лет).

Таким образом, ВОЗ рекомендует достаточно точные критерии для диагностики ЖДА, но требующие забора крови из вены, проведения биохимических исследований, которые достаточно дороги, а полный их спектр не всегда выполним в Российских лечебных учреждениях. Имеются попытки минимизации критериев диагностики ЖДА.

Федеральная служба по заболеваемости, эпидемиологии и образованию со штаб-квартирой в Атланте (Джорджия, США) (United States Federal Government Centers for Disease Control – CDC) для диагностики ЖДА рекомендует использовать два доступных критерия. Например, для диагностики ЖДА рекомендует использовать два доступных параметра: снижение Hb и гематокрита (Ht) при отсутствии у больного других заболеваний. Устанавливается предположительный диагноз ЖДА и назначается терапия препаратами железа на 4 недели из расчета 3 мг элементарного железа на кг массы тела больного в сутки. Большим достоинством данных рекомендаций является регистрация ответа на терапию препаратами железа по строго фиксированным критериям. К концу 4-ой недели лечения Hb должен повыситься на 10 г/л по отношению к исходному, а Ht на

3%. Такой ответ подтверждает диагноз ЖДА, и лечение продолжается в течение нескольких месяцев. Если ответ не получен, рекомендуется остановить терапию препаратами железа и пересмотреть данный случай с точки зрения диагностики процесса. Перегрузка железом организма за 4 недели при использовании оральных препаратов железа маловероятна.

Существуют три возможности лабораторной диагностики ЖДА:

- с помощью общего анализа крови (ОАК), выполненного «ручным» методом;
- с помощью анализа крови, выполненного на автоматическом анализаторе крови;
- с помощью биохимических исследований.

В диагностике любой анемии обязательным является выполнение ОАК с определением количества ретикулоцитов. Врач ориентируется на гипохромный и микроцитарный характер анемии. В ОАК, выполненном «ручным» методом, выявляются: снижение Hb (< 110 г/л), нормальное или сниженное (< 3,8 x 10^{12}/л) количество эритроцитов, снижение цветового показателя (< 0,76), нормальное (реже слегка повышенное) содержание ретикулоцитов (0,2–1,2%), увеличение СОЭ (> 12–16 мм/час), анизоцитоз (характерны микроциты) и пойкилоцитоз эритроцитов. Ошибка определения параметров может достигать 5% и более. Стоимость одного ОАК составляет около 5 долларов США.

Точным и удобным для диагностики и дифференциальной диагностики является метод определения эритроцитарных показателей на автоматических анализаторах крови. Исследование может проводиться как в венозной, так и в капиллярной крови. Ошибка в определении параметров значительно ниже, чем при «ручном» методе и составляет менее 1%. При развитии ДЖ наиболее рано повышается показатель выраженности анизоцитоза эритроцитов – RDW (норма < 14,5%). С помощью определения среднего объема эритроцитов – MCV – регистрируется микроцитоз (норма 80–94 фл). Кроме того, снижаются среднее содержание Hb в эритроците – MCH (норма 27–31 пг) и средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC (норма 32–36 г/л). Стоимость одного анализа, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе, составляет около 3 долларов США.

Биохимические показатели, доказывающие ДЖ в организме, информативны, но требуют забора крови из вены и достаточно дороги (стоимость однократного определения СЖ, ОЖСС, СФ составляет более 33 долларов США). Наиболее важным критерием ДЖ считается снижение СФ (< 30 нг/мл). Однако ферритин является белком острой фазы воспаления, его концентрация на фоне воспаления или беременности может быть повышенной и «замаскирует» имеющийся ДЖ. Необходимо иметь в виду, что показатель СЖ нестабилен, так как имеется суточный ритм колебания железа в организме, зависимость от диеты. НТЖ –

расчетный коэффициент, определяемый по формуле: (СЖ: ОЖСС) х 100%. Из биохимической структуры трансферрина очевидно, что он не может быть насыщен железом более, чем на 50%, чаще всего насыщение составляет от 30 до 40%. При падении НТЖ ниже 16% эффективный эритропоэз не возможен.

Основными причинами развития ЖДА у детей и подростков являются:

- алиментарный ДЖ вследствие несбалансированного питания;
- ДЖ при рождении;
- повышенные потребности организма в железе вследствие бурного роста ребенка;
- потери железа, превышающие физиологические.

И.Я.Конь (2001) приводит 3 основных алиментарно-зависимых фактора в развитии ДЖ у детей: сниженное поступление железа с пищей, сниженное всасывание и увеличенные потери. В качестве причин сниженного поступления железа с пищей рассматриваются следующие: отсутствие грудного вскармливания; использование в питании детей раннего возраста частично адаптированных и неадаптированных молочных смесей, необогащенных железом каш; позднее введение прикорма; сниженное потребление витамина С и др. К сниженному всасыванию железа приводит использование в питании большого количества растительных волокон, избыток белка, кальция, полифенолов. Увеличенные потери железа возможны при раннем введении в питание ребенка цельного молока и кефира, что приводит к появлению диапедезных кровотечений из желудка и тонкого кишечника, потери Hb через экскрецию с калом (И.Я.Конь и соавт., 2002; Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, Н.Е.Малова, 2002).

По-прежнему важным моментом профилактики ДЖ является работа по повышению распространенности грудного вскармливания. В грудном молоке содержится железо с самой высокой биологической доступностью – 50%, что не имеет аналогов. Моделью грудного вскармливания, рекомендуемой ВОЗ, является: раннее прикладывание ребенка к груди матери в родовом зале не позднее 20–30 минут после родов; совместное пребывание матери и новорожденного ребенка в палате; система свободного вскармливания – по требованию ребенка. Раздражение соска способствует выделению окситоцина у матери, сокращает матку и снижает интенсивность послеродового кровотечения. Процент женщин, кормящих грудью при выписке из родильного дома, достиг 98%. Такая модель принципиально отличается от «методики» грудного вскармливания, используемой в России и возложившей борьбу за грудное вскармливание на плечи педиатров. Родовой акт рассматривался как сильный стресс и для родильницы, и для новорожденного ребенка и рекомендовалось их разобщение на несколько часов для отдыха. После этого наладить грудное вскармливание и установить биологическое равновесие между матерью и ребенком у большинства женщин не удавалось. Отсутствие правильно налаженной и био-

логически обоснованной методики начала грудного вскармливания приводила к катастрофическому его снижению. По данным Департамента здравоохранения Москвы (1998), до 6-месячного возраста ребенка кормили 25,2% женщин, а до 12-месячного возраста – 12,7%. К началу 2003 г. около 100 родильных домов в 27 субъектах РФ вовлечены в «Инициативу поддержки и поощрения грудного вскармливания» и получили сертификаты ВОЗ «Больница, доброжелательная к ребенку». Это только начало работы, так как в РФ имеется 15000 акушерских стационаров.

Продукты питания в рационе человека разделяются на гемовые и негемовые, преобладают негемовые продукты питания (90%), гемовые составляют около 10%. Различен и процент усвоения железа из этих видов продуктов питания. Усвоение железа из риса, кукурузы, сои, бобов, фасоли, шпината, муки составляет 1–7% от его содержания в продукте. Усвоение железа из мясных продуктов составляет от 18–20 до 30%.

Многолетнее питание продуктами растительного происхождения, являющихся поставщиками трудноусвояемого негемового железа и отказ от мясных продуктов, богатых легкоусвояемым гемовым железом, может приводить к ЖДА. Это подтверждается осмотром вегетарианцев. «Цивилизованные» вегетарианцы западных стран обязательно применяют поливитамины, микроэлементы, в том числе и препараты железа на фоне растительной диеты, что и позволяет им иметь нормальный Hb.

Причины развития анемии беременных женщин обычно две: отрицательный баланс железа в организме и недостаточное его поступление. ДЖ в организме беременной женщины опасен многочисленными рисками для нее самой и для плода: плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, выкидыши, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, преэклампсия, пиелонефрит, послеродовые инфекции, кровоточивость.

Потребности в железе беременной женщины настолько возрастают, что не могут быть покрыты с помощью обычной диеты, даже при возросшем в несколько раз всасывании железа. Общие затраты железа беременной складываются из: *дополнительных эритроцитов матери* – 450 мг, *тканей плода, плаценты и пуповины* – 360 мг, потери крови в процессе родов – 200–250 мг, ежесуточной потери через ЖКТ и с потом – 1 мг, потери с молоком при кормлении грудью – 1 мг, что суммарно составляет более 1000 мг.

Критериями анемии у беременных женщин является снижение Hb менее 110 г/л в I и III триместрах беременности и менее 105 г/л во II триместре.

Связь акушерского анамнеза и содержания СФ хорошо продемонстрирована V.G.Unoe (1994): если у женщины не было беременностей, СФ составляет 38 мкг/л, одна беременность и более 2 лет назад – 28 мкг/л, одна беременность и только год назад – 20 мкг/л, две беременности и последняя до 12 мес. назад –

15 мкг/л. Понятно, что женщина должна готовиться к беременности. В идеальном случае, беременность должна планироваться и начинаться в состоянии полного здоровья женщины.

В работе Naidu и соавт. (1991) убедительно показано, что низкая масса тела беременной женщины и сниженный Hb способствуют рождению маловесных детей: при массе тела беременной 35,4 кг и Hb 103 г/л – 53% новорожденных имеют низкую массу тела, а при массе тела 60,6 кг и Hb 113 г/л – только 14%. Это актуально и для нашей страны, так как по официальным статистическим данным МЗ РФ ежегодно каждый десятый младенец рождается у юной женщины в возрасте до 15 лет, чаще всего (69,7%) вне зарегистрированного брака.

Известно, что 30% женщин после родов имеют Hb < 100 г/л, а 10% женщин Hb < 80 г/л, то есть анемию средней степени тяжести, требующую лечения и усугубляющуюся в связи с периодом лактации. Причины развития послеродовой анемии у женщин: истощение запасов железа в депо в процессе беременности, потеря крови во время родов. Потеря крови даже при физиологически протекающих родах составляет 400–500 мл (200–250 мг железа), а при многоплодной беременности или кесаревом сечении повышается до 900 мл (450 мг железа). Традиционными методами лечения послеродовой анемии являются: переливание эритроцитной массы в тяжелых случаях, требующих неотложной терапии, и применение оральных препаратов железа в случаях нетяжелой анемии. Применение внутривенных препаратов железа в лечении послеродовой анемии оказалось эффективной и быстрой терапией. Это чрезвычайно важно в связи с тем, что женщины рано выписываются из родильного дома и им предстоит период лактации, требующий дополнительно не менее 1 мг железа в сутки. Gravier и соавт. (1999) показали, что 3 внутривенных введения по 200 мг препарата Венофер (сахарозный комплекс железа) в течение одной недели приводят к революционному результату: в группе из 30 женщин со средним исходным Hb 70,7 г/л отмечалось его повышение до 109,3 г/л. Был продемонстрирован переход тяжелой анемии в легкую в рекордно короткие сроки. Подобное лечение является альтернативой гемотрансфузиям. В нашей стране такие же результаты получены группой сотрудников под руководством проф. Р.И.Шалиной (2003).

Хроническая постгеморрагическая анемия, связанная с длительной и небольшой по объему потерей крови, по своей патогенетической сущности является железодефицитной и лечится по принципам лечения ЖДА. Основным в лечении хронической постгеморрагической анемии является обнаружение источника кровопотери и его устранение. У лиц мужского пола на первом месте стоят потери из ЖКТ: язвенные кровотечения, полипы толстой кишки, неспецифический язвенный колит, ангиоматоз кишечника, меккелев дивертикул, а у взрослых – опухоли желудка, кишечника и кровотечения из геморроидальных обра-

зований. У лиц женского пола на первом месте стоят кровотечения, связанные с ювенильными маточными кровотечениями у девушек пубертатного возраста, длительными и обильными менструациями, отмечаемыми у 12–15% женщин репродуктивного возраста. Потери Hb из ЖКТ занимают у женщин второе место.

Доноры, часто сдающие кровь (регулярные доноры), находятся в группе риска развития ЖДС или уже имеют ЖДА. Преодоление ДЖ у доноров возможно: с помощью перерывов в сдаче крови (не менее 3 мес.), полноценного питания, назначения оральных препаратов железа. Единственным недостатком этих рекомендаций является необходимость длительного по времени их проведения. Существует принципиальная возможность быстрого преодоления ДЖ у регулярных доноров с помощью введения внутривенных препаратов железа, например, с помощью зарегистрированного в нашей стране препарата Венофер. Для этого имеются следующие обоснования: венозный доступ при заборе крови *обеспечен, объем кровопотери известен, потеря железа из организма рас*считывается исходя из объема кроводачи (эксфузия 500 мл цельной крови одномоментно приводить к потере 250 мг железа). При этом увеличивается себестоимость цельной крови и ее компонентов, однако, прежде всего, необходимо учитывать самочувствие донора, снижение качества его жизни в период преодоления ЖДА. Вполне возможно, что при использовании внутривенных препаратов железа доноры смогут сдавать кровь чаще, что важно при существующем дефиците доноров.

Дифференциальная диагностика ЖДА должна проводиться с АХБ и анемиями, вызванными дефицитом фолиевой кислоты или витамина B_{12}, то есть внутри группы «дефицитных» анемий. АХБ является самостоятельной нозологической формой и имеет код по МКБ-10 – D63.8. Основными причинами развития АХБ являются: наличие основного хронического заболевания (как правило, известного врачам!); инфекции, протекающие хронически (туберкулез, сепсис, остеомиелит и др.); системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка); хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз); злокачественные новообразования. Патогенез развития АХБ окончательно неясен, но обсуждаются следующие механизмы:

- нарушение метаболизма железа при достаточном количестве его в организме, при этом затруднено использование железа и реутилизация его из макрофагов;
- гемолиз эритроцитов;
- супрессия эритропоэза ингибиторами (средние молекулы, продукты перекисного окисления липидов, цитокины, фактор некроза опухоли (TNF), IL-1, замещение опухолевыми клетками;
- неадекватная продукция эритропоэтина: повышение его выработки в ответ на анемию, но уровень недостаточен для компенсации анемии.

Лабораторными критериями диагностики АХБ являются: снижение Hb (нерезкое), снижение количества эритроцитов (нерезкое), микроцитарный характер анемии, норморегенераторный характер анемии, снижение СЖ, снижение ОЖСС (!), нормальный или повышенный (!) СФ, увеличение СОЭ.

Дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12} (так называемые мегалобластные анемии) имеет сходную клиническую картину и лабораторные признаки. К клиническим признакам относятся: глоссит, преждевременное поседение волос, признаки тяжелой анемии, кровотечения, желтуха, депрессия или психоз, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (только при дефиците витамина B_{12}). Лабораторные признаки мегалобластных анемий: снижение Hb, снижение Ht, панцитопения (снижение количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), макроцитоз эритроцитов (MCV > 120 фл), гиперсегментация ядер нейтрофилов (пятидольчатые и шестидольчатые ядра), наличие мегалобластов в костном мозге, гиперклеточность костного мозга, снижение содержания фолиевой кислоты или витамина B_{12} в сыворотке крови. Основанием для выполнения костномозговой пункции является наличие панцитопении по данным анализа периферической крови. Панцитопения представляет собой грозный лабораторный симптом и требует исключения, кроме дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12}, апластической анемии и лейкоза.

Принципы терапии ЖДА

1. Препараты железа

Большинство ЖДА носит легкий и среднетяжелый характер и может вполне лечиться оральными формами препаратов железа (капли, сироп, таблетки).

В табл. 18 представлены современные оральные препараты железа, зарегистрированные и доступные в России. Для расчета необходимого количества препарата нужно знать содержание элементарного железа (Fe^{2+} или Fe^{3+}) в данной лекарственной форме препарата (капле, таблетке, драже, флаконе) и число штук в упаковке.

Выбор препарата железа является прерогативой врача. Врач выбирает препарат в соответствии с возможностями пациента или его родителей приобрести препарат на курс лечения, переносимости препарата и имеющегося у врача опыта применения препарата железа. Вместе с тем, каждый врач должен быть информирован об имеющейся в мировой практике тенденции смены солевых препаратов железа, часто демонстрирующих низкую комплаентность, на препараты нового поколения – гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) трехвалентного железа (Мальтофер, Феррум-Лек).

При лечении больных ЖДА с применением солевых препаратов железа могут возникать следующие проблемы:

- возможность передозировки, и даже отравлений, вследствие негибкого дозирования, пассивного, неконтролируемого всасывания;

Таблица 18

Список некоторых оральных препаратов железа

Препарат	Состав препарата (в одном драже, таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
1	2	3	4
Актиферрин	Сульфат железа 113,85 мг, D,L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, в блистере 10 капсул, по 2 и 5 блистеров упаковке	Fe^{2+}: 34,5 мг в капсуле
Актиферрин	Сульфат железа 47,2 мг, D.L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капель	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе	Fe^{2+}: 9,48 мг в 1 мл
Актиферрин	Сульфат железа 171 мг, D.L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe^{2+}: 34 мг в 5 мл
Мальтофер	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Раствор для приема внутрь, 30 мл во флаконе с капельницей	Fe^{3+} 50 мг в 1 мл раствора (20 капель)
Мальтофер-Фол	Гидроксид-полимальтозный комплекс, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Жевательные таблетки, в блистере 10 таблеток, по 3 и 50 блистеров в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Сироп, 150 мл во флаконе	Fe^{3+}: 10 мг в 1 мл
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, по 30 и 50 табл. во флаконе	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+}: 80 мг
Тотема	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe^{2+}: 5 мг в 1 мл
Ферретаб комп.	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe^{2+}: 50 мг в 1 капсуле
Ферроплекс	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Драже, в упаковке 100 шт.	Fe^{2+}: 10 мг в 1 драже
Ферронал	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, в блистере 10 таблеток, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+}: 30 мг в таблетке
Хеферол	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 шт.	Fe^{2+}: 115мг в капсуле
Феррум Лек	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe^{3+}: 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	Гидроксид-полимальтозный комплекс	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe^{3+}: 10мг в 1 мл

Таблица 18 (окончание)

1	2	3	4
Ферлатум	Протеин сукцинилат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe^{2+}: 40 мг в 15 мл
Фенюльс	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe^{2+}: 45 мг в 1 капсуле

- выраженный металлический вкус и окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- взаимодействие с пищей и другими препаратами;
- частый отказ пациентов от лечения (30–35% от начавших лечение больных).

Врачи обязаны предупреждать пациентов или их родителей о возможных отравлениях солевыми препаратами железа. М.К.Соболевой и О.В.Кольцовым (2002), проанализировавшими все случаи отравлений лекарствами в Новосибирске за 15 лет, показано, что отравления препаратами железа составляют всего 1,6% от всех случаев отравлений у детей, но в 41,2% случаев заканчиваются летальным исходом.

Свойства и преимущества препаратов на основе ГПК:

- высокая эффективность;
- высокая безопасность – нет риска передозировки, интоксикации и отравления;
- отсутствие потемнения зубов и десен;
- приятный вкус, который нравится детям;
- отличная переносимость, которая определяет регулярность лечения;
- отсутствие взаимодействия с медикаментами и продуктами питания;
- наличие антиоксидантных свойств;
- существование лекарственных форм для всех возрастных групп (капли, сироп, жевательные таблетки, разовые ампулы, препарат железа с фолиевой кислотой для беременных женщин).

Парентеральные (внутримышечные, внутривенные) препараты железа показаны при:

- тяжелой форме ЖДА (около 3% больных);
- непереносимости оральных препаратов железа;
- наличии язвенной болезни или операций на ЖКТ, даже в анамнезе;
- необходимости быстрого насыщения организма железом.

II. Дозировка препаратов железа

Доза препарата рассчитывается конкретному больному с учетом:

- степени анемического состояния (I, II, III степень);
- массы тела больного;
- терапевтического плана лечения ЖДА, используемого в данном лечебном учреждении.

Таблица 19

Терапевтический план лечения ЖДА в зависимости от степени ее тяжести

Степень тяжести	*Длительность лечения, мес.*			
анемии (Hb, г/л)	1	3	4	6
	Доза препарата железа, мг/кг/сутки			
Легкая (110–90)	5	3		
Средняя (90–70)	5–7	3–5	3	
Тяжелая (< 70)	8	5	3	

Правильный расчет дозы препарата железа – чрезвычайно важный принцип терапии. Складывается впечатление, что большинство случаев неэффективной терапии препаратами железа, возникает из-за неадекватной (заниженной) дозировки препаратов. Расчет дозы препаратов железа важен в педиатрической практике, в которой врач имеет дело и с детьми периода новорожденности, и с подростками, иногда имеющими массу взрослого человека. Мы в своей практике используем терапевтический план (табл. 19), апробированный у детей, подростков и взрослых.

III. Длительность курса лечения препаратами железа

Критерием излечения от ЖДА считается преодоление тканевой сидеропении (а не достижение нормального Hb!), что может быть зафиксировано по нормализации уровня СФ. Клинический опыт показал, что для этого требуется *не менее 3–6 мес. в зависимости от тяжести анемии. Неуспешная терапия* препаратами железа и так называемые рецидивы заболевания могут быть связаны с прекращением лечения препаратами железа по достижению нормального уровня Hb.

IV. Контроль эффективности терапии препаратами железа

Эффективность лечения препаратами железа может быть оценена по нескольким показателям:

- ретикулоцитарная реакция на 7–10 день от начала терапии препаратами железа;
- начало повышения Hb после 4-х недель лечения препаратами железа; возможно использование критериев ответа на терапию препаратами железа, рекомендуемых американскими специалистами: повышение Hb на 10 г/л и повышение Ht на 3% по отношению к уровню до лечения;
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–2 мес. лечения;
- преодоление тканевой сидеропении, определяемое по уровню СФ, через 3–6 мес. от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии).

Оценка первых трех показателей особенно важна в тех случаях, когда врач не имеет возможности проведения наиболее информативных лабораторных исследований, доказывающих ДЖ в организме (MCV, MCHC, MCH, RDW, СЖ, ОЖСС, НТЖ, СФ).

Заместительная терапия эритроцитной массой должна проводиться по строгим показаниям. В настоящее время значительно повышены требования к определению показаний к переливанию компонентов крови у конкретного больного. Врач, назначающий трансфузию, обязан взвесить пользу и возможный вред от предстоящей гемотрансфузии. Гемотрансфузии несут риск трансмиссии различных инфекций (гепатиты, СПИД), образования нерегулярных антител, супрессии собственного гемопоэза и должны рассматриваться как трансплантации клеток, так как получены от аллогенного донора. Принципиально важным является информирование пациента или его родителей (опекунов) о состоянии больного, необходимости трансфузии и риске, который она несет. Иногда гемотрансфузии невозможны по религиозным соображениям (Свидетели Иеговы). Решение о проведении трансфузии (например, эритроцитной массы) может принять врач, находящийся в данный момент у постели больного, с учетом характера его заболевания, тяжести анемии, угрозы дальнейшего снижения Hb, переносимости анемии больным, стабильности гемодинамических показателей. Распространенной ошибкой является просьба врачей назвать цифры Hb, при которых необходимо переливание эритроцитной массы, что не учитывает вышесказанных показателей. Обоснованным является мнение о том, что при ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитной массы. Даже тяжелые ЖДА могут успешно лечиться с помощью оральных, внутримышечных или внутривенных препаратов железа.

ЖДС у детей первого года жизни и детей раннего возраста

Представление о том, что снижение Hb у беременной женщины не оказывает влияния на развитие плода ошибочно. ДЖ у плода приводит к необратимым процессам: нарушению роста массы мозга, нарушению процесса миелинизации и проведения нервных импульсов через синапсы. Эти изменения являются необратимыми, их не удается корригировать препаратами железа, назначаемыми в первые месяцы жизни ребенка. В последующем у ребенка отмечаются задержка психического и моторного развития, нарушение когнитивных функций. Американскими исследователями (B.Lozoff и соавт. 1991 г.) показано, что даже спустя 5 лет после перенесенной в возрасте 12–23 мес. ЖДА, отмечаются задержка умственного и моторного развития, а также проблемы с обучением.

Наиболее интенсивный рост отмечается у детей до года и у подростков в пубертатном периоде (D.Tanner и соавт., 1966). Педиатрам известно, что в воз-

расте 3 мес. у многих детей выявляется сниженный Hb (105–115 г/л). Это явление было зарегистрировано и американскими врачами и послужило основанием для разработки соответствующих рекомендаций. Для детей в возрасте 3 мес. нижняя граница нормы Hb была установлена 95 г/л, поскольку это транзиторное снижение Hb выражено у большинства детей в популяции (P.Dallman, M.A.Siimes, 1979). Снижение Hb у большинства детей в 3 мес. связано с переходом эритроидных клеток с синтеза фетального Hb (HbF) на HbA_2, представляет собой «физиологическую анемию» и лечения не требует. Hb должен определяться в 6 мес. и иметь нормальное значение (110 г/л и более).

Если ребенок находится на грудном вскармливании и не относится к какой-либо группе риска (недоношенность, из многоплодной беременности, рожденный с низкой массой тела) продолжается грудное вскармливание и наблюдение ребенка. Назначение препаратов железа в профилактических дозах, обычно составляющих 50% от лечебной дозы, показано детям из указанных групп риска развития ЖДА.

Постоянный контроль Hb должен осуществляться до 18 мес. у детей: с низкой массой тела при рождении; у недоношенных детей; у детей не получающих молочные смеси, содержащие железо. С 6 мес. до 18 мес. Hb должен контролироваться, если ребенок получает коровье молоко до 12 мес.; если ребенок на грудном вскармливании после 6 мес. получает недостаточное количество железа с прикормом; если ребенок болен (хронические воспалительные заболевания, диетические ограничения, обильная кровопотеря из-за травмы, прием препаратов, нарушающих всасывание железа).

ЖДА у подростков

Подростки нуждаются в скрининге Hb. Особенно это относится к девушкам 12–18 лет. Целесообразно ежегодное определение Hb у девушек и женщин, имеющих обильные кровопотери при менструации или иной природы, низкое потребление железа с пищей, ЖДА в анамнезе. Не относящиеся к этим группам риска небеременные женщины не нуждаются в частом контроле Hb и могут обследоваться раз в 5 лет, если употребляют пищу богатую железом и усиливающую его всасывание. Юноши также нуждаются в контроле Hb, если интенсивно занимаются тяжелыми видами спорта (анемия атлетов). При выявлении ЖДА – проводится ее лечение.

Проведение профилактических прививок у детей с ЖДС не противопоказано, не требует нормализации Hb, так как количество иммунокомпетентных клеток достаточно.

Россия может и должна опираться на опыт, полученный в других странах по борьбе с ЖДС. Наиболее четко меры профилактики ЖДС сформулированы в национальных «Рекомендациях по профилактике и лечению дефицита железа

в США» (1998): первичной профилактикой является правильное полноценное питание; вторичной профилактикой является активное выявление ЛДЖ и ЖДА в процессе диспансеризации, медицинских осмотров и при посещении врача.

Литература

1. Хертл М. Дифференциальная диагностика в педиатрии. – М.: Медицина, 1990. – Т. 2. – 510 с.
2. Анемии у детей: диагностика и лечение. Практическое пособие для врачей. / Под ред. А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева. – М.: Макс Пресс, 2000. – 128 с.
3. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. – М.: Славянский диалог, 2001. – 143 с.
4. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. // Morb. Mortal. Wkly Rep. – 1998. – Vol. 47. – P. 1–29.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. Руководство для врачей. – Владимир: Посад. 1998. – 61 с.
6. Кольцов О.В. Особенности клинической картины, диагностика и лечение случайных отравлений ферросодержащими препаратами у детей. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002.
7. Анемия – скрытая эпидемия. Пер. с англ. – М.: МегаПро, 2004. – 76 с.
8. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа. // Анемия. – 2004. – №1. – С. 3–10.

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии – группа заболеваний, характеризующихся наличием мегалобластов в костном мозге и макроцитов в периферической крови. Более чем в 95% случаев развитие мегалобластной анемии является результатом *дефицита фолатов и витамина B_{12} или врожденной аномалией их метаболизма.* В таблице 20 представлены причины развития мегалобластной анемии.

Таблица 20

Причины развития мегалобластной анемии

I **Дефицит витамина B_{12}**
- А. Алиментарный дефицит (содержание витамина B12 <2 мг/сут в рационе питания; дефицит витамина B_{12} у матери, приводящий к сниженному содержанию витамина B_{12} в грудном молоке)
- Б. Нарушение абсорбции витамина B_{12}
  - Недостаточность внутреннего фактора (фактора Кастла)
    1. Пернициозная анемия
    2. Хирургическое вмешательство на желудке
       - тотальная гастрэктомия
       - частичная гастрэктомия
       - желудочный шунт
    3. Действие едких веществ
  - Функциональная аномалия внутреннего фактора
  - *Биологическая конкуренция*
    1. Избыточный рост бактерий в тонком кишечнике
       - анастамозы и фистулы
       - слепые петли и карманы
       - стриктуры
       - склеродермия
       - ахлоргидрия
    2. Гельминты (Diphyllobothrium latum)
  - Нарушение всасывания в подвздошной кишке
    1. Семейное избирательное нарушение всасывания витамина B_{12} (синдром Имерслунд–Гресбика)
    2. Лекарственно индуцированное нарушение всасывания витамина B_{12}
    3. Хронические заболевания поджелудочной железы
    4. Синдром Золингер-Эллисона
    5. Гемодиализ
    6. Заболевания, поражающие подвздошную кишку
       - резекция и шунт подвздошной кишки
       - локальный энтерит
    7. Целиакия
  - Нарушение транспорта витамина B_{12}
    1. Наследственный дефицит транскобаламина II
    2. Транзиторный дефицит транскобаламина II
    3. Частичный дефицит транскобаламина I
  - Нарушения метаболизма витамина B_{12}
    1. *Наследственные*
       - дефицит аденозилкобаламина
       - дефицит метилмалонил Со А мутазы (mut^0, mut^-)
       - комбинированный дефицит метилкобаламина и аденозилкобаламина
       - дефицит мелтикобаламина

Таблица 20 (окончание)

2. Приобретенные
   - заболевания печени
   - белковая недостаточность (квашиоркор, маразм)
   - лекарственно обусловленные (например, аминосалициловая кислота, колхицин, неомицин, этанол, оральные контрацептивы, метформин)

II **Дефицит фолатов**
- А. Алиментарный дефицит
- Б. Повышенная потребность
  1. Алкоголизм и цирроз
  2. Беременность
  3. Новорожденность
  4. Заболевания, связанные с повышением клеточной пролиферации
- В. Врожденное нарушение всасывания фолиевой кислоты
- Г. Лекарственно индуцированное нарушение всасывания фолиевой кислоты
- Д. Обширная резекция кишечника, резекция тощей кишки

III **Комбинированный дефицит фолиевой кислоты и витамина B_{12}**
- А. Тропическая спру
- Б. Глютензависимая энтеропатия

IV **Врожденные нарушения синтеза ДНК**
- А. Оротовая ацидурия
- Б. Синдром Леш – Найен (Lesch – Nyhan)
- В. Тиамин-зависимая мегалобластная анемия
- Г. Дефицит ферментов, необходимых для метаболизма фолиевой кислоты
  1. N^5-метил-тетрагидрофолат трансфераза
  2. Формиминотрансфераза
  3. Дегидрофолат редуктаза
- Д. Дефицит транскобаламина II
- Е. Аномальный транскобаламин II
- Ж. Гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия

V **Лекарственно и токсин-индуцированные нарушения синтеза ДНК**
- А. Антагонисты фолатов (например, метотрексат)
- Б. Аналоги пурина (например, 6-меркаптопурин, азатиоприн, тиогуанин)
- В. Аналоги пиримидина (например, 5-фторурацил, 6-азауридин)
- Г. Ингибиторы рибонуклеотид редуктазы (например, цитозин арабинозид, гидроксимочевина)
- Д. Алкилирующие агенты (например, циклофосфан)
- Е. Оксид азота
- Ж. Мышьяк
- З. Хлорэтан

VI **Эритролейкемия**

Дефицит витамина B12

Поступление витамина B_{12} (кобаламина, Cbl) в организм происходит в основном с продуктами животного происхождения (мясо, молоко и т.п.) путем абсорбции. Абсорбция витамина B_{12} – многоэтапный процесс: протеолитическое высвобождение кобаламина из белков, присоединение кобаламина к белку желудочного секрета (внутренний фактор (IF), фактор Кастла), узнавание комплекса IF-кобаламин рецепторорами слизистой подвздошной кишки, транспорт через илиальные энтероциты в присутствии ионов кальция, высвобождение в циркуляцию системы воротной вены в комплексе с транскобаламином II (TC II) – белком сыворотки крови.

Кобаламин конвертируется в две распознаваемые организмом формы коэнзима – аденозил кобаламин и метилкобаламин. Процесс клеточного метаболизма, в ходе которого образуются коэнзимы, состоит из:

- *рецепторно-индуцированного присоединения комплексов* TC II-Cbl к поверхности клетки;
- эндоцитоз комплексов;
- *интрализосомальная деградация TC II;*
- высвобождение Cbl в цитоплазму;
- ферментативно индуцированная редукция центрального атома кобальта;
- цитозольное метилирование до метилкобаламина (MeCbl) или митохондриальное аденозилирование до аденозилкобаламина (AdoCbl).

Пищевая недостаточность витамина B_{12}. Наиболее частой причиной развития дефицита витамина B_{12} у детей раннего возраста является недостаточное поступление его с пищей в организм матери. В клинической картине присутствует нарушение роста, бледность, иктеричность склер, анемия гиперхромная макро (мегало) цитарная, мегалобластные изменения в костном мозге, повышение уровня метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в моче и плазме крови, мышечная гипотония, тремор, сокращения мышц.

Нарушение абсорбции витамина B_{12}. Наиболее часто встречается пернициозная анемия – хроническое заболевание, развивающееся вследствие нарушения поступления кобаламина из-за недостаточности внутреннего фактора (IF) в желудочном секрете. Недостаточное содержание IF в желудочном секрете может быть в результате врожденного дефицита этого фактора или вследствие *приобретенных причин, в том числе иммунных (выработка аутоантител* против IF, париетальных клеток слизистой желудка). Характерные черты первичного и вторичного нарушения абсорбции витамина B_{12} представлены в *таблице* 21.

Мальабсорбция пищевого кобаламина. Для высвобождения кобаламина из белкового комплекса, в котором соединение поступает с пищей, необходимо наличие кислой pH и пепсиновой активности желудочного сока. Поэтому при некоторых заболеваниях желудка (атрофический гастрит, частичная гастрэктомия) развивается пернициозная анемия. При этом уровень кобаламина в сыворотке крови снижен, тест Шиллинга нормальный.

Недостаточность внутреннего фактора. При отсутствии или поврежденном внутреннем фактора (IF) становится невозможным поступление кобаламина в энтероциты с последующим развитием пернициозной анемии. Недостаточность IF может быть как врожденной, так и приобретенной (табл. 22).

Врожденная пернициозная анемия развивается вследствие мутации в гене, кодирующем IF, который расположен на хромосоме 11. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Первые клинические проявления на-

Таблица 21

Характерные черты врожденного и приобретенного нарушения всасывания витамина B_{12}

Нозология	*Желудок*			*Тест Шиллинга*		*Антитела в сыворотке крови к*		*Сопутствующие признаки*
	Гистология	IF	HCl	Без IF	При наличии IF	IF	париетальным клеткам	
Врожденная пернициозная анемия	Норма	Отсутствует	Норма	Снижен	Норма	Отсутствуют	Отсутствуют	Нет; у родственников может быть нарушение всасывания витамина B_{12}
Ювенильная пернициозная анемия (аутоиммунная)	Атрофия	Отсутствует	Ахлоргидрия	Снижен	Норма	Есть (90%)	Есть (10%)	Иногда признаки системной красной волчанки, дефицита Ig A, эндокринопатия у сиблинга
Ювенильная пернициозная анемия с полиэндокринопатиями или селективной недостаточностью IgA	Атрофия	Отсутствует	Ахлоргидрия	Снижен	Норма	Есть	Есть	Гипотиреоидизм (хронический аутоиммунный тиреоидит – тиреоидит Хашимото), сахарный диабет I типа, первичная патология яичников, миастения (miasthenia gravis), гипопаратиреоидизм, болезнь Аддисона, дефицит Ig A
Энтероцитарная витамин B12 мальабсорбция (синдром Имерслунд–Грёсбика)	Норма	Есть	Норма	Снижен	Снижен			Доброкачественная протеинурия, аминоацидурия, генерализованной мальабсорбции нет
Генерализованная мальабсорбция	Норма	Есть	Норма	Снижен	Снижен			Синдром мальабсорбции, в анамнезе резекция подвздошной кишки, болезнь Крона, лимфома

Таблица 22

Основные признаки врожденных нарушений метаболизма кобаламина

Причина	*Уровень витамина B_{12} в сыворотке*	*Клинические/биохимические признаки*
Мальабсорбция пищевого кобаламина	Низкий	Патология нервной системы с/без мегалобластной анемии, умеренное ↑ MMA/tHcy
Дефицит внутреннего фактора	Низкий	Мегалобластная анемия, отставание в развитии, умеренное ↑ MMA/tHcy
Синдром Имерслунд–Грёсбика	Низкий	Мегалобластная анемия, протеинурия, отставание в развитии, умеренное ↑ MMA/tHcy
Дефицит транскобаламина I	Низкий	Нет проявлений, нет ↑ MMA/tHcy
Дефицит транскобаламина II	Нормальный	Патология нервной системы с/без мегалобластной анемии, нарушение роста, умеренное ↑ MMA/tHcy
Внутриклеточная патология кобаламина	Нормальный	Тяжелые клинические проявления пернициозной анемии, ↑ MMA/tHcy

↑ – повышение; MMA – метилмалоновая кислота; tHcy – общий гомоцистеин.

блюдаются уже на первых годах жизни ребенка, описаны единичные случаи начала заболевания в подростковом и взрослом возрасте. Введение нормального внутреннего фактора в сочетании с витамином B_{12} полностью устраняет клинические проявления.

Приобретенный дефицит внутреннего фактора происходит в результате появления антител. В зависимости от места прикрепления антитела к IF подразделяются на блокирующие (блокируют место соединения IF с кобаламином) и соединительные (блокируют место присоединения как IF, так и комплекса IF – Cbl к соответствующим рецепторам энтероцитов). Эти антитела относятся к иммуноглобулинам класса G. Антитела можно обнаружить не только в желудочном секрете, но и в сыворотке крови. В некоторых случаях антитела к IF обнаруживаются только в желудочном соке, они вырабатываются плазматическими клетками слизистой оболочки желудка и относятся к иммуноглобулинам класса A. Могут образовываться антитела к париетальным клеткам слизистой желудка, что также приводит к резкому снижению количества IF в желудочном соке.

Синдром Имерслунд-Грёсбека. Наследственное нарушение транспорта кобаламина (Cbl) рецепторами энтероцитов подвздошной кишки имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген ответственный за развитие данного заболевания картирован на 10 хромосоме в том же месте, что и кубулин. Кодируемый данным геном белок имеет молекулярную массу 460 кДа. Белок выполняет функцию узнавания и внутриклеточного транспорта комплекса Cbl – IF, расположен на поверхности энтероцитов подвздошной и тощей кишок, в клетках почек, что свидетельствует о кальций- и кобаламин-зависимом присоединении комплекса Cbl – IF.

Клинические проявления в виде бледности кожных покровов и слизистых, слабости, анорексии, нарушения роста, рецидивирующих инфекций, поражения желудочно-кишечного тракта отмечаются в первые два года жизни. Большинство больных детей имеют протеинурию тубулярного типа, не корригируемую назначением кобаламина. Содержание внутреннего фактора не изменено, антител к внутреннему фактору и париетальным клеткам желудка нет, при гистологическом исследовании слизистая подвздошной кишки не изменена. Назначение внутреннего фактора не влияет на клиническое течение заболевания. У некоторых больных сохранены рецепторы энтероцитов к комплексу Cbl – внутренний фактор в тощей кишке.

Нарушение транспорта. Патология транскобаламина II. Транскобаламин II (ТС II) представляет собой главную транспортную систему кобаламина, при отсутствии которой возникают тяжелые и потенциально фатальные состояния, характеризующиеся следующими клиническими признаками: начало клинических проявлений в 3–5 недель жизни, нарушение роста, рвота и диарея, прогрессирующая панцитопения, мегалобластные изменения в костном мозге, развитие иммунодефицита (клеточного и гуморального), неврологические проявления (развиваются спустя годы от первых проявлений), гомоцистеинурия и метилмалоновая ацидурия, нормальный уровень кобаламина в сыворотке крови (большая часть кобаламина сыворотки связана с транскобаламином II). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. ТС II синтезируется амниоцитами, что позволяет проводить пренатальную диагностику данного заболевания. Диагностируется методом электрофореза в геле и хроматографически по отсутствию белка в полосе движения комплекса ТС II-Cbl, способного присоединять радиоактивно меченый кобаламин. Лечение – внутримышечное введение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг 1–2 раза в неделю.

Частичная недостаточность транскобаламина I

Описаны случаи частичной недостаточности транскобаламина I (он же гаптокоррин), при этой патологии концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови снижена, уровень комплексов ТС II-Cbl в норме, среднее значение уровня ТС II колеблется в пределах 25–54%. Клинические проявления минимальны, ведущим является миелопатия.

Нарушение метаболизма. Преобразование витамина B_{12} в активный коэнзим и присоединение к апоэнзим-продуцирующему активному галоэнзиму – это сложный биохимический процесс, на любом этапе которого может быть генетически обусловленная поломка, приводящая к обрыву процесса с дальнейшим развитием дефицита витамина B_{12} в организме (рис. 25).

Попадая в клетку, витамин B_{12} конвертируется в коэнзим, за этот процесс отвечают два фермента:

- метилмалонил коэнзим А (CoA) мутаза, требующая присутствия аденозилкобаламина. Фермент катализирует превращение метилмалонил CoA в сук-

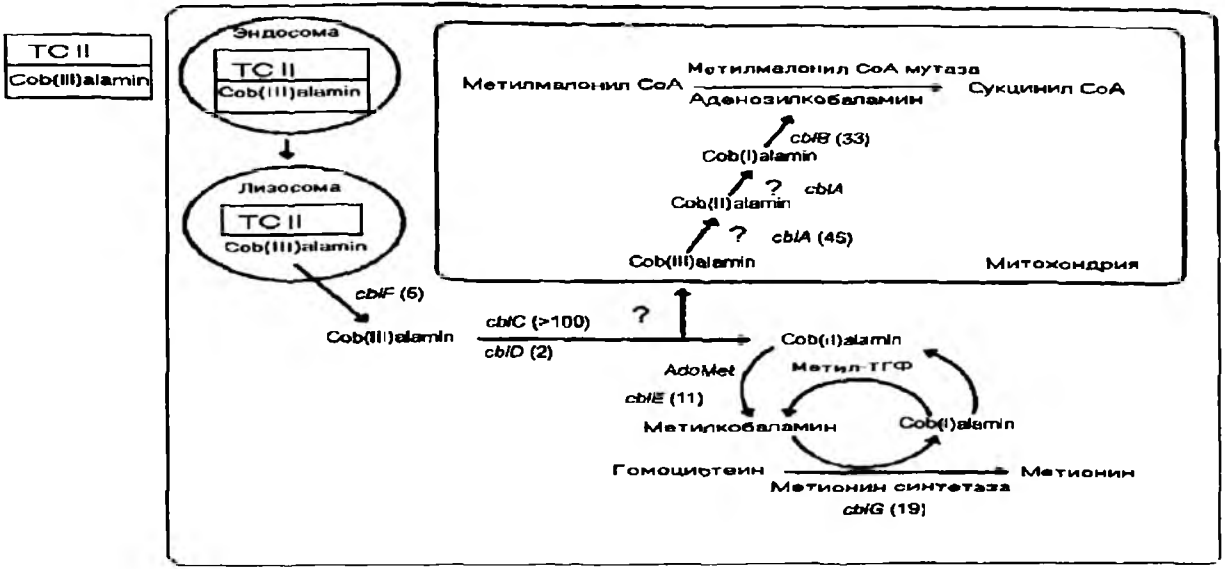


Рис. 25. Внутриклеточный метаболизм кобаламина с указанием мест возможных генетических поломок.
AdoMet – S-аденозилметионин; cob(III)alamin, cob(II)alamin, cob(I)alamin – кобаламин, в котором цинк находится в трех, двух и одновалентном состоянии соответственно; Метил-ТГФ – 5-метилтетрагидрофолат (Rossenblatt D.S., Whitehead V.M. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. Semin Hematol 1999; 36:19)

цинил CoA. Снижение активности данного фермента приводит к повышенной экскреции метилмалоновой кислоты.

- N^5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансфераза, требующий *присутствия метилкобаламина. При недостаточном количестве метилкобаламина* происходит снижение активности N^5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы, что приводит, в свою очередь, к снижению способности метилировать гомоцистеин и развитию в организме гипергомоцистеинемии и гомоцистеинурии.

При врожденной патологии метаболизма кобаламина у больных развивается метилмалоновая ацидемия, гипергомоцистеинемия или их сочетание. Основные характеристики врожденного дефицита кобаламина представлены в таблице 3. Все врожденные нарушения метаболизма кобаламина наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Возможно проведение пренатальной диагностики, которая осуществляется методом культивирования амниотических клеток с последующим исследованием комплементарных групп cblA, cblB, cblC, cblE и cblF, а также путем химического исследования амниотической жидкости и мочи матери. В ряде случаев с положительным результатом проведена терапия *in utero*. *Классификация* нарушений метаболизма кобаламина основана на исследовании комплементарных групп соматических клеток в культуре фибробластов.

Метилмалоновая ацидемия встречается с частотой 1:61000, для нее характерен выраженный метаболический ацидоз с высоким уровнем метилмалоновой кислоты в крови, моче и спиномозговой жидкости. Она развивается как при недостаточности аденозилкобаламина, так и при недостаточности метилмалонил CoA мутазы.

Недостаточность аденозилкобаламина (патология CblA и CblB) приводит к нарушению метилмалонил CoA мутазной активности и развитию метилмалоновой ацидемии. Нарушения при патологии CblA могут быть связаны с недостаточностью митохондриального никотинамид адениндинуклеотид фосфат (НАДФ) связанной аквакобаламил редуктазы. При дефекте CblB поражается аденозилтрансфераза, участвующая в заключительном этапе синтеза аденозилкобаламина. Клетки больных не способны нормально окислять пропионат, поэтому уровень метилмалонил CoA особенно повышается во время карбоксилирования пропионата, появляющегося в проценссе деградации валина, изолейцина, метионина и треонина.

Клинически данная патология проявляется: жизнеугрожающим или фатальным кетоацидозом в первые несколько недель или месяцев жизни, гипогликемией и гиперглицинемией, нарушением роста и умственного развития (могут быть обратимы при устранении признаков кетоацидоза), при нормальной концентрации кобаламина в сыворотке крови.

Лечение заключается в парентеральном введении гидроксикобаламина или цианкобаламина. На терапию отвечает 90% больных с патологией CblA и 40% с патологией CblB. Длительная бессобытийная выживаемость наблюдается в 30% случаях.

Недостаточность метилмалонил CoA мутазы за счет нарушения образования ее апоэнзимов сопровождается жизнеугрожающим или фатальным кетоацидозом, который не поддается лечению витамином B_{12}. Белковое питание усиливает клинические проявления: летаргия, нарушение роста, мышечная гипотония, респираторный дистресс, частая рвота и дегидратация. Экстреция метилмалоновой кислоты составляет от 100 мг до нескольких грамм в сутки при нормальной экскреции у детей 15–20 нг на 1 грамм креатинина. У большинства больных имеется гипогликемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня кетоновых тел, глицина и аммиака в крови и моче. В культуре фибробластов больных выявлены два класса недостаточности мутазы: первый, именуемый mut^0 – полное отсутствие активности фермента; второй, именуемый mut^- – резидуальная активность, которая может быть повышена высоким уровнем кобаламина.

Лечение заключается в ограничении белка (расчет дефицита валина, изолейцина, метионина и треонина) с целью снижения поступления аминокислот, использующих пропионатовый путь. При дефиците карнитина показана карнитиновая терапия. Применение линкомицина и метронидазола снижает продукцию пропионатов анаэробными бактериями. Несмотря на проведение терапии у большинства больных отмечается развитие инфарктов базальных ядер, тубулоинтестинальный нефрит, острый панкреатит и кардиомиопатия.

Сочетанная недостаточность аденозилкобаламина и метилкобаламина (патология CblC, CblD, CblF) приводит к развитию неспособности клеток синтезировать как метилкобаламин (что приводит к развитию метилмалоновой гипометионинемии), так и аденозилкобаламина (что ведет к развитию метилмалоновой ацидурии), и, соответственно, недостаточной активности метилмалонил CoA мутазы и N^5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы. Фибробласты больных с патологией *CblC* и *CblD* практически не накапливают аденозилкобаламин или метилкобаламин при инкубации с меченым цианкобаламином, что свидетельствует о нарушении cob(III)аламин редуктазы или редуктаз (атом кобальта в этой форме трехвалентен и должен быть восстановлен до присоединения к соответствующему ферменту). Причиной такой недостаточности может быть частичная недостаточность цианкобаламин β-лиганд трансферазы и микросомальной cob(III)аламин редуктазы. В отличие от этого при патологии CblF фибробласты накапливают избыточный кобаламин – неметаболизированный цианкобаламин, не связанный с белком и локализованный в лизосомах, т.е. дефект затрагивает выход кобаламина из лизосом.

Клинические проявления отмечаются на первом году жизни ребенка в виде недостаточности питания, нарушения роста, летаргии, мегалобластной анемии, отставании в психомотороном развитии, повышенный уровень метилмалонового альдегида (но ниже, чем при нарушении транспорта кобаламина) у более старших детей добавляется спастическое состояние мышц, делирий, психоз, гидроцефалия, легочное сердце, нарушения функции печени, пигментная ретинопатия с поражением желтого пятна сетчатки. Прогноз неблагоприятный, при начале клинических проявлений в раннем возрасте большинство больных погибает. При более позднем развитии прогноз более благоприятный. Диагностика основана на исследовании способности к захвату меченого цианкобаламина в культуре фибробластов. Отмечается снижение ассимиляции пропионата и метилтетрагидрофолата в макромолекулы и снижение синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина. Успешно проводится пренатальная диагностика патологии CblC путем исследования биопсийного материала и клеток хориона.

Лечение проблематично. Ежедневная терапия бетанином per os и инъекции гидроксикобаламина два раза в неделю улучшают проявления летаргии, раздражительности, нарушения роста, снижают степень метилмалоновой ацидурии, нормализуют уровень метионина и гомоцистеина в сыворотке крови. Изменения со стороны почек и нервной системы обратимы. У выживших больных сохраняется средняя/тяжелая степень отставания в психомоторном развитии даже при полном контроле метаболизма.

Нарушения синтеза метилкобаламина (патология CblE и CblG) приводит к дефициту N^5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы, что в свою очередь ведет к развитию гомоцистинурии и гипометионинмемии, характеризующихся отсутствием метилмалоновой ацидурии и функциональной недостаточностью синтеза метионина. В культуре фибробластов после инкубации с меченым цианкобаламином показано снижение накопления метилкобаламина при нормальной аккумуляции аденозилкобаламина, снижение ассимиляции меченого метилтетрагидрофолата. Захват цианкобаламина и присоединение к двум известным кобаламин-зависимым ферментам в норме.

Клиническая картина заболевания развивается в течение первых двух лет жизни, в редких случаях у взрослых. Клинические проявления – мегалобластная анемия, нарушения со стороны нервной системы (отставании в развитии, церебральная атрофия, нарушения на ЭЭГ, нистагм, мышечная гипотония или гипертония, судорожные припадки, слепота, атаксия), нарушение роста. Пренатальная диагностика основана на исследовании амниоцитов. При выявлении патологии у плода матерям, начиная с третьего триместра беременности, вводят гидроксокобаламин два раза в неделю.

Лечение заключается в системном назначении гироксокобаламина ежедневно в течение первой недели, затем 1–2 раза в неделю (что позволяет корреги-

ровать анемию и нарушение метаболизма), бетанин (для снижения гомоцистеина). Неврологическая симптоматика практически не поддается обратному развитию.

Приобретенный дефицит витамина B_{12}. Нарушение метаболизма витамина B_{12} в ряде случаев развивается при недостаточном белковом питании (квашиокор), заболеваниях печени. Некоторые лекарственные средства (см. таблицу 20) влияют на абсорбцию и метаболизм витамина B_{12}.

Дефицит фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты может быть как врожденным, так и приобретенным. Чаще встречается приобретенный. В таблице 23 перечислены причины, приводящие к дефициту фолиевой кислоты.

Приобретенный дефицит фолиевой кислоты. Алиментарный дефицит фолатов занимает второе место по распространенности среди дефицитных состояний

Таблица 23

Причины дефицита фолиевой кислоты

I Неадекватное поступление 1. Пристрастия в питании, низкий экономический уровень; 2. Способы приготовления пищи (длительное кипячение приводит к потере 40% фолатов); 3. Вскармливание козьим молоком (1 литр содержит 6 мкг фолатов); 4. Нарушение питания (квашиоркор, маразм); 5. Специальные диеты (при фенилкетонурии, болезни кленового сиропа); 6. Недоношенность; 7. Состояние после трансплантации костного мозга (специальная обработка пищи).
II Нарушение абсорбции А. Врожденная изолированная мальабсорбция фолатов Б. Приобретенная 1. Идиопатическая стеаторея 2. Тропическая спру 3. Полная или частичная гастрэктомия 4. Множественные дивертикулы тонкой кишки 5. Резекция тощей кишки 6. Воспаление подвздошной кишки 7. Болезнь Уиппла 8. Лимфома кишечника 9. Лекарственные препараты: антибиотики широкого спектра действия, дифенилгидантоин (Дилантин), примидон, барбитураты, пероральные контрацептивы, циклосерин, метформин, этанол, пищевые аминокислоты (глицин, метионин) 10. Состояние после трансплантации костного мозга (тотальное облучение, лекарственные препараты, поражение кишечника)
III Повышенная потребность 1. Усиленный рост (недоношенность, беременность) 2. Хронический гемолиз, особенно в сочетании с неэффективным эритропоэзом 3. Дизэритропоэтические анемии 4. Злокачественные заболевания (лимфома, лейкоз) 5. Гиперметаболические состояния (например, инфекции, гипертиреоидизм) 6. Обширные поражения кожи (лишаеподобный дерматит, эксфолиативный дерматит) 7. Цирроз печени 8. Состояние после трансплантации костного мозга (регенерация костного мозга и эпителиальных клеток)

Таблица 23 (окончание)

IV	**Нарушение метаболизма фолиевой кислоты** А. Врожденные 1. Дефицит метилен-тетрагидрофолат редуктазы 2. Недостаточность глутамат форминотрансферазы 3. Функциональная недостаточность N^5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы вследствие патологии CblE и CblG 4. Недостаточность дегидрофолат редуктазы 5. Дефицит метил-тетрагидрофолат циклогидролазы 6. Первичная недостаточность метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансферазы Б. Приобретенные 1. Лекарственные препараты: антагонисты фолатов (ингибиторы дигидрофолат редуктазы) – метотрексат, пириметамин, триметоприм, пентамидин – и другие. 2. Дефицит витамина B_{12} 3. Алкоголизм 4. Патология печени
V	**Повышенная экскреция** (регулярный диализ, дефицит витамина B_{12}, заболевания печени, заболевания сердца)

в мире (после алиментарного дефицита железа) и является результатом недостаточного питания и голодания. Частота заболеваний выше у женщин, чем у мужчин. Истощение запасов фолатов происходит в течение 3-х месяцев при повышенной в них потребности (во время беременности для растущего плода и в период лактации). При недостаточном содержании фолатов в организме плода происходит неправильное развитие нейронной трубки. Поэтому с профилактической целью женщинам назначается фолиевая кислота до зачатия и во время беременности. Недостаточное поступление фолиевой кислоты в период беременности приводит к преждевременным родам и рождению маловесных детей. При рождении клинические проявления дефицита фолатов наблюдаются редко. Быстрый рост в первые несколько недель жизни сопровождается повышенной потребностью в фолиевой кислоте, поэтому в этот период с профилактической целью рекомендуется назначать препарат по 0,05–0,2 мг в сутки.

Врожденные нарушения транспорта и метаболизма фолатов. Врожденные нарушения транспорта и метаболизма фолатов перечислены в таблице 4, их клинические и биохимические характеристики представлены в таблице 24.

Наследственная мальабсорбция фолатов характеризуется развитием мегалобластной анемии в течение первых месяцев жизни, диареи, стоматита, нарушением роста и прогрессирующими неврологическими расстройствами, низким уровнем фолатов в сыворотке крови, эритроцитах и ликворе. При этом у больных может быть повышена экскреция форминоглутамата и оротовой кислоты, что указывает на наличие специфической транспортной системы фолатов через кишечник и сосудистые сплетения, кодируемой одним геном. Усвоение фолатов другими клетками и в культуре клеток не нарушено. При повышении уровня фолатов в сыворотке крови (с целью коррекции анемии) уровень

Таблица 24

Клинические и биохимические характеристики наследственного нарушения метаболизма фолатов

Характеристика	*Наследственная мальабсорбция фолатов*	*Дефицит метилен-тетрагидрофолат редуктазы*	*Дефицит глутамат формино-трансферазы*	*Функциональный дефицит метионин синтетазы*	
				СЫЕ	*СЫС*
Клинические					
Мегалобластная анемия	+	–	–	+	+
Отставание развития	+	+	–	+	+
Судорожные припадки	+	+	–	+	+
Нарушение речи	–	–	–	+	+
Нарушение походки	–	+	–	–	+
Периферическая нейропатия	–	+	–	–	+
Апноэ	–	+	–	–	–
Биохимические					
Гомоцистинурия/ гомоцистинемия	–	+	–	+	+
Гипометионинемия	–	+	–	+	+
Форминоглутаминовая ацидурия	+	–	+	–	–
Нарушение абсорбции фолатов	+	–	–	–	–
Снижение уровня фолатов в сыворотке	+	+	–	–	–
Снижение уровня фолатов в эритроцитах	+	+	–	–	–
Дефекты, определяемые в культуре фибробластов					
В цельных клетках нарушение: Захвата CH_2H_4 фолата	–	–	–	+	+
Содержание CH_3H_4 фолата	–	+	–	–	–
Содержание CH_3 B12	–	–	–	+	+
В клеточном экстракте изменение активности: Голофермента метионин синтетазы	–	–	–	–	+
Глутамат формимино-трансферазы	–		Активность не определяется в культуре клеток, аномальная в гепатоцитах и эритроцитах		
CH_3H_4 фолат редуктазы	–	+	–	–	–
Лечение	Фолиевая кислота или восстановленные фолаты в терапевтической дозе				

CH_3H_4 – метилен тетрагидро

фолатов в ликворе не меняется. Фолиевая кислота при приеме внутрь в дозе 5–40 мг в сутки так же, как и более низкие дозы парентерального препарата корригируют гематологические проявления, но не влияют на уровень фолатов в ликворе. Содержание фолатов в ликворе несколько повышается при назначении метилтетрагидрофолата или фолиниевой кислоты внутрь. При лечении подобных пациентов необходимо как можно раньше нормализовать уровень фолатов как в сыворотке крови, так и в ликворе. В случае необходимости доза пероральных препаратов может быть увеличена до 100 мг в сутки, при отсутствии эффекта терапию проводят в более низких дозах. При отсутствии возможности нормализовать уровень фолатов в ликворе препараты можно вводить интратрахеально.

Недостаточность метилен-тетрагидрофолат редуктазы весьма вариабельна по тяжести клинических проявлений от бессимптомных форм (присутствуют только биохимические изменения) до крайне тяжелых (проявляющихся на первом месяце жизни). В клинической картине отмечаются задержка развития, двигательные нарушения, судорожные припадки, инсульты, психические расстройства, микроцефалия; в крайне тяжелых случаях – сосудистые изменения (тромбоз обеих мозговых артерий и вен), расширение сосудов мозга, гидроцефалия, периваскулярные изменения, демиелинизация, макрофагальная инфильтрация вещества мозга, глиоз, астроцитоз, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга. Развитие мегалобластной анемии нехарактерно, так как фолаты, хоть и в сниженном количестве, участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов. Дефицит метилен-тетрагидрофолат редуктазы приводит к повышению уровня гомоцистеина в плазме крови, развитию гомоцистинурии и снижению уровня метионина в плазме крови вследствие того, что метилтетрагидрофолат является одним из трех «доноров» метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Это состояния базируется на изменении ферментативной активности клеток печени, лейкоцитов и культивируемых фибробластов. Необходимо помнить, что специфическая активность метилен-тетрагидрофолат редуктазы фибробластов зависит от клеточного цикла. Выявлена прямая зависимость между степенью дефицита фермента и степенью тяжести клинических проявлений. Наиболее четкими признаками дефицита являются содержание метилтетрагидрофолата в фибробластах и степень включения меченых солей муравьиной кислоты в метионин. Прогноз неблагоприятный даже при раннем выявлении заболевания. Заболевание резистентно к терапии (фолиевая кислота+метионин+карнитин+бетанин+пиридоксин+кобаламины). Возможно проведение пренатальной диагностики – исследование ферментативной активности в клетках хориона, амниоцитах.

Недостаточность глутамат форминотрансферазы. Глутамат форминотрансфераза и форминотетрагидрофолат циклодиаминаза участвуют в процессе при-

соединения форминовых групп к тетрагидрофолату, который сопровождается высвобождением аммиака и образованию 5,10-метилтетрагидрофолата. Эти процессы проходят только в клетках печени и почек под действием октамерного фермента. Тяжесть клинических проявлений варьирует от бессимптомных до крайне тяжелых. Клиническая картина включает задержку умственного и физического развития, нарушение активности головного мозга (по данным ЭЭГ), расширение желудочков мозга с кортикальной атрофией, макроцитоз эритроцитов, гиперсегментацию ядер нейтрофилов, снижение активности фермента в клетках печени на 14–54% от контрольных (с диагностической целью активность фермента в культуре клеток не делается), гипергистидинемию, гипергистидинурию, гипометионинемию. После нагрузки гистидином у больных отмечается нормальный или повышенный уровень фолатов в сыворотке крови и повышенный уровень форминоглутаминовой кислоты в крови и моче. У ряда больных выявляется экскреция гидантоин-5-пропионата (стойкого продукта окисления предшественника форминоглутаминовой кислоты), 4-имидазолон-5-пропионата и 4-амино-5-имидазолкарбоксамина (промежуточных продуктов синтеза пуринов). Данная патология наследуется, вероятно, по аутосомно-рецессивному типу.

Функциональная недостаточность метионин синтетазы развивается в результате мутаций cblE и cblG и характеризуется развитием гомоцистеинурии и нарушениями биосинтеза метионина. У большинства больных уже в первые месяцы жизни появляются признаки мегалобластной анемии и задержка развития. Распределение дериватов кобаламина в культивируемых фибробластах изменено: уровень метиленкобаламина снижен относительно нормы. Лечение – парентеральное введение гидроксикобаламина.

Другие мегалобластные анемии

Тиамин-зависимая анемия при синдроме Вольфрама (DIDMOAD). В патогенезе заболевания лежит нарушение транспорта тиамина, возможно недостаточная активность тиамин пирофосфокиназы. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. В клинической картине может быть признаки мегалобластной анемии и сидеробластной анемии. Всегда присутствует нейтропения, тромбоцитопения. В симптомокамплекс также входят несахарный диабет (DI – diabetes insipidus), сахарный диабет (DM – diabetes mellitus), атрофия зрительного нерва (OA – optic atrophy) и глухота (D – deafness).

Лечение: анемия корригируется назначением 100 мг тиамина в сутки, но мегалобластные черты сохраняются, потребность в инсулине снижается.

Оротовая ацидурия. Редкое нарушение синтеза пиримидинов, заключающееся в нарушении превращения оротовой кислоты в уридин, при этом большое количество оротовой кислоты выделяется с мочой, иногда в виде кристаллов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Лечение: уридин 1,0–1,5 грамм в сутки внутрь.

Синдром Леша-Найена. Нарушение синтеза пуринов вследствие дефекта образования гипоксантин фосфорибозилтрансферазы. Клинические проявления – умственная отсталость, приступы агрессивного поведения с членовредительством и хореоатетозом. У ряда больных развиваются признаки мегалобластной анемии.

Лечение: мегалобластная анемия корригируется назначением аденина в дозе 1,5 грамма в сутки.

Клинические проявления недостаточности кобаламина и фолатов

1. Начальные проявления (могут быть в течение нескольких месяцев до появления развернутой клинической картины) – мегалобластная анемия, парестезии, болезненность языка или всей ротовой полости, красный гладкий («лакированный») язык, потеря веса (как результат анорексии), трудности при ходьбе и выполнении тонких движений руками, усталость, летаргия.
2. Развернутые клинические проявления – окраска кожи – нежно желтая (сочетание бледности с легкой иктеричностью), появление очагов гиперпигментации и витилиго, обесцвечивание волос; часто встречается фебрильная лихорадка; поражение желудочно-кишечного тракта – глоссит, потеря аппетита (до анорексии), тошнота, рвота, стул кашицей несколько раз в день или диарея, метеоризм, иногда псевдоопухоль брюшной полости за счет гипертрофии мышц пилорического сфинктера, эпизодические боли в животе различной интенсивности; поражение нервной системы в виде периферической нейропатии (за счет дегенеративных процессов в задних и латеральных отделах спинного мозга, периферических нервах) – апатия, слабость, раздражительность, задержка психомоторного развития и потеря навыков, особенно двигательных, у детей раннего возраста, наличие непроизвольных движений, мышечная гипотония, отсутствие рефлексов, парестезии конечностей, отсутствие чувствительности, потеря ориентации на фоне нарушения походки, положительная проба Ромберга, может быть спастический парез с повышением коленных и голеностопных рефлексов, появление рефлекса Бабинского.

Диагностика

1. Возраст начала клинических проявлений (табл. 25);
2. Сбор анамнеза (длительный прием антибиотиков, антиконвульсантов, тип диеты/питания, наличие и длительность диареи, хирургические вмешательства на ЖКТ);

Таблица 25

Возраст начала клинических проявлений различных заболеваний, приводящих к развитию мегалобластной анемии

Заболевание	*Возраст начала клинических проявлений*		
	2–6 лет	*7–24 лет*	*>24 лет*
Дефицит фолатов			
Недостаточное поступление	+		
Во внутриутробном периоде	+		
Обусловленное диетой (козье молоко)		+	
Хронический гемолиз			
Нарушение абсорбции			+
Целиакия /спру		+	
Терапия антиконвульсантами	+		
Наследственное			
Дефицит витамина B_{12}			
Недостаточное поступление			
Дефицит кобаламина во внутриутробном периоде		+	
Диета			+
Нарушение абсорбции			
Ювенильная пернициозная анемия		+	±
Наследственная мальабсорбция		+	±
Наследственная аномалия IF		+	±
Нарушение метаболизма			
Дефицит транскобаламина II	+		
Врожденные нарушения утилизации кобаламина	+		
Другие			
Тиамин-зависимая			+
Оротовая ацидурия	+		
Синдром Леша-Найена			+

3. Общий анализ крови – анемия, повышение эритроцитарных индексов (MCV может быть до 110–140 фл, RDW), макроцитоз эритроцитов, много макроовалоцитов, выраженный анизопойкилоцитоз эритроцитов, наличие *телец Жолли и колец Кебота, лейкопения (до 1,5x10^9/л), гиперсегментация* ядер нейтрофилов (пять и более сегментов), тромбоцитопения (до 50x10^9/л);
4. Костный мозг – признаки мегалобластного типа кроветворения: клетки крупные, ядра зернистые, исчерченные; цитоплазма клеток более зрелая *по сравнению с ядром, диссоциация ядра и цитоплазмы сильнее выражена* в более зрелых клетках, встречаются клетки, в которых ядра со слабо конденсированным хроматином; множественные, иногда патологические, митозы; остатки ядер, тельца Жолли; дву- и трех ядерные клетки; качественные нарушения эритропоэза; огромные (гигантские) метамиелоциты *с подковообразными ядрами; гиперсегментация нейтрофилов; много*ядерные мегакариоциты;

5. Моча – стойкая протеинурия (признак специфического нарушения всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке);
6. Уровень витамина B12 в сыворотке крови. Нормальные значения – 200–300 пг/мл;
7. Уровень фолатов в сыворотке крови. Нормальное значение – более 5–6 нг/мл (низкое – менее 3 нг/мл, пограничное – 3–5 нг/мл);
8. Уровень фолатов в эритроцитах. Нормальное значение – 74–640 нг/мл;
9. Уровень экскреции оротовой кислоты для диагностики оротурии;
10. Деоксиуридиновый тест (для дифференциации между дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты);
11. Тест Шиллинга (для определения активности внутреннего фактора и абсорбции витамина B_{12} в кишечнике);
12. Тест Шиллинга с использованием коммерческого внутреннего фактора (проводится в случае нарушенного простого теста Шиллинга (дифференциация между патологией внутреннего фактора и специфическим нарушением всасывания витамина B_{12} в подвздошной кишке (синдром Имерслунд-Грёсбика) или дефицитом транскобаламина II). В случае наслоения бактериальной инфекции тест следует повторить после курса антибактериальной терапии (лечения тетрациклином) (тест будет в норме);
13. Исследование желудочной кислотности (нативной и после стимуляции гистамином), содержания внутреннего фактора в желудочном соке (в том числе после добавления соляной кислоты для выявления наличия антител к внутреннему фактору в желудочном соке), биопсия слизистой желудка;
14. Исследование антител к внутреннему фактору и париетальным клеткам в сыворотке крови;
15. Определение уровня метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови и в моче (при дефиците фолатов содержание метилмалоновой кислоты в пределах нормы, гомоцистеина – повышено);
16. Возможно определение метилмалоната в амниотической жидкости или в моче беременной женщины для диагностики врожденной метилмалоновой ацидурии;
17. Тесты на мальабсорбцию.

Лечение дефицита витамина B_{12}

Профилактика проводиться в случае гастрэкомии, резекции подвздошной кишки.

Лечение. Начальная суточная доза витамина B_{12} составляет 25–100 мг (250–1000 мкг) в течение нескольких дней (7–14 дней). Альтернативной схемой (при способности организма запасать витамин на длительный период) является внут-

римышечное введение препарата в дозе 200–1000 мг (2000–10000 мкг) ежемесячно. В большинстве случаев терапия проводится пожизненно.

При дефиците транскобаламина II терапевтический ответ достигается введением высоких доз витамина B_{12}, содержание кобаламина в сыворотке крови необходимо поддерживать на достаточно высоком уровне. Адекватный контроль заболевания обеспечивается введением внутримышечно 1000 мг (10000 мкг) витамина B_{12} 2–3 раза в неделю.

При метилмалоновой ацидурии и нарушении синтеза коэнзимов кобаламина витамин B_{12} назначается в дозе 1–2 мг (10–20 мкг) в сутки, однако у ряда больных эта доза недостаточна. Возможно введение препарата путем кордоцентеза.

При B_{12} дефицитной мегалобластной анемии отмечается повышение числа ретикулоцитов на 3–4 день терапии максимально на 6–8 день, к 20 дню терапии число ретикулоцитов нормализуется. Содержание ретикулоцитов обратно пропорционально степени выраженности анемии. В костном мозге мегалоцитоз начинает исчезать через 6 часов после введения витамина B_{12} и полностью отсутствует через 72 часа после начала терапии. Обратное развитие неврологической симптоматики отмечается через 48 часов, отставание в психомоторном развитии прекращается через несколько месяцев. Часто у больных отмечаются остаточные неврологические изменения.

Необходимо помнить, что назначение фолиевой кислоты больным с мегалобластной анемией вследствие дефицита витамина B_{12} приводит к обратному развитию только гематологической симптоматики, а неврологическая в большинстве случаев прогрессирует или остается неизменной, поэтому ее применение противопоказано.

Лечение дефицита фолиевой кислоты

Профилактика. Коррекция питания (устранение симптомов мальабсорбции, устранение причин алиментарного дефицита фолатов). Профилактическое назначение коротким курсом препаратов фолиевой кислоты. Пожизненное назначение фолиевой кислоты 1–2 мг/сутки при хроническом гемолизе (например, талассемии), неэффективности аглиадиновой диеты при синдроме мальабсорбции.

Лечение. Оптимальный результат у больных достигается при назначении фолиевой кислоты в дозе 100–200 мг в сутки. Одна таблетка содержит 0,3–1,0 мг фолиевой кислоты, раствор для инъекций – 1 мг/мл. Длительность терапии – несколько месяцев, пока не сформируется новая популяция эритроцитов.

При терапии наследственной недостаточности дегидрофолат редуктазы терапию проводят не фолиевой кислотой, а N-5-формилтетрагидрофолиевой кислотой.

Обратное развитие симптомов дефицита фолиевой кислоты происходит довольно быстро. В течение 24–48 часов после приема препарата снижается уровень сывороточного железа (обычно до низких значений), уровень ретикулоцитов повышается ко 2–4 дню терапия, достигая пика на 4–7 сутки лечения. Одновременно с повышением числа ретикулоцитов увеличивается содержание лейкоцитов и тромбоцитов. Мегалобластные изменения в костном мозге исчезают в течение 24–48 часов от начала терапии, однако крупные миелоциты и метамиелоциты могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Улучшение аппетита и общего состояния больного отмечается через 1–2 дня. Уровень гемоглобина нормализуется на 2–6 неделе терапии.

Литература

1. Carmel R. Beyond megaloblastic anemia: new paradigms of cobalamin and folate deficiency. // Semin. Hematol., 1999. №36 (1).
2. Chanarin I. The megaloblastic anemias. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 1990.
3. Cooper B.A., Rosenblatt D.S., Whitehead V.M. Megaloblastic anemia. In: Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1993.
4. Rossenblatt D.S. Inherited disorders of folate transport and methabolism. / Scriver C.R., Beadet A.L., Sly W.S., Valle D. The methabolic and molecular bases of inherited disease. 7-th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.

Наследственные гемолитические анемии

Главным признаком гемолитической анемии является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (менее 120 дней). Разрушение эритроцитов может быть обусловлено как внутриклеточными (патология мембраны, ферментов, гемоглобина), так и внеклеточными причинами (табл.26 и 27). Алгоритм диагностики гемолитической анемии включает оценку совокупности клиничес-

Таблица 26

Причины развития гемолитической анемии, не связанные с аномалиями эритроцитов

I Иммунные

А. Изоиммунные

1. Гемолитическая болезнь новорожденных
2. Вследствие трансфузии несовместимой крови

Б. Аутоиммунные: Ig G; комплемент; смешанные – Ig G + комплемент

1. Идиопатические
   - с тепловыми антителами
   - с холодовыми антителами
   - с антителами Доната – Ландштайнера
2. Вторичные
   - при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами: вирус Эпштейн–Барра, цитомегаловирус, вирусы гепатита, вирус простого герпеса, вирус кори, краснухи, гриппа типа А, Коксаки тип В, ВИЧ; бактериями: стрептококки, брюшной тиф, Escherichia coli (септицемия), Mycoplasma pneumonia
   - вызванные приемом лекарственных препаратов и химическими агентами: хинин, хинидин, фенацитин, г-аминосалициловая кислота, натрий цефалотин (Кефлин), пенициллин, тетрациклин, рифампицин, сульфониламиды, хлорпромазин, пирамидон, дипирон, инсулин; свинец
   - при гематологических заболеваниях: лейкозы, лимфомы, лимфопролиферативный синдром, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (Синдром Эванса), пароксизмальная холодовая гемоглобинурия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия
   - при иммунных заболеваниях: системная красная волчанка, узелковый периартериит, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, агаммаглобулинемия, синдром Вискотта–Олдрича, дисгаммаглобулинемия, недостаточность Ig A, аутоиммунный тиреоидит, гепатит, аутоиммунная гемолитическая анемия (с положительной пробой Кумбса)
   - опухоли: тератома яичников, дермоидные опухоли, тимома, карцинома

II Неиммунные

А. Идиопатические

Б. Вторичные

1. Инфекции: вирусные (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит), бактериальные (стрептококковые, септицемия E. Coli, Clostridium perfringens, Bartonella bacilliformis), паразитарные (малярия, гистоплазмоз)
2. Лекарственные препараты и химические агенты: фенилгидрозин, витамин К, нитробензин, сульфоны, фенацетин, ацетиламид; свинец
3. Гематологические заболевания: лейкоз, апластическая анемия, мегалобластная анемия, пикноцитоз
4. Микроангиопатическая гемолитическая анемия: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитикоуремический синдром, хроническая рецидивирующая шистоцитарная гемолитическая анемия, ожоги, маршевая гемоглобинурия, искусственные клапаны сердца
5. Другие: болезнь Вильсона–Коновалова, эритропоэтическая пурпура, остеопороз, гиперспленизм

Таблица 27

Причины развития гемолитической анемии вследствие аномалии эритроцитов

I **Дефект мембраны эритроцитов (мембранопатии)**
- А. Первичные мембранопатии со специфическими морфологическими нарушениями (изменение белкового состава мембраны):
  1. Наследственный сфероцитоз
  2. Наследственный овалоцитоз
  3. Наследственный стоматоцитоз
     - со сниженной осмотической резистентностью эритроцитов
     - с повышенной осмотической резистентностью эритроцитов
     - с нормальной осмотической резистентностью эритроцитов
     - с Rh ноль
  4. Врожденная гемолитическая анемия с дегидратацией эритроцитов (высокий Na^+, низкий K^+, повышение осмотической резистентности эритроцитов)
- Б. Изменение фосфолипидного состава мембраны
- В. Наследственная недостаточность АТФ-азы
- Г. Вторичные дефекты мембран эритроцитов: абеталипопротеинемия

II **Дефект ферментов эритроцитов (ферментопатии)**
- А. Нарушение анаэробного гликолиза
  1. Дефицит пируваткиназы
  2. Дефицит гексокиназы
  3. Дефицит глюкозофосфат изомеразы
  4. Дефицит фосфофруктокиназы
  5. Дефицит альдолазы
  6. Дефицит триозофосфат изомеразы
  7. Дефицит фосфоглицераткиназы
- Б. Нарушение пентозофосфатного шунта
  1. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
  2. Дефицит 6-фосфоглюконат дегидрогеназы
  3. Дефект синтеза глютатиона
     - дефицит глютатион редуктазы
     - дефицит глютатион пероксидазы
     - дефицит глютатион S-трансферазы
- В. Нарушение метаболизма нуклеотидов
  1. Дефицит пиримидин 5'-нуклеотидады
  2. Дефицит аденилат киназы
  3. Избыток аденозин деаминазы

III **Нарушение синтеза гемоглобина**
- А. Нарушение синтеза гема
  1. Врожденная сидеробластная анемия
  2. Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Б. Нарушение синтеза глобина
  1. Качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины)
  2. Количественные гемоглобинопатии (талассемии)

IV **Врожденные дизэритропоэтические анемии**
- А. Тип I
- Б. Тип II
- В. Тип III
- Г. Тип IV

ких проявлений заболевания, характерных лабораторных изменений, выявление причины возникновения гемолиза.

Клинические признаки, свидетельствующие о наличии гемолиза: бледность кожных покровов и слизистых, желтушность кожных покровов и слизистых, темная моча (возможна связь с приемом медикаментов или контактом с химическими агентами), увеличение печени и/или селезенки. Анамнестические данные – этническая принадлежность (выявление Hb S у лиц негроидной расы, дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы у лиц еврейской национальности, талассемии у жителей Средиземноморья, Средней Азии, Республик Кавказа), возраст (в период новорожденности у детей с положительным резус-фактором, рожденных от резус-негативных матерей, у детей с группой крови A(II) или B(III), рожденных от матерей с группой крови 0(I)), наличие желчно-каменной болезни у больного и/или его родителей, персистирующая анемия с повышенным количеством ретикулоцитов, хронические трофические язвы голеней и т.п.

Лабораторные показатели характеризуют повышенное разрушение эритроцитов с усилением катаболизма гемоглобина и усиление эритропоэза (табл. 28).

Скорость катаболизма гемоглобина зависит от типа гемолиза (внутриклеточный или внутрисосудистый). При внутриклеточном гемолизе (рис. 26) выявляется повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, повышение количества уробилина в кале и моче. При внутрисосудистом гемолизе (рис. 27) отмечается повышение уровня свободного гемоглобина плазмы крови, гемоглобинурия (табл. 29), гемосидеринурия, понижение вплоть до отсутствия уровня гаптоглобина в плазме крови, повышение уровня метгемальбумина (соединение свободного гема с альбумином) и метгемоглобина плазмы крови.

Таблица 28

Лабораторные тесты, применяемые для выявления гемолиза

Усиление катаболизма гемоглобина	*Усиление эритропоэза*
Уровень билирубина сыворотки крови (общий и непрямой)	Число ретикулоцитов в периферической крови
Уровень уробилирубина в моче	Наличие и число нормобластов в периферической крови
Уровень уробилирубина в кале	Исследование костного мозга (гиперплазия эритроидного ростка)
Уровень гаптоглобина в плазме крови	Рентгенография плоских костей («волосковые» изменения)
Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови	
Уровень метгемальбумина в плазме крови	
Уровеньметгемоглобина в плазме крови	
Содержание в моче гемосидерина	
Содержание в моче гемоглобина	
Содержание в моче дипирролов	
Морфология эритроцитов периферической крови	
Исследование продолжительности жизни эритроцитов (^{51}Cr, дифлуорофосфат [^{32}DFP])	

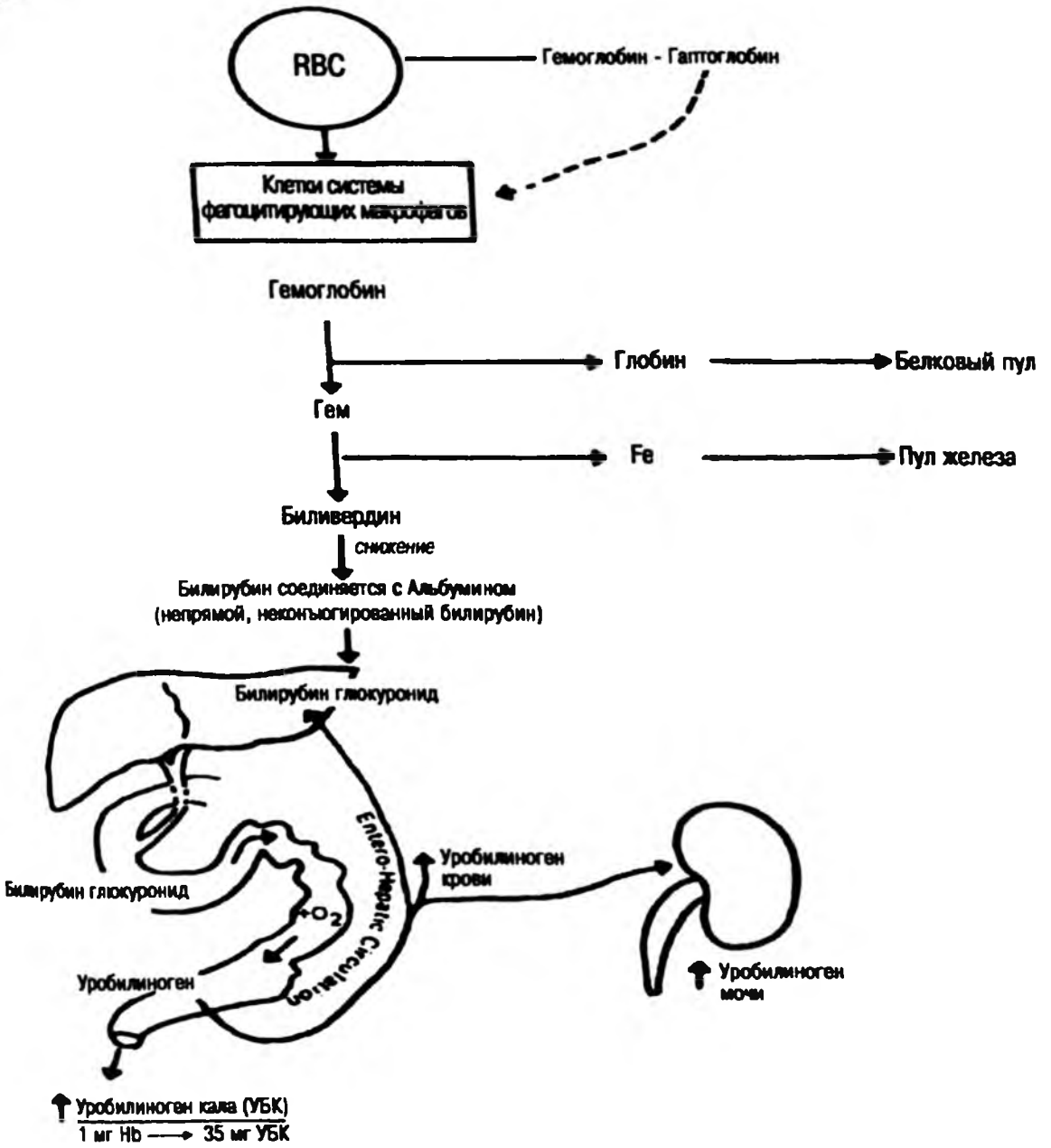


Рис. 26. Внутриклеточный катаболизм гемоглобина (билирубин-уробилиногеновый цикл)

Усиление эритропоэза происходит в ответ на снижение уровня гемоглобина и характеризуется ретикулоцитозом и появлением нормобластов в периферической крови, расширением эритроидного ростка костного мозга, экспансией кроветворного костного мозга (деформации плоских костей скелета), укорочением продолжительности жизни эритроцитов (при использовании изотопа ^{51}Cr), наличием специфической морфологии эритроцитов.

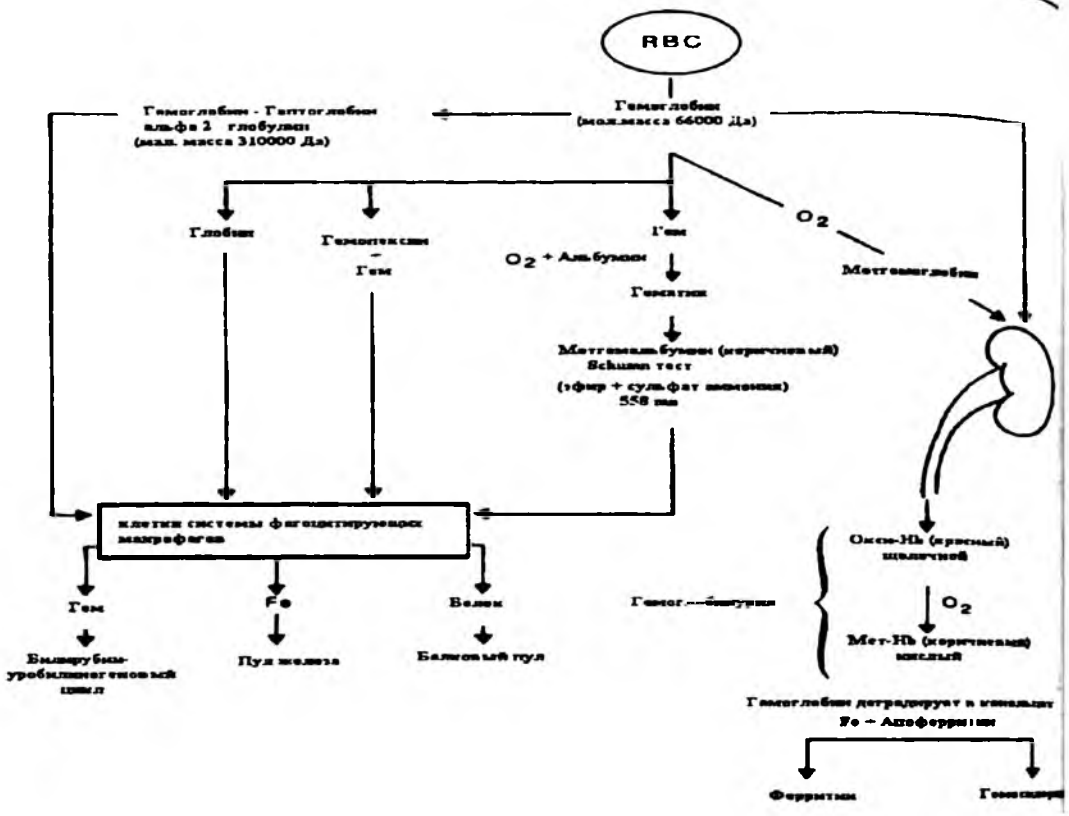


Рис. 27. Внутрисосудистый катаболизм гемоглобина

Таблица

Причины гемоглобинурии

Острая	*Хроническая*
А. Трансфузия несовместимой крови; Б. Медикаменты и химические агенты: 1. часто вызывают гемолиз: медикаменты – фенилгидразин, сульфоны, фенацетин, ацетиламид в больших дозах; химические агенты – нитробензин, свинец, случайная инфузия воды; токсины – укусы змей, пауков. 2. Редко вызывают гемолиз: при наличии дефицита Г-6-ФД или аномального нестабильного Hb – сульфониламиды, нитрофураны, противомалярийные препараты, антипиретики, витамин К, стручковые (фавизм), нафталин; повышенная чувствительность – хинин, хинидин, пара-аминосалициловая кислота, фенацитин В. Инфекции (Clostridium perfringens, Bartonella bacilliformis, малярийный плазмодий); Г. Ожоги; Д. Механические (искусственный клапан сердца)	А. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия; сифилис; идиопатическая; Б. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия; В. Маршевая гемоглобинурия; Г. Гемолиз с холодовыми агглютининами

Таблица 30

Необходимые лабораторные исследования для выявления причины гемолиза

Внутренние причины (аномалии эритроцитов)	*Внешние причины*
Мембранопатии – морфология и морфометрия эритроцитов – осмотическая резистентность эритроцитов по Идельсону (с инкубацией и без нее) – пробы на аутогемолиз – электрофорез белков мембраны – электрофорез липидов мембраны – сканирующая электронная микроскопия Гемоглобинопатии – морфология эритроцитов – проба на серповидность – электрофорез гемоглобина – тест на стабильность гемоглобина – сродство гемоглобина к кислороду – биосинтез цепей глобина – количество фетального гемоглобина – окраска на тельца Гейнца Ферментопатии – качественные тесты на дефицит ферментов – тест на аутогемолиз – количественное определение активности ферментов	Проба Кумбса прямая и непрямая Тест Хема Тест Доната–Ландштайнера

Для уточнения причины гемолиза необходимо проведение дополнительного обследования (табл. 30).

Мембранопатии

Наследственный сфероцитоз

Наследственный сфероцитоз (НС) наиболее часто встречается у жителей Северной Европы, где распространенность составляет 1:5000 населения.

Аутосомно-доминантный тип наследования составляет примерно в 75% случаев заболевания. Тяжесть анемии и степень сфероцитоза у членов семьи может варьировать. Отсутствие семейного анамнеза наблюдается в 25% случаев. У части пациентов изменения лабораторных показателей минимальны, что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования; остальные случаи – результат спонтанных мутаций.

При наследственном сфероцитозе (НС) первичным дефектом является нестабильность мембраны эритроцитов вследствие нарушения функции или недостаточности скелетного белка эритроцитов. Наиболее характерен дефект спектрина и/или анкирина, однако может быть и дефицит других скелетных белков – белка полосы 3, белка полосы 4.2. Наиболее часто (75–90%) встречается дефицит спектрина. Тяжесть заболевания, а также степень сфероцитоза

(по оценке осмотической резистентности и морфометрии эритроцитов) коррелирует со степенью дефицита спектрина. У гомозиготных пациентов с уровнем спектрина, составляющем до 30–50% от нормального, развивается выраженная гемолитическая анемия, часто трансфузионно зависимая. Недостаточность анкирина имеет место примерно у 50% детей, родители которых здоровы. Риск развития у других детей составляет менее 5%.

Вследствие дефицита скелетного белка происходит потеря мембраной липидов, снижается соотношение поверхности клетки к ее объему (потеря поверхности), изменение формы эритроцитов (сфероцитоз), ускорение входа и выхода натрия из клетки с ее дегидратацией, быстрая утилизация аденозинтрифосфата (АТФ) с усилением процесса гликолиза, разрушение незрелых форм эритроцитов, секвестрация эритроцитов в системе фагоцитирующих макрофагов селезенки.

Изменение гематологических показателей:

1. Анемия различной степени тяжести, при апластическом кризе до 20-30 г/л;
2. Ретикулоцитоз;
3. MCV обычно несколько снижен, средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и индекс пойкилоцитоза (RDW) повышены;
4. При морфологической оценке эритроцитов периферической крови – микросфероцитоз варьирует количественно, отмечается повышенная плотность клеток, полихромазия. Содержание микросфероцитов является главным маркером тяжести заболевания. Повышенная плотность клеток чаще наблюдается при серповидноклеточных состояниях. В случае НС такие клетки не являются индикатором тяжести заболевания, а отражают черты фенотипа. Средний диаметр эритроцитов снижен (<7,5 мкм), индекс сфероцитоза снижен (<3,5), индекс овалоцитоза не изменен (0,78–1,0);
5. Снижение осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) (лизирование эритроцитов в более высоких концентрациях раствора натрия хлорида по сравнению с нормальными клетками) как до, так и после инкубации (24 часа при 37°С). Увеличение MCHC или плотности эритроцитов при нормальной ОРЭ свидетельствуют о наличии НС;
6. Повышение аутогемолиза через 24 и 48 часов, корригируемое добавлением глюкозы;
7. Уменьшение продолжительности жизни меченых ^{51}Cr эритроцитов, повышенная их секвестрация в селезенке;
8. В костном мозге – нормобластическая гиперплазия эритроидного ростка; повышение уровня железа.

Изменения в биохимическом анализе крови:

1. Повышение общего билирубина за счет непрямой фракции;

2. Возможно повышение прямой фракции билирубина при обтурационной желтухе вследствие желчно-каменной болезни, осложнившей НС.

Клиническая картина заболевания:

1. Анемия и желтуха – тяжесть зависит от степени гемолиза, степени ретикулоцитоза и способности печени коньюгировать и экскретировать непрямой билирубин;
2. Спленомегалия.

Распределение наследственного сфероцитоза по тяжести течения и показания к спленэктомии представлено в таблице 31.

Диагностика заболевания осуществляется по клинической картине, данным семейного анамнеза и перечисленным выше специфическим гематологическим показателям.

Осложнения

1. Гемолитический криз – резкое усиление процессов гемолиза, нередко на фоне инфекции;

Таблица 31

Распределение наследственного сфероцитоза по тяжести состояния и показания к проведению спленэктомии

Показатель	*Степень тяжести*			
	Минимальная	*Легкая*	*Средняя*	*Тяжелая*
Гемоглобин, г/л	115–130	110–115	80–115	60–80
Число ретикулоцитов, %	≤ 3	3,1–6	≥ 6	≥ 10
Общий билирубин, мг/дл	≤ 1,0	1,0–2,0	≥ 2	≥ 3,0
Ретикулоцитарный индекс	< 1,8	1,8–3,0	> 3	> 3
Количество спектрина в одном RBC, x10³ молекул[1]	100	80–100	50–80	40–60
ОРЭ до инкубации	Норма	Норма или незначительно повышена	Значительно повышена	Значительно повышена
ОРЭ после инкубации	Незначительно повышена	Значительно повышена	Значительно повышена	Значительно повышена
Аутогемолиз – без глюкозы, % – с глюкозой, %	 > 60 < 10	 > 60 ≥ 10	 0 – 80 ≥ 10	 50 ≥ 10
Симптомы	Отсутствуют	Отсутствуют	Бледность, эритробластопенические кризы, спленомегалия, камни в желчном пузыре	Бледность, эритробластопенические кризы, спленомегалия, камни в желчном пузыре
Спленэктомия	Не показана	Не показана	Старше 5 лет	Старше 3 лет

[1] Нормальное значение – 226±54 x10³ молекул в одной клетке

2. Эритробластопенический (апластический) криз – арест созревания клеток эритроидного ряда, часто связан с мегалобластными изменениями. Обычно провоцируется парвовирусной инфекцией В19, т.к. парвовирус В19 поражает развивающиеся нормобласты, вызывая транзиторное прекращение их продукции;
3. Дефицит фолатов за счет ускоренного оборота эритроцитов может привести к развитию ярко выраженной мегалобластной анемии;
4. Желчно-каменная болезнь – встречается примерно у половины нелеченных больных, с возрастом вероятность развития повышается;
5. Вторичная перегрузка железом – редко.

Лечение. Фолиевая кислота – 1мг/сутки в период гемолиза.

1. При тяжелом гемолитическом или апластическом кризе (Hb < 60 г/л) – заместительная терапия эритроцитарной массой, очищенной от лейкоцитов;
2. Спленэктомия в плановом порядке (табл. 31). Перед проведением оперативного лечения необходимо вакцинировать больного против менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип В инфекций;
3. Холецистэктомия при наличии желчно-каменной болезни.

Диспансерное наблюдение:

1. Осмотр гематолога, общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов – 1 раз в месяц при среднетяжелой и тяжелой формах, 1 раз в квартал при легкой и минимальной формах;
2. Биохимический анализ крови (билирубин общий и непрямой, АЛТ, АСТ щелочная фосфатаза, ЛДГ, сывороточное железо, ОЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки) – 1 раз в квартал при среднетяжелой и тяжелой формах, 1 раз в 6 месяцев при легкой и минимальной формах;
3. УЗИ органов брюшной полости – 1 раз в 6–12 месяцев.

Наследственный овалоцитоз (эллиптоцитоз)

Наследственный овалоцитоз (НО) характеризуется присутствием в периферической крови большого количества эритроцитов овальной (эллиптической) формы (не менее 25%). Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, распространенность его составляет 1:25000 человек. Клинические проявления весьма вариабельны от бессимптомного носительства до тяжелой гемолитической анемии, что обусловлено большим спектром молекулярных аномалий скелетных белков мембраны (табл. 32).

В основе заболевания лежит нестабильность мембраны эритроцитов, связанная со структурными аномалиями основных скелетных белков – спектрина белка полосы 4.1, белка полосы 3.

Клиническая картина напоминает таковую при наследственном сфероцитозе. Выделяют следующие формы – бессимптомное носительство, с неонатальным пойкилоцитозом (в периоде новорожденности отмечается выраженный

Таблица 32

Молекулярные дефекты, приводящие к развитию наследственного овалоцитоза

Молекулярный дефект	*Клинический фенотип*
Аномалии α-цепи спектрина:	
Spa^{V78} (Sp Tunis)	Легкая форма
Spa^{V74}	Легкая форма (гомозиготы – тяжелая форма)
Spa^{V65}	Легкая форма (гомозиготы – тяжелая форма)
Spa^{V61}	Легкая форма
Spa^{V46} (Spa^{V50})	Легкая форма
Spa^{V43}	НО с пойкилоцитозом
Spa^{V21} (Sp Oran)	Тяжелая форма (гомозиготы)
Spa^{N}	НО с пойкилоцитозом
Аномалии β-цепи спектрина:	
$Spb^{220/216}$ (Sp Nice)	Тяжелая форма
$Spb^{220/214}$ (Sp LePuy)	Умеренный гемолиз
Спектрин с нарушенной связью с анкирином	Умеренный гемолиз
Аномалия белка полосы 4.1:	
Дефицит белка полосы 4.1	Легкая форма (гомозиготы – тяжелая форма), наличие микросфероцитов
Высокая мол. масса белка полосы 4.1	Легкая форма
Низкая мол. масса белка полосы 4.1	Легкая форма
Аномалия белка полосы 3:	
Дефект соединения с анкирином	Умеренный гемолиз

микропойкилоцитоз, гемолитическая анемия, гипербилирубинемия, ретикулоцитоз, морфологические признаки фрагментации эритроцитов; к 3–4 месяцам эритроциты приобретают форму овалоцитов), с хроническим гемолизом, сфероцитарную (гемолитическая анемия средней степени тяжести с предрасположенностью к развитию апластических кризов; снижение осмотической и механической резистентности, усиление аутогемолиза; спленомегалия; наличие в периферической крови большого количества микросфероцитов и овалоцитов).

Диагностика:

1. Клиническая картина, данные семейного анамнеза;
2. Картина периферической крови – овалоциты более 25% в мазке периферической крови (количество овалоцитов в периферической крови не коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений), ретикулоцитоз, редко анемия; индекс овалоцитоза снижен (<0,78), индекс сфероцитоза в пределах нормы (при сфероцитарной форме – снижен);
3. Осмотическая резистентность не изменена или снижена (формы с наличием пойкилоцитов и микросфероцитов);
4. Тест на аутогемолиз обычно в норме, но может быть и повышен, как правило, корригируется добавлением глюкозы или АТФ.

Лечение аналогично наследственному сфероцитозу.

Наследственный пиропойкилоцитоз

Наследственный пиропойкилоцитоз (НПП) – тяжелая наследственная гемолитическая анемия, характеризующаяся резко выраженным микропойкилоцитозом эритроцитов и аутосомно-рецессивным типом наследования. Морфология эритроцитов схожа с таковой при термической травме. В норме эритроциты фрагментируются при температуре свыше 49°С, при данном заболевании резко выраженная фрагментация эритроцитов наступает при температуре 45–46°С. В основе НПП лежит сочетание количественного и качественного дефекта спектрина. В отличие от НО мембрана эритроцитов при НПП содержит повышенное количество цепей спектрина, не способных к образованию димеров и/или тетрамеров, общее количество спектрина снижено до 30% от нормы.

Клиническая картина. Гемолитическая анемия средней степени тяжести в периоде новорожденности или в раннем детском возрасте, спленомегалия. Уровень гемоглобина в пределах 50–90 г/л, ретикулоцитоз 13–35%. После удаления селезенки уровень гемоглобина повышается до 90–110 г/л, количество ретикулоцитов снижается до 3–7%.

Диагностика:

1. Характерная картина периферической крови – резко выраженный пойкилоцитоз, микросфероцитоз, микроовалоцитоз, триангулоцитоз, встречаются «укушенные» и фрагментированные эритроциты. Средний диаметр эритроцитов не превышает 2–3 мкм, MCV может быть снижен до 25 фл, при этом MCHC остается в пределах нормы.
2. Осмотическая резистентность снижена; аутогемолиз повышен, причем только частично корригируется глюкозой.

Лечение и диспансерное наблюдение аналогично НС.

Наследственный стоматоцитоз. Наследственный стоматоцитоз – наследственная гемолитическая анемия от легкой до среднетяжелой с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующаяся наличием большого количества стоматоцитов в периферической крови. Гемолиз развивается вследствие повышенной гидратации эритроцитов (повышение проницаемости мембраны для ионов натрия и калия, в результате чего внутриклеточная концентрация ионов натрия повышается, а ионов калия понижается), либо отсутствия Rh-антигена (Rh null синдром).

Клиническая картина. Гемолитическая анемия (уровень гемоглобина обычно 80–100 г/л, в редких случаях до 36 г/л; количество ретикулоцитов весьма вариабельно 1–45%); спленомегалия различной степени выраженности. После удаления селезенки в большинстве случаев существенной положительной динамики не отмечается, уровень Hb может повыситься на 30–60 г/л, снижается количество ретикулоцитов, примерно в три раза может увеличиться продолжительность жизни эритроцитов.

Лабораторная диагностика:

1. Характерная картина периферической крови – стоматоциты составляют 10–50%, увеличено MCV, MCHC может быть сниженым, нормальным или повышенным;
2. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена, однако могут быть случаи с нормальными или повышенными показателями;
3. Аутогемолиз повышен, частично корригируется глюкозой и АТФ;
4. Период полувыведения меченых ^{51}Cr эритроцитов резко сокращен, в некоторых случаях до 4–5 дней. В большинстве случаев накопления изотопа в селезенке не наблюдается.

Небольшое количество стоматоцитов (до 10%) в мазке периферической крови может быть как в норме, так и при остром алкогольном отравлении, болезнях печени, сердечно-сосудистых и неопластических заболеваниях.

Лечение и диспансерное наблюдение аналогично наследственному сфероцитозу.

Ферментопатии эритроцитов

Различают два основных энергетических биохимических пути в эритроцитах – гликолитический Эмбдена–Мейергофа (анаэробный) и пентозофосфатный гликолиз (рисунок 28). При дефектах любого из ферментов, участвующих в этих процессах развивается гемолиз.

Дефицит пируваткиназы

Пируваткиназа является одним из основных ферментов гликолитического пути. Пируваткиназа катализирует превращение фосфоэнолпирувата (ФЭП) в пируват и, таким образом, участвует в гликолитической реакции образования АТФ (аденозинтрифосфата). Фермент аллостерически активируется фруктозо-1,6-дифосфатом (Ф-1,6-Ф) и ингибируется образующейся АТФ. При дефиците пируваткиназы в эритроцитах происходит накопление 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и других продуктов гликолиза. Концентрация АТФ, пирувата и лактата в эритроцитах снижена. Парадоксально то, что концентрация аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ) в эритроцитах также снижена, в основном за счет зависимости АТФ от фосфорибозилпирофосфат синтетазы и других ферментов, вовлеченных в синтез адениновых нуклеотидов. Дефицит АТФ также влияет на синтез никотинамид аденин динуклеотида (НАД). Так как уровень гликолиза ограничен доступностью (количеством) НАД, недостаточный синтез НАД вносит свой вклад в дальнейшее уменьшение образования АТФ и провоцирует гемолиз эритроцитов. Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Гематологические показатели:

1. В общем анализе крови признаки гемолитической несфероцитарной анемии (Hb 60–120 г/л), HCT 17–37%, нормохромия, нормоцитоз (у детей до

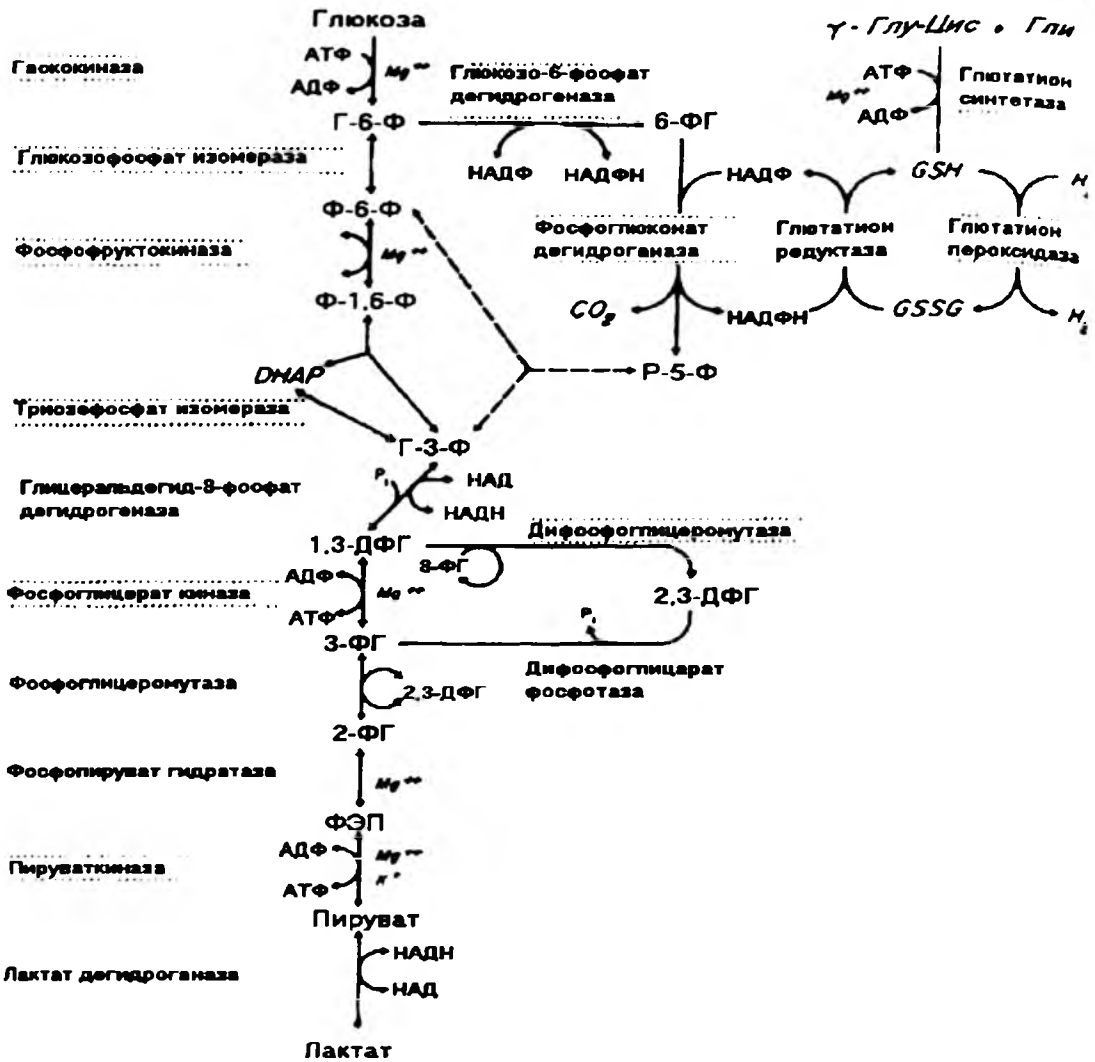


Рис. 28. Ферментативные реакции метаболизма эритроцитов (установленные случаи наследственных дефицитов указаны пунктирной линией)

года и при высоком ретикулоцитозе возможен макроцитоз), ретикулоциты 2,5–15%, после спленэктомии до 70%, морфологически – полихромазия эритроцитов, анизоцитоз, пойкилоцитоз, возможно наличие нормобластов.

2. Осмотическая резистентность – до инкубации не изменена, после инкубации снижена, корригируется добавлением АТФ.
3. Аутогемолиз значительно повышен, корригируется добавлением АТФ, но не глюкозы.
4. Активность пируваткиназы эритроцитов снижена до 5–20% от нормальной, повышено в 2–3 раза содержание 2,3-ДФГ и других промежуточных метаболитов гликолиза; за счет повышения содержания 2,3-ДФГ кривая

диссоциации кислорода сдвинута вправо (снижено сродство Hb к кислороду).

5. Скрининговый тест базируется на флюоресценции в ультрафиолетом свете НАДЧН: к тестируемой крови добавляется фосфоэнолпируват, НАДН и лактатдегидрогеназа, наносится на фильтровальную бумагу и исследуется в ультрафиолетовом свете. При дефиците пируваткиназы не образуется пируват и не используется НАДЧН, вследствие этого флюоресценция сохраняется 45–60 минут. В норме флюоресценция исчезает через 15 минут.

Клиническая картина. Тяжесть состояния варьирует, может отмечаться анемия тяжелой степени, не индуцированная приемом лекарственных средств. Желтуха обычно развивается с рождения. Почти всегда присутствует спленомегалия. С возрастом развивается желчно-каменная болезнь, вторичная перегрузка железом и изменение костей скелета (вследствие частых трансфузий эритроцитной массы). Апластические кризы провоцируются парвовирусной B19 инфекцией.

Лечение:

1. Фолиевая кислота 0,001 г/сут ежедневно;
2. Заместительная терапия эритроцитной массой для поддержания уровня Hb > 70 г/л;
3. Спленэктомия только при повышении потребности в трансфузиях эритромассы свыше 200–220 мл/кг/год (при гематокрите эритромассы 75%); спленомегалии, сопровождающимися болями в левом подреберье и/или угрозой разрыва селезенки, а также при явлениях гиперспленизма. Перед проведением оперативного лечения необходимо вакцинировать пациента против менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип B инфекций;
4. Нежелательно использовать салицилаты, так как в условиях дефицита пируваткиназы салицилаты провоцируют окислительное фосфорилирование митохондрий.

Краткая характеристика дефицитов других ферментов, вовлеченных в анаэробный гликолиз, представлена в таблице 32. Принципы диагностики и лечения аналогичны дефициту пируваткиназы.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД) является первым ферментом пентозофосфатного гликолиза (рис. 28). Основная функция фермента заключается в восстановлении никотинамид аденин динуклеотид фосфата (НАДФ) до НАДФЧН формы, которая в свою очередь необходима для перехода окисленного глютатиона (GSSG) в восстановленную форму. Восстановленный глютатион (GSH) требуется для связывания активных форм кислорода (перекисей). Пентозофосфатный гликолиз обеспечивает клетку энергией.

Недостаточность фермента снижает энергетические запасы клетки и приводит к развитию гемолиза, тяжесть которого зависит от количества и варианта Г-6-ФД. Варианты подразделяются на три класса в зависимости от тяжести дефицита и представлены в таблице 33. Дефицит Г-6-ФД сцеплен с Х-хромосомой, наследуется рецессивно. Больные мужского пола всегда гемизиготны, женского пола – гомозиготны.

Клиническая картина:

1. Тяжесть состояния варьирует, может быть анемия тяжелой степени, неиндуцированная лекарственными препаратами и/или химическими агентами;
2. Желтуха обычно развивается с рождения;
3. Спленомегалия (практически всегда);
4. В отдаленные сроки – камни в желчном пузыре, вторичная перегрузка железом, изменения костей;
5. Апластические кризы, провоцируемые парвовирусной инфекцией В19.

Лечение:

1. Исключить прием лекарственных препаратов, провоцирующих гемолиз (табл. 34, 35);
2. Фолиевая кислота;

Таблица 33

Варианты глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Электрофоретически быстрые	*Электрофоретически нормальные*	*Электрофоретически медленные*
Класс 1. Тяжелый дефицит с несфероцитарной гемолитической анемией		
Barcelona, Baudelacque, Charleston, East Harlem, Hotel Dieu, Jackson, Lincoln Park, Pea Ridge, San Diego, Torrance	Aarau, Akita, Albuquerque, Bangkok, Bat-Yam, Boston, Chinese, Den Haag, Dothan, Duarte, Englewood, Hawaii, Hayem, Helsinki, Hong Kong, Kremenchug, New York, Ogikubo, Oklahoma, Tokushima, Yokohama	Alhambra, Arlington Heights, Ashdod, Atlanta, Chicago, Grand Prairie, Hong Kong-Pokfulam, Johannesburg, Long Prairie, Manchester, Panama, Ramat-Gan, Rotterdam, San Framcisco, Tokyo, Tripler, West Town, Worcester
Класс 2. Тяжелый дефицит фермента, как правило, без гемолитической анемии		
Ankara, Ferrara, Hualien, Hualien-Chi, Lublin, **Markham**, San Jose, Taiwan-Hakka, Teheran, **Union**	Abrami, Bagdad, Blida, **Campbellpore**, Corinth, El, Fayoum, Gotze Delchev, Hamm, Kirovograd, Matam, **Mediterranean**, Ogori, Petrich, Tarsus	Aachen, Alger, Bideiz, Carswell, Fukushima, Jammu, Kurume, Lifta, Okhut, Orchomenos, **Panay**, Pozman, Salata, Shekii, Shirin-Bulakh, Toulouse, Wakayama, West Bengal, Yamaguchi, Zakataly, Zhitomir
Класс 3. Дефицит фермента от легкого до умеренного		
A -, **Betica**, Bukitu, **Canton**, Castilla, Chiapas, Chibuto, **Debrousse**, Gallura, Kabyle, Konan Laghouat, Lozere, Puerto Rico, San Juan, Tahta, Toronto, Ube, Velletri	El Kharga, El Morro, Hofu Kamiube, Mahidol, Siriraj	Anant, **Athens**, Benevento, Bogia, Camperdown, Intanon, Kaluan, Kerala

Жирным шрифтом выделены наиболее широко распространенные варианты

Таблица 34

Краткая характеристика дефицита ферментов, участвующий в анаэробном гликолизе эритроцитов

Фермент	*Тип наследования*	*Тяжесть гемолиза*	*Ответ на спленэктомию*	*Поврежденные клетки/ткани*	*Ассоциация с другими заболеваниями*
Гексокиназа	Аутосомно-рецессивный	От легкой до тяжелой	Частичный	RBC, тромбоциты	Нет
Глицерофосфатизомераза	Аутосомно-рецессивный	От средней до тяжелой	Частичный	RBC	Нет
Фосфофруктокиназа	Аутосомно-рецессивный	Легкая	–	RBC, мышцы	Миопатия
Альдолаза	Аутосомно-рецессивный	От легкой до средней	–	RBC	± гепатомегалия, отставание психического развития
Триозофосфатизомераза	Аутосомно-рецессивный	От средней до тяжелой	Нет	RBC, WBC, ликвор, миоциты, плазма	Неврологическая патология, нарушения ритма сердца
Фосфоглицераткиназа	Сцеплена с Х-хромосомой	От легкой до тяжелой	Частичный	RBC, WBC, мышцы, мозг, печень	Задержка психомоторного развития, экстрапирамидальные нарушения, апоплексический удар
Пируваткиназа	Аутосомно-рецессивный	От средней до тяжелой	Частичный	RBC	Нет

RBC – эритроциты, WBC – лейкоциты

Таблица 35

Лекарственные препараты, провоцирующие гемолиз при дефиците Г-6-ФД

Клинически выраженный гемолиз	*Клинически невыраженный гемолиз*
Анальгетики и антипиретики	
Ацетанилид	Ацетофенацетин, ацетилсалициловая кислота (высокие дозы), антипирин, амидопирин, ρ-аминосалициловая кислота
Противомалярийные препараты	
Пентахим, памахим, примахим, хиноцид	Хинакрин (атабрин), хинин, хлорохин, пириметамин (дараприм), плазмохин
Сульфаниламиды	
Сульфаниламид, N-ацетилсульфаниламид, сульфапиридин, сульфаметоксипиридазин, салицилазосульфапиридин	Сульфадиазин, сульфамеразин, сульфизоксазол, сульфатиазол, сульфацетамид
Нитрофураны	
Нитрофуразон, нитрофурантоин, фуралтодон, фуразолидон	
Сульфоны	
Тиозолсульфон, диаминодифенилсульфон	Натрий сульфоксон
Прочие вещества и состояния	
Нафталин, фенилгидразин, ацетилфенилгидразин, толуидин голубой, налидиксовая кислота, неоарсфенамин (неосальварсан), инфекции, диабетический ацидоз	Менадион (викасол), димеркапрол, метиленовый голубой, бриллиантовая зелень, хлорамфеникол, пробенацид, хинидин, бобы

3. При снижении гемоглобина менее 60 г/л проведение заместительной терапии эритроцитарной массой (требования к качеству и расчет объема эритроцитарной массы представлены ниже);
4. Спленэктомия только при развитии вторичного гиперспленизма, так как операция не приводит к прекращению гемолиза.

Гемоглобинопатии

Гемоглобинопатии – наследственное качественное (аномальные гемоглобины) или количественное (талассемии) нарушение синтеза глобиновых цепей. Организация глобиновых генов и образующиеся в результате их функционирования гемоглобины представлены на рисунке 29.

Количественные гемоглобинопатии (талассемии)

В зависимости от дефицита той или иной глобиновой цепи талассемии подразделяются на β- и α-талассемии.

β-талассемия (β-тал) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся уменьшением или отсутствием синтеза -глобиновых цепей. В зависимости от тяжести состояния выделяют три формы – большую, промежуточную и малую. Тяжесть клинических проявлений прямо пропорциональна степени дисбаланса глобиновых цепей. В зависимости от степени снижения синтеза в-глобиновых цепей, β-талассемия подразделяется на β^0-талассемию (β^0-тал), при которой синтез β-глобиновых цепей полностью отсутствует, и β^+-талассемию (β^+-тал), при которой синтез в-глобиновых цепей сохранен.

Малая форма β-талассемии. У гетерозигот болезнь, как правило, бессимптомна, уровень Hb на нижней границе нормы или слегка снижен. MCV и MCH индексы снижены до типичного уровня в 60–70 фл (норма 85–92 фл) и 20–25 пг (норма 27–32 пг) соответственно. Гематологические характеристики включают также микроцитоз, гипохромию, анизопойкилоцитоз с мишеневидностью и базофильной пунктацией эритроцитов периферической крови, в костном мозге отмечается незначительное расширение эритроидного ростка. Увеличение селезенки развивается редко и обычно выражено незначительно. Диагностическими тестами являются электрофорез гемоглобина и подсчет уровня Hb A_2, который, как правило, в 2 раза выше нормы (норма 2–3,5%). Уровень Hb F в половине случаев слегка повышен – до ≤5%. In vitro биосинтез цепей глобина выявляет дефицит β цепей, α/β соотношение 1,5–2,0 (норма 0,9–1,1). Редко гетерозиготы могут иметь нормальные значения Hb F, Hb A_2, MCV и MCH.

Большая форма β-талассемии. Типичные клинико-гематологические черты заболевания появляются на 6-ом месяце жизни, после переключения на взрослый тип глобинового синтеза, и проявляются в виде тяжелой гипохромной микроцитарной гемолитической анемии, требующей регулярных гемотрансфузий для поддержания адекватного уровня Hb. У детей, не получающих заместительной терапии, тяжелая анемия приводит к ранней смертности в возрасте 3–4 лет

при β^0-тал или в возрасте 8–12 лет при β^+-тал. К клиническим проявлениям также относятся прогрессирующее увеличение печени и селезенки, типичные изменения плоских костей за счет экспансии костного мозга и патологические переломы трубчатых костей. Вторичный гиперспленизм, приводящий к тромбоцитопении, лейкопении и ускоренному разрушению перелитых эритроцитов, еще больше осложняет клиническую картину. Задержка роста и полового развития начинает обращать на себя внимание к 10 годам. Течение заболевания у неадекватно леченных больных осложняется перегрузкой железа в результате трансфузий и повышенной всасываемости железа в кишечнике. Гематологически большая форма β-тал имеет в дополнение к глубокой анемии типичные изменения морфологии эритроцитов в виде гипохромии, микроцитоза, анизопойкилоцитоза, полихромазии, фрагментации, базофильной пунктации; в периферической крови присутствует множество нормобластов. Уровень ретикулоцитов обычно невысок ввиду массивной деструкции эритроидных предшественников в костном мозге. Костный мозг гиперклеточный, с выраженной гиперплазией эритроидного ростка с бедно гемоглобинизированными нормобластами.

Без заместительной терапии средний уровень Hb составляет 50–60 г/л у гомозигот по β^0-тал, и несколько выше – 70 г/л у гомозигот по β^+-тал. Уровень Hb A_2 варьирует в значительных пределах, Hb F всегда повышен и может составлять до 80% от общего уровня Hb. Hb F обычно гетерогенно распределен в эритроцитах ввиду повышенной продукции и селективной выживаемости F-клеток.

Больные большой формой β-тал нуждаются в заместительной терапии эритромассой уже с раннего возраста. Адекватный трансфузионный режим обеспечивает им нормальный уровень жизни, блокирует гиперактивность костного мозга, предотвращает развитие деформаций плоских костей и раннего проявления гиперспленизма.

Промежуточная форма β-талассемии по тяжести клинических проявлений находится между малой и большой формами β-тал. Наибольшую сложность представляет разграничение промежуточной и большой форм заболевания. Рекомендуется использовать критерии подразделения на промежуточную и большую формы β-талассемии, разработанные ВОЗ: возраст, при котором появились первые клинические проявления, уровень Hb на момент постановки диагноза, размеры печени и селезенки, уровень Hb F и Hb A_2 (табл. 36).

Возможные генетические предпосылки возникновения промежуточной и большой форм β-талассемии отражены в таблице 37. Таблица 38 отражает зависимость тяжести клинических проявлений от степени повреждения глобиновых генов.

α-Талассемия (α-тал) – гемолитическая анемия вследствие дефицита синтеза α глобина в результате потери или повреждения одного или нескольких α-

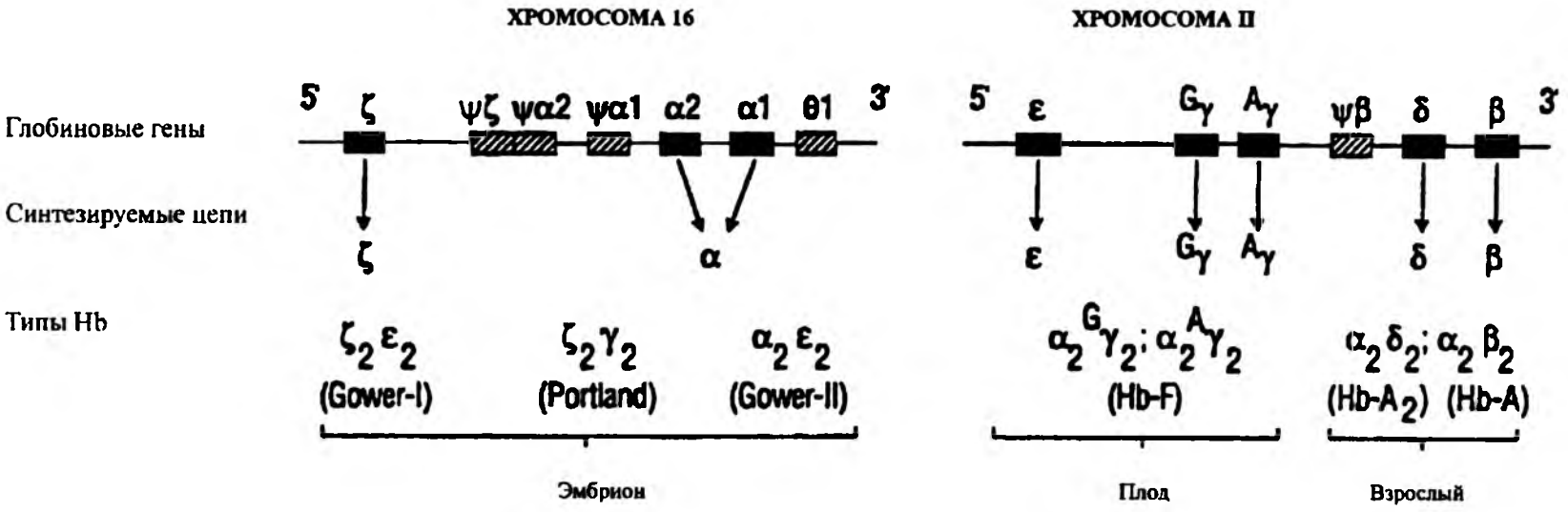


Рис. 29.Организация α- и β-глобиновых кластеров.
Черные прямоугольники обозначают функционирующие гены. Основные виды Hb, синтезирующиеся на определенных стадиях развития указаны внизу (заимствован из Huisman T.H.J.: The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. In: The Haemoglobinopathies, edited by D.J.Wheatherall and D.R.Higgs, Bailliere's Clinical Haematology, Vol.6, W.B. Saunders Company, London, 1993)

Таблица 36

Клинико-гематологические критерии подразделения β-талассемии на большую и промежуточную формы

	Большая форма	*Промежуточная форма*
Клинические		
Начало клинических проявлений (возраст больного в годах)	< 2	> 2
Уровень Hb (г/л)	< 70	80–100
Размеры печени/селезенки	Значительно увеличены	Увеличение селезенки различной степени, печень увеличена незначительно
Гематологические		
Hb F (%)	> 50	10–50
Hb A_2 (%)	< 4	> 4

Таблица 37

Возможные генетические предпосылки возникновения промежуточной и большой форм β-тал

	Большая форма	*Промежуточная форма*
Генетические предпосылки		
Генотип родителей	Оба родителя являются носителями β-тал мутации и имеют Hb A_2 > 4%	Один или оба родителя имеют β-тал мутацию с пограничным уровнем Hb A_2 и высоким Hb F
Молекулярно-биологические предпосылки		
Тип мутации	Тяжелый	Легкий/немое носительство
Сонаследование α-тал	Нет	Да
Сонаследование НПФГ	Нет	Да
Сонаследование δβ-тал	Нет	Да
Xmn I полиморфизм $^{G}\gamma$ глобинового гена	Нет	Да

НПФГ – наследственное персистирование фетального гемоглобина

Таблица 38

Тяжесть заболевания в зависимости от данных молекулярно-биологического обследования

ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ	*МУТАЦИИ*		*Xmn I*	*НАЧАЛО И КРАТНОСТЬ ТРАНСФУЗИЙ*
	β/β	*α/α*		
Большая форма с ранним началом	β^0/β^0	αα/αα	−/−	До 2 лет, ежемесячно
	β^0/β^+	−α/αα	−/−	
	β^+/β^+	αα/αα	−/−	
Большая форма с поздней манифестацией	β^0/β^0	αα/αα	+/+	После 2 лет, ежемесячно
	β^0/β^+	αα/αα	−/+	
	β^+/β^+	−α/αα	−/−	
Промежуточная форма	β^+/β^{++}	αα/αα	−/+	После 2 лет, трансфузионно независимые или трансфузии до 2 раз в год
	β^+/β^{++}	−α/αα	−/+	
	β^+/β^{++}	−−/αα	−/−	

глобиновых генов. Снижение синтеза а цепей приводит к накоплению свободных γ и β цепей и формированию из них тетрамеров – γ_4 (Hb Bart's) и нестабильного β_4 (Hb H), с последующим ускорением разрушения эритроцитов. Эти тетрамеры обладают очень высоким сродством к кислороду и таким образом не могут выполнять функцию переноса кислорода. Таким образом, клиническая картина тяжелой α-тал является комбинацией гипохромной анемии, гемолиза и дефектного транспорта кислорода вследствие различных количеств физиологически неэффективного Hb в эритроцитах. В результате степень тканевой гипоксии значительно больше, чем можно ожидать от выявляемой степени анемии.

Все α-тал клинические синдромы делятся на четыре группы: немое носительство, α-тал с минимальными изменениями, гемоглобинопатия H и α-талассемическая водянка плода. Тяжесть фенотипического проявления α-тал прямо пропорциональна снижению а-глобинового синтеза.

Немое носительство (α-тал-2 гетерозиготы). Фенотипически немые носители α-тал трудно отличимы от здоровых детей. MCV обычно в пределах 78–80 фл при этом MCH может быть на нижней границе нормы. Все другие гематологические параметры соответствуют норме. Некоторые немые носители могут даже иметь нормальные показатели MCV в пределе 80–85 фл. В периоде новорожденности некоторые из них имеют небольшие количества Hb Bart's в крови (<2%), которое исчезает в течение первых месяцев жизни.

α-талассемия с минимальными изменениями. Этот термин используется для обозначения состояния при потере двух а-глобиновых генов. Эти носители, как правило, не имеют клинических проявлений. Лабораторные исследования крови выявляют микроцитоз с MCV в пределах 70–75 фл, гипохромию с MCH в пределах 18–22 пг, повышенное число эритроцитов, дисбаланс в α/β биосинтетическом соотношении (около 0,6), уровень Hb A_2 на нижней границе нормы (~2%). Некоторые носители, особенно дети, могут иметь легкую анемию, что при наличии незначительного микроцитоза с гипохромией часто приводит к ошибочному диагнозу железодефицитной анемии. Все новорожденные при этом состоянии имеют 5–10% Hb Bart's в крови, который исчезает в течение первых месяцев жизни.

Гемоглобинопатия H – средней тяжести гемолитическая анемия, сопровождающаяся повышенной усталостью, общим дискомфортом, спленомегалией, является результатом потери трех из четырех α-глобиновых генов. Тяжесть этого состояния может значительно варьировать. Гематологическими находками являются анемия от легкой до среднетяжелой степени с микроцитозом и гипохромией (уровень Hb в пределах 90–120 г/л). Морфология эритроцитов значительно изменена – базофильная пунктация, изменение формы в виде мишеневидных и каплеобразных эритроцитов. При окраске бриллиант крезил голубым

видны преципитаты Hb H в виде множественных точечных включений, которые превращаются в большие агрегаты после спленэктомии. *In vitro* биосинтез глобиновых цепей демонстрирует значительно сниженное a/b соотношение, равное ~0,3.

α-Тал водянка плода. Потеря всех четырех α-глобиновых генов (–/–) несовместима с жизнью и приводит к мертворождению с водянкой плода. Основной Hb у этих плодов – Hb Bart's (γ_4). Остаточная экспрессия эмбрионального ζ-глобинового гена обеспечивает синтез следового количества функционального тетрамера Hb (Hb Portland) у плода в течение второй половины беременности. Более 50% новорожденных – мертворожденные на разных сроках беременности, оставшиеся погибают в первые часы жизни.

Лечение

1. Трансфузионная терапия

Показания к началу трансфузионной терапии:

- Большая форма β-талассемии, гемоглобинопатия H при уровне гемоглобина ниже 70 г/л;
- Промежуточная и большая формы β-талассемии, гемоглобинопатия H при уровне гемоглобина 70–90 г/л при выраженном отставании физического развития, наличии костных изменений, значительном увеличении селезенки.

Переливание эритроцитарной массы при талассемии необходимо проводить для поддержания уровня гемоглобина около 120 г/л, что предотвращает развитие вторичного гиперспленизма, деформации костей скелета и гиперволемии за счет угнетения собственного неэффективного эритропоэза. Интервал между трансфузиями в среднем составляет 2–6 недель, что зависит от дальности проживания пациента от клиники, объема имеющейся в наличии эритроцитарной массы.

Темп снижения Hb после переливания составляет примерно 10 г/л в неделю при отсутствии интеркуррентных заболеваний. Объем переливаемой эритроцитарной массы определяется в зависимости от интервала между трансфузиями (табл. 39) и концентрации имеющейся эритроцитарной массы (табл. 40).

Таблица 39

Рекомендуемый объем эритроцитарной массы (при НСТ 70%) в зависимости от длительности интервала между трансфузиями

Интервал (недель)	*Уровень гемоглобина, г/л*		*Объем эритромассы, мл/кг массы больного*
	До трансфузии	*После трансфузии*	
2	110	130	6
4	100	140	12
6	90	150	18

Таблица 40

Расчет объема переливаемой эритроцитарной массы в зависимости от ее гематокрита и планируемого повышения уровня гемоглобина

Повышение Hb, г/л	*Рекомендуемый объем переливаемой эритромассы (мл/кг) при HCT*			
	50%	*60%*	*75%*	*80%*
10	4,2	3,5	2,8	2,6
20	8,4	7,0	5,6	5,2
30	12,6	10,5	8,4	7,8
40	16,8	14,0	11,2	10,4

В среднем для повышения уровня Hb пациента на 10 г/л необходимо 3 мл/кг массы тела больного эритроцитарной массы при ее гематокрите 70%. Наиболее медленное накопление железа в организме происходит при предтрансфузионном уровне Hb 90–100 г/л при интервалах между трансфузиями более двух недель.

Скорость переливания эритроцитарной массы зависит от состояния больного. При отсутствии сопутствующих заболеваний она составляет 6 мл/кг/час. При наличии патологии сердечно-сосудистой системы скорость трансфузии уменьшается втрое – до 2 мл/кг/час, причем параллельно требуется ввести диуретики (например, фуросемид).

Требования к качеству переливаемой эритроцитарной массы:

- количество лейкоцитов в одной дозе не должно превышать $5x10^6$;
- срок хранения эритроцитарной массы, предшествовавший её трансфузии, должен быть не более 14 дней.

Отмывание эритроцитов физиологическим раствором не удаляет лейкоциты, оставшиеся в процессе изготовления эритроцитарной массы, а приводит к значительному снижению концентрации плазменных белков и консерванта в имеющейся эритроцитарной массе. Трансфузии отмытых эритроцитов проводятся в случае аллергических трансфузионных реакций или при наличии у пациента сопутствующего дефицита иммуноглобулинов класса А.

2. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом. Перегрузка организма железом может быть определена путем расчета по количеству перелитой эритромассы, насыщению трансферрина или уровню сывороточного ферритина, которые коррелируют как с общими запасами железа в организме, так и с содержанием железа в печени (прямое измерение количества железа в сухом веществе биоптата печени путем спектрометрии атомарной абсорбции); компьютерная томография печени (КТ); магнитно-резонансная томография (МРТ)). Больные большой формой β-талассемии в среднем получают 165 (140) мг эритроцитарной массы/кг/год, что соответствует 180 (160) мг Fe/кг/год или 0,49 (0,44) мг Fe/кг/сут (в скобках приведены зна-

чения для спленэктомированных больных). Избыток железа накапливается в клетках системы фагоцитирующих макрофагов, емкость которых составляет около 10–15 г железа; далее железо откладывается во всех паренхиматозных органах и коже, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений: циррозу печени, кардиомиопатии, сахарному диабету, гипотиреозу, гипопаратиреозу, гипогонадизму.

Единственной возможностью предотвратить поражение органов и тканей является длительное назначение хелатирующих агентов. Для достижения отрицательного баланса железа у трансфузионно-зависимых пациентов необходима экскреция 0,4–0,5 мг/кг железа ежедневно.

Стандартная хелаторная терапия проводится препаратом деферроксамин (Десферал, ДФ) подкожно в дозе 40–50 мг/кг/сут за 8–12 часов 5–7 дней в неделю постоянно или внутривенно непрерывно в течение 24 часов в течение 7 дней с последующим переходом на подкожное введение. Показания к внутривенному назначению ДФ:

А. Абсолютные:
1. Тяжелая перегрузка железом:
   – ферритин сыворотки постоянно >2500 мкг/л;
   – железо в печени >15 мг/г сухого вещества;
2. Существенное поражение сердца:
   – аритмия;
   – сердечная недостаточность;

Б. Дополнительные:
   – сложности с проведением регулярных подкожных инфузий;
   – период беременности;
   – планируемая ТКМ;
   – активный вирусный гепатит.

(а) *Факторы, влияющие на ДФ-индуцированную экскрецию железа,* представлены в таблице 41. Для повышения мобилизации железа с мочой рекомендовано назначение небольших доз витамина С (50–200 мг/сут).

(б) *Планирование и мониторинг терапии ДФ.* Концентрация железа в печени должна быть измерена путем биопсии ткани, после приблизительно одного года регулярных трансфузий, для выявления детей, подлежащих терапии ДФ. Уровень железа в печени, требующий терапии, приблизительно равен 5–6 мг/г сухого вещества печени. Если биопсия печени невозможна в указанный срок, хелаторная терапия ДФ должна начинаться в виде подкожных инфузий в дозе не более 25–35 мг/кг/сут, что позволит предотвратить серьезные отложения железа, тем самым, избежать потенциального токсического эффекта нарушения скорости роста у очень маленьких детей. Пациенты с трансфузионно-зависимой анемией, наблюдаемой с рождения, должны начинать хелаторную тера-

пию на 3–4 году жизни – в дозе ДФ около 40–50 мг/кг/сут, вводимой 5–6 ночей каждую неделю. У хорошо хелатированных пациентов с большой формой β-тал сывороточный ферритин должен находиться в диапазоне 1000–2000 мкг/л. Регулирование дозы для минимизации риска токсичности может проводиться на основе определения сывороточного ферритина или путем переоценки взаимоотношений ДФ доза/реакция уровня железа в моче (см. выше). Конечной целью хелаторной терапии у трансфузионно-зависимых пациентов является поддержание уровня железа в организме соответственно уровню железа в печени около 3,2–7 мг/г сухого вещества. Пациенты с уровнем 7–15 мг/г вещества печени требуют более интенсивной подкожной хелаторной терапии. Пациенты с уровнем железа более 15 мг/г сухого вещества печени являются кандидатами на внутривенное применение ДФ. Поддержание терапевтического индекса (средняя дневная доза ДФ (мг/кг), разделенная на уровень ферритина сыворотки (мкг/л)) ниже 0,025 и уменьшение дозы ДФ при снижении уровня ферритина сыворотки может минимизировать риск развития токсичности.

Из всех последствий перегрузки железом поражения миокарда являются, несомненно, наиболее тяжелыми и жизнеугрожающими. Обратное развитие симптомов установленной миокардиопатии впервые описано у 3 из 5 пациентов, получающих непрерывные высокие дозы (85–200 мг/кг/сут) внутривенно ДФ, хотя оно достигалось ценой серьезной обратимой ретинальной токсичности. Непрерывная 24-часовая амбулаторная внутривенная инфузия ДФ через центральный венозный доступ, используя портативную инфузионную помпу, является наиболее адекватной методикой для быстрого обратного развития железо-индуцированных поражений сердца.

В настоящее время в качестве перорального хелатора железа используют деферрипрон (L1). Одинаковый хелатирующий эффект достигается при назначении 40–50 мг/кг/сут ДФ (подкожно капельно в течение 8–10 часов) или 75–100 мг/кг/сут L1 (per os разделенного на 2–4 приема).

Возможна комбинация обоих хелаторов: L1 в дозе 50–100 мг/кг/сут ежедневно + ДФ в дозе 40–50 мг/кг/сут два–три раза в неделю подкожно капельно или 50–75 мг/кг/сут внутривенно капельно. Комбинированная хелаторная терапия позволяет при отсутствии риска развития токсических проявлений добиться значительного усиления хелатирующего эффекта.

Результаты исследования токсичности дефероксамина и деферрипрона представлены в таблице 41. Побочные эффекты терапии L1 имеют обратимый характер, в то время как большинство побочных эффектов ДФ – необратимы. Дефицит цинка в обоих случаях полностью корригируется пероральным приемом препаратов цинка. Симптомы поражения суставов в большинстве случаев полностью купируются назначением нестероидных противовоспалительных препаратов при продолжении терапии хелаторами или проходят самостоятель-

но при их отмене. При развитии нейтропении необходимо прекратить использование хелатора, вызвавшего ее; после восстановления числа нейтрофилов возможно повторное назначение того же хелатора в меньшей дозе или замена его на другой хелирующий агент. При длительной терапии ДФ наиболее серьезными и необратимыми осложнениями являются нарушения зрения и слуха, отставание в физическом развитии (в росте). Данные проявления также имеют дозозависимый эффект. Дефероксамин и деферрипрон помимо железа образуют комплексы с другими металлами, выводя их из организма. Такими металлами являются цинк, алюминий, медь, технеций. Сродство хелаторов к ним намного ниже, чем к железу. При недостатке основного хелатируемого элемента ДФ и L1 начинают образовывать комплексы с другими элементами. Клинически значимым является дефицит цинка, который легко корригируется при добавлении к терапии препаратов цинка.

3. Спленэктомия. Показания к проведению спленэктомии при талассемических синдромах:

- повышение потребности в трансфузиях эритроцитарной массы свыше 200–220 мл/кг/год (при ее гематокрите 75%);
- спленомегалия, сопровождающаяся болями в левом подреберье и/или угрозой разрыва селезенки;
- явления гиперспленизма.

Спленэктомия при талассемических синдромах должна проводиться по очень строгим показаниям, в возрасте не ранее 5 лет, после завершения профилактической вакцинации, включающей менингококковую, пневмококковую, гемофильную тип В и против гепатита В вакцины (не ранее чем через 2 недели после вакцинации).

Учитывая склонность больных талассемией к гиперкоагуляции непосредственно перед проведением оперативного вмешательства необходимо исследование гемостаза, назначение профилактических доз ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг/сутки) или антикоагулянтов прямого действия в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 41

Частота токсических проявлений при терапии хелаторами железа

ПРОЯВЛЕНИЯ	*L1 (100 мг/кг/сут)*	*ДФ (75 мг/кг/сут)*
Нарушение зрения	0	4–6%
Нарушение слуха	0	10–15%
Артропатия	20,8–22,8%	· 4–7%
Агранулоцитоз и нейтропения	2,1–8,3%	0
Диспептические растройства	6–9,8%	0
Нарушение роста	0	27
Дефицит цинка	1–14%	1–15%

Диспансерное наблюдение

1 раз в месяц – общий клинический анализ крови.

1 раз в квартал – обмен железа; биохими-

ческий анализ крови (глюкоза, мочевая кислота, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, г-ГТП, АЛТ, АСТ, ЛДГ).

1 раз в 6 месяцев – ЭКГ; Эхо-КС (измерение объемов желудочков, сократительной способности миокарда, фракции выброса, систолических и диастолических показателей).

1 раз в год – вирусологическое обследование: маркеры гепатита В и гепатита С, ВИЧ; биопсия печени с определением содержания железа в сухом веществе; оценка функции эндокринных желез: свободный Т4, ТТГ, паратгормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, тестостерон, эстрадиол, кортизол, глюкозотолерантный тест, денситометрия, уровень кальция общего и ионизированного в крови. При выявлении отклонений от нормы должна проводиться соответствующая терапия.

Качественные гемоглобинопатии (аномальные гемоглобины)

Клинически значимые аномальные гемоглобины могут быть стабильными (например, Hb S, Hb C, Hb E и т.п.) и нестабильными (например, Hb Koln, Hb Volga, Hb Alesha и т.п.). Наследование аутосомно-доминантное.

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия (СКА) обусловлена гомозиготностью по Hb S или двойной гетерозиготностью – Hb S-β-талассемия или Hb SC (Hb SE, Hb SD).

Патофизиология СКА

Точечная мутация в 6 кодоне β-глобинового гена (замена валина на глютаминовую кислоту) приводит к изменению свойств белковой молекулы глобина:

1. Hb S имеет больший отрицательный заряд, чем Hb A и, вследствие этого, другую электрофоретическую подвижность;
2. Деоксиформа Hb S менее растворима, т.е. после передачи атома кислорода Hb S полимеризуется, изменяя форму эритроцитов (в виде серпа); процесс полимеризации Hb S частично обратим;
3. «Серповидные» эритроциты слайджируются, адгезируются к поверхности эндотелия сосудов, что нарушает реологические свойства крови, приводя к вазоокклюзивным кризам, инсультам и т.п.; быстро разрушаются, приводя к гемолизу.

Клинические синдромы СКА в зависимости от возраста представлены на рисунках 30 и 31.

Гематологические черты

1. Анемия – средней тяжести до тяжелой, нормохромная, нормоцитарная;
2. Тест на серповидность положительный;
3. Ретикулоцитоз;
4. Нейтрофилез достаточно часто встречается;
5. Число тромбоцитов часто повышено;

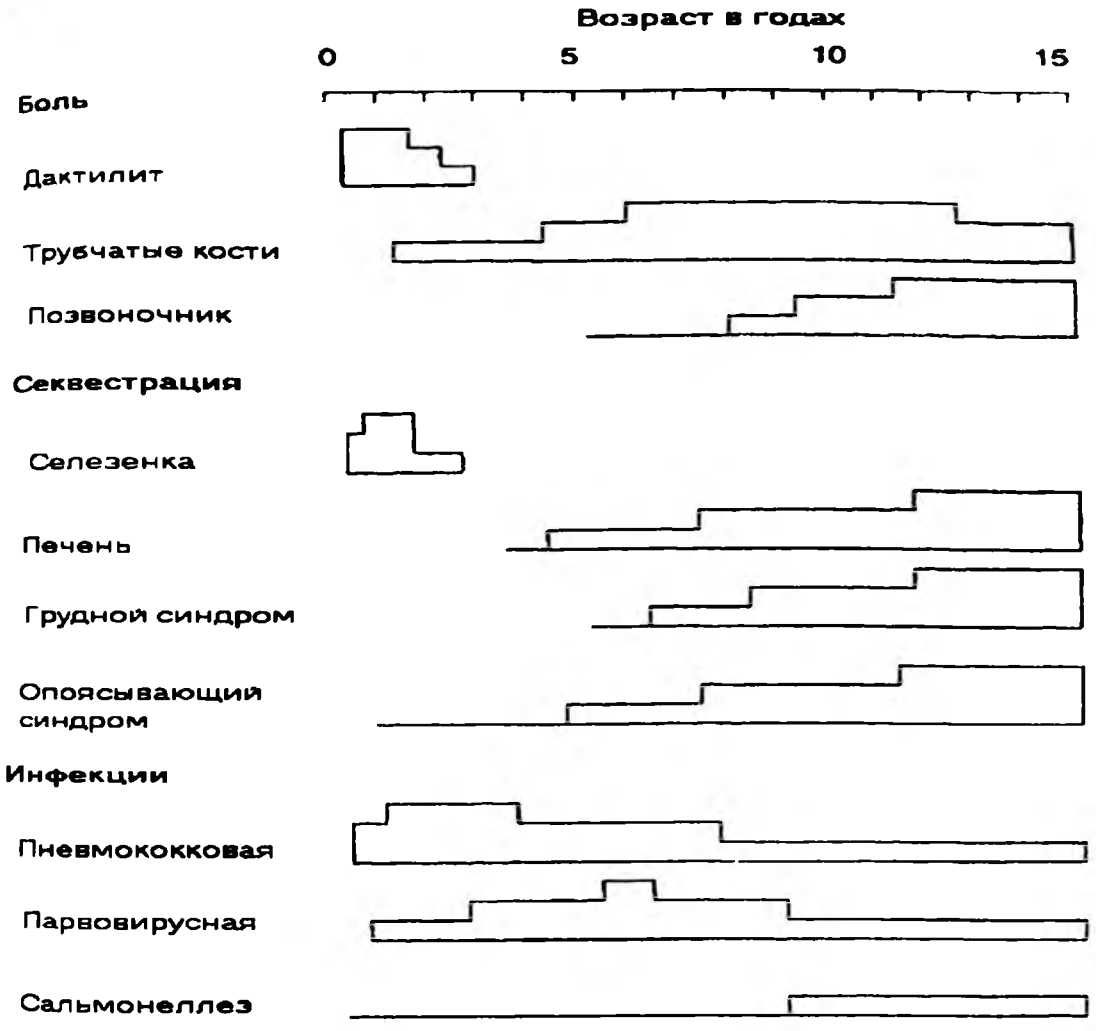


Рис. 30. Клинические проявления серповидно-клеточной анемии в зависимости от возраста (From Davis SC, Wonke B. The management of hemoglobinopathies. In: Bailleire's clinical hematology. London: Bailliere Tindall, 1991; 361)

6. Морфология эритроцитов периферической крови – «серповидные» клетки, высокая полихромазия, нормобласты, мишеневидные эритроциты, могут быть тельца Жолли;
7. Скорость оседания эритроцитов низкая («серповидные» эритроциты не могут образовывать «монетные столбики»);
8. Электрофорез гемоглобина – Hb S движется медленнее, чем Hb A.

Кризы

1. Вазоокклюзивный (болевой) криз

Самое частое проявление СКА. В основном поражаются кости и мышцы. Провоцирующим фактором служат инфекции, дегиратация, холод и гипоксия. Дак-

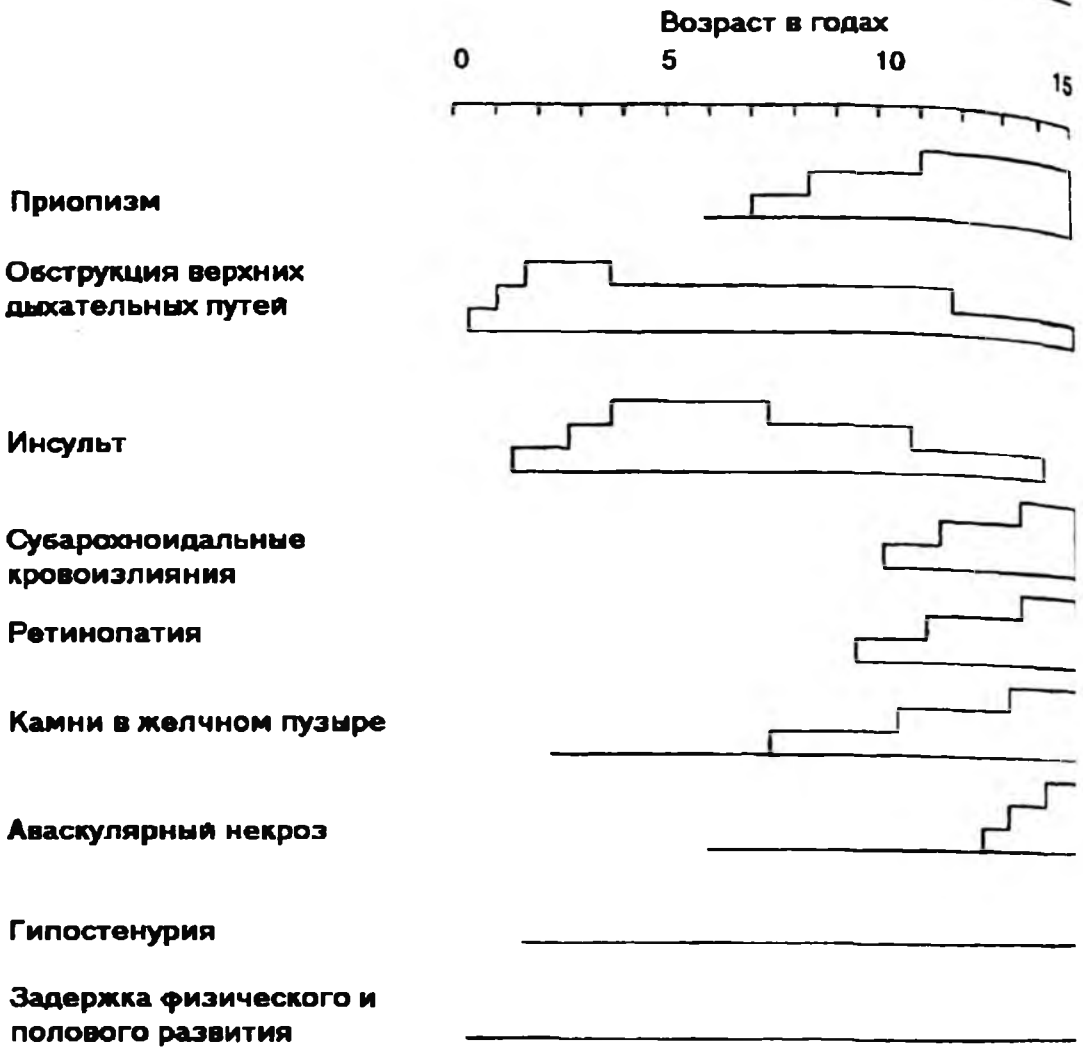


Рис. 31. Клинические проявления серповидно-клеточной анемии в зависимости от возраста

тилит (синдром рук–ног) – у пациентов до 5 лет, болезненное опухание тыль ных поверхностей кистей и стоп. Костные – начинаются чаще в возрасте 3–4 лет, клинически схожи с остеомиелитом (табл. 42). Абдоминальные (опоясы вающий синдром) развиваются в результате окклюзии сосудов брыжейки и ин фаркта печени, селезенки или лимфатических узлов, необходимо дифферен цировать с острым животом (табл. 42). Легочный (острый грудной синдром) - встречается достаточно часто в основном у подростков и взрослых больных является основной причиной хронических заболеваний легких и смерти, кото рая наступает в результате прогрессирующей дыхательной недостаточности и множественных инфарктов внутренних органов. Необходимо дифференциро вать с пневмонией (табл. 42). Лечение симптоматическое (антибактериальна

Таблица 42

Дифференциальная диагностика проявлений СКА

Признак	***Остеомиелит***	***Вазо-окклюзия***
Анамнез	Не отягощен	Предшествующие болевые кризы
Боль, болезненность, гиперемия, отечность	Одиночная локализация	Множественные очаги
Лихорадка	Есть	Есть
Лейкоцитоз	Есть, нейтрофильного характера со сдвигом влево	Есть
СОЭ	Всегда повышена	В пределах нормы или снижено
Рентгенограмма	Изменения	Изменения
Сканирование костей	Изменение захвата ^{99m}Tc-дифосфоната и нормальный захват ^{99m}Tc-коллоида костным мозгом	Изменение захвата ^{99m}Tc-дифосфоната и снижение захвата ^{99m}Tc-коллоида костным мозгом
Посев крови	Положительный	Отрицательный
Выздоровление	Только на фоне антибактериальной терапии	Спонтанное
	Болевой криз	***Острый живот***
Предшествующий анамнез	Есть	Нет
Боль в животе	Есть	Есть
Симптомы перитонита	Нет	Есть
Снижение перистальтики	Есть	Есть
Гидроксибутират дегидрогеназа	Повышена	В норме
Лейкоцитоз	Есть	Есть, нейтрофильного характера со сдвигом влево
Ответ на симптоматическую терапию	Есть	Нет
Боль в груди, лихорадка, гипоксия	Есть	Есть
Возраст	< 5 лет	> 5 лет
Болевой криз	Нет	Может присутствовать
Озноб	Есть	Нет
Лейкоцитоз	Есть, нейтрофильного характера со сдвигом влево	Есть
Пузырчатые клетки в мазке	Нет	Есть
СОЭ	Повышено	Снижено
Гидроксибутират дегидрогеназа	В норме	Повышена
Рентгенография грудной клетки	Характерные изменения	В начале заболевания может быть в норме, затем появляются множественные затемнения
Сканирование	В норме	Положительное
Бактериология	Положительный из крови и мокроты, положительный титр к микоплазме, холодовые агглютинины	

и инфузионная терапия, анальгетики, кислород). Приапизм – предрасполагающим фактором к его развитию является половая связь, мастурбация, инфекция и локальная травма, в ряде случаев ведет к импотенции. Гематурия развивается вследствие папиллярного некроза почек, болезненная, умеренной степени. ЦНС кризы могут сопровождаться развитием судорог, менингеальных признаков, слепоты, ретинопатией, головокружением, острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом мозга. Частота встречаемости 7–29%, средний возраст 7,7 лет, высокий риск развития субарахноидальных кровоизлияний.

2. Секвестрационный криз

Наиболее часто локализуется в селезенке (селезеночная секвестрация), развивается редко, в возрасте 5–24 месяца, часто приводит к летальному исходу. Клиника – спленомегалия (сброс большого количества крови в селезенку), внезапная острая боль в животе, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, резкое снижение уровня Hb, приводящее к гиповолемическому шоку и смерти.

Печеночная секвестрация проявляется внезапным болезненным увеличением размеров печени, выраженным повышением уровня билирубина за счет прямой фракции, повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), может развиться в любом возрасте при фиброзе селезенки. Лечение состоит в немедленном восполнении ОЦК и коррекции анемии, удаления селезенки.

3. Апластический криз

Наиболее часто вызывается парвовирусной инфекций B19. Клиника – резкое глубокое снижение уровня Hb (вплоть до 10 г/л) с отсутствием ретикулоцитов и нормобластов в периферической крови, число тромбоцитов и лейкоцитов, как правило, не меняется, отмечается существенное снижение уровня билирубина в сыворотке крови. Купируется чаще всего самостоятельно в течение 10 дней. При резком снижении Hb показано переливание эритроцитарной массы.

4. Гемолитический криз

Сопровождается резкой слабостью, бледностью, иктеричностью склер, могут быть боли в животе. В общем анализе крови отмечается снижение гематокрита до 15% и ниже, ретикулоцитоз. Через несколько дней гемолиз постепенно прекращается. При тяжелой анемии показано переливание эритромассы.

5. Инсульт

Частое осложнение СКА у детей. Развивается вследствие окклюзии крупных сосудов головного мозга, часто нескольких. Вероятность повторных инсультов высока. Регулярные переливания эритромассы, поддерживающие уровень Hb S не более 30%, существенно снижают риск развития повторных инсультов. При острых нарушениях мозгового кровообращения необходимо срочное обменное переливание с использованием эритромассы, дегидратация с защелачиванием.

6. Мегалобластический криз

Вызван повышенной потребностью в фолиевой кислоте в результате усиленного эритропоэза, предотвращается профилактическим приемом фолиевой кислоты внутрь.

Лечение

1. Трансфузионная терапия при СКА чревата повышением вязкости крови до тех пор, пока уровень Hb S не будет значительно снижен; гематокрит не должен превышать 25–30% перед началом трансфузии эритромассы. Неотложное переливание крови показано только когда требуется увеличить транспортную функцию крови без выраженного снижения уровня Hb S: тяжелая анемия, секвестрационный криз, апластический криз, кровопотеря, перед оперативным вмешательством. Постоянные переливания эритромассы проводят при необходимости снижения уровня Hb S <30% (инсульт, в ряде случаев при тяжелом болевом кризе, беременности, перед оперативным вмешательством), для этого переливают эритромассу из расчета 10–15 мл/кг каждые 3–4 недели. Обменное переливание быстро нормализует гематокрит и снижает уровень Hb S. Его проводят по жизненным показаниям (острый грудной синдром тяжелого течения, инсульт, артериальная гипоксемия, рефрактерный приапизм, перед офтальмологиечской операцией, перед ангиографией сосудов головного мозга).

2. Для длительного снижения уровня Hb S, может быть использована фармакологическая стимуляция синтеза фетального гемоглобина, которая эффективна примерно в 80% случаев. С этой целью используется гидроксимочевина (гидреа) в дозе 20–30 мг/кг/сутки постоянно, эффект дозозависимый.

3. Трансплантация костного мозга.

Литература

1. Гематология детского возраста. / Под ред. Н.А.Алексеева, С.-Пб.: Гиппократ, 1998.
2. Анемии у детей. / Под ред. Румянцева А.Г., Токарева Ю.Н. М.: Макс-Пресс, 2000.
3. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: Макс-Пресс, 2000.
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003.
5. Becker P., Lux S. Disorders of the red cell membrane. / In: Nathan D., Oski F. editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders, 1993.
6. De Sanctis V., Wonke B. Growth and endocrine complication in thalassaemia. MEDPRINT s.r.l., Rom, 1998, pp. 7–42.
7. Higgs D.R. a-Thalassaemia. / In: Bailliere's Clinical Haematology (International practice and research). The Haemoglobinopathies. D.R.Higgs, D.J.Weatherall, editors; Bailliere Tindall, London–Philadelphia–Sydney–Tokyo–Toronto, 1993 (Vol 6, №1), pp. 117–150.

8. Huisman T.H.J. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. / In: Bailliere's Clinical Haematology (International practice and research). The Haemoglobinopathies. D.R.Higgs, D.J.Weatherall, editors; Bailliere Tindall, London–Philadelphia–Sydney–Tokyo–Toronto, 1993 (Vol 6, №1), pp. 1–30.

9. Lee G.R. The hemolytic disorders: general considerations. / In: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th edition, Lea&Febiger, Philadelphia–London, 1993, pp. 944–964.

10. Lukens J.N. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related deficiencies involving the pentose phosphate pathway and glutathione metabolism. / In: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th edition, Lea&Febiger, Philadelphia–London, 1993, pp. 1006–1022.

11. Lukens J.N. Hereditary hemolytic anemias associated with abnormalities of erythrocyte anaerobic glycolysis and nucleotide metabolism. / In: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th edition, Lea&Febiger, Philadelphia–London, 1993, pp. 990–1005.

12. Lukens J.N. Hereditary spherocytosis and other hemolytic anemias associated with abnormalities of red cell membrane and cytoskeleton. / In: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th edition, Lea&Febiger, Philadelphia–London, 1993, pp. 965–989.

13. Porter J.B. Current strategies and oerspectives in thalasaemia treatment. Exerpta Haematologica, 1999, pp.11–51.

14. Rogers Z. Hydroxyurea therapy for diverse pediatric population with sickle cell disease. Seminars in Hematology, 1997: 34: 42–48.

15. Serjeant G.R. The clinical features of sickle cell disease. / In: Bailliere's Clinical Haematology (International practice and research). The Haemoglobinopathies. D.R.Higgs, D.J.Weatherall, editors; Bailliere Tindall, London–Philadelphia–Sydney–Tokyo–Toronto, 1993 (Vol 6, №1), pp. 93–116.

16. Thein S.L. b-Thalassaemia. / In: Bailliere's Clinical Haematology (International practice and research). The Haemoglobinopathies. D.R.Higgs, D.J.Weatherall, editors; Bailliere Tindall, London–Philadelphia–Sydney–Tokyo–Toronto, 1993 (Vol 6, №1), pp.151–176.

Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенные гемолитические анемии принято разделять по патогенезу на несколько основных групп: аутоиммунные гемолитические анемии, обусловленные продукцией антител против естественных антигенов мембраны эритроцитов; токсические (в том числе, лекарственные) гемолитические анемии, обусловленные воздействием препаратов, токсинов ядов и других внешних факторов, которые могут вызвать гемолиз; микроангиопатические гемолитические анемии, обусловленные, как принято считать, травмированием эритроцитов отложениями фибрина в мелких сосудах (подобные микроангиопатии встречаются, в частности, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме), тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), тяжелой артериальной гипертонии, васкулитах, эклампсии и метастазирующих опухолях.

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунные гемолитические анемии обусловлены выработкой антител против естественных антигенов мембраны эритроцитов с последующей их деструкцией клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Реже, если аутоантитела способны активировать комплемент по классическому пути, происходит внутрисосудистый лизис клеток-мишеней. Клиренс «сенсибилизированных» антителами клеток происходит преимущественно в селезенке, в меньшей степени в печени и периферических лимфоузлах.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) классифицируются в зависимости от характеристик опосредующих их аутоантител – температуры, при которой они реагируют с эритроцитами и способности вызывать их агглютинацию и гемолиз. Тепловыми называются антитела, связывающие эритроциты при температуре 36°С, холодовыми – реагирующие с эритроцитами при температуре ≤ 26°С. Антитела, которые связываются с эритроцитами на холоде, а вызывают гемолиз – в тепле, называются двухфазными. Если антитела способны только агглютинировать эритроциты, то они называются агглютининами (полными или неполными), если они активируют комплемент и вызывают внутрисосудистый гемолиз, то речь идет о гемолизинах.

Согласно данным признакам выделяются следующие виды АИГА:

- АИГА с неполными тепловыми агглютининами;
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (АИГА с двухфазными гемолизинами Доната–Ландштейнера);
- АИГА с полными холодовыми агглютининами.

В структуре АИГА ведущее место занимают АИГА с неполными тепловыми агглютининами, представленными IgG.

Изредка тепловые агглютинины могут быть полными и принадлежать к классу IgM. Описаны также случаи комбинированных АИГА с тепловыми и холодовыми антителами, в частности после инфекционного мононуклеоза, когда вирус Эпштейна–Барр активирует огромный пул В-лимфоцитов, продуцирующих широкий репертуар антител.

По этиологии АИГА могут быть идиопатическими или вторичными по отношению к инфекциям, иммунодефицитным синдромам, аутоиммунным заболеваниям, лимфопролиферативным синдромам (ХЛЛ, лимфомы), опухолям, экспозиции к медикаментам.

Диагноз АИГА документируется положительной прямой пробой Кумбса (прямой антиглобулиновый тест), либо сенсибилизированной пробой Кумбса (полибреновый тест). Использование в реакции Кумбса антител против IgG, IgM и C3d позволяет определить изотип антител и фиксацию комплемента. При отрицательной пробе Кумбса выявление антител, связанных с эритроцитами, должно приниматься во внимание только при наличии других признаков аутоиммунного гемолиза. Непрямая проба Кумбса, выявляющие антиэритроцитарные антитела в сыворотке крови не имеет отношения к диагнозу АИГА.

АИГА с неполными тепловыми агглютининами являются самой частой формой у взрослых и детей, хотя у последних, по некоторым данным, пароксизмальная холодовая гемоглобинурия является не менее частой, но реже диагностируемой формой. У детей АИГА с неполными тепловыми агглютининами чаще всего является идиопатической; иммунодефицитные синдромы и СКВ являются самыми частыми причинами вторичной АИГА. У взрослых эта форма АИГА часто сопутствует другим аутоиммунным синдромам, ХЛЛ и лимфомам.

Антитела при АИГА с неполными тепловыми агглютининами относятся к IgG и не способны связывать комплемент. Соответственно выведение эритроцитов из кровотока происходит путям их связывания и эритрофагоцитоза. В основном это происходит на территории селезенки. По специфичности антитела часто направлены против детерминант, ассоциированных с комплексом Rh-антигенов.

Клиническая картина АИГА с неполными тепловыми агглютининами складывается из анемического синдрома (бледность, слабость, сердцебиение и т.д.) и гипербилирубинемии (желтуха, потемнение мочи, изредка синдром сгущения желчи – боли в правом подреберье, резкое увеличение размеров печени и желчного пузыря, перерастянутых густой слоистой желчью). Реже отмечаются боли в животе и пояснице, которые более характерны для внутрисосудистого гемолиза.

Лабораторными характеристиками АИГА является снижение гемоглобина и гематокрита, гипербилирубинемия, повышение ретикулоцитов. В дебюте гемолиза и при эпизодах его усиления его типичным является гиперлейкоцитоз

нередко до 20–25x10⁹/л, с левым сдвигом. В дебюте АИГА иногда регистрируется ретикулоцитопения вследствие быстрого клиренса ретикулоцитов антителами и запаздывания гиперплазии и гиперпролиферации эритроидного ростка костного мозга в ответ на гемолиз. Число тромбоцитов, как правило, нормально или незначительно повышено. Снижение тромбоцитов ниже 100x10⁹/л заставляет исключать синдром Фишера–Ивенса (Fischer–Evans), при котором АИГА сочетается с ИТП. Синдром Фишера–Ивенса значительно более резистентен к терапии, чем «простая» АИГА. В дебюте АИГА билирубин повышен как за счет прямой, так и за счет непрямой фракции, в дальнейшем, вследствие увеличения экспрессии белка MDR доминирует непрямой билирубин. Длительное повышение прямого билирубина характерно для массивного гемолиза и для развития синдрома сгущения желчи. У маленьких детей вследствие резкого относительного преобладания массы функциональной печеночной паренхимы над массой циркулирующих эритроцитов повышения билирубина может не быть даже при выраженном гемолизе.

Терапия АИГА

Агрессивность подхода к лечению АИГА с неполными тепловыми агглютининами зависит от клинической переносимости анемии и темпов падения гемоглобина. Переносимость анемии в большей степени зависит от ретикулоцитоза, чем от показателей гемоглобина и гематокрита, поскольку отдача кислорода периферическим тканям ретикулоцитами очень эффективна вследствие высокого уровня 2,3-дифосфоглицерата. При высоком ретикулоцитозе (>10%) дети хорошо толерируют даже очень низкие уровни гемоглобина – 35–45 г/л. Если АИГА развилась после инфекционного заболевания, уровень гемоглобина не ниже 55–60 г/л, ретикулоцитоз высок, клиническая переносимость анемии хорошая и темпы падения гемоглобина не более 10 г/л в неделю, то может быть оправдана выжидательная тактика. Спонтанная регрессия гемолиза в течение 2–6 месяцев не является в таких случаях редкостью. В остальных случаях требуется медикаментозное лечение.

Медикаментозная терапия

Внутривенное введение иммуноглобулинов в дозах 3–5 г/кг (т.е. вдвое-втрое превышающих таковые при ИТП!) достаточно эффективно и может быть предложено маленьким детям с постинфекционной или «поствакцинальной» АИГА с неполными тепловыми агглютининами с нетяжелым течением. В остальных случаях основой лечения являются глюкокортикоиды. Стартовая доза преднизолона составляет 2 мг/кг. Такая доза дается до нормализации уровня гемоглобина, ретикулоцитоза и билирубина, но не менее одного месяца. Эффект от начальной терапии преднизолоном никогда не бывает моментальным – повышение гемоглобина начинается через 7–10 дней. В то же время при рецидивах

гемолиза, когда гиперплазия эритроидного ростка костного мозга чрезвычайно выражена, подъем уровня гемоглобина может начинаться очень быстро. Нормализация ретикулоцитоза всегда запаздывает по отношению к нормализации гемоглобина. Если гемоглобин достигает нормальных величин, но ретикулоцитоз остается повышенным и проба Кумбса положительной, то говорят о компенсированном гемолизе. Полным ответом считается нормализация уровня гемоглобина и ретикулоцитов. Полной гематологической ремиссией считается нормализация уровней гемоглобина и ретикулоцитов и негативизация пробы Кумбса. После нормализации гемоглобина и ретикулоцитов, длящегося, по крайней мере, 2 недели, можно приступать к снижению дозы преднизолона. АИГА с неполными тепловыми агглютининами относится к «стероид-зависимым» синдромам – с тенденцией к рецидивам, начиная с определенной дозы. Обычно такой пороговой дозой является 10–20 мг преднизолона в сутки. Соответственно, до 25–30 мг в сутки дозу можно снижать умеренно быстро – по 5–10 мг в неделю под контролем ретикулоцитоза и эритроцитов. После этого доза снижается на 1,25–2,5 мг в неделю в зависимости от массы ребенка. Проба Кумбса часто остается положительной, несмотря на стойкий полный гематологический ответ и не должна считаться препятствием к снижению и полной отмене преднизолона, однако больные с сохраняющейся (+) пробой Кумбса склонны к рецидивам гемолиза.

Если в течение 2–2,5 месяцев терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг не достигнуто полной нормализации уровня гемоглобина и ретикулоцитов или если ремиссия заболевания зависит от недопустимо высоких доз преднизолона, необходимо рассмотреть вопрос об альтернативной терапии. Весьма эффективным медикаментозным подходом к лечению рефрактерных или стероид-зависимых больных является лечение циклофосфамидом. Введение 400 мг/м^2 циклофосфамида внутривенно с соответствующей дозой уромитексана 1 раз в 2–3 недели часто приводит к удивительно быстрому купированию гемолиза и нормализации уровня гемоглобина. Обычный курс лечения состоит из 3-х, максимум 4-х введений и не вызывает никаких ранних осложнений в виде нейтропении и геморрагического цистита. В то же время опасения в отношении позднего канцерогенного действия делают решение о терапии циклофосфамидом непростым, особенно у детей. Среди других иммуносупрессантов с наибольшим успехом при АИГА применяется азатиоприн.

Плазмаферез и иммуноадсорбция на колонках со стафилококковым протеином А могут оказать выраженный временный эффект, однако обязательно должны сопровождаться агрессивной иммуносупрессивной терапией, поскольку чреваты синдромом рикошета.

Спленэктомия, которая раньше прочно занимала место во второй линии терапии АИГА у детей, по вышеупомянутым причинам сегодня применяется реже.

Тем не менее, зачастую удаление селезенки является единственным методом, способным обуздать тяжелый гемолиз. Вопрос об удалении селезенки решается для каждого больного индивидуально. Факторами, принимаемые во внимание при выборе решения является возраст больного, тяжесть гемолиза, доступность, стоимость и побочные явления лекарственной терапии, необходимой для поддержания парциального или полного ответа.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия (ПХГ) вызывается антителами класса IgG, связывающиеся с эритроцитами при низкой температуре и активирующими комплемент при температуре тела. Ранее ПХГ наиболее часто была ассоциирована с поздними стадиями врожденного сифилиса, формы, которая ныне почти не встречается. Самой частой формой сегодня является спорадическая, транзиторная форма ПХГ. У детей ПХГ чаще всего опосредована антителами анти-P-специфичности. Антитела при ПХГ реагируют с эритроцитами при охлаждении и вызывают острейший внутрисосудистый гемолиз с острой гемоглобинурией и поражением почек вплоть до ОПН. В клинической картине доминируют боли в животе, лихорадка, бледность с отхождением мочи цвета «вишневого сиропа» по словам мам и «розового портвейна», по словам отцов. При стоянии мочи на воздухе образуются черные хлопья. Нередко развивается тромбоцитопения потребления, поэтому поначалу ПХГ иногда нелегко дифференцировать с гемолитико-уремическим синдромом. ПХГ является самоограниченным синдромом, самостоятельно разрешающимся в течение нескольких недель/нескольких месяцев. Учитывая то, что IgM аутоантитела секретируются B-лимфоцитами, не находящимися под контролем T-лимфоцитов, глюкокортикоиды неэффективны в лечении ПХГ. Обычно для лечения ПХГ достаточно не допускать охлаждения ребенка и проводить грамотную инфузионную терапию во время гемолитического криза. Переливаемая эритроцитная масса должна быть обязательно подогрета до 37°C.

АИГА с полными холодовыми агглютининами (cold agglutinin disease) у детей встречаются гораздо реже других форм. У взрослых эта форма не является большой редкостью, являясь либо вторичной по отношению к лимфопролиферативным синдромам, гепатиту C, инфекционному мононуклеозу, либо идиопатической. При идиопатической форме, однако, также показано присутствие клональной экспансии популяции морфологически нормальных лимфоцитов, продуцирующих моноклональный IgM. В подавляющем большинстве случаев антитела направлены против углеводных детерминант комплекса I/i поверхности эритроцитов. В 90% антитела специфичны в отношении I, а в 10% против i. Несмотря на то, что при этой форме АИГА антитела реагируют с эритроцитами на холоде и связывают комплемент, яркий внутрисосудистый является редкостью, а клиренс «сенсибилизированных» эритроцитов опосредуется через C3d рецепторы макрофагов печени и, в меньшей степени, селезенки. Провокацией

гемолитического криза часто служит переохлаждение – на прогулках в холодную погоду и на ветру, при купании и т.д. Гемолиз при болезни холодовых агглютининов часто носит подострый характер, без катастрофических падений гемоглобина. Проба Кумбса при этой форме негативна в реакции с анти-IgG, но положительна в реакции с анти-C3d. Типична яркая спонтанная агглютинация эритроцитов на стекле. Лечение глюкокортикоидами, циклофосфамидом, интерфероном и спленэктомия недостаточно эффективны при АИГА с полными холодовыми агглютининами, и полные ремиссии редки. В связи с этим возникает необходимость поиска и внедрения новых методов медикаментозной, в первую очередь, иммуносупрессивной терапии АИГА.

Лечение ритуксимабом – моноклональными антителами к молекуле CD20 (Mabthera, Мабтера), который уже в течение нескольких лет используется при лечении ряда онкогематологических и аутоиммунных заболеваний, стало еще одним эффективным методом консервативной терапии при АИГА, хотя вопрос о его месте в настоящее время окончательно не решен. Естественно, что пока ритуксимаб не является препаратом первой линии терапии, однако в последующих линиях его место очевидно. С другой стороны, хорошая эффективность ритуксимаба при болезни холодовых агглютининов, обычно резистентной к стандартной иммуносупрессивной терапии, может вскоре выдвинуть его в первую линию.

Показаниями к назначению ритуксимаба при АИГА на сегодня являются: аутоиммунные гемолитические анемии, вызванные тепловыми или холодовыми антителами, синдром Фишера–Ивенса при: рефрактерности к терапии первой (глюкокортикоиды) и второй (спленэктомия, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулинов) линии или зависимости от высоких (>0,5 мг/кг в сутки) доз глюкокортикоидов.

Обычный курс терапии ритуксимабом состоит из 4-х введений в разовой дозе 375 мг/м^2 с интервалом в 1 неделю. Согласно имеющимся данным на ритуксимаб отвечает 50–80% больных с АИГА. Как правило, параллельно с лечением ритуксимабом рекомендуется оставить ту дозу глюкокортикоидов, на которой пациент находился, если она составляет не более 1 мг/кг в сутки. Другую иммуносупрессивную терапию (например, азатиоприн, циклоспорин А) рекомендуется отменить. Однако при катастрофическом гемолизе, непосредственно угрожающем жизни пациента, возможно совместное применение ритуксимаба с любыми другими методами терапии (сверхвысокие дозы глюкокортикоидов, циклофосфамид, высокие дозы иммуноглобулина в/в). Как правило, снижение темпа гемолиза и начало повышения уровня гемоглобина наступает со 2–3-й недели терапии, однако качество ответа может значительно варьировать – от полного прекращения гемолиза до его более или менее полной компенсации. Ответившими считаются больные, не нуждающиеся в гемотрансфузиях и повы-

сившие уровень гемоглобина не менее чем на 15 г/л. Примерно 25% больных рецидивирует после достижения ремиссии – как правило, в течение первого года, с большой вероятностью повторного ответа на «Мабтеру». Описаны больные, с успехом получившие 3 и даже 4 курса «Мабтеры».

Сопроводительная терапия при лечении ритуксимабом

Самыми частыми нежелательными эффектами на введение ритуксимаба являются фебрильные (~10%) и анафилактоидные (~1–2%) реакции. Для предотвращения этих реакций рекомендовано за первый час вводить не более 50 мг препарата и за 40–60 минут до начала инфузии вводить глюкокортикоиды (метилпреднизолон 1 мг/кг) и антигистаминные препараты. Фебрильные реакции купируются антипиретиками и не являются противопоказанием для продолжения лечения ритуксимабом. При возникновении затруднений дыхания и кашля рекомендуется немедленная ингаляция бета-стимуляторов (сальбутамол). При возникновении аллергических реакций перед следующим введением ритуксимаба помимо глюкокортикоидов необходима ингаляция бета-стимуляторов и местных глюкокортикоидов, а также готовность к введению адреналина. Возникновение ангионевротического отека (в частности гортани) является противопоказанием к продолжению терапии ритуксимабом.

У больных со злокачественными лимфомами, получавших ритуксимаб как совместно со стандартными режимами химиотерапии, так и в контексте аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, описано развитие отсроченной (>100 дней от последнего введения «Мабтеры») нейтропении. Нейтропения, вплоть до агранулоцитоза (гранулоциты ≤500/мкл) может длиться до нескольких недель, но легко поддается лечению G-CSF. Частота этого осложнения составляет 10–16%. У больных с аутоиммунными цитопениями подобных осложнений не описывалось.

Мониторинг больных после терапии ритуксимабом

Более или менее длительное (от недель до более года) падение уровня сывороточных иммуноглобулинов является частым событием у детей, получавших ритуксимабом. Существует прямая зависимость между количеством полученных курсов и вероятностью развития гипоиммуноглобулинемии. Соответственно, у реципиентов ритуксимаба уровень сывороточных иммуноглобулинов должен контролироваться планово 1 раз в месяц, а также при любой инфекции или фебрильном эпизоде. При падении IgG < 4 г/л. рекомендуется переливание в/в иммуноглобулинов в дозе 200 мг/кг.

Трансфузионная терапия при аутоиммунном гемолизе

Показания к трансфузии эритроцитной массы определяются в зависимости не от уровня гемоглобина на данный момент, а от клинической переносимости

анемии и от темпов падения гемоглобина. Каждая трансфузия может вызвать внутрисосудистый гемолиз, однако отказ от трансфузии может привести к смерти больного. Необходимо помнить, что чем массивнее трансфузия, тем массивнее гемолиз, поэтому целью трансфузии при АИГА является не нормализация гемоглобина, а поддержание гематокрита на клинически достаточном уровне. Минимальное типирование крови для трансфузий при АИГА включает определение АВО принадлежности, полного резус-фенотипа (D, Cc, Ee) и типирование по Duffy и Kell антигенам. Учитывая трудности с трансфузиями эритроцитной массы при АИГА – все образцы одногруппной крови дают агглютинацию и, соответственно, по классическим канонам, несовместимы, и невозможность в Российских клиниках дифференцировки аллоантител, развившихся в результате предыдущих гемотрансфузий и могущих вызвать тяжелейший внутрисосудистый гемолиз, от аутоантител, вызывающих внутриклеточный гемолиз, рекомендуется максимально консервативное отношение к трансфузиям. Для профилактики фебрильных негемолитических реакций рекомендуется лейкофильтрация эритроцитной массы фильтрами III–IV поколений или, в крайнем случае, ее отмывание. Отмывание эритроцитной массы не ослабляет гемолиза и не снижает риска развития аллоантител.

Лекарственная гемолитическая анемия

Лекарственная гемолитическая анемия является следствием воздействия целого ряда лекарственных препаратов, которые могут вызвать гемолиз. Известно три механизма развития лекарственной (иммунной) гемолитической анемии.

Первый механизм развития гемолиза заключается в том, что препарат вызывает образование антител класса IgG к антигенам эритроцита (часто относящимся к Rh-антигенам), и в результате, как отмечалось выше, развивается аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютининами. Подобный механизм образования антиэритроцитарных антител описан при применении многих препаратов, в частности, метилдофы, тенипозида, некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для реализации **второго механизма** развития гемолиза необходимо связывание лекарственного препарата или его метаболита с мембранными белками эритроцитов, вследствие чего образовавшийся комплекс реагирует с соответствующими антителами. Этот, так называемый, гаптеновый механизм типичен для некоторых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклин и др.), особенно при их применении в высоких дозах.

Третий механизм развития гемолиза связан с тем, что антитела класса IgM реагируют с лекарственным препаратом в кровотоке, и образовавшийся иммунный комплекс на короткий срок присоединяется к эритроциту, в результате чего наступает активация комплемента и внутрисосудистый гемолиз.

Таблица 43

Лекарственная гемолитическая анемия

IgG-антитела к эритроцитам	Гаптены	IgM-содержащие иммунные комплексы
Метидофа	Пенициллины	Амфотерицин В
Леводофа	Цефалоспорины	Хлорпропамид
Цефалоспорины	Тетрациклин	Диклофенак
Ибупрофен	Толбутамид	Гидрохлортиазид
Диклофенак	...	Изониазид
Прокаинамид		Рифампицин
Тенипозид		Хинин
...		Пробенецид
		Сульфаниламиды
		...

Лекарственные препараты, которые способны вызвать гемолиз, перечислены в таблице 43.

Терапия

Лечение лекарственной гемолитической анемии заключается в устранении этиологического фактора (отмена препарата) и в назначении специфической терапии, направленной на устранение гемолиза (см. выше), а также симптоматической терапии.

Токсические гемолитические анемии

Этиология. Гемолиз эритроцитов могут вызывать также многочисленные вещества химической и бактериальной природы. Из химических веществ гемолиз вызывают мышьяковистый водород, свинец, соли меди (за счет угнетения пируваткиназы и ряда других ферментов эритроцитов), хлораты калия и натрия, резорцин, нитробензол, анилин и другие. Описаны случаи гемолитической анемии после укуса пчел, скорпионов, пауков, змей (в частности гадюк). Очень распространены и опасны отравления грибами, особенно сморчками, которые чреваты тяжелым острым гемолизом.

Механизм гемолиза. Механизм гемолиза при токсических гемолитических анемиях может быть различным. Иногда гемолиз происходит вследствие резкого окислительного эффекта, как при энзимопатических анемиях, нарушения синтеза порфиринов, продукции аутоиммунных факторов и т.д. Чаще всего при токсических анемиях наблюдается внутрисосудистый гемолиз. Гемолитические анемии могут возникать и при инфекционных заболеваниях. Так, например, плазмодии малярии – Bartonella bacilliformis – способны проникать внутрь эритроцитов, которые затем элиминируются селезенкой, а Clostridium welchii образуют α-токсин – лецитиназу, взаимодействующую с липидами мембраны эритроцитов с образованием гемолитически активного лизолецитина. Возможны и другие варианты – абсорбция бактериальных полисахаридов на эритроцитах с

последующим образованием аутоантител, разрушение бактериями поверхностного слоя мембраны эритроцитов и другие.

Клиническая картина. По течению токсические гемолитические анемии могут быть острыми и хроническими. При острых токсических гемолитических анемиях возникает внутрисосудистый гемолиз, который проявляется гемоглобинемией, гемоглобинурией, может сопровождаться явлениями коллапса, анурии. Оной из наиболее ярких моделей острого токсического гемолиза является так называемый гиромитрийный синдром, возникающий вследствие отравления грибами рода Gyromitra из группы сморчковых грибов – строчками (Gyromitra esculenta, Строчок обыкновенный). Гиромитрийный синдром, помимо острого внутрисосудистого гемолиза (ДВС – синдрома), включает в себя гастро-интестинальные симптомы, проявляющиеся в первые 6 – 24 часа после отравления и продолжающиеся от 1 до 3 дней, неврологический синдром с астенией, резкой головной болью, гипертермию, гепатит с выраженным цитолизом. При этой форме острого гемолиза весьма вероятен летальный исход.

Лечение. Лечение состоит в прекращении контакта с токсическим агентом или в элиминации такового (в том числе, если возможно, с помощью соответствующего антидота), а при инфекционных заболеваниях – в адекватной антимикробной терапии. При тяжелой анемии показана заместительная терапии. Помимо этого, больной нуждается в экстренной посиндромной терапии (лечение почечной недостаточности, гепатита, неврологического синдрома и т.д.).

Литература

1. Анемии у детей: диагностика и лечение. / Под ред. А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева. М.: Макс-Пресс, 2000. 130 с.
2. Гематология детского возраста. Под ред. Н.Н.Алексеева. С.-Пб.: Гиппократ, 1998.

Врожденные и приобретенные апластические анемии

Классификация апластических анемий

Чистый смысл понятия «апластическая анемия» заключается в сочетании снижения содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови с опустошенным, «жирным», недеятельным костным мозгом. Очевидно, что этот термин, введенный в конце 19-го века, который отражает только внешнюю, самую яркую феноменологию целой группы достаточно разнородных заболеваний, не является точным. Действительно, не менее важными признаками приобретенных апластических анемий являются поражение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. С другой стороны, такие термины как «депрессии кроветворения» или «синдромы костномозговой недостаточности» либо неточны по сути, либо являются более широкими понятиями. Так в эти группы относятся синдромы, имеющие принципиальные этиологические и/или патогенетические отличия от АА – например миелодиспластические синдромы или хронические лимфоцитарные лейкемии из «крупных гранулярных лимфоцитов».

Следует отметить, что в гематологическом обиходе нозология «апластическая анемия» применяется только для обозначения приобретенных трехлинейных аплазий. Синдромы монолинейных цитопений в сочетании с аплазией или редукцией соответствующего ростка в костном мозге имеют другие названия.

Трехлинейная апластическая анемия впервые описана Паулем Эрлихом в 1888 году у беременной молодой женщины, погибшей от фульминантной болезни, проявлявшейся тяжёлой анемией, лихорадкой и кровотечениями. Эрлих подчеркнул удивительное несоответствие между анемией, лейкопенией и опустошенным, лишенным эритроидных и миелоидных предшественников «жирным» костным мозгом. Собственно, эти два признака – панцитопения и бедный костный мозг являются и на сегодняшний день главными диагностическими критериями АА. Изучение заболеваний, которые также сопровождаются панцитопенией, но не имеют ничего (либо имеют мало) общего с апластическими анемиями, привело к добавлению в ряд необходимых критериев диагноза апластических анемий ещё нескольких признаков – отсутствия увеличения печени и селезенки, миелофиброза, а также клинических и морфологических признаков миелодиспластического синдрома или острого лейкоза.

Сегодня под термином апластическая анемия понимается панцитопения различной тяжести при сниженной клеточности костного мозга, не сопровождаемая гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза или МДС.

Современная классификация апластических анемий берет за основу этиологический принцип построения (табл. 44).

Как видно из приведенной классификации апластическую анемию способно вызывать множество этиологических факторов. Особняком стоят случаи аплазии кроветворения, вызванные дозозависимым действием цитотоксических химиопрепаратов и облучения, поскольку их частота, клиническое поведение, механизмы развития и безальтернативность принципов их лечения коренным образом отличаются от остальных форм АА.

Подавляющее большинство случаев являются идиопатическими, т.е. теми, для которых не было или не могло быть установлено этиологической связи. По данным Европейского регистра по трансплантации костного мозга 87% апластических анемий являются идиопатическими, и только 13% приходится на случаи с выясненной этиологией. Из последних примерно по 6% приходится на постгепатитные и лекарственные аплазии.

В группе лекарственных аплазий выделяются дозозависимые АА, при которых аплазия костного мозга является закономерным результатом миелотоксических воздействий (ионизирующая радиация, цитотоксические препараты). В этом случае помимо гемопоэтической ткани поражаются и другие быстро пролиферирующие ткани – слизистые кишечника и ротовой полости, луковицы волос.

Таблица 44

Классификация приобретенных апластических анемий

- Идиопатические апластические анемии
- Вторичные апластические анемии
  - Медикаментозные
    - Дозозависимые
    - Идиосинкратические А
    - Препараты золота
    - Тиреостатики
    - Нестероидные противовоспалительные
    - Противоэпилептические
    - Хлорамфеникол
  - Поствирусные
    - Гепатит
    - Вирус Эпштейна–Барр
    - Вирус иммунодефицита человека
  - На фоне иммунопатологических синдромов
    - Болезнь «трансплантат-против-хозяина»
    - Гипогаммаглобулинемия
    - Эозинофильный фасциит

При идиосинкратических АА аплазия является результатом непредсказуемого действия нецитотоксического лекарственного препарата. Точные механизмы, вовлеченные в развитие идиосинкратических лекарственных АА, неизвестны. Тот факт, что у пациентов с идиосинкратическими лекарственными аплазиями частота достижения гематологической ремиссии после проведения иммуносупрессивной терапии такая же, как у пациентов с идиопатической формой заболевания, говорит в пользу иммуноопосредованного механизма.

Постгепатитные или, точнее, гепатит-ассоциированные аплазии в азиатской популяции встречаются вдвое чаще, нежели среди европейцев. Типичный синдром «гепатит-аплазия» развивается преимущественно у мальчиков и молодых мужчин и начинается с гепатита, зачастую тяжёлого, сопровождающегося значительным повышением печеночных ферментов и билирубина, который, как правило, самоизлечивается в течение 2–3 месяцев; однако на фоне возвращения «печеночных проб» к норме развивается апластическая анемия. Следует особо подчеркнуть, что к настоящему времени доказано, что ни один из известных вирусов гепатита (A, B, C, D, E, F, GB) не является причиной синдрома «гепатит-аплазия». Учитывая высокий уровень гематологических ремиссий после лечения АТГ и необходимость проведения иммуносупрессивного кондиционирования перед геноидентичной ТКМ, для постгепатитных аплазий также постулирован иммуноопосредованный механизм развития.

Случаев АА, ассоциированных с другими доказанными причинами (не лекарственные препараты и не гепатит) регистрируется очень мало (~1% от общего числа АА), и для подавляющего большинства аплазий идентифицировать причину их развития не представляется возможным даже при самом тщательном поиске причинно-следственных связей, т.е. эти аплазии являются идиопатическими.

Апластическая анемия является редким заболеваниям. В Европе частота АА, по данным крупного исследования проведенного в 1980–1984 годах, охватившего популяцию 112 миллионов человек, составила 2 случая в год на 1 миллион.

Патофизиология

Теоретически, панцитопения может быть результатом как дефицита гемопоэтических предшественников и/или их сниженного пролиферативного потенциала, так и сниженной способности стромального микроокружения костного мозга поддерживать адекватную потребностям сбалансированную дифференцировку и пролиферацию стволовых клеток. Исследования, изучавшие состояние костномозгового микроокружения, показали, что фундаментальные функции стромы у больных АА не нарушены – она секретирует нормальное количество ростовых факторов и обладает способностью поддерживать долгосрочные культуры костного мозга. Самым ярким доказательством нормальной функ-

ции костномозгового микроокружения служит факт быстрого приживления сингенного донорского костного мозга у больных АА примерно в 50% случаев без какого-либо кондиционирования. Доказано, что при классической технологии трансплантации строма нетрансплантабельна и клетки микроокружения принадлежат реципиенту, из чего становится очевидным, что строма костного мозга при АА интактна.

Многочисленными исследованиями показано, что именно гемопоэтическая составляющая костного мозга является поврежденной у больных с АА. При исследовании содержания наиболее примитивных предшественников гемопоэза в костном мозге больных АА выявлен их глубокий дефицит. Это снижение количества гемопоэтических предшественников сохраняется и после успешной иммуносупрессивной терапии. Клиническим доказательством количественного дефицита стволовых клеток является все тот же факт возможности приживления сингенного костного мозга, содержащего адекватное количество предшественников, после простой (без какой-либо химиотерапии или иммуносупрессии) миелоинфузии.

На сегодня очевидно, что АА являются если и не аутоиммунными заболеваниями в чистом виде, то уж, по крайней мере, иммуноопосредованными синдромами. Самыми убедительными лабораторными доказательствами роли активированных участников иммунного ответа является улучшение роста миелоидных и эритроидных колоний костного мозга больных АА в культуре после удаления аутологичных лимфоцитов, или добавления антилимфоцитарной сыворотки или моноклональных анти Т клеточных антител, Инфильтрация Т-лимфоцитами фокусов резидуального гемопоэза в костном мозге больных АА и экспрессия гена γ-интерферона была обнаружена в костном мозге у подавляющего числа больных с АА, в то время как ни у одного больного с миелодиспластическими синдромами, конституциональными аплазиями или острыми миелоидными лейкозами ген γ-интерферона экспрессирован не был. Был продемонстрирован и феномен повышения количества клеток-предшественников, находящихся в процессе запрограммированной клеточной смерти, в костном мозге больных с АА, причём, чем тяжелее была аплазия, тем больше стволовых клеток находилось в состоянии апоптоза.

Клинические симптомы, диагностика и дифференциальная диагностика

Ретроспективными исследованиями установлено, что средний интервал от воздействия этиологического агента до возникновения панцитопении составляет 6–8 недель.

Симптомы апластической анемии напрямую связаны со степенью снижения трёх важнейших показателей периферической крови – гемоглобина, тромбо-

цитов и нейтрофилов. Подавляющее большинство больных АА обращается к врачу по поводу кровоточивости, причём жизнеугрожающие кровотечения в качестве первого клинического проявления болезни встречаются очень редко. В типичных случаях речь идет о петехиальной сыпи, кровоточивости десен и легко возникающих экхимозах. Серьёзные висцеральные кровотечения – желудочно-кишечные, почечные и внутричерепные – возникают позже. Анемический синдром проявляется легкой утомляемостью, шумом в ушах, ощущением пульсации в голове, усталостью и другими классическими симптомами. Как правило, дети хорошо переносят даже очень тяжелую анемию. По данным литературы, тяжёлые инфекции редко являются первыми симптомами болезни, хотя по нашим данным это не совсем так. Нехарактерны для АА снижение веса, спленомегалия, лимфаденопатия и боли – появление этих симптомов заставляет искать другую причину панцитопении.

Помимо внимательного клинического осмотра минимальный набор необходимых диагностических тестов при подозрении на АА включает:

- гемограмму с определением ретикулоцитов и ручным подсчетом лейкоцитарной формулы;
- миелограмму из 2–3 анатомически различных точек;
- трепанобиопсию костного мозга;
- пробу на ломкость хромосом с диэпоксибутаном или митомицином С;
- биохимический анализ крови.

Типичным для АА является конкордантное снижение показателей производных всех трёх главных ростков костномозгового кроветворения – эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, несмотря на различную кинетику зрелых элементов крови. У большинства пациентов число лимфоцитов и моноцитов также снижено. Абсолютное число ретикулоцитов неадекватно тяжести анемии. Типичным для АА является повышение фетального гемоглобина вкупе с макроцитозом. Повышение активности сывороточных трансаминаз за исключением случаев гепатит-ассоциированных АА нехарактерно. Относительно высокий ретикулоцитоз, повышение билирубина и лактатдегидрогеназы говорит о сопутствующем синдроме пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Состояние костного мозга при АА должно быть оценено как по данным аспирата из нескольких точек, так и по данным трепанобиопсии. По данным пунктата оценивается морфология резидуальных элементов эритро-, грануло- и мегакариоцитопоэза. Дизэритропоэз является весьма частой находкой при АА, типично выявление «мегалобластоидности» эритроидных элементов, асинхронии созревания ядра и цитоплазмы эритробластов – эти признаки очень трудно дифференцировать с дисплазией эритроидного ряда, выявляемой при миелодиспластических синдромах. Зачастую в пунктате выявляется повышение количества плазматических клеток и макрофагов с явлениями фагоцитоза эрит-

роцитов. Выявление лейкемических бластов в аспирате заставляет пересмотреть диагноз. По данным миелограммы клеточность костного мозга может быть оценена лишь весьма приблизительно, поскольку существует вероятность получения весьма клеточного костного мозга из «горячих карманов» кроветворения. В трепанобиоптатах у подавляющего большинства пациентов с АА клеточность костного мозга чрезвычайно низка, однако у небольшого числа больных клеточность может быть снижена незначительно или не снижена вовсе, однако подавляющее большинство клеточных элементов в таких случаях составляют лимфоциты.

В 1976 и 1979 году Брюсом Камиттой с соавторами была выделена группа простейших показателей периферической крови и костного мозга, определяющих тяжесть течения заболевания и прогноз больных АА.

Критерии тяжёлой формы АА:

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или <50% при клеточности нелимфоидных элементов костного мозга <30%) и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы <500/мкл;
- Тромбоциты < 20000/мкл;
- Корригированный ретикулоцитоз <1% (менее 40 000/мкл).

В дальнейшем, была выделена сверхтяжёлая форма АА, для которой характерны те же показатели, что и для тяжёлой, но с числом нейтрофилов < 200/мкл. Остальные случаи квалифицируются как нетяжёлая форма АА (умеренная, среднетяжёлая АА).

Смертность больных с тяжелой АА в исследованиях Камитты , когда больные получали только скромную сопроводительную терапию – трансфузии и доступные антимикробные препараты, составила 90% в течение 6 месяцев. Сегодня с помощью современной терапии можно добиться длительной выживаемости подавляющего большинства больных с АА, поэтому система Камитты утратила свое прогностическое значение в отношении выживаемости больных и в большей степени служит для стратификации пациентов согласно требуемому объему и типу терапии – аллогенная ТКМ или комбинированная иммуносупрессии в сочетании с ростовыми факторами.

Дифференцировать приобретенные АА необходимо с конституциональными формами АА, гипопластическим дебютом острого лимфобластного лейкоза, миелодиспластическими синдромами и гемофагоцитарными лимфогистиоцитозами.

Лечение приобретенных апластических анемий

Поскольку причиной развития панцитопении при АА является иммуноопосредованное истощение пула и снижение пролиферативной способности гемопоэтических предшественников, то существует две теоретические возможнос-

ти коррекции АА – замещение недостающего количества стволовых клеток донорскими и снятие ингибиции пролиферации резидуальных стволовых клеток. Действительно, оба этих подхода широко применяются для лечения АА. В первом случае речь идет об аллогенной трансплантации костного мозга, во втором – об иммуносупрессивной терапии. Если в качестве критерия эффективности избрать долгосрочную выживаемость и отсутствие необходимости трансфузионной поддержки, то оба метода равно эффективны в лечении АА.

Первое сообщение о трансплантации костного мозга от HLA- идентичных сиблингов у 4-х пациентов с приобретенной АА было опубликовано Д. Томасом с соавторами в журнале Lancet в 1972 году. Наряду со способностью трансплантации костного мозга полностью восстанавливать гемопоэз у больных АА, в этой работе были продемонстрированы и проблемы, связанные с процедурой ТКМ – отторжение трансплантата и острая реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ). Главной причиной повышенного риска отторжения является использование относительно мягких режимов кондиционирования. Использование миелоаблативных режимов, идентичных таковым при лейкемиях, резко снижает риск отторжения. Классический режим кондиционирования пациентов с АА включает высокие дозы циклофосфамида (200 мг/кг за 4 введения) и антитимоцитарный глобулин. Профилактика отторжения и РТПХ проводится циклоспорином А и коротким курсом метотрексата. В качестве основных факторов риска отторжения трансплантата идентифицированы следующие показатели: очистка трансплантата от Т-лимфоцитов (Т-деплеция), более 20 трансфузий до трансплантации, отсутствие применения циклоспорина А после трансплантации, низкое число трансплантированных миелокариоцитов ($<3x10^8$/кг)

Риск отторжения трансплантата значительно снизился в течение последних 10 лет. Так по данным группы из Сиэтла среди 392 пациентов, трансплантированных по поводу АА с 1970 по 1991 год с кондиционированием только циклофосфамидом, частота отторжения упала с 35% до 3 %.

Хотя приживление трансплантата является фундаментальным фактором, определяющим выживаемость больных после ТКМ, такие факторы как острая РТПХ, интерстициальный пневмонит и поздние посттрансплантационные осложнения также оказывают существенное влияние на этот показатель.

В 1997 году было опубликовано сообщение международного регистра, в котором анализировались изменения результатов трансплантации костного мозга у 1305 больных АА. Этот анализ показал, что выживаемость больных АА, трансплантированных в периоды 1976 – 1980, 1981–1987 и 1988–1992 составила от 48% до 66% соответственно. Следует обратить внимание, что по данным отдельных центров улучшение результатов трансплантации ещё значительнее: в лучших центрах выживаемость составляет 85–93%. Все процитированные результаты касаются трансплантации от геноидентичных сиблингов. Результаты

трансплантаций от альтернативных доноров до недавнего времени были плохи – выживаемость менее 40%, хотя в последние годы благодаря оптимизации критериев подбора неродственных доноров и усовершенствованию режимов кондиционирования результаты стали улучшаться.

Подытоживая данные о трансплантации костного мозга у детей с АА, отметим следующие принципиальные моменты:

- ТКМ от HLA-совместимого сиблинга обеспечивает долгосрочную выживаемость у 66–94% больных с АА;
- применение режимов кондиционирования, основанных на использовании высоких доз циклофосфамида с антитимоцитарным глобулином или без такового ассоциировано с риском отторжения у 10–24% больных;
- использование циклоспорина А увеличивает выживаемость больных после ТКМ;
- результаты трансплантаций от альтернативных доноров примерно вдвое хуже, чем от HLA-совместимых сиблингов.

Иммуносупрессивная терапия

Честь открытия современной иммуносупрессивной терапии АА по праву принадлежит Жоржу Матэ с соавторами, которые в конце 60-х годов зафиксировали аутологичную реконституцию гемопоэза у больных с АА, получивших кондиционирование антилимфоцитарным глобулином перед инфузией аллогенного HLA-несовместимого костного мозга. Находка Матэ и результаты последовавшего за этим европейского исследования Speck с соавторами, которые добились гематологического ответа у 12 больных АА из 29, леченых АЛГ, были подтверждены затем другими европейскими исследованиями. Рандомизированные исследования эффективности терапии АТГ, проведенные в США в начале 80-х годов, окончательно доказали преимущества АТГ перед другими видами терапии, доступными в то время. Исследование Champlin с соавт. продемонстрировало преимущество терапии АТГ (ATGAM) перед сопроводительной терапией: гематологический ответ достигнут у 11 пациентов из 21 , инициально рандомизированных в группу АТГ, против 0 из 21 в группе сопроводительной терапии. Таким образом, эффективность АТГ была доказана неопровержимо и терапия АТГ в качестве первой линии стала «золотым стандартом» лечения апластических анемий у молодых пациентов, не подлежащих ТКМ, и у всех пациентов в возрасте старше 40 лет.

Эффективность антитимоцитарного глобулина в лечении АА колеблется в пределах 30–70%. Начало гематологического ответа после терапии АТГ регистрируется в среднем на 8–12 неделе терапии (разброс от 2 недель до > 1 года). Темпы улучшения показателей периферической крови могут быть разными, причём медленнее всего восстанавливается уровень тромбоцитов. В качестве единственного прогностического фактора для достижения гематологического отве-

та идентифицирована тяжесть аплазии – больные со сверхтяжёлой АА имели худшие шансы на восстановление, чем больные с просто тяжёлой и, тем более, среднетяжёлой формой заболевания. Очень важно, что худшие результаты терапии у больных с очень тяжёлой аплазией были связаны с высокой ранней (в первые 3 месяца) смертностью от инфекций. Если эти больные переживают ранний период после проведения иммуносупресии, то вероятность достижения гематологического ответа у них такая же, как у пациентов с тяжелой АА. Примечательно, что качество гематологического ответа на АТГ – полный или частичный – не влияет на выживаемость пациентов.

Несмотря на то, что улучшение показателей периферической крови, соответствующее дефиниции «гематологического ответа», наблюдается более чем у половины больных АА после лечения АТГ, подавляющее большинство из них так и не достигает нормальных анализов крови. В целом, для больных, достигших ремиссии после терапии АТГ, характерна персистенция количественных аномалий клеточных элементов периферической крови. Содержание гемоглобина и нейтрофилов ниже, чем у здоровых людей, при том, что самой частой резидуальной аномалией является тромбоцитопения. Кроме того, закономерно выявляется макроцитоз и аномальная морфология моноцитов. При исследовании костного мозга часто отмечается снижение содержания мегакариоцитов.

Ни один больной, достигший гематологического ответа после терапии АТГ, не может считаться полностью излеченным. Две серьёзных опасности омрачают прогноз ответивших на АТГ – рецидивы апластической анемии и развитие поздних клональных гемопоэтических аномалий. Согласно ретроспективному исследованию ЕВМТ 1993 года из 358 больных, достигших ремиссии после успешной иммуносупрессии АТГ, рецидивировало 74 (риск – 35,2% через 14 лет) со средним интервалом 778 дней. Интересно, что максимальный риск рецидива – 48,3% – наблюдался среди больных, быстро ответивших на АТГ (до 120 дней), а минимальный (19,7%) – среди пациентов с поздним (свыше 360 дней) ответом. Риск рецидива не зависел от тяжести аплазии. К счастью, прогноз пациентов, рецидивировавших после успешной иммуносупрессии, не так плох: вероятность 10-летней выживаемости после рецидива АА по данным выше процитированного исследования составила 67,1% и повторная ремиссия достигается более чем у 50% больных.

Если повторные курсы иммуносупрессивной терапии способны вернуть рецидивировавших больных в состояние гематологической ремиссии, то вторая группа поздних гематологических аномалий – миелодиспластические синдромы и острые лейкозы – коренным образом влияет на прогноз больных. Случаи эволюции АА в ОМЛ и МДС были известны и до внедрения терапии АТГ, однако их частота была очень низка – не более 5%. В проведенном Европейским ре-

гистром анализе репрезентативной популяции из 860 больных АА, получивших иммуносупрессивную терапию, риск развития МДС составил 9,6%, а ОМЛ – 6,6% через 10 лет от проведения курса АТГ. Интересно, что риск развития МДС/ОМЛ был значительно выше среди спленэктомированных пациентов, у больных старшего возраста, у больных, получавших андрогены, а также при проведении более чем одного курса АТГ. Таким образом, качество восстановления гемопоэза после успешной терапии АТГ отличается от такового после аллогенной ТКМ. Интересно, что, вопреки расхожему мнению, функциональные характеристики костного мозга после успешной терапии АТГ и ТКМ идентичны – в обоих случаях обнаруживается глубокий дефицит как ранних, так и коммитированных предшественников гемопоэза.

Вторым препаратом, эффективным в лечении приобретенных апластических анемий, является циклоспорин А. Циклоспорин А обусловливает селективную супрессию клеточно-опосредованных иммунных реакций посредством ингибиции интерлейкин-2 – зависимой активации Т-клеток и подавляет секрецию γ-IFN и TNF. Иммуносупрессивное действие CsA высоко селективно – он не обладает цитотоксическим действием, не ингибирует функции NK-клеток и не нарушает продукции Т-лимфоцитами GM-CSF. В полном соответствии с ожиданиями, тяжесть аплазии являлась самым значимым фактором прогноза при лечении CsA – больные со сверхтяжёлой аплазией имели вдвое худшие шансы на гематологический ответ. Во всех исследованиях больших групп больных АА, леченых CsA, у части пациентов достигших гематологической ремиссии развивается феномен т.н. «циклоспориновой зависимости» – состояния, при котором для поддержания ремиссии необходимо длительное, иногда многолетнее, если не пожизненное, продолжение лечения CsA. Нами исследована эффективность монотерапии циклоспорином А у 66 детей – полный и частичный ответ достигнут у 52% пациентов.

Первое исследование комбинированного применения АТГ и CsA в лечении апластических анемий было проведено в Германии в конце 80-х годов. В этом рандомизированном исследовании эффективности комбинации АТГ+CsA против АТГ продемонстрированы значимо лучшая выживаемость и уровень гематологических ремиссий в группе комбинированной иммуносупрессии, особенно в группе больных с тяжёлой и сверхтяжёлой АА. Эти результаты были подтверждены более поздним исследованием в США – ремиссии достигли 78% больных с тяжёлой и сверхтяжёлой АА. Таким образом, доказано, что комбинированная иммуносупрессия приносит лучшие результаты по сравнению с монотерапией АТГ или циклоспорином А.

В конце 80-х – начале 90-х годов появились многочисленные сообщения об эффективности G-CSF у больных рефрактерными АА. С учетом высокой эффективности G-CSF в отношении стимуляции гранулоцитопоэза и того факта, что

главной причиной неудач в лечении тяжёлых и сверхтяжёлых АА является ранняя «инфекционная» летальность, было предположено, что добавление G-CSF будет способно элиминировать раннюю летальность и повысить эффективность иммуносупрессивной терапии. Действительно, первое исследование эффективности комбинированной иммуносупрессии АТГ + CsA в сочетании с 90-дневным курсом G-CSF, проведенное в Европе в 1991–1995 годах у 100 пациентов позволило добиться выживаемости 87% пациентов. Второе исследование по аналогичной схеме, проведенное в Германии и Австрии у 86 детей с АА, продемонстрировало, что уровень полных или частичных ремиссий составил 80% через 18 месяцев. В то же время японское рандомизированное исследование комбинации АТГ, CsA ± G-CSF не показало преимущества ни в одной из ветвей. Одним из потенциальных осложнений длительного применения G-CSF при АА является повышенный риск эволюции в миелодиспластические синдромы и острые миелоидные лейкозы.

Другие методы лечения АА – монотерапия глюкокортикоидами, андрогены, спленэктомия, витамины либо малоэффективны, либо вовсе неэффективны в лечении АА.

Подытоживая опыт консервативной терапии АА, необходимо выделить следующие важнейшие моменты:

- комбинированная иммуносупрессивная терапия АТГ+CsA приносит лучшие результаты по сравнению с монотерапией АТГ у больных с тяжёлой АА и является терапией выбора, обеспечивающей выживаемость, сравнимую с ТКМ, у детей с тяжелыми и сверхтяжёлыми АА, не имеющих HLA-совместимого донора;
- качество ремиссии после успешной терапии АТГ + CsA иное, нежели после аллогенной ТКМ – полное восстановление нормального гемопоэза является редким. Долгосрочный прогноз больных АА после ИСТ осложняется риском развития вторичных МДС и ОМЛ;
- рецидивы после успешной иммуносупрессии являются достаточно частым событием – не менее 1/3 больных, достигших ремиссии, рецидивируют. Кинетика гематологического ответа (постепенное повышение показателей крови и медленное достижение плато), а также наличие «поздних» ремиссий предполагают длительную иммуносупрессивную терапию CsA;
- применение G-CSF позволяет снизить раннюю смертность от инфекционных осложнений и повысить частоту достижения ремиссии после иммуносупрессивной терапии.

Прямое сравнение результатов ИСТ и ТКМ невозможно, поскольку рандомизированных исследований эффективности иммуносупрессивной терапии АТГ против ТКМ по этическим причинам не проводилось. Ретроспективные исследования, проведенные EBMT и группой из Сиэттла на нескольких сотнях боль-

ных, показали, что в целом результаты лечения обоими методами (если судить по показателю долгосрочной выживаемости) совпадают, однако с учетом риска рецидивов и поздних клональных аномалий аллогенная трансплантация костного мозга должна быть как можно быстрее выполнена всем детям и молодым пациентам, имеющим геноидентичного донора.

Наследственные трехростковые апластические анемии

Хотя группа наследственных апластических анемий включает в себя немного синдромов, ее изучение весьма важно с точки зрения понимания физиологии и патологии гемопоэза.

Врожденные трехлинейные апластические анемии:

Анемия Фанкони;

Врожденный дискератоз;

Ретикулярный дисгенез.

В эволюции «парциальных» монолинейных цитопений:

С-м Швахмана-Даймонда, амегакариоцитарная тромбоцитопения.

Симптоматические:

на фоне синдромов: Ниймеген, Секеля, Дубовитца, МакКьюсика.

Анемия Фанкони

Анемия Фанкони (АФ) была впервые описана в 1927 году швейцарским педиатром Гвидо Фанкони, который сообщил о трёх братьях с панцитопенией и физическими пороками. Термин «анемия Фанкони» был предложен Негели в 1931 году для обозначения комбинации семейной апластической анемии и врожденных физических пороков. Сегодня для установления диагноза АФ не обязательно наличие ни пороков развития, ни апластической анемии как таковой. АФ является редким аутосомно-рецессивным заболеванием – ее частота составляет 1 на 360 000 родившихся детей, с соотношением 1,1:1 в пользу мальчиков.

К настоящему времени известно о более чем 1200 случаях анемии Фанкони и их количество быстро увеличиваться в результате внедрения методов лабораторной диагностики, позволяющих установить диагноз заболевания у сиблингов больного АФ ещё до манифестации АА, а также у больных с характерными пороками развития, но без гематологических аномалий.

Клиническая характеристика АФ. Средний возраст установления диагноза АФ составляет 7,9 лет среди мальчиков и 9 лет среди девочек, причём 75% случаев АФ диагностируется в период с 3 до 14 лет. Настороженность в отношении АФ ни в коем случае не должна ограничиваться возрастными рамками – вариации возраста пациентов, в котором устанавливался диагноз, необычайно широки: от рождения до 48 лет и от рождения до 32 лет для лиц женского и мужского пола соответственно.

Классический облик больного анемией Фанкони – это низкий рост, микроцефалия, микрофтальмия, смуглый оттенок кожи («постоянный загар»), участки гипер- и гипопигментации кожи и слизистых и уродливые 1-е пальцы рук. При анемии Фанкони различные органы и системы поражаются врожденными пороками и аномалиями развития в неравной степени (таблица 45).

Таблица 45

Физические аномалии, наиболее часто выявляющиеся у больных анемией Фанкони

Аномалия	*Частота %*
Низкий рост	62
Пигментация кожи	51
Пятна «кофе с молоком»	23
Пороки рук	50
Гипогонадизм (мальчики)	40
Гипогонадизм (девочки)	3
Аномалии головы	28
Аномалии глаз	27
Аномалии почек	24
Вес при рождении <2500 грамм	13
Задержка развития	13
Пороки ушей	11
Пороки ног	9
Повышение рефлексов	8
Другие скелетные аномалии	7
Сердечно-легочные аномалии	7
Желудочно-кишечные аномалии	4
Только низкий рост и кожные аномалии	8
Без аномалий	6

Как видно из таблицы, примерно 6% больных вообще не имели никаких аномалий. Ранее такие случаи описывались в литературе под названием анемии Эстрена–Дамешека, по имени авторов, которые в 1947 году описали две семьи с конституциональной гипопластической анемией без пороков развития. Диагноз АФ должен быть обязательно подтвержден тестами на гиперчувствительность хромосом, тем более что аномалии развития могут быть общими для АФ и других наследственных АА – например, врожденного дискератоза. Выраженность пороков развития может сильно варьировать даже в пределах одной семьи – известно множество случаев АФ среди сиблингов, у одного из которых не было пороков развития, а у другого были.

Лабораторные признаки АФ. Трехростковая аплазия является наиболее типичной манифестацией АФ, однако наблюдения за инициально гематологически интактными гомозиготами показали, что зачастую тромбоцитопения или лейкопения предшествуют развитию панцитопении. Первые гематологические аномалии при АФ закономерно обнаруживаются после респираторных вирусных инфекций, прививок, иногда гепатитов – так, как это характерно и для идиопатических АА. Для АФ даже в доанемическую фазу типичен выраженный макроцитоз, сопровождающийся значительным повышением уровня фетального гемоглобина. Пунктат костного мозга, как правило, обеднен кроветворными клеточными элементами, преобладают лимфоциты, встречаются плазматичес-

кие, тучные клетки и стромальные элементы – картина неотличимая от идиопатической АА. Зачастую в аспирате костного мозга обнаруживается дисмиелопоэз и дизэритропоэз, в частности, мегалобластоидность, благодаря которой Фанкони назвал эту анемию «пернициозиформной». В биоптатах костного мозга на ранних стадиях заболевания выявляются гиперклеточные участки активного резидуального гемопоэза, которые исчезают по мере прогрессирования заболевания.

Одним из фундаментальных феноменов, характерных для клеток больных АФ, является их склонность к формированию специфических хромосомных аномалий – разрывов, сестринских обменов, эндоредупликаций при культивировании клеток in vitro. Инкубация ФГА-стимулированных лимфоцитов больных АФ с бифункциональными алкилирующими агентами, которые вызывают сшивки ДНК между гуанидиновыми основаниями, расположенными как на одной, так и на комплементарных цепях – нитроген-мустардом, препаратами платины, митомицином С и, особенно, диэпоксибутаном – резко увеличивает количество аберраций. Этот феномен, получившей название кластогенного эффекта, лежит в основе современной диагностики и дифференциальной диагностики анемии Фанкони, поскольку спонтанные аберрации могут как отсутствовать у больных АФ, так и присутствовать у больных с другими синдромами, в частности с-мом Ниймеген. Под влиянием бифункциональных алкилирующих агентов происходит замедление клеточного цикла – клетки больных АФ останавливаются в G2 фазе митотического цикла, что послужило основанием для разработки ещё одного диагностического теста для АФ, с помощью метода проточной флюориметрии.

Возраст дебюта АФ в одной семье часто конкордантен, но может и существенно варьировать, в том числе и у однояйцевых близнецов. В прошлом, при отсутствии специфического лечения (андрогены или трансплантация костного мозга) и проведении только гемотрансфузий заболевание неуклонно прогрессировало – 80% больных умирало от осложнений панцитопении в течение 2-х лет от установления диагноза АА, и практически все больные умирали через 4 года. Необходимо упомянуть, что зафиксировано несколько случаев спонтанного улучшения и даже полного восстановления гематологических показателей. Объяснением этого феномена служит спонтанная обратная мутация одного из мутированных генов АФ в одной стволовой кроветворной клетке, которая, будучи «генетически излеченной» дает начало количественно нормальному гемопоэзу.

Второй по частоте развития гематологической презентацией АФ являются острые лейкозы и миелодиспластические синдромы. Около 10% больных АФ, описанных в литературе, развернули острый лейкоз. Во всех случаях, за исключением двух, лейкозы были миелоидными. Описаны даже случаи установления

диагноза АФ у пациента с резидуальной цитопенией через много лет после успешной химиотерапии острого миелоидного лейкоза. Несколько ниже частота развития миелодиспластических синдромов – около 5%, причём только у 1/5 из этих больных прослежена дальнейшая эволюция МДС в ОМЛ, и несколько больных с МДС прожили более 10 лет. Согласно исследованиям международного регистра анемии Фанкони риск развития ОМЛ или МДС у больных АФ равен 52% к 40 годам. Зачастую выявляются кариотипические аномалии (моносомия 7, трисомия 21, делеция 1), которые позволяют квалифицировать ОМЛ и МДС у больных анемией Фанкони как вторичные. Интересно, что хотя риск развития МДС/ОМЛ у больных с хромосомными аномалиями примерно в 10 раз выше, чем без таковых, наличие хромосомных аберраций не означает обязательного развития МДС. Клоны, несущие аномалии, могут спонтанно исчезать или сменять друг друга.

Кроме гематологических аномалий для больных АФ характерна склонность к развитию опухолей. Риск развития злокачественных опухолей у больных АФ составляет 10%, из нихх 5% приходится на долю опухолей печени и 5% – на остальные опухоли. Опухоли реже встречаются у детей – средний возраст диагностики опухолей печени составляет 16 лет, а остальных опухолей – 23 года. Опухоли печени (гепатоцеллюлярная карцинома, гепатома, аденома и др.), а также пелиоз («кровяные озерца»), встречаются чаще у лиц мужского пола (соотношение 1,6:1), причём применение андрогенов увеличивает риск их возникновения. В то же время, внепеченочные опухоли чаще встречаются у женщин (соотношение 3:1), даже после исключения опухолей гинекологической сферы. Самыми частыми формами рака при АФ являются чешуйчатоклеточные карциномы языка и рак пищевода, на которые приходится более 30% всех внепеченочных опухолей при АФ, остальные опухоли встречаются в 5–7 раз реже.

Патофизиология АФ. В основе развития панцитопении при АФ лежит сниженное количество и низкий пролиферативный потенциал гемопоэтических предшественников, в то время как функции стромы костного мозга не нарушены. В полном соответствии с ожиданиями, наименьшие нарушения количества и пролиферации предшественников были обнаружены у больных с наилучшими показателями периферической крови.

Одной из первых теорий патогенеза АФ была нарушенная репарация ДНК. Как было отмечено выше, хромосомные аномалии, также как и замедленная пролиферация клеток больных АФ наиболее эффективно вызываются бифункциональными алкилирующими агентами. Предположено, что при АФ нарушены разные этапы репарации именно поперечных сшивок ДНК, в то время как другие формы хромосомных аберраций репарируются нормально. Интересно, что дефекты репарации ДНК были обнаружены не во всех клеточных линиях, что явилось первой предпосылкой для предположения о гетерогенности АФ. Вто-

рой теорией развития синдромокомплекса АФ была теория кислородной токсичности.

В 1980 году была впервые продемонстрирована гетерогенность АФ на клеточном уровне. Zakrzewski and Sperling показали, что хромосомные аберрации, индуцируемые митомицином С, могут быть корригированы путем слияния клеток одних больных анемией Фанкони с клетками других. Таким образом, были открыты две т.н. группы комплементации, т.е. взаимодополняющие группы. В дальнейшем эти эксперименты были продолжены, результатом чего стала идентификация 8 групп комплементации – от А до D2. Гомозиготность по любому из мутированных генов приводит к формированию клинического фенотипа анемии Фанкони. Не исключено, что групп комплементации на самом деле еще больше.

Функции большинства генов АФ неясны. Среди них есть гены, кодирующие белки как с цитоплазматической, так и с ядерной локализацией. По всей вероятности, функцией метаболического каскада генов АФ является перемещение белка анемии Фанкони D2 (FAND2) в ядро, его активация с помощью конъюгирования с убиквитином и соединения с белком рака молочной железы 2 (BRCA2). Именно комплекс BRCA2-FAND2-CoQ является эффектором репарации поперечных сшивок ДНК. Клетки больных АФ, в которых репарация ДНК дефектна, с одной стороны, более подвержены апоптозу, а с другой – являются объектами дальнейших мутаций и, соответственно, опухолевой трансформации. Механизмом развития апластической анемии является, по всей вероятности, истощение пула стволовых клеток посредством резкого усиления процесса цитокин-опосредованного апоптоза.

Лечение анемии Фанкони. Как уже было указано, симптоматическое лечение апластической анемии при АФ не способно коренным образом изменить прогноз заболевания. Первой и единственной на сегодняшний день группой препаратов, позволяющих улучшить краткосрочный и среднесрочный прогноз при АФ, являются андрогены. Впервые они с успехом были применены для лечения АФ Shahidi and Diamond в 1959 году. На Западе самым популярным андрогеном с относительно приемлемыми побочными эффектами является оксиметалон (доза 2–5 мг/кг), в России, по-прежнему используется метандростенолон (доза 0,2–0,4 мг/кг). На лечении андрогенами гематологический ответ различного качества достигается у примерно 50% больных. Эффект от андрогенов проявляется через 1–2 месяца, и первым признаком ответа является ретикулоцитоз и повышение гематокрита. Далее происходит подъём лейкоцитов, и последними повышаются тромбоциты, причём для достижения плато ответа тромбоцитов нередко требуется 6–12 месяцев. При отмене андрогенов практически все пациенты рецидивируют, отсутствие рецидива панцитопении после отмены андрогенов описано лишь у небольшого числа больных и, как правило,

было связано с наступлением пубертата. Поэтому, после достижения максимума гематологического улучшения дозу андрогенов следует осторожно снижать, не отменяя ее совсем. Применение андрогенов значимо увеличивает продолжительность жизни у ответивших пациентов – медиана продолжительности жизни составляет 9 лет после установления диагноза, против 2,5 лет соответственно для неответивших на андрогены. В прежние годы с целью предотвращения раннего закрытия зон роста совместно с андрогенами назначался преднизолон в дозе 5–10 мг через день, однако самостоятельного значения в лечении АФ глюкокортикоиды не имеют. В конце концов, наступает резистентность больных к андрогенам и прогрессия цитопении, осложнения которой наряду с лейкемиями и солидными опухолями, являются главными причинами смерти больных АФ. Одним из давно известных осложнений длительного применения андрогенов у больных АФ является повышенная частота развития печеночной патологии, главным образом пелиоза, и доброкачественных аденом. Интересно, что зачастую эти опухоли являются андроген-зависимыми и исчезают самостоятельно после отмены андрогенов.

Трансплантация костного мозга. На настоящий момент аллогенная ТКМ является единственным методом окончательного излечения гематологического синдрома при АФ. Всего в мире проведено более 250 трансплантаций гемопоэтических клеток по поводу анемии Фанкони.

Первоначально для подготовки больных АФ к ТКМ использовался режим, аналогичный кондиционированию больных с приобретенными АА: циклофосфамид 50 мг/кг х 4 дня. Однако этот режим сопровождался слишком высокой, подчас летальной, токсичностью. Основными видами токсических осложнений были геморрагические циститы, тяжелейшие некротические поражения слизистых желудочно-кишечного тракта и кардиопатии. Выживаемость больных, получивших данный режим кондиционирования, составила только 48%. Проведенные затем исследования показали, что метаболиты циклофосфамида гипертоксичны для клеток больных АФ. Кроме того, было показано, что у больных АФ снижена способность репарировать лучевые повреждения при фракционированном гамма-облучении. Эти находки послужили предпосылкой к созданию нового режима кондиционирования, состоящего из одной фракции торако-абдоминального облучения в дозе 5 Гй и циклофосфамида 5 мг/кг х 4 дня. Этот режим был предложен E. Gluckman с соавторами в середине 80-х годов. Среди 50 больных, кондиционированных с помощью этого режима, и с профилактикой РТПХ циклоспорином А в госпитале Saint-Louis в Париже выживаемость составила 75,6%. Положение о предпочтительности сниженных доз циклофосфамида подтверждено как результатами отдельных центров, так и данными IFAR, которые свидетельствуют о лучшей выживаемости больных, кондиционированных циклофосфамидом в дозе <100 мг/кг. Таким образом, в настоящее время

ясно, что даже сниженные дозы облучения и циклофосфамида способны обеспечивать адекватный для приживления трансплантата уровень миело- и иммуносупрессии. Помимо стандартных причин неудач ТКМ (инфекции, острая и хроническая РТПХ, отторжение трансплантата), у трансплантированных больных АФ резко повышен риск развития солидных опухолей. По данным объединенного анализа групп Парижа и Сиэттла вероятность вторичной злокачественной опухоли после ТКМ у больных АФ составляет 42%. Все опухоли по гистологическому типу являлись сквамозными карциномами полости рта, глотки, пищевода и желудка. Интервал от ТКМ до развития опухолей составлял 6-11 лет. Предрасполагающими факторами являются развитие хронической РТПХ и использование облучения в режиме кондиционирования. В последние пять лет разработаны новые режимы, основанные на комбинации флюдарабина, антитимоцитарного глобулина и либо бусульфана, либо низких доз циклосфамила. Профилактика РТПХ осуществляется циклоспорином и метотрексатом. Острая токсичность данных режимов существенно ниже, однако, отсроченная токсичность еще не оценена.

Следует отметить, что вследствие генетической гетерогенности АФ режимы кондиционирования, эффективные для обеспечения адекватного миелоаблативного и иммуносупрессивного действия для одних групп комплементации, могут теоретически оказаться недостаточными для других. Подбор донора для больных АФ требует рутинного выполнения теста на гиперчувствительность хромосом к кластогенам у всех сиблингов, памятуя о возможности наличия анемии Фанкони у гематологически и соматически нормальных гомозигот. Также необходимо и проведение пренатальной диагностики при возникновении беременности в той же паре родителей – к настоящему времени пренатальная диагностика проведена у около 100 сиблингов больных АФ.

Учитывая плохой прогноз у нетрансплантированных больных АФ, были предприняты попытки проведения трансплантаций от частично несовместимых родственных и неродственных совместимых доноров у больных, не имеющих семейного донора. До недавнего времени результаты этих трансплантаций были очень плохими, если не катастрофическими: большинство больных умирали либо от острой РТПХ, либо от осложнений отторжения трансплантата. Вероятность выживаемости в течение 2-х лет после ТКМ составила только 29%. В последние годы внедрение высокоточного ДНК-типирования и использование только «молекулярно» совместимых неродственных доноров позволило значительно улучшить результаты и этого вида трансплантаций.

Особую сложность представляет собой проблема лечения лейкемий и миелодиспластических синдромов у больных АФ, поскольку повышенная чувствительность тканей этих больных ко многим химиотерапевтическим агентам и сниженный костномозговой резерв предрасполагают к развитию тяжёлой вис-

церальной и гематологической токсичности. К настоящему времени подавляющее большинство из более ста больных АФ с лейкемиями и миелодиспластическими синдромами погибло. Как правило, смерть наступает в течение 2-х месяцев после установления диагноза лейкемии, хотя случаи диагностики АФ через много лет после успешного лечения острого лейкоза говорят, по крайней мере, о теоретической возможности успешной химиотерапии. Более оптимистичен прогноз у больных ОМЛ и МДС, которым была проведена аллогенная ТКМ без предшествующей химиотерапии.

Генная терапия АФ. С клонированием одного из генов и разработкой метода мобилизации и накопления огромного количества ранних гемопоэтических предшественников появилась теоретическая возможность генетической коррекции, по крайней мере, гематологической составляющей АФ путем трансфекции нормального гена в стволовые клетки. В экспериментах этот подход оказался выполнимым – трансфекция генов АФ групп А и С корригировала дефект гемопоэза и гиперчувствительность к кластогенам клеток соответствующих групп комплементации. Очень важным фактом является возможность ингибиции апоптоза гемопоэтических предшественников больных анемией Фанкони группы С путем трансфекции гена FAC. На сегодня попытка генной терапии предпринята у 3-х больных анемией Фанкони. G-CSF мобилизованные CD34+ предшественники были трансфецированы с помощью ретровирусного вектора, несущего ген FAC, и ретрансплантированы больным. После трансплантации трансфецированных клеток больные получали G-CSF. Улучшение показателей периферической крови было достигнуто у 2-х больных, однако оно оказалось транзиторным. Одной из проблем является низкая эффективность трансфекции (порядка 0,1% предшественников), что требует разработки новых, более совершенных, методик транспорта генов. В частности, возможно более эффективным окажется использование аденовирусных векторов. Кроме того, очевидно, что генетическая реставрация только гемопоэтического компартмента ни в коем случае не снизит риска злокачественных опухолей.

Врожденный дискератоз

Первое описание врожденного (конгенитального) дискератоза (Dyskeratosis congenita) выполнено дерматолом Цинссером в 1906 году, а в 30-х годах оно было дополнено также дерматологами Колем и Энгманом, поэтому другим названием этой редкой формы наследственной патологии является «синдром Цинссера–Коля–Энгмана». Классическая диагностическая триада врожденного дискератоза (ВД) состоит из следующих признаков: ретикулярная гиперпигментация кожи лица, шеи и надплечий, дистрофия ногтей и лейкоплакия слизистых. Всего описано около 200 случаев ВД. Три четверти случаев наследуются по Х-сцепленному рецессивному типу, остальные являются аутосомно-рецессивными или аутосомно-доминантными. Соответственно типам наследова-

ния, соотношение мужчины: женщины составляет 4,7:1. Интересно, что случаи аутосомнорецессивного и аутосомнодоминантного наследования на самом деле могут представлять собой случаи Х-сцепленного наследования с несимметричной инактивацией Х-хромосомы у женщин-носительниц, когда активна только Х-хромосома, несущая мутацию гена ВД. Один из генов конгенитального дискератоза картирован в области Xq28 и получил название *дискерина*. Постулирована роль дискерина в ингибиции апоптоза экспрессирующих его клеток.

Необходимо отметить поразительный разброс в возрасте установления диагноза. В целом создается впечатление, что аутосомно-доминантный вариант КД протекает «мягче», чем Х-сцепленный и аутосомно-рецессивный.

Примерно 85% больных разворачивают апластическую анемию – таким образом, КД является второй по частоте после анемии Фанкони конституциональной формой костномозговой недостаточности. Изменения кожи и ее придатков чаще всего обнаруживаются в первые десять лет жизни, причём особенно типичны изменения ногтей: сначала они становятся ломкими, приобретают продольную исчерченность и становятся похожими на ногти, пораженные грибком. С возрастом изменения ногтей прогрессируют и, зачастую во вторую декаду жизни отдельные ногтевые пластинки полностью исчезают: особенно это характерно для 5-х пальцев ступней. Ретикулярная депигментация носит вариабельный характер – от эфемерного сероватого сетчатого рисунка кожи до крупных, диаметром около 4–8 мм участков депигментации на темном гиперпигментированном фоне. Особенно ярко проявляется ретикулярная депигментация в области шеи и груди. Лейкоплакия слизистых полости рта чаще появляется во второй декаде жизни. Характерной чертой всех кожных проявлений ВД является их усугубление с возрастом. Как правило, признаки эктодермальной дисплазии появляются на несколько лет раньше развития цитопении; иногда диагноз КД устанавливается уже после появления гематологических изменений, хотя ретроспективный анализ чаще всего позволяет выявить более раннюю манифестацию других характерных признаков. Следует отметить, что описаны и случаи появления характерных кожных изменений и уже после развития АА. Помимо классической диагностической триады, у больных КД описано множество аномалий производных эктодермы, порой дающих весьма причудливые клинические сочетания, приводящие больных к врачам самых разных специальностей (таблица 46).

Средний возраст диагностики аплазии кроветворения при ВД составляет около 8 лет, примерно совпадая с возрастом манифестации панцитопении при анемии Фанкони. Самым частым первым клиническим симптомом являются повторные носовые кровотечения вследствие прогрессирующей тромбоцитопении, которая предшествует появлению анемии и нейтропении зачастую на несколько лет. Гематологические характеристики АА при КД не имеют каких-либо специфических черт – наряду с панцитопенией выявляется макроцитоз и по-

вышение концентрации HbF. Если исследование костного мозга выполнено в ранней фазе болезни, клеточность его может быть повышена, но в дальнейшем, с нарастанием цитопении, клеточность костного мозга неизбежно падает.

Таблица 46

Частота встречаемости различных аномалий при конгенитальном дискератозе

Низкий вес при рождении	12%
Пигментация кожи	95%
Дистрофия ногтей	92%
Лейкоплакия слизистых	69%
Аномалии глаз (эпифора) – слезоточивость за счет блокирования носослезного канала	43%
Аномалии зубов (раннее выпадение)	22%
Задержка развития	18%
Гипергидроз	16%
Раннее выпадение волос	12%
Почечные аномалии	12%
Аномалии ЖКТ	8%
Аномалии гонад (муж.) (фимоз, стриктуры уретры)	5%

При врожденном дискератозе поражаются производные всех трёх зародышевых листков – энтодермы, мезодермы и эктодермы. Среди аномалий, описанных при КД, интересно отметить тяжелый прогрессирующий иммунодефицит, иногда сочетающийся с гипоплазией мозжечка (с-м Hoyeraall–Hreidarsson), склонность к развитию цирроза и фиброза печени и легких, а также предрасположенность к злокачественным новообразованиям. Злокачественные опухоли зарегистрированы более чем у 20 больных КД – чаще всего поражалась полость ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, по гистологическому типу преобладали аденокарциномы и чешуйчатоклеточные раки.

В отличие от анемии Фанкони, исследования чувствительности к бифункциональным кластогенам клеток больных КД всех типов наследования (диэпоксибутану, митомицину С или нитроген-мустарду) не выявляют повышеного числа хромосомных аномалий, что позволяет четко дифференцировать эти два заболевания, иногда фенотипически похожих. Консервативное лечение костномозговой недостаточности при КД весьма затруднительно и до настоящего время малоперспективно. У некоторых пациентов транзиторного улучшения кроветворения можно добиться с помощью андрогенов.

Опыт аллогенной трансплантации костного мозга при КД противоречив – приживления трансплантата удается добиться у подавляющего большинства больных, однако аномально высокая смертность от РТПХ, вено-окклюзивной болезни печени, почек и лёгких ограничивают применение этого метода. По всей вероятности, высокодозная радиохимиотерапия и реакция «трансплантат-против-хозяина» ускоряют естественную эволюцию пораженных производных мезо- и энтодермы, поскольку у больных с КД случаи вено-окклюзивной болезни и идиопатического цирроза печени, равно как и идиопатической интерстициальной пневмонии, описаны как варианты естественной эволюции

болезни и вне контекста аллогенной ТКМ. Ещё одно препятствие на пути успешной трансплантации костного мозга кроется в возможном использовании в качестве донора сиблинга, также страдающего КД, у которого симптомы заболевания ещё не выявляются.

Парциальная красноклеточная аплазия

Термин «парциальная красноклеточная аплазия» (ПККА) описывает целую группу нозологических форм, характеризующихся анемией в сочетании с ретикулоцитопенией и исчезновением или значительной редукцией числа морфологически определяемых, равно как и ранних коммитированных предшественников эритропоэза в костном мозге. Классификация разделяет ПККА на врожденные и приобретенные формы.

Классификация ПККА

- Врожденные
  - Конституциональная
    - *Анемия Даймонда–Блэкфана*
  - Фетальные
    - *Водянка плода вследствие в/у инфекции парвовирусом B19*
- Приобретенные
  - Транзиторные
    - *Транзиторная эритробластопения детей (ТЭД)*
    - *Парвовирусная инфекция на фоне «напряженного» эритропоэза*
  - Опухолеассоциированные
    - *Тимома, лимфомы, хронический лимфолейкоз, МДС, ХМЛ, карциномы*
  - Иммунные
    - *Идиопатические*
    - *Системные заболевания соединительной ткани*
  - Лекарственные

Самыми частыми формами у детей являются анемия Даймонда–Блэкфана, транзиторная эритробластопения детей и апластические кризы при врожденных гемолитических анемиях. Опухолеассоциированные, лекарственные и иммунные формы ПККА у детей очень редки.

Анемия Даймонда–Блэкфана

Анемия Даймонда–Блэкфана (АДБ) является самой известной формой ПККА у детей. Заболевание названо по имени авторов, описавших в 1938 году четверых детей с характерными признаками заболевания.

Всего зарегистрировано более 500 случаев АДБ, частота синдрома оценивается как 4–10 случаев на миллион родившихся, соотношение мальчиков и девочек составляет около 1:1. Семейные случаи составляют 10–20% от всех случаев АДБ, в том числе заболевание было диагностировано у монозиготных близнецов. Доказан как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный пути

наследования. Восемьдесят-девяносто процентов случаев АДБ диагностируется в течение первого года жизни, причем у 25% пациентов анемия выявляется уже на момент рождения. Диагноз АДБ у детей старшего возраста должен ставиться с осторожностью, после исключения приобретенных форм ПККА. Примерно 25–30% случаев АДВ связано с мутацией гена рибосомального протеина S19, значение которого для эритропоэза неизвестно, еще одним хромосомным локусом, связанным с развитием заболевания, является 8p22-p23.

Диагностическими критериями ДБА являются:

- нормохромная, часто макроцитарная анемия;
- глубокая ретикулоцитопения;
- нормоклеточный костный мозг с изолированным снижением содержания эритроидных предшественников;
- нормальное или незначительно сниженное число гранулоцитов;
- нормальное или незначительно повышенное число тромбоцитов.

Уровень фетального гемоглобина, хотя и может быть повышен, не является диагностическим признаком. Редко у больных АДБ первых месяцев жизни в костном мозге повышено количество примитивных эритробластов, которые могут быть приняты за лейкемические бласты, что приводит к ошибочной диагностике лейкоза. С возрастом клеточность костного мозга, определяемая по трепанобиопсии, может значительно снижаться, у некоторых больных развивается умеренная тромбоцитопения. Специализированные исследования позволяют выявить резко сниженное количество коммитированных предшественников эритропоэза – БОЕ-Э и КОЕ-Э. Уровень эритропоэтина у больных АДБ резко повышен.

Клиника АДБ исчерпывается бледностью и другими симптомами тяжелой анемии. Увеличение печени и селезенки не характерно для презентации заболевания, однако в дальнейшем в результате формирования фиброза и/или цирроза печени в результате перегрузки железом и течения посттрансфузионных гепатитов В и С гепатоспленомегалия становится типичным симптомом.

Характерными для больных АДБ являются врожденные аномалии развития, однако их спектр и выраженность значительно отличаются от анемии Фанкони. Список наиболее частых врожденных аномалий приведен в таблице 46.

Со значительно меньшей частотой встречаются другие скелетные аномалии и пороки сердца.

Таблица 46

Аномалии развития у больных анемией Даймонда–Блэкфана (АДБ)

Гипертелоризм, выпуклый лоб, седловидный нос («кукольное» лицо)	19%
Аномалии кисти (трехфаланговый 1-й палец, раздвоение пальцев, отсутствие пальцев)	9%
Урологические аномалии	7%
Короткая шея	4%

Характерным является хроническое течение АДБ; часть больных, чаще в период пубертата, выходит в спонтанную ремиссию. АДБ является предлейкемическим синдромом – острые миелоидные лейкозы развились минимум у восьми больных.

Дифференцировать АДБ необходимо с другими формами ПККА у детей, главным образом ТЭД. Документация нормального уровня гемоглобина до клинической презентации анемии и самостоятельное разрешение синдрома говорят против АДБ.

Единственной на сегодня эффективной группой препаратов в лечении АДБ являются глюкокортикоиды. Обычно лечение начинают с преднизолона внутрь в дозе 2 мг/кг в сутки. Ретикулоцитарный ответ ожидается через 2 недели, вслед за которым следует подъем уровня гемоглобина. После выхода значений гемоглобина на плато доза преднизолона должна постепенно снижаться до минимальной, позволяющей поддерживать уровень гемоглобина выше 90 г/л. Зачастую для поддержания гематологического ответа достаточно использовать дозы в районе 2,5–5 мг в сутки или через день. Если на стандартные дозы преднизолона ответа не получено, оправдано применение повышенных доз – 5 мг/кг в сутки. Повышенные дозы могут применяться в режиме «пульс-терапии» – по 7 дней с последующим двухнедельным перерывом. Всего проводится 3–4 «пульса». При достижении ответа можно либо увеличивать интервалы между курсами, либо переводить пациента на ежедневный прием глюкокортикоидов в стандартных дозах с последующим снижением до минимально эффективных доз. Использование сверхвысоких доз метилпреднизолона – 30–100 мг/кг, несмотря на относительную популярность, не доказало своей высокой эффективности. В целом, на глюкокортикоиды отвечает около 70 % пациентов, однако 20% ответивших впоследствии становятся резистентными к ним. Интересно, что из больных, первично не ответивших на глюкокортикоиды, часть отвечает при последующих попытках, поэтому пробная терапия глюкокортикоидами должна время от времени – один раз в 1–2 года – предприниматься вновь. Лечение пациентов с АДБ ростовыми факторами – интерлейкином-3 и эритропоэтином, несмотря на лабораторные предпосылки, оказалось абсолютно неэффективным. Место циклоспорина А, несмотря на несколько отдельных сообщений об успешном лечении, в терапии больных с АДБ сомнительно. Аллогенная трансплантация костного мозга может быть предложена больным, имеющим HLA-геноидентичного сиблинга, если они резистентны к лечению глюкокортикоидами.

Больным, у которых глюкокортикоиды неэффективны или эффективны в дозах, вызывающих неприемлемые долгосрочные побочные эффекты (остеопороз, нарушения роста, диабет, катаракта, с-м Кушинга), необходимо проведение грамотной трансфузионной терапии и хронической хелационной терапии деферроксамином или/и деферипроном.

Транзиторная эритробластопения детей

Транзиторная эритробластопения детей (ТЭД) является, по всей вероятности, самой частой формой ПККА у детей, однако вследствие транзиторного характера далеко не все случаи ТЭД документируются.

В отличие от АДБ 90% пациентов с ТЭД презентирует после 1 года и всего 10% – после 3-х лет. Типичным является наличие «вирусной» продромы, через несколько недель после которой развивается анемический синдром. Анемия, в соответствии с названием синдрома, является нормохромной и гипорегенераторной т.е. сочетается с ретикулоцитопенией и полным отсутствием эритробластов у 90% пациентов. Нарушений других гемопоэтических ростков не обнаруживается. Врожденные аномалии развития, характерные для АДБ, не встречаются при ТЭД. Причиной эритробластопении при ТЭД является наличие гуморальных или клеточных ингибиторов эритропоэза. Диагноз ТЭД ставится ретроспективно, после разрешения анемии. На «выходе» реконвалесценты ТЭД демонстрируют признаки «стрессового» гемопоэза – экспрессию I антигена на эритроцитах и повышение фетального гемоглобина. Лечения ТЭД не требуется, за исключением трансфузий при плохой переносимости анемии.

ПККА вследствие парвовирусной инфекции

Парвовирус B19 является широко распространенным в природе вирусом. Самым ярким острым синдромом, вызываемым парвовирусом B19 у детей, является «внезапная экзантема». Рецептором вируса является P-антиген поверхности эритроцитов и эритробластов, поэтому поражение эритропоэза типично для любой инфекции парвовирусом B19. Быстрый клиренс вируса и высокий «мобилизационный резерв» эритропоэза являются причиной отсутствия серьезных гематологических последствий инфекции парвовирусом B19 у гематологически интактного иммунокомпетентного хозяина. Если анализ крови взят непосредственно после острой инфекции, в нем обнаруживается ретикулоцитопения. У пациентов с напряженным гиперпролиферативным эритропоэзом, характерным для хронических гемолитических анемий, талассемий, дизэритропоэтических анемий, поражение эритрокариоцитов парвовирусом B19 вызывает тяжелую, но транзиторную красноклеточную аплазию, разрешающуюся в течение нескольких недель. Реже апластический криз развивается при других анемиях, в частности, железодефицитной анемии. Для этого вида ПККА типично обнаружение немногочисленных, но практически патогномоничных гигантских пронормобластов. Диагноз транзиторного апластического криза легко установить у больных с документированным хроническим гемолизом, однако у больных с субклинической гемолитической анемией апластический криз может быть первой презентацией заболевания. У больных с апластическим кризом на момент презентации ПККА, как правило, имеется виремия, поэтому документировать диагноз ПККА вследствие парвовирусной инфекции можно с

помощью обнаружения вируса в костном мозге или крови с помощью dot blot - гибридизации. Амплификация вирусного генома с помощью ПЦР менее надежна, поскольку парвовирус может длительно персистировать в костном мозге после острой инфекции совершенно бессимптомно.

У больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, лишенных адекватного противовирусного ответа, парвовирус B19 может вызывать хроническую тяжелую ПККА. У таких детей эффективно введение высоких доз (2-4 г/кг) коммерческих внутривенных иммуноглобулинов, которые содержат достаточное количество антител к парвовирусу.

Литература

1. Bacigalupo A., Brand R., Oneto R. et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. // Semin Hematol., 2000. Jan. 37(1):69–80. Review.
2. Brown K.E., Tisdale J., Barrett A.J. et al. Hepatitis-associated aplastic anemia. // N. Engl. J. Med., 1997. Apr. 10; 336(15):1059–64.
3. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G. et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. // Blood, 1979. Mar. 53(3):504–14.
4. Frickhofen N., Rosenfeld S.J. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. // Semin. Hematol., 2000. Jan. 37(1):56–68. Review.
5. Fuhrer M., Burdach S., Ebell W. et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. / German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group. // Klin. Padiatr., 1998. Jul.–Aug. 210(4):173–9.
6. Schrezenmeier H., Marin P., Raghavachar A. et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. // Br. J. Haematol., 1993. Oct. 85(2):371–7.
7. Socie G., Rosenfeld S., Frickhofen N. et al. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. // Semin. Hematol., 2000. Jan. 37(1):91–101. Review.
8. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 1998 Feb;100(2):393–400.
9. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 1997 May 8;336(19):1365–72. Review.
10. Alter B.P. Fanconi's anemia and malignancies. // Am. J. Hematol., 1996. Oct. 53(2):99–110. Review.
11. Butturini A., Gale R.P., Verlander P.C. et al. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. // Blood. 1994. Sep. 1. 84(5):1650–5.

12. Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. // Br. J. Haematol., 2000. Sep. 110(4):768–79. Review.

13. Gillio A.P., Faulkner L.B., Alter B.P. et al. Treatment of Diamond–Blackfan anemia with recombinant human interleukin-3. // Blood, 1993. Aug. 1;82(3):744–51.

14. Gazda H., Lipton J.M., Willig T.N. et al. Evidence for linkage of familial Diamond–Blackfan anemia to chromosome 8p23.3-p22 and for non-19q non-8p disease. // Blood., 2001. Apr. 1. 97(7):2145–50.

15. Gluckman E. Radiosensitivity in Fanconi anemia: application to the conditioning for bone marrow transplantation. // Radiother Oncol., 1990.18 Suppl. 1:88–93.

16. Faivre L., Guardiola P., Lewis C. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. // Blood, 2000. Dec. 15. 96(13):4064–70.

17. Guardiola P., Pasquini R., Dokal I. et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. // Blood., 2000. Jan. 15. 95(2):422–9.

18. Knight S.W., Heiss N.S., Vulliamy T.J. et al. Unexplained aplastic anaemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal–Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenital gene, DKC1. // Br. J. Haematol., 1999. Nov. 107(2):335–9.

19. Kang E.M., Tisdale J.F. Pure red cell aplasia in Bone Marrow Failure syndromes. NS Young WB Saunders, 2000.

20. Knight S., Vulliamy T., Copplestone A. et al. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. // Br. J. Haematol., 1998. Dec. 103(4):990–6.

21. Krijanovski O.I., Sieff C.A. Diamond–Blackfan anemia. // Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1997. Dec. 11(6):1061–77. Review.

22. Lo Ten Foe J.R., Kwee M.L., Rooimans M.A. et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. // Eur. J. Hum. Genet., 1997. May–Jun. 5(3):137–48.

23. Rothbaum R., Perrault J., Vlachos A. et al. Shwachman–Diamond syndrome: report from an international conference. // J. Pediatr. 2002. Aug. 141(2):266–70. Review. No abstract available.

24. Shimamura A., de Oca R.M., Svenson J.L. et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. // Blood., 2002. Dec. 15. 100(13):4649–54.

25. Zinsser, F. (1906) Atropha cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia ungiumet leukoplakia oris. // Ikonogr. Dermatol. (Hyoto), 5. 219–223.

26. Yanov A.J., Leong T., Nathan D.G., Guinan E.C. Diamond–Blackfan anemia. Natural history and sequelae of treatment. Baltimore: Medicine, 1996. Mar. 75(2):77–8.

Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных

Период новорожденности отличается тем, что уровень эритроцитов у новорожденных может существенно варьировать, в связи, с чем установление диагноза анемии становится для врача проблемой. Кроме того, анемия может развиваться на различных этапах пре- и неонатального периодов. В дополнение к вышеизложенным главам, посвященным анемии у детей, в этой главе освещаются проблемы естественной адаптации эритропоэза новорожденных к внеутробной жизни и обсуждаются анемии, развивающиеся вследствие геморрагий, гемолиза и неадекватной продукция эритроцитов.

Регуляция эритропоэза в период адаптации к внеутробной жизни

Внутриутробный эритропоэз контролируется эритроидными факторами роста, продуцируемыми исключительно плодом. Первичным регулятором эритропоэза у взрослых является эритропоэтин (ЭПО) и, вероятно, он же является контролирующим фактором для эритропоэза плода. ЭПО не проходит через плаценту у человека и обезьян [1]. Стимуляция продукции ЭПО у матери не приводит к стимуляции продукции эритроцитов у плода [4]. Более того, супрессия эритропоэза матери путем гипертрансфузий не вызывает супрессии эритропоэза плода.

Точный механизм, регулирующий экспрессию ЭПО, до конца не известен, считается, что она контролируется кислород-чувствительным механизмом в печени и почках. Гипоксия и анемия стимулируют эритропоэз путем стимуляции транскрипции мРНК и продукции белка. Промоторные элементы в пределах гена ЭПО чувствительны к гипоксии. Печень имеет сниженную чувствительность к гипоксии по сравнению с почками, продуцируя одну десятую ЭПО в ответ на стимуляцию. Печень также, вероятно, требует более длительной гипоксии для достижения ЭПО ответа.

Другими гормонами или факторами, которые увеличивают продукцию ЭПО или его эффекты, являются тестостерон, эстрогены, гормоны щитовидной железы, простагландины, витамин Е и липопротеины. Неизвестно, как факторы регулируют смену продукции ЭПО в печени на почки или продуцируют ли почки человеческого плода ЭПО. Вероятно, что почечная продукция ЭПО не нужна для нормального эритропоэза плода, что доказано нормальным сывороточным уровнем концентрации ЭПО и нормальным гематокритом у плодов без почек [2].

Концентрация ЭПО измерялась в пуповинной крови в течение третьего триместра; показано, что она постепенно повышается до рождения. Измерения

ЭПО, сделанные в пуповинной крови у новорожденных от рожавших и не рожавших матерей и у новорожденных, переживших родовой стресс, могут отражать гипоксический стресс во время родов. Увеличение количества ядерных эритроцитов часто ассоциировано с хроническим гипоксическим внутриутробным стрессом, но острый стресс (менее 24 часов) может быть ассоциирован только с увеличением концентрации ЭПО. Сывороточная концентрация ЭПО при рождении в норме варьирует от 5 до 100 мЕд/мл. Для сравнения, сывороточная концентрация ЭПО у взрослых с анемией, но без уремии, варьирует от 300 до 400 мЕд/мл [3].

Физиологическая анемия новорожденных

У доношенных новорожденных улучшение оксигенации после рождения приводит к снижению продукции фетальных эритроцитов (HbF), отражая естественную адаптацию к внеутробному окружению с переключением синтеза гемоглобина F на гемоглобин взрослого A_2. Концентрация гемоглобина снижается в первые 2–3 месяца жизни, остается

стабильной несколько последующих недель и затем медленно повышается к 4–6 месяцу жизни [4]. Снижение концентрации гемоглобина до 10 г/л у здоровых доношенных детей приходится на 3 мес. жизни и обусловлено скорее физиологической целесообразностью вследствие смены видов гемоглобина и не является истинной анемией.

У недоношенных новорожденных адаптивные механизмы к внеутробной жизни менее совершенны. У них обычно отмечается падение гемоглобина до более низких уровней, чем у доношенных новорожденных, и минимальный уровень варьирует в зависимости от степени недоношенности. Концентрация гемоглобина между 70 и 80 г/л часто развивается у недоношенных новорожденных, которые не подвергались значительным кровопотерям при флеботомии.

Уровни снижения концентрации гемоглобина, коррелирующее с массой при рождении и гестационным возрастом, представлены в таблице 47.

Таблица 47

Ожидаемые уровни гемоглобина (г/л) у новорожденных с низким весом при рождении

Масса тела при рождении (г)	*Возраст (недели)*				
	2	*4*	*6*	*8*	*10*
800–1000	160 (141–187)	100 (68–132)	87 (70–102)	80 (71–98)	80 (69–102)
1001–1200	164 (141–187)	128 (78–153)	105 (72–123)	91 (78–104)	85 (70–100)
1201–1400	162 (136–188)	134 (88–162)	109 (85–133)	99 (80–118)	98 (84–113)
1401–1500	156 (134–178)	117 (97–137)	105 (91–119)	98 (84–120)	99 (84–114)
1501–2000	156 (135–177)	110 (96–140)	96 (88–115)	98 (84–121)	101 (86–118)

У недоношенных новорожденных, снижение напряжения кислорода в центральных венах коррелирует с повышением концентрации ЭПО [3]. Низкое центральное венозное напряжение кислорода, вероятно, является чувствительным индикатором анемии и представляет одну из многих переменных, которые определяют поступление и потребности в кислороде. Эти переменные также включают концентрацию гемоглобина, сродство Hb к кислороду, внутрисосудистый объем, потребление кислорода, частоту сердечных сокращений, ударный объем сердца и артериальную оксигенацию. Концентрация гемоглобина это только одна из многих важных переменных, определяющих доставку кислорода к тканям у доношенных и недоношенных новорожденных.

Патологическая анемия у новорожденных

Анемию как патологию можно определить, как невозможность циркулирующих эритроцитов восполнять потребности тканей в кислороде. В этом смысле, многие состояния, сопровождающие период новорожденности, представляют ранние нарушения «нормального» уровня гемоглобина и гематокрита, а не истинную анемию. Важность определения причины нарушения гематокрита у маленьких детей лежит в потенциальном предотвращении будущего анемического состояния, или как обоснование гемотрансфузий. Поэтому для определения патологического состояния критичным является сбор информации о пациенте помимо показателей гемоглобина или гематокрита. Например, у новорожденного с гематокритом 29% нет анемии, если его возраст 46 дней, он родился на 28 неделе гестации, дышит комнатным воздухом, имеет частоту сердечных сокращений 130 в минуту и абсолютное количество ретикулоцитов 380000 клеток/мкл на фоне терапии рекомбинатным ЭПО. Однако доношенный новорожденный со схожим гематокритом будет анемичным, если ему 2 часа жизни, частота сердечных сокращений у него 190 в минуту и в анамнезе отслойка плаценты во время родов и имеется потребность в кислороде.

Анемия может развиваться в любое время жизни и является результатом одной или более из трех главных причин: кровотечения (внутренние или наружные по отношению к телу), повышенной деструкции эритроцитов (гемолиз) или неадекватной продукции эритроцитов. Тяжелая анемия, проявляющаяся в первые часы жизни ребенка, как правило, связана с острым кровотечением или тяжелым гемолизом вызванным изоиммунизацией. Анемия, проявляющаяся после первых-вторых суток жизни, может быть вызвана новыми или продолжающимися кровотечениями, иммунно-опосредованным гемолизом или неиммунным гемолизом. Задача неонатолога – расшифровать специфические признаки, чтобы предотвратить дальнейшее падение объема эритроцитов и адекватно лечить анемию.

Постгеморрагические анемии

Кровотечения – это частая причина анемии у новорожденных. Потеря крови может развиваться до рождения, во время родов и после родов, и она может быть ассоциирована с акушерскими проблемами и материнскими геморрагиями или может быть вызвана внутренними кровотечениями или потерями крови при ятрогенной флеботомии после рождения. Материнские факторы, которые повышают частоту кровотечений, включают кровотечения в третьем триместре при предлежании плаценты, отслойку плаценты, предлежащие сосуды, внеплановое кесарево сечение, близнецовую беременность, амниоцентез и чрезкожный забор пуповинной крови.

Клинические проявления кровотечения при рождении зависят от протяженности и продолжительности потери крови. Когда развивается острая массивная потеря крови, новорожденный чрезвычайно бледен и требует немедленного восполнения объема циркулирующей крови и проведения трансфузий эритроцитов. Гемоглобин первоначально может быть нормальным или низким и обычно падает далее в течение 6–8 часов после рождения. Внутренние кровотечения должны подозреваться, когда новорожденный в возрасте 24–48 часов имеет признаки гиповолемического шока без признаков наружной потери крови.

Не менее четверти пациентов, поступающих в палаты интенсивной терапии для новорожденных, имеют 20–30% снижение объема эритроцитов из-за кровотечений [5]. После тяжелых кровотечений потеря крови может достичь 50% или более от общего объема крови. Постгеморрагическая анемия в периоде новорожденности может быть разделена на три главные категории: пренатальные кровотечения от плода в материнскую циркуляцию или к плоду близнецу; кровотечения, вызванные акушерскими проблемами с плацентой или пуповиной во время родов; и кровотечения, вызванные травмой ребенка, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), сепсисом или потерями крови при диагностической флеботомии (табл. 48). Тяжелые геморрагии вызывают бледность и шок и должны распознаваться немедленно для предотвращения тяжелого постгипоксического поражения органов или смерти.

Перинатальная практика и объем крови плода и новорожденного

Плацента и пуповина содержат от 75 до 125 мл крови у доношенного новорожденного, что приблизительно составляет одну четвертую – одну третью объема крови плода [5]. Пупочные артерии сокращаются вскоре после рождения, в то время как пупочная вена остается дилатированной и кровь течет в направлении силы тяжести. Новорожденные, удерживаемые ниже уровня плаценты, могут получить половину плацентарного объема крови (30–50 мл) в 1 минуту. Наоборот, новорожденные, удерживаемые выше плаценты, могут потерять 20–

Таблица 48

Причины кровотечений в перинатальном периоде

До родов
Хронический и/или острый синдром трансфузий от близнеца к близнецу
Хронические и/или острые фетоматеринские трансфузии
Геморрагии после чрезкожного забора пуповинной крови
Травматический амниоцентез
Материнская травма
Травма после наружного поворота на головку
Во время родов
Отслойка плаценты
Предлежание плаценты
Предлежание сосудов
Травма или рассечение плаценты во время кесарева сечения
Разрыв нормальной или патологической (варикоз, аневризма) пуповины
Гематома плаценты или пуповины
Оболочечное отхождение пуповины
Заднее расположение пуповины
Во время или после родов
Подапоневротические геморрагии
Кефалогематома
Внутрижелудочковые или внутренние геморрагии (недоношенность, травма, изоиммунная тромбоцитопения)
Геморрагии, ассоциированные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием или сепсисом
Травма органов (печень, селезенка, надпочечники, почки)
Легочные геморрагии
Ятрогенная потеря крови (флеботомия, повреждения центрального катетера, поражения артериального катетера)

30 мл крови в минуту обратно в плаценту. Объем крови у новорожденных с ранним пережатием пуповины в среднем составляет около 70 мл/кг, а объем у новорожденных с отсроченным пережатием пуповины в среднем составляет около 95 мл/кг.

Linderkamp и коллеги сравнили постнатальные изменения вязкости крови, гематокрита, вязкости плазмы, агрегации эритроцитов и деформируемости эритроцитов в первые 5 дней после рождения у доношенных новорожденных с ранним (менее 10 секунд) и поздним (3 минуты) пережатием пуповины [6]. Остаточный плацентарный объем крови снижался с 52 ± 8 мл/кг веса тела у новорожденных после раннего пережатия пуповины до 15 ± 4 мл/кг после позднего пережатия. Объем крови новорожденного был на 50% выше у новорожденных с поздним пережатием, чем у таковых с ранним пережатием.

Недоношенные новорожденные имеют несколько больший объем крови (89–105 мл/кг) из-за повышения объема плазмы. На 30 неделе гестации, половина от приблизительно 120 мл/кг общего объема крови в фетоплацентарной циркуляции находится у плода [7]. У недоношенных новорожденных часто проис-

ходит быстрое пережатие пуповины, приводящее к снижению объема крови, что, как плавило, происходит из-за быстрого начала реанимационных процедур.

Фето-материнские кровотечения

Циркулирующие клетки матери и плода могут в различное время проходить через плацентарный барьер. Контаминация клетками плода материнской циркуляции может развиваться до родов, что доказано исследованиями материнской иммунизации к группам крови плода. Считается, что не менее 50–75% беременностей ассоциировано с минимальными фетоматеринскими кровотечениями (ФМК), причем это событие происходит в первом триместре беременности. Объем трансплацентарной передачи крови плода относительно маленький, обычно в порядке 0,01–0,1 мл, и редко значительно больше. Приблизительно 1 на 400 беременностей ассоциирована с плодными трансплацентарными геморрагиями в объеме 30 мл или более, и приблизительно 1 беременность на 2000 ассоциирована с плодными трансплацентарными геморрагиями в объеме 100 мл или более (см. главу «Физиология и патология гемостаза...»).

Общий риск Rh-иммунизации, развивающейся при Rh несовместимой беременности, составляет 16%, если плод Rh положительный и АВО совместим с матерью. Этот риск снижается до 1,5%, если плод Rh положительный и АВО несовместим. Переход клеток плода к матери также имеет место во время абортов (частота такого перехода около 2% при спонтанном аборте и 4–5% при индуцированном) [8].

Так как фетальный гемоглобин резистентен к кислотной элюции, клетки, содержащие гемоглобин А (HbA_2), разрушаются. Окраска по Клейхауэру (Kleihauer) периферической крови матери использует эту характеристику фетального гемоглобина для определения клеток плода в материнской циркуляции. Правда, следует иметь в виду, что результаты исследований крови у матерей с повышенным синтезом фетального гемоглобина (например, при серповидно-клеточной анемии, талассемии и наследственном персистировании фетального гемоглобина) не достоверны, и для определения ФМГ в этих случаях должны применяться другие методы.

На практике диагноз ФМК может также быть пропущен, если мать и ребенок АВО несовместимы. В этом случае клетки плода быстро выводятся из материнской циркуляции материнскими анти-А или анти-В антителами.

Тяжелые ФМК развиваются в 1 на 1000 родов и ассоциированы со снижением движений и синусоидальным характером частоты сердечных сокращений плода [8]. Giacoia анализировал эти переменные для определения, коррелируют ли они с объемом ФМК [9]. Движения плода за период от 24 часов до 7 дней отсутствовали в 17 из 134 оцененных случаев. В этой группе семь новорожден-

ных выжили, было пять мертворождений, и пять умерли в неонатальном периоде. Синусоидальный характер частоты сердечных сокращений описывался в 21 случае и был ассоциирован со снижением движений плода в 40% случаев. Не было найдено значительной разницы между случаями с ФМК более 200 мл и таковыми с геморрагиями менее 200 мл.

Низкий объем эритроцитов у новорожденного ассоциирован с материнским анамнезом влагалищных кровотечений, предлежания или отслойки плаценты, внеплановым кесаревым сечением и родами, осложнившимися сдавлением пуповины. Значительные ФМК описаны после травмы, а фетальные геморрагии в плаценту ассоциированы с плацентарной хориоангиомой [9].

Новорожденные, у которых подозреваются значительные кровотечения, нуждаются в проведении быстрой оценки и терапии. У новорожденных с массивными геморрагиями имеется бледность и тахипноэ, хотя обычно без потребности в кислороде. Концентрация гемоглобина может быть чрезвычайно низкой при рождении, между 40 и 60 г/л [10]. Часто присутствует значительный метаболический ацидоз как результат гипоперфузии.

Другие причины бледности в периоде новорожденности могут быть исключены после стабилизации состояния новорожденного. Новорожденные с асфиксией и новорожденные с хронической анемией, вызванной гемолизом, могут также иметь бледность. Эти диагнозы можно дифференцировать от острых геморрагий на основе различий в клинических признаках и симптомах (таблица 49). Клинические проявления у новорожденных с хронической потерей крови обычно нетяжелые, и новорожденные отвечают на консервативную терапию препаратами железом. Новорожденные, родившиеся в асфиксии – бледные и гибкие, у них может отмечаться плохая периферическая циркуляция. Концентрация гемоглобина стабильна, но снижается, если развиваются ДВС и внутренние кровотечения.

Синдром близнецовых трансфузий

Синдром трансфузий от близнеца к близнецу (ТББ) – это осложнение монохорионической двуплодной беременности, развивающейся в 5–30% случаев таких беременностей [11]. Перинатальная смертность может составлять до 70–100%, в

зависимости от тяжести и времени проявления. Синдром ТББ вовлекает в процесс плацентарные анастомозы, которые позволяют переход крови от одного близнеца к другому.

При двуплодной беременности могут развиваться четыре типа плаценты: диамниоическая-дихориоическая, слившаяся диамниоическая-дихориоическая, слившаяся диамниоическая-монохориоическая и слившаяся моноамниоическая-монохориоическая. Монохориоические близнецы являются

Таблица 49

Дифференциальный диагноз асфиксии, кровотечений и гемолиза у новорожденных с бледностью

Пораженная система органов	*Асфиксия*	*Тяжелые острые кровотечения*	*Гемолиз*
Неврология	Аномальный переходный период; гипотония, снижение степени активности; судороги в первые дни жизни	Нормальная или гипертревожность или гиперраздражительность («катехоламиновая реакция»)	Норма
Дыхание	Респираторный дистресс, потребность в C_2	Тахипноэ: нет потребности в C_2	Норма (респираторный дистресс при водянке)
Сердечно-сосудистая	Норма – тахикардия	Тахикардия, гипотензия	Может варьировать от нормы до наличия застойной сердечной недостаточности и водянке, в зависимости от степени анемии
Гематология	Уровень гемоглобина и гематокрита остается стабильным со временем; может развиваться тромбоцитопения и диссеминированное внутрисосудистое свертывание из-за гипоксического повреждения костного мозга	Падение гематокрита или уровня гемоглобина	Анемия с рождения. Гепатоспленомегалия. Желтуха. Положительная проба Кумбса

монозиготами, и 70% монозиготных двуплодных беременностей имеют монохорионпческую плаценту. Сосудистые анастомозы присутствуют почти во всех случаях монохорионической плаценты, но не при всех развиваются синдром ТББ.

Острый синдром ТББ обычно приводит к рождению близнецов сходного размера, но с разной концентрацией гемоглобина, которая отличается более чем на 5 г/л. При хронической форме ТББ один плод становится прогрессивно анемичным и имеет задержку роста, тогда как плод-реципиент становится полицитемичным, с макросомией и иногда гипертензией. У обоих может развиваться водянка плода; плод-донор имеет водянку из-за глубокой анемии, тогда как плод-реципиент имеет водянку из-за застойной сердечной недостаточности и гиперволемии. Из-за значительных различий в объеме крови, почечном кровотоке и диурезе плод-донор переносит маловодие, а плод-реципиент переносит многоводие.

Диагноз хронического синдрома ТББ может быть поставлен путем серийных пренатальных ультразвуковых исследований, измеряющих кардиомегалию, дискордантную продукцию амниотической жидкости и различия в росте плодов более чем на 20%, а также при выявлении различий в концентрации гемогло-

бина более чем на 5 г/л между новорожденными [11]. После рождения плод-донор часто требует трансфузий и может иметь нейтропению, водянку из-за тяжелой анемии, задержку роста, застойную сердечную недостаточность и гипогликемию. Плод-реципиент часто находится в более тяжелом состоянии и может страдать от гипертрофической кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности, полицитемии, гипервязкости крови, затруднений дыхания, гипокальцемии и гипогликемии. Риск антенатально приобретенных неврологических поражений головного мозга составляет 20–30% у обоих плодов [11]. Кроме того частота неврологической заболеваемости у выжившего плода после внутриутробной смерти одного из плодов в среднем составляет 20–25%. Заболеваемость включает множественные инфаркты головного мозга, синдром гипоперфузии из-за гипотензии и перивентрикулярную лейкомаляцию. Долговременный неврологический катамнез показан для всех выживших с ТББ.

Меры коррекции включают тщательный мониторинг и редукционный амниоцентез для снижения растяжения матки и пролонгации беременности. Средняя выживаемость при проведении серийных редукционных амниоцентезов варьирует от 40 до 70%. Селективное умерщвление плода с водянкой также приводит к выживаемости более здорового плода в некоторых исследованиях. При некоторых беременностях внутриутробная терапия проводится с использованием лазерной хирургии для ампутации шунтирующих сосудов, что приводит к улучшению выживаемости до 50% и приблизительно в 70% беременностей имеется, по крайней мере, один выживший. Если один плод умер, выживаемость без заболеваемости у выжившего плода составляет приблизительно 50% [12].

Акушерские травмы и аномалии плаценты

Акушерские травмы развиваются нечасто, но могут быть значимым источником потери крови. Акушерские осложнения включают предлежание плаценты и отслойку плаценты, разрез или разрыв плаценты во время кесарева сечения и разрыв или гематому нормальной или аномальной пуповины. Новорожденные могут переносить значительную потерю крови в плаценту (т.е., фетоплацентарные геморрагии). Более того, аномалии, такие как многодольчатая плацента и плацентарные хориангиомы, могут быть также источником геморрагий.

Отслойка плаценты и предлежание плаценты. Отслойка плаценты это преждевременное отделение плаценты от матки, и она развивается в 3–6 случаях на 1000 живорожденных. Тяжелая задержка роста плода, отсроченный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, гипертензия (до беременности и индуцированная беременностью), курение, возраст матери >35 лет, и мужской пол плода являются факторами риска отслойки плаценты [13]. Частота повышается с уменьшением срока беременности, а смертность варьирует от 0,8 до 2 смер-

тей на 1000 рожденных, что эквивалентно 15–20% беременностей, при которых развивается значительная отслойка.

Предлежание плаценты развивается, когда часть или вся плацента покрывает зев шейки матки. Женщины с предшествующими родами с помощью кесарева сечения и большим числом родов в анамнезе имеют повышенный риск осложнения беременности предлежанием плаценты. Важно иметь в виду, что курение ассоциировано с повышенным риском предлежания плаценты в 2,6–4,4 раза.

У новорожденных, рожденных после отслойки плаценты, может быть анемия, но ведущими уних являются признаки гипоксии. Для этих новорожденных важно мониторировать изменения гематокрита и неврологическую симптоматику. Новорожденные, рожденные от матерей с предлежанием плаценты могут также быть анемичными. Необходимость в постнатальных трансфузиях у новорожденных обычно ассоциирована с объемом материнского кровотечения. При наличии доказательств отслойки плаценты, предлежания плаценты или необычного влагалищного кровотечения, гемоглобин новорожденного должен измеряться при рождении и повторно через 12 н 24 часа. Должна также проводиться окраска материнской крови по Клейнхаэру для определения наличия фетальных геморрагий. Мониторирование матерей, которые имеют анамнез кровотечений во втором-третьем триместре, с помощью доплеровского ультразвукового исследования может снижать частоту анемии и потери плода путем предупреждения фетальных геморрагии, ассоциированных с аномалиями плаценты [14].

Разрыв пуповины и гематомы пуповины. Избыточная тракция укороченной или аномально сформированной пуповины может приводить к разрыву пуповины, обычно развивающемуся на плодной стороне. Аномалии в формировании пуповины включают аневризмы, варикоз и кисты пуповины. Инфекции пуповины (фунизиты, funisitis) могут повышать риск разрыва пуповины из-за ее ослабления. Новорожденные, рожденные стремительно, могут также иметь повышенный риск кровотечения из-за разрыва пуповины.

Субамниотические гематомы могут развиваться, если сосуды хориона разрываются вблизи отхождения пуповины. Большинство субамниотических гематом являются результатом избыточной тракции нормальной или укороченной пуповины и практически не диагностируются до окончания родов. Гематомы пуповины развиваются нечасто (1 на 5000–6000 родов), но могут быть причиной потери крови плодом и могут быть ассоциированы со значительной перинатальной смертностью. Внутриутробная смерть может развиваться из-за компрессии гематомой пупочных вен и артерий. Гематомы пуповины могут развиваться вследствие травмы при внутриутробных манипуляциях и часто ассоциированы с высоким уровнем α-фетопротеина у матери. Гематомы пуповины

могут быть точно диагностированы внутриутробно путем ультразвукового исследования и дифференцированы от других поражений плаценты и пуповины. Поражение может быть ассоциировано с плохим ростом плода и МФК.

Оболочечное отхождение пуповины. Оболочечное отхождение пуповины имеет место приблизительно в 0,5–2% беременностей [15]. При оболочечном отхождении пуповина проходит через оболочки на расстоянии от плаценты, при этом кровеносные сосуды не защищены Вартоновым студнем и подвержены риску разрыва. Разрыв аномальных сосудов может развиваться даже в отсутствии тракции или травмы, если сама пуповина прикрепляется центрально или парацентрально. При этом состоянии плодная смертность остается очень высокой, часто потому, что определение оболочечного отхождения пуповины путем рутинного ультразвукового исследования затруднено. Целенаправленное ультразвуковое исследование места прикрепления пуповины к плаценте может выявлять аномалии прикрепления пуповины, но дифференцировка специфических типов аномального прикрепления требует использования цветного доплеровского исследования.

Предлежание сосудов. Пренатальная диагностика предлежания сосудов (т.е., аномальные сосуды, покрывающие внутренний зев шейки матки) может проводиться с помощью трансвлагалищного цветного доплеровского исследования и должна быть сделана в любом случае дородовых или внутриродовых кровотечений. Хотя это состояние развивается нечасто (1 на 3000 родов), перинатальная смертность высокая, варьирует от 33 до 100%, если состояние не диагностировано до родов, при этом часто отмечается мёртворождение.

Фетоплацентарные геморрагии. Потеря крови в плаценте – частая причина анемии у новорожденных. В этих случаях в плаценте остается большой остаточный объем крови, а кровь после рождения продолжает течь в направлении силы тяжести. Фетоплацентарные геморрагии могут развиваться, когда новорожденные удерживаются выше плаценты после рождения; следовательно, новорожденные, рожденные путем кесарева сечения, имеют более маленький объем крови, чем таковые, рожденные естественным путем.

Новорожденные могут также терять 10–20% общего объема крови, когда рождаются с напряженной пуповиной в заднем положении. Напряженная «задняя» пуповина позволяет крови проходить через пупочные артерии, тогда как перекрывает кровоток через пупочную вену.

Родовая травма

Подапоневротические геморрагии. Потеря крови в подапоневротическое пространство может развиваться при наличии затруднений в родах, требующих инструментальной помощи типа лицевого предлежания, затылочного заднего предлежания и дистопии плеча. Подапоневротические гематомы – потенци-

ально жизнеугрожающее событие и должны распознаваться как можно раньше для предотвращения постнатальной заболеваемости или смертности. Эти гематомы развиваются при разрыве эмиссарных или «шунтирующих» вен. Кровь аккумулируется в большом потенциальном пространстве между galea aponeurotica и надкостницей черепа. Подапоневротическое пространство простирается от орбитального гребня в основании черепа и может легко размещать более 85 мл/кг крови, что фактически соответствует полному объему крови новорожденного.

Подапоневротические гематомы могут формироваться из-за предсуществующих факторов риска (например, коагулопатии, асфиксии), но вакуум-экстракция сама по себе предрасполагает к подапоневротическому кровотечению. Наличие баллотирующей жидкости в соответствующих областях головы новорожденного в комплексе с признаками гиповолемии усиливают возможность подапоневротического кровотечения. Терапия новорожденных с наличием такой симптоматики требует восстановления объема крови и контроля кровотечения. Обескровливание, вызванное подапоневротическими геморрагиями, было описано, и, если геморрагии проходят незамеченными, то смертность новорожденных высокая. Была даже выведена формула, предсказывающая объем потери крови: на каждый 1 см увеличения окружности головы, теряется 38 мл крови [17].

Ограничение частоты и продолжительности вакуум-процедур у новорожденных высокого риска может снижать частоту подапоневротических гематом. Из 134 новорожденных, подвергшихся вакуум-экстракции, 28 имели травмы скальпа, сопровождавшиеся подапоневротическими, субдуральными и субарахноидальными геморрагиями [18]. Авторы считают, что продолжительность вакуум процедуры является основным прогностическим фактором повреждений скальпа, что вытекает из продолжительности второй стадии родов и расположения парамедиальной чашки. В другом исследовании, новорожденным с описанными подапоневротическими гематомами, в 80–90% проводилось вакуумное или инструментальное пособие в родах [17]. Кесарево сечение не исключает использование вакуума или щипцов, значительные геморрагии могут развиваться и при этом пути родоразрешения.

Внутричерепные геморрагии. Новорожденные, рожденные недоношенными, имеют риск развития внутрижелудочковых геморрагий (ВЖГ) и риск этих кровотечений увеличивается с уменьшением срока гестации. Другие факторы риска ВЖГ включают продолжительность болезненных родов, продолжительность антибактериальной терапии и возраст матери [19]. Частота и тяжесть ВЖГ и перивентрикулярной лейкомаляции повышается при преждевременном разрыве оболочек и преждевременных родах, особенно, если присутствует инфекция [20].

Новорожденные с ВЖГ могут быть бессимптомны или иметь разнообразные расстройства – апноэ и брадикардии, сонливость, судороги, гипогликемию, ацидоз, анемию или выбухание родничка. Объем потерянной крови при этом может составлять до 10–15% от общего объема крови. Терапия состоит из заместительной терапии, включая поддержание адекватного внутрисосудистого объема и доставки кислорода, поддерживающей оксигенации и вентиляции и мониторирования концентрации глюкозы в крови в пределах нормального диапазона. Тяжело пораженным недоношенным новорожденным могут быть показаны трансфузии эритроцитов.

Новорожденные с аллоиммунной тромбоцитопенией имеют повышенный риск внутричерепных геморрагий. Аллоиммунная тромбоцитопения вызвана несовместимостью по антигенам тромбоцитов между матерью и плодом и развивается у 1–2 из 1000 живорожденных [21]. От 10 до 20% новорожденных с тромбоцитарной аллоиммунизацией имеют внутричерепные геморрагии, половина из которых развивается внутриутробно. Риск внутричерепных геморрагии повышается у новорожденных с наличием пораженных сиблингов, которые имели антенатальные внутричерепные геморрагии: второй пораженный новорожденный обычно имеет более тяжелое заболевание, чем первый. Терапия включает трансфузии тромбоцитов и введение внутривенного иммуноглобулина (IVIG). Терапия тромбоцитопении у плода включает введение стероидов и IVIG матери и трансфузии тромбоцитов плоду [22].

Внутренние кровотечения

Анемия, появляющаяся у новорожденного без желтухи после первых 24 часов жизни, может быть результатом внутренних кровотечений. После травматического родоразрешения, вдобавок к родовой травме вызывающей видимые геморрагии типа кефалогематомы, избыточного количества синяков и подапоневротических геморрагий, могут развиваться внутренние геморрагии. Ягодичное предлежание может быть ассоциировано с почечными, надпочечниковыми или селезеночными геморрагиями в ретроперитонеальное пространство. Роды большим плодом, например, новорожденных, рожденных у матерей с диабетом, также могут приводить к повреждению органов и геморрагиям. У новорожденных с неконтролируемыми гнойно-воспалительными заболеваниями и сепсисом могут развиваться ДВС и кровоизлияния в печень, надпочечники и легкие.

Кровоизлияния в надпочечники. Кровоизлияния в надпочечники могут приводить к анемии, но могут также приводить и к сердечной недостаточности из-за потери функции органа. Частота кровоизлияний в надпочечники составляет 1,5–1,7 случаев на 1000 рожденных [23]. При кровоизлияниях в надпочечники могут также поражаться окружающие органы. Описана обструкция кишечника и дисфункция почек у новорожденных с кровоизлияниями в надпочечники [24].

Диагноз может быть поставлен с помощью ультразвукового исследования, которое идентифицирует кальцификаты и кистозные массы. Кровоизлияния можно отличить от тромбоза почечной вены с помощью ультразвукового исследования, так как тромбоз почечной вены обычно приводит к образованию твердых масс. Иногда, оба состояния сосуществуют. Новорожденные с тромбозом почечной вены могут иметь явную или микроскопическую гематурию и могут развивать почечную недостаточность и гипертензию.

Кровоизлияния в надпочечники могут быть вызваны травмой. Также были описаны инфекционные причины, приводящие к ДВС и геморрагиям. Mostoufizadeh и соавторы описали пять случаев вируса ECHO типа 11, диагностированного у новорожденных, рожденных в Бостоне (США) в течение одного сезона. Четыре матери перенесли гастроэнтерит с лихорадкой и спазмами в животе на поздних стадиях третьего триместра беременности. Пораженные новорожденные перенесли желтуху, гепатоспленомегалию, гипотонию и прогрессирующую печеночную недостаточность. При аутопсии были найдены массивные кровоизлияния в печени и надпочечниках и некрозы с признаками коагулопатии потребления. Вирус ECHO тип 11 был выделен из различных мест до и после смерти [25].

Кровоизлияния в печень, селезенку и другие мягкотканые геморрагии. Печень новорожденного склонна к ятрогенным разрывам, приводящим к высокой заболеваемости и смертности [26]. Новорожденные могут быть бессимптомны, пока печень не разорвется и не разовьется гемоперитонеум. Это состояние может развиваться у доношенных и недоношенных новорожденных. Хирургическое вмешательство и тампонада показаны в качестве терапии спасения, для сохранения жизни у некоторых новорожденных, но смертность остается высокой.

Разрыв селезенки может происходить в результате родовой травмы или из-за растяжения органа вследствие экстрамедуллярного гемопоэза, подобного наблюдаемому при эритробластозе плода. Вздутие и изменение цвета живота, набухание мошонки и бледность являются клиническими признаками разрыва селезенки и наблюдаются также при кровоизлияниях в надпочечники или разрыве печени.

Другие редкие случаи геморрагии у новорожденных включают гемангиомы желудочно-кишечного тракта, сосудистые пороки развития кожи и геморрагии в мягкотканые опухоли типа гигантской крестцово-копчиковой тератомы.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание и сепсис. Геморрагии могут развиваться из-за неконтролируемых тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса, которые обычно являются результатом ДВС и потребления факторов свертывания. Инфекции, вызванные стрептококком группы B, *Escherichia coli* и другими микроорганизмами, могут прогрессировать до септи-

ческого шока и ДВС. Вирусные патогены, типа цитомегаловируса (ЦМВ), простого герпеса и других, а также токсоплазма, могут вызывать гемолитическую анемию, но могут также стать причиной неконтролируемого сепсиса и ДВС [25].

Геморрагии, вследствие аномального механизма свертывания или ятрогенных причин. У новорожденных может развиваться постгеморрагическая анемия из-за аномалий гемостаза. Новорожденные мальчики с недостаточностью фактора VIII и IX могут избыточно кровоточить после обрезания, а новорожденные с недостаточностью фактора V могут иметь непрерывное просачивание крови из культи пуповины. Эти новорожденные требуют дальнейшего обследования для уточнения причины их кровотечений, что более детально изложено в главе нарушений гемостаза у новорожденных.

Новорожденные, поступающие в отделение интенсивной терапии новорожденных, имеют риск развития наружных геморрагии из-за случайной потери крови из центральных катетеров. Катетерные соединения у этих новорожденных должны постоянно мониторироваться, чтобы быть уверенным, что соединение не переместилось, так как у новорожденных может быстро развиваться обескровливание. У недоношенных новорожденных также может развиться анемия из-за избыточных потерь при диагностических флеботомиях, особенно в течение первых нескольких недель госпитализации, когда потери могут быть эквивалентны или превышать 10% от общего объема крови новорожденного в день. Забор крови для лабораторных исследований должен быть зарегистрирован в истории болезни ребенка, и все усилия врачей должны быть направлены на ограничение ненужных лабораторных исследований.

Диагностика и терапия острой и хронической кровопотери у новорожденных

Диагностика кровопотери у новорожденных достаточно сложна. У новорожденных может проявляться целый спектр клинических характеристик, в зависимости от степени гиповолемии и анемии и времени потери крови. В таблице 50 описываются различия, наблюдаемые при острой и хронической потере крови у новорожденных.

Новорожденные с острой кровопотерей бледны и имеют тахикардию. Они могут быть нормальными с неврологической точки зрения, гипервозбудимыми или могут казаться оглушенными с широко открытыми глазами. Новорожденные, у которых отмечается гипотензия, обычно имеют значительную кровопотерю и риск развития шока и смерти. Новорожденные часто имеют тахипноэ, которое не улучшается после применения кислорода. Тахипноэ развивается из-за метаболического ацидоза, наблюдаемого при недостаточной перфузии. Концентрация гемоглобина может быть инициально нормальной за счет централизации кровотока, но падает в течение первых 6–8 часов. Запасы железа нор-

Таблица 50

Дифференциальная диагностика острой и хронической кровопотери у новорожденных

Характеристики	*Острая кровопотеря*	*Хроническая кровопотеря*
Внешний вид	Бледность, гипертревожность, «оглушенный» взгляд	Бледность, нормальное неврологическое обследование
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, слабый пульс, низкое артериальное давление	Норма; редко могут иметь застойную сердечную недостаточность с гепатомегалией; нормальное или повышенное артериальное давление
Дыхательная система	Тахипноэ, нет потребности в добавочном кислороде	Норма; редко может быть тахипноэ с потребностью в добавочном кислороде, если имеется застойная сердечная недостаточность
Гематология		
Гемоглобин	Может быть нормальным; падает за 24 ч	Низкий при рождении
Морфология	Макроцитарные ормохромные (норма)	Микроцитарные гипохромные
Железо	Норма	Низкое
Течение	Быстро корригировать гиповолемию; может понадобиться экспансия объема для предотвращения шока, ДВС и смерти	Обычно бессобытийное госпитальное течение; может понадобиться терапия застойной сердечной недостаточности и водянки
Терапия	Экспанс объема изотоническими жидкостями и ЭМ, СЗП и тромбоцитами; позднее терапия железом; для усиления эритропоэза может быть адекватной терапия ЭПО	Начало терапии железом; ЭМ трансфузии редко необходимы; ЭПО терапия может быть адекватной для усиления эритропоэза

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ЭПО – эритропоэтин; СЗП – свежезамороженная плазма; ЭМ – эритромасса.

мальные при рождении, а морфологически эритроциты представляют собой типичные нормохромные, макроцитарные клетки новорожденных.

Быстрые реанимационные меры могут спасти жизнь новорожденных со значительными острыми кровотечениями. Правила для реанимации новорожденных включают высушивание, аспирацию содержимого из носа и рта, стимуляцию новорожденного и применение кислорода. У новорожденных, которые очень бледны, требуются дальнейшие реанимационные меры для установления быстрого венозного доступа. Необходимо установить пупочный катетер в пупочную вену пока не развивается возврат крови (обычно 4–6 см). Пробы крови исследуются на гемоглобин, группу крови и совместимость.

Следующий этап – восстановление объема крови доступной жидкостью, обычно физиологическим раствором, или др. кровезаменителями, из расчета 20 мл/кг.

Объем жидкости может быть дан, даже если причина бледности еще не установлена, так как некоторые новорожденные проявляют признаки как анемии,

так и асфиксии, например новорожденные, после отслойки плаценты. У новорожденных с острой потерей крови на фоне введения кровозаменителей часто отмечается значительное улучшение, тогда как больные с внутренними геморрагиями, ДВС или подапоневротическими геморрагиями могут оставаться слабыми и арективными. После того, как установлен диагноз гиповолемии, вызванной острой потерей крови, должны быть введены повторные объемы жидкости. После восстановления объема циркулирующей крови на втором этапе вводиться консервированная эритромасса, группы 0, Rh отрицательная.

Следует помнить, что новорожденные с острой потерей крови теряют тромбоциты и плазменные факторы свертывания вместе с эритроцитами. Дальнейшие реанимационные меры должны, следовательно, включать исследование системы свертывания новорожденного и при необходимости замещение дефицита свежезамороженной плазмой и тромбоцитами.

Новорожденные, имеющие анемию при рождении из-за хронической потери крови, могут быть бессимптомными. Концентрация гемоглобина у них низкая, и в мазке периферической крови часто выявляются микроцитарные гипохромные клетки, отражающие дефицит железа. Новорожденные со значительной хронической потерей крови (например, близнец-донор при ТББ) могут иметь застойную сердечную недостаточность и водянку. Терапия включает поддержание функции сердца вазопрессорами и диуретиками, проведения торакоцентеза, если присутствует значительный выпот для улучшения функции легких, и поддержания доставки кислорода к тканям.

Терапия железом показана обеим группам новорожденных. Новорожденные с острой потерей крови получают железо в форме трансфузируемых эритроцитов, но замещение обычно не эквивалентно количеству потерянного железа. Новорожденные, которые перенесли хроническую потерю крови, имеют дефицит железа при рождении, и заместительная терапия должна начинаться быстро – 6 мг/кг/сут полимальтазного железа в каплях (Мальтофер) в течение трех мес. или однократного в/венного введения сахарного комплекса железа (Венофер). Введение ЭПО для усиления эритропоэза может быть адекватным у некоторых новорожденных, особенно рожденных недоношенными с массой тела более 1 кг [1].

Гемолитические анемии

Гемолитические анемии часто наблюдаются в период новорожденности, и могут быть вызваны различными факторами, внутренними и наружными по отношению к эритроцитам. Независимо от причины, фундаментальной характеристикой любой гемолитической анемии является снижение продолжительности жизни эритроцитов. Средняя продолжительность жизни эритроцитов новорожденного составляет 60–90 дней, то есть приблизительно половину или одну треть таковой взрослых эритроцитов. Когда неонатальные эритроциты трансфузируются взрос-

лым, они имеют укороченную продолжительность жизни из-за нарушений внутренней структуры неонатальных эритроцитов. Наоборот, клетки, трансфузируемые от взрослого донора, имеют нормальную продолжительность жизни у новорожденных. Очень важно знать, что у недоношенных детей продолжительность жизни эритроцитов еще меньше и составляет 35–50 дней. Укороченная продолжительность жизни эритроцитов недоношенных и доношенных новорожденных можно объяснить некоторыми характеристиками, специфичными для клеток новорожденных, включающих быстрое снижение внутриклеточной ферментативной активности и АТФ, быструю потерю площади поверхности мембраны, сниженный уровень внутриклеточного карнитина, повышение механической хрупкости эритроцитов и высокую чувствительность к перекисному окислению [27].

Гемолиз в периоде новорожденности чаще носит внутриклеточный характер, сопровождается желтухой и может быть ассоциирован с гепатоспленомегалией. Некоторые из наиболее частых причин гемолиза в периоде новорожденности представлены в таблице 51. Гемолиз может быть классифицирован

Таблица 51

Причины гемолиза в период новорожденности

Иммунно-опосредованныи	Врожденные дефекты эритроцитарных ферментов
Rh несовместимость	Недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназ (Г-6-ФД)
АВО несовместимость	Недостаточность пируваткиназы (ПК)
Несовместимость по малым группам крови: c, C, e, G, FGya (Duffy), Kell, Jka, MNS, Vw	Недостаточность гексокиназы
Лекарственно-индуцированный (пенициллин, а-метил ДОФА, цефалоспорины) у матери	Недостаточность глюкозо фосфат изомеразы
Аутоиммунная гемолитическая анемия у матери	Недостаточность пиримидин 5'-нуклеотидазы
Инфекции	Недостаточность глютатионредуктазы
Бактериальный сепсис *(Echerichia coli,* стрептококк группы В)	Дефекты гемоглобина
Парвовирус В19 (может проявляться водянкой плода)	Альфа-талассемические синдромы
Врожденный сифилис	Бета-талассемические синдромы
Врожденная малярия	Гамма-талассемические синдромы
Врожденная TORCH инфекция (токсоплазмоз, цитомегаловирус, краснуха, диссеминированный герпес)	Структурные аномалии альфа и гамма цепей
Другие врожденные вирусные инфекции	Макро- и микроангиопатический гемолиз
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Кавернозная гемангиома
Наследственная патология мембраны эритроцитов	Артериовенозные пороки развития
Сфероцитоз	Стеноз или тромбоз почечной артерии
Эллиптоцитоз	Другие тромбы больших сосудов
Стоматоцитоз	Тяжелая коарктация аорты
Пиропойкилоцитоз	Тяжелый стеноз клапанов
Другие нарушения мембраны	Другие причины
	Галактоземия
	Лизосомальные болезни накопления
	Пролонгированный метаболический ацидоз из-за метаболических заболеваний (патология аминокислот и органических кислот)
	Трансфузионные реакции
	TAR синдром (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости)
	Лекарственно-индуцированный гемолиз (вальпроевая кислота)

на три главные категории: изоиммунизация, врожденные дефекты эритроцитов и приобретенные дефекты эритроцитов.

Изоиммунные гемолитические анемии

Антигены эритроцитов ABO, MN, Rh, Kell, Duffy и Vel систем развиваются рано во внутриутробном периоде [5]. Они проявляются на пятой-седьмой неделе гестации и остаются постоянными во все оставшееся время внутриутробного развития. Другие антигены, типа Lutheran и Xg^A систем, развиваются более медленно, но присутствуют при рождении. Lewis антигены отсутствуют у новорожденных. Приблизительно к 2-летнему возрасту антигены эритроцитов и плазмы ребенка имеют характеристики, которые остаются на всю жизнь [3,5].

A и B антигены обнаруживаются очень рано внутриутробно, а продукция A и B изоагглютининов развивается много позже, к 30–34 неделе гестации, однако только около 50% новорожденных к этому времени имеют измеряемые количества анти-A или анти-B антител. Плодная продукция таких антител не связана с материнской группой крови по ABO. Внутриутробное воздействие грамм-отрицательных микроорганизмов, чьи антигены химически сходны с таковыми групп крови A и B, является мощным стимулятором развития этих антител.

Rh и ABO изоиммунизация. Изоиммунизация, вызванная несовместимостью по Rh или ABO, является наиболее частой причиной гемолитической болезни в периоде новорожденности и обсуждается в главе ... ABO несовместимость представляет спектр гемолитических заболеваний у новорожденных в диапазоне от небольшого гемолиза и мало выраженных признаков сенсибилизации эритроцитов до тяжелой гемолитической болезни, при которой сенсибилизация эритроцитов резко выражена.

Другие изоиммунные анемии. Плоды с анемией, вызванной Анти-Kell, имеют более низкое количество ретикулоцитов и общий уровень сывороточного билирубина, чем сравнимые плоды с анемией, вызванной анти-D антителами. Уровень гемолиза, вызванный анти-Kell антителами, меньше, чем таковой, вызванный анти-D антителами, но фетальный эритропоэз выглядит угнетенным, наводя на мысль, что Kell сенсибилизация приводит не только к гемолизу, но и к супрессии фетального эритропоэза. Vaughan и соавторы исследовали влияние анти-Kell антител на эритроидные предшественники [29]. Они обнаружили, что рост Kell-положительных эритроидных предшественников из пуповинной крови сильно ингибируется анти-Kell антителами, эффект является дозозависимым. Анти-D антитела не оказывают влияния на рост эритроидных предшественников. Они заключили, что анти-Kell антитела вызывают анемию у плода путем супрессии эритропоэза на уровне эритроидных предшественников. У плодов с анти-Kell гемолитической анемией можно, следовательно, получить эффект скорее от забора крови плода, чем анализа амниотической жидкости, который может недооценить степень анемии [28].

Экстремально высокие титры анти-С антител ассоциированы с гемолитической болезнью новорожденных [30]. Однако рутинное проведение скрининга титра антител не показано, так как он не отражает точно тяжесть гемолитической болезни. Тип крови достаточен для скрининга возможности анти-D ситуации.

Для определения частоты аллоиммунизации по эритроцитарным антигенам, которые способны вызвать гемолитическую болезнь, Geifman-Holtzman и соавт. обследовали 452 женщин, имевших положительные результаты скрининга антител в течение 30-месячного периода [31]. Описана следующая частота специфической аллоиммунизации: анти-D – 18,4%; анти-E – 14%; анти-c – 5,8%; анти-C – 4,7%; Kell группа – 22%; анти-MNS – 4,7%; анти-Fya (Duffy) – 5,4%; и анти-Jka – 1,5%.

Исследователи заключили, что анти-D все еще остается частым антителом, вызывающим ГБН, несмотря на широкое использование анти Д-иммунноглобулинов в США. Антигенный статус наиболее частых причин ГБН, таких как Rhesus и Kell, может быть определен при помощи ДНК исследований, по аналогии с тем, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко используется для определения групп крови плода.

Врожденные гемолитические анемии

Врожденные дефекты эритроцитов включают ферментативные дефекты, дефекты мембраны и дефекты синтеза гемоглобина. Ферментативные дефекты, типа недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД), недостаточности пируваткиназы, недостаточности гексокиназы и недостаточности глюкозофосфат изомеразы, могут проявляться гемолитической анемией в первые недели жизни. Дефекты мембраны, типа наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза и другой наследственной патологии цитоскелета эритроцитов, могут также вызывать гемолиз в периоде новорожденности. Мембраны эритроцитов новорожденных деформируются сильнее при данном напряжении сдвига, чем мембраны эритроцитов взрослых, приводя к большей способности клеток новорожденных к потере содержимого и фрагментации. Эти механические свойства приводят к усиленной потере мембраны и уменьшению продолжительности жизни. Эритроциты новорожденных, имеющих аномалии мембраны, имеют даже еще более короткую продолжительность жизни. Дефекты мембраны и метаболизма эритроцитов обсуждаются в главе «Наследственные гемолитические анемии». Нарушения синтеза гемоглобина могут приводить к усилению гемолиза и обсуждаются там же.

Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенные гемолитические анемии у новорожденных могут быть вызваны инфекциями, лекарствами или токсинами. Сосудистая патология, типа артериовенозных пороков развития, кавернозных гемангиом и сосудистого тром-

на три главные категории: изоиммунизация, врожденные дефекты эритроцитов и приобретенные дефекты эритроцитов.

Изоиммунные гемолитические анемии

Антигены эритроцитов ABO, MN, Rh, Kell, Duffy и Vel систем развиваются рано во внутриутробном периоде [5]. Они проявляются на пятой-седьмой неделе гестации и остаются постоянными во все оставшееся время внутриутробного развития. Другие антигены, типа Lutheran и Xg^A систем, развиваются более медленно, но присутствуют при рождении. Lewis антигены отсутствуют у новорожденных. Приблизительно к 2-летнему возрасту антигены эритроцитов и плазмы ребенка имеют характеристики, которые остаются на всю жизнь [3,5].

А и В антигены обнаруживаются очень рано внутриутробно, а продукция А и В изоагглютининов развивается много позже, к 30–34 неделе гестации, однако только около 50% новорожденных к этому времени имеют измеряемые количества анти-А или анти-В антител. Плодная продукция таких антител не связана с материнской группой крови по ABO. Внутриутробное воздействие грамм-отрицательных микроорганизмов, чьи антигены химически сходны с таковыми групп крови А и В, является мощным стимулятором развития этих антител.

Rh и ABO изоиммунизация. Изоиммунизация, вызванная несовместимостью по Rh или ABO, является наиболее частой причиной гемолитической болезни в периоде новорожденности и обсуждается в главе ... ABO несовместимость представляет спектр гемолитических заболеваний у новорожденных в диапазоне от небольшого гемолиза и мало выраженных признаков сенсибилизации эритроцитов до тяжелой гемолитической болезни, при которой сенсибилизация эритроцитов резко выражена.

Другие изоиммунные анемии. Плоды с анемией, вызванной Анти-Kell, имеют более низкое количество ретикулоцитов и общий уровень сывороточного билирубина, чем сравнимые плоды с анемией, вызванной анти-D антителами. Уровень гемолиза, вызванный анти-Kell антителами, меньше, чем таковой, вызванный анти-D антителами, но фетальный эритропоэз выглядит угнетенным, наводя на мысль, что Kell сенсибилизация приводит не только к гемолизу, но и к супрессии фетального эритропоэза. Vaughan и соавторы исследовали влияние анти-Kell антител на эритроидные предшественники [29]. Они обнаружили, что рост Kell-положительных эритроидных предшественников из пуповинной крови сильно ингибируется анти-Kell антителами, эффект является дозозависимым. Анти-D антитела не оказывают влияния на рост эритроидных предшественников. Они заключили, что анти-Kell антитела вызывают анемию у плода путем супрессии эритропоэза на уровне эритроидных предшественников. У плодов с анти-Kell гемолитической анемией можно, следовательно, получить эффект скорее от забора крови плода, чем анализа амниотической жидкости, который может недооценить степень анемии [28].

Экстремально высокие титры анти-С антител ассоциированы с гемолитической болезнью новорожденных [30]. Однако рутинное проведение скрининга титра антител не показано, так как он не отражает точно тяжесть гемолитической болезни. Тип крови достаточен для скрининга возможности анти-D ситуации.

Для определения частоты аллоиммунизации по эритроцитарным антигенам, которые способны вызвать гемолитическую болезнь, Geifman-Holtzman и соавт. обследовали 452 женщин, имевших положительные результаты скрининга антител в течение 30-месячного периода [31]. Описана следующая частота специфической аллоиммунизации: анти-D – 18,4%; анти-E – 14%; анти-c – 5,8%; анти-C – 4,7%; Kell группа – 22%; анти-MNS – 4,7%; анти-Fya (Duffy) – 5,4%; и анти-Jka – 1,5%.

Исследователи заключили, что анти-D все еще остается частым антителом, вызывающим ГБН, несмотря на широкое использование анти Д-иммунноглобулинов в США. Антигенный статус наиболее частых причин ГБН, таких как Rhesus и Kell, может быть определен при помощи ДНК исследований, по аналогии с тем, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) широко используется для определения групп крови плода.

Врожденные гемолитические анемии

Врожденные дефекты эритроцитов включают ферментативные дефекты, дефекты мембраны и дефекты синтеза гемоглобина. Ферментативные дефекты, типа недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-ФД), недостаточности пируваткиназы, недостаточности гексокиназы и недостаточности глюкозофосфат изомеразы, могут проявляться гемолитической анемией в первые недели жизни. Дефекты мембраны, типа наследственного сфероцитоза, наследственного эллиптоцитоза и другой наследственной патологии цитоскелета эритроцитов, могут также вызывать гемолиз в периоде новорожденности. Мембраны эритроцитов новорожденных деформируются сильнее при данном напряжении сдвига, чем мембраны эритроцитов взрослых, приводя к большей способности клеток новорожденных к потере содержимого и фрагментации. Эти механические свойства приводят к усиленной потере мембраны и уменьшению продолжительности жизни. Эритроциты новорожденных, имеющих аномалии мембраны, имеют даже еще более короткую продолжительность жизни. Дефекты мембраны и метаболизма эритроцитов обсуждаются в главе «Наследственные гемолитические анемии». Нарушения синтеза гемоглобина могут приводить к усилению гемолиза и обсуждаются там же.

Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенные гемолитические анемии у новорожденных могут быть вызваны инфекциями, лекарствами или токсинами. Сосудистая патология, типа артериовенозных пороков развития, кавернозных гемангиом и сосудистого тром-

боза, может также приводить к гемолитическому процессу (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

Инфекции и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. У новорожденных с вирусным или бактериальным сепсисом может развиваться микроангиопатическая (механическая) гемолитическая анемия. Сепсис, вызванный бактериями типа стрептококка группы В и *E. coli*, может приводить к гемолизу, ДВС и геморрагиям. Новорожденные часто желтушны и имеют гепатоспленомегалию, хотя степень гипербилирубинемии не всегда коррелирует со степенью анемии. Новорожденные также могут иметь повышенный уровень прямого билирубина, возможно из-за вовлечения печени в инфекционный процесс. Некоторые бактерии, типа *E. coli*, продуцируют гемолитический эндотоксин, который приводит к повышенной деструкции эритроцитов, часто ассоциированной с микроангиопатическим процессом [3,5].

Врожденные вирусные инфекции, вызванные ЦМВ, токсоплазмозом, краснухой и вирусом простого герпеса, могут также быть ассоциированы с гемолитической анемией. Врожденный сифилис может проявляться гемолитической анемией, несмотря на отрицательные результаты теста у матери. Может наблюдаться инициальный отрицательный скрининг на сифилис, несмотря на неконтролируемую инфекцию; данное состояние называют *эффектом прозоны* [32]. Эффект прозоны развивается из-за более высокого, чем оптимальное, количества антител в тестируемой сыворотке, которое предотвращает реакцию флокуляции, наблюдаемую при позитивных результатах теста. Для постановки точного диагноза необходимо разведение сыворотки. Бестрепонемное тестирование должно дублироваться при использовании разведения сыворотки, чтобы не пропустить диагноз сифилиса у женщин с негативными серологическими результатами на сифилис и у новорожденных с неиммунной водянкой.

Инфицирование плода и новорожденного парвовирусом В19 может вызывать тяжелую анемию, водянку и смерть плода [33], что недостаточно известно в нашей стране. У новорожденных обычно развивается гипопластическая анемия, но также может быть гемолиз. Вирус реплицируется исключительно в клетках эритроидных предшественников. У новорожденных с гемолитическими анемиями, инфицирование парвовирусом В19 может приводить к апластической анемии. Исследовали возможность использования внутриутробных трансфузий плодам с водянкой, что не привело к успеху у всех пациентов. Терапия IVIG во время апластических кризов приводит к купированию анемии.

Другие инфекции, ассоциированные с неонатальной анемией, включают малярию и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Врожденная малярия может развиваться в эндемичных областях. Врожденная ВИЧ инфекция у новорожденных может быть бессимптомной. Новорожденные, рожденные матерями, получающими зидовудин, могут иметь гипопластическую анемию как побочный эффект препарата.

Другие причины гемолиза. Некоторые лекарства, принимаемые матерью, могут приводить к гемолизу. Прием матерью вальпроевой кислоты описан как причина гемолитической болезни у новорожденных на грудном вскармливании [34]. Воздействие некоторых окислительных агентов на мать может индуцировать гемолиз у их плодов с недостаточностью Г-6-ФД, а новорожденные с недостаточностью Г-6-ФД имеют риск усиления гемолиза при воздействии окислительных агентов, типа сульфаниламидов, противомалярийных препаратов, нафталина и хны. Другие нечастые причины гемолитической болезни у новорожденных включают метаболические заболевания, типа галактоземии, лизосомальных болезней накопления и некоторой патологии аминокислот. Пролонгированный метаболический ацидоз, трансфузионные реакции, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR синдром) и остеопетроз – все эти заболевания могут проявляться у новорожденных гемолитической анемией. Макроангиопатическая и микроангиопатическая гемолитическая анемия могут развиваться при сосудистых пороках развития, типа тяжелой коарктации аорты, артериовенозных пороках развития, тромбозах сосудистых тромбозах и кавернозных гемангиомах.

Анемии, вследствие нарушенного кровообразования

Нарушения продукции эритроцитов имеет много причин. Отсутствие адекватного или достаточного костномозгового окружения для роста (что наблюдается при остеопетрозе) может вызывать снижение продукции эритроцитов. Отсутствие специфических субстратов или их носителей, таких как фолаты, витамин B_{12} или недостаточность транскобаламина II, могут приводить к дефициту продукции эритроцитов. Отсутствие специфических ростовых факторов, стимулирующих эритропоэз, типа снижения продукции ЭПО или аномалий ЭПО рецептора, может также приводить к гипопролиферативной анемии, типа синдрома Даймонда–Блекфана или анемии недоношенных.

Дефицит питательных веществ, вызывающий анемию

За исключением железодефицитной анемии у новорожденных, имеющих хронические кровотечения, гипопролиферативные анемии, вызванные дефицитом питательных веществ, редко проявляются у доношенных новорожденных. Однако, у недоношенных новорожденных развиваются анемии вследствие дефицита питательных веществ, хотя они обычно не проявляются в течение первых недель жизни. Дефицит железа, фолатов, B_{12}, витамина Е и меди описан и может приводить к различной степени анемии.

Железо. Железодефицитная анемия может развиваться в разное время в течение периода новорожденности у доношенных и недоношенных новорожденных. После хронических ФМК или ТББ у доношенных и недоношенных новорожденных может развиваться железодефицитная анемия, проявляющаяся

Таблица 52

Снабжение железом и его роль в развитии железодефицитной анемии у новорожденных с низким весом при рождении

	Новорожденный А	*Новорожденный Б*	*Новорожденный В*
Вес тела (г)	1000	1000	1000
Объем крови (мл)	100	100	100
Гемоглобин (г/л)	130	170	220
Железо гемоглобина (мг)[1]	44,2	57,8	74,8
Запасы железа (мг)	15	15	15
Общее железо	59,2	73,8	89,8
Максимальный уровень гемоглобина[2], когда новорожденный достигает веса 2000 г	8,7	10,9	13,2

[1] 3,4 мг железа имеется в 1 г гемоглобина; [2] Предполагается, что новорожденный не получает экзогенного железа и не теряет кровь.

наличием гипохромных микроцитарных эритроцитов в мазках периферической крови и низким гематокритом. Так как 75–80% общего железа организма находится в гемоглобине, новорожденные, родившиеся с анемией, имеют сниженные запасы железа. Недоношенные новорожденные развивают железодефицитное состояние даже более быстро из-за их относительно меньшего общего объема крови и больших флеботомических ятрогенных кровопотерь. При разрушении эритроцитов железо из гемоглобина перерабатывается, становясь доступным для будущего эритропоэза. Без адекватного инициального объема эритроцитов железа для продукции нового гемоглобина нехватает, и развивается железодефицитная анемия. В таблице 6 представлены различия в запасах железа у трех недоношенных новорожденных, родившихся с различным объемом эритроцитов. Инициальная концентрация гемоглобина значительно влияет на способность недоношенных новорожденных поддерживать нормальные гематологические индексы во время развития (табл. 52).

У доношенных новорожденных в течение первого месяца жизни не накапливаются значительные запасы железа в костном мозге. Окрашиваемое железо в костном мозге присутствует с 4 недели до 20–24-недельного возраста. Недоношенные новорожденные аккумулируют железо в течение первых 4–8 недель и затем истощают эти запасы к 12–недельному возрасту. Эти новорожденные часто имеют концентрацию ферритина сыворотки ниже 50 нг/мл. Взрослые компенсируют снижение железа путем улучшения пероральной абсорбции железа, но этот путь компенсации невозможен у недоношенных новорожденных. Недоношенные новорожденные регулируют абсорбцию железа плохо, у них часто не происходит усиление желудочно-кишечной абсорбции, несмотря на

снижение сывороточной концентрации ферритина [36]. Это вызывает у недоношенных новорожденных даже больший риск развития дефицита железа.

Тяжело больные недоношенные новорожденные часто получают множественные трансфузии и, следовательно, получают значительную питательную поддержку, включая терапию железом. Несмотря на это, у некоторых новорожденных с бронхолегочной дисплазией развивается нормоцитарная нормохромная, гипорегенераторная анемия с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, которые отличаются от таковых, наблюдаемых при анемии хронических заболеваний. Новорожденные с анемией при бронхо-легочной дисплазии часто имеют адекватное количество окрашиваемого железа в костном мозге, но не способны его эффективно использовать [3].

Использование парентерального железа у недоношенных новорожденных стало возможным в связи с разработкой новых препаратов железа, таких как Венофер. Одна из проблем при парентеральном применении железа – это повышенный риск инфекций у новорожденных. Однако во всех исследованиях, описывающих повышенную частоту инфекций у новорожденных, назначалось парентеральное железо, внутримышечно.

В литературе обсуждается возможность добавления парентерального железа к общим парентеральным составам для парентерального питания новорожденных, оптимальных доз на основе данных о стимуляции эритропоэза. Friel и соавторы [37] исследовали использование декстрана железа, добавленного к парентеральному питанию у 14 новорожденных с очень низким весом при рождении (менее 1 кг), и нашли, что, несмотря на парентеральные дозы в 200–250 мкг/кг/сут (при общем энтеральном плюс парентеральном потреблении железа в 400 мкг/кг/сут), у новорожденных оставался негативный баланс железа в течение исследования. Они не наблюдали побочных эффектов этой терапии и рекомендуют увеличение дозы железа до 1000 мкг/кг/сут. в виде добавок к парентеральному питанию.

Использование ЭПО для предотвращения и терапии анемии недоношенных, добавило сложности в определение потребности в железе у недоношенных новорожденных. Многочисленные исследования у недоношенных новорожденных, получавших ЭПО, выявили признаки недостаточности железа в отсутствие адекватного дополнительного введения железа [1]. Стандарты дополнительного назначения железа недоношенным не разработаны, по данным многочисленных публикаций дозы в/в железа 20 мг/кг/нед. считается абсолютно безопасной.

Пероральное дополнительное введение железа варьирует от 2 мг/кг/сут в ранних исследованиях до почти 40 мг/кг/сут в более поздних исследованиях [3]. У педиатрических и взрослых пациентов, получающих ЭПО, часто описывается функциональная недостаточность железа [1], которая, вероятно, ограни-

чивает эффективность в некоторых ранних исследованиях ЭПО у недоношенных новорожденных. В тех исследованиях, где оценивались запасы железа у получающих ЭПО, отмечено повышение потребностей в железе у новорожденных, получающих ЭПО, что доказывается уменьшением концентрации феррити-на и увеличением количества гипохромных эритроцитов, несмотря на введение железа в дозе 6 мкг/кг/сут.

Недоношенные новорожденные, получающие ЭПО, вероятно, имеют больший риск развития дефицита железа, чем риск перегрузки железом и повышения окислительного стресса, хотя исследований прямо оценивающих потребности в железе у недоношенных новорожденных, получающих ЭПО недостаточно [1]. Для определения оптимальной дозы и пути введения железа у недоношенных новорожденных, получающих ЭПО, требуются дальнейшие исследования.

Витамин Е. Витамин Е – это антиоксидант, который ингибирует перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в липидном бислое всех клеточных мембран. Так как витамин Е проходит через плаценту в наибольшей степени в последнем триместре, недоношенные новорожденные рождаются с более низкими его запасами, чем доношенные новорожденные [35]. В отличие от других анемий вследствие дефицита питательных веществ, недостаточность витамина Е приводит скорее к гемолитической, а не к гипопролиферативной анемии.

Витамин Е-дефицитная анемия у недоношенных новорожденных впервые описана F. Oski в 1960-е годы. Смеси для недоношенных детей, содержащие высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот и низкие витамина Е, вызывали усиление гемолиза и анемию. Исследования в середине 1970-х показали, что, когда недоношенные новорожденные потребляли диету, богатую такими кислотами, и получали дополнительное введение железа, у них наблюдалось ухудшение гемолитической анемии. Анемия проходила при введении витамина Е. В настоящее время витамин Е-дефицитная гемолитическая анемия в значительной степени практически исчезла из-за улучшения состава смесей для недоношенных новорожденных, содержащих более низкие концентрации полиненасыщенных жирных кислот и адекватное количество витамина Е [3].

Новорожденные с тяжелой мальабсорбцией жиров требуют больших дополнительных количеств витамина Е. Потребности в витамине Е, вероятно, повышаются у недоношенных новорожденных, получающих повышенное дополнительное количество железа, так как железо поддерживает окисление клеточных мембран и также ингибирует абсорбцию витамина Е в кишечнике. Недоношенные новорожденные, получающие ЭПО, требуют введения больших дополнительных количеств железа, и, следовательно, должны также получать дополнительное введение витамина Е. Оптимальная доза витамина Е у недоношенных новорожденных, прлучающих ЭПО, не установлена, но доза при пероральном введении в большинстве исследований варьировала от 15 до 25 Ед в день.

Фолаты. Фолаты депонируются в печени плода на поздних сроках гестации, и новорожденные могут иметь дефицит, если рождаются недоношенными [35]. Новорожденные, потребляющие бедную фолатами пищу, имеющие мальабсорбцию и получающие козье или кипяченое коровье молоко, имеют риск развития недостаточности фолатов. Концентрация фолатов в эритроцитах представляет общие запасы фолатов в организме, а сывороточная концентрация фолатов отражает их недавнее поступление. Сывороточная и эритроцитарная концентрация фолатов больше у недоношенных и доношенных новорожденных, чем у взрослых. Эритроцитарная концентрация фолатов быстро снижается после рождения и обычно становиться меньше, чем концентрация у взрослых к 1–3 месяцу жизни.

Недостаточность фолатов приводит к развитию мегалобластной анемии со средним объемом клетки (MCV) обычно более 110 фл. Недоношенные новорожденные с более

низкими запасами железа нуждаются в дополнительном введении фолатов в ситуациях усиления эритропоэза, например, новорожденные с гемолитической анемией или новорожденные, получающих ЭПО. Общая потребность для доношенных и недоношенных новорожденных составляет 25–50 мкг перорально каждый день.

Витамин B_{12}. Витамин B12 (или кобаламин) должен поступать с пищей, так как только микроорганизмы способны его синтезировать. Bi2 активно транспортируется через плаценту и депонируется в печени плода. Недостаточность B_{12} редка у недоношенных новорожденных, но может иногда наблюдаться у новорожденных на грудном вскармливании матерей-вегетарианок, имеющих дефицит B_{12}, или у новорожденных с желудочно-кишечными аномалиями, типа синдрома укороченной тонкой кишки, некротизирующего гастроэнтерита или пилоро стеноза [35].

Гематологические характеристики B_{12} дефицитной анемии сходны с таковыми, наблюдаемыми при анемии при дефиците фолатов. Развивается эритроидная гиперплазия, и снижение лейкоэритробластического соотношение до 2:1 – 1:1. Мегалобластические проэритробласты имеют укороченную продолжительность жизни, а оставшиеся клетки имеют увеличенный MCV. При дополнительном введении витамина B_{12} быстро развивается ретикулоцитоз.

Медь. Анемия вследствие дефицита меди может развиваться при отсутствии дополнительного введения меди в некоторых случаях: недоношенные новорожденные с низким весом при рождении, питающиеся только молоком; длительное полное парентеральное питание без дополнительного введения минералов, хроническая диарея с тяжелыми нарушениями питания. Тяжелая нейтропения обычно предшествует развитию сидеробластной гипохромной анемии. Сывороточная концентрации железа обычно низкая, но терапия железом неэффективна в купировании анемии. Диагноз устанавливается путем определе-

ния низкой сывороточной концентрации меди, наличия переломов или периостальной реакции на рентгенограммах и развития драматического ретикулоцитоза в ответ на терапию медью. Рекомендуемое поступление меди для доношенных новорожденных составляет 0,4–0,6 мг в сутки.

Врожденные гипо- и апластические анемии

Синдром Даймонда–Блекфана. Анемия Даймонда–Блекфана (ДГА) представляет собой группу врожденных эритроцитарных аплазий, диагностируемых обычно в течение первого года жизни (таблица 53). Синдром представляет фенотипическую экспрессию множественных генотипических аномалий, затрагивающих эритропоэз [см. главу «Врожденные и приобретенные апластические анемии»]. До 25% пациентов имеют анемию при рождении. Водянка плода, ассоциированная с тяжелой анемией, описана, но редка. Большинство случаев спорадические, но 10–15% случаев семейные; больше описано случаев аутосомно-доминантного наследования.

Физикальные аномалии присутствуют у около одной трети пациентов с ДБА [5]. Аномалии включают низкорослость, трехфаланговый или двойной большой палец кисти, расщепление неба, аномалии глаза, короткую или крыловидную шею и врожденные пороки сердца. У пациента может быть глубокая анемия и ретикулоцитопения, но количество и функция элементов других клеточных линий нормальны. Картина костного мозга отражает гипопролиферативный эритропоэз, с низким содержанием эритроидных клеток-предшественников. Пролиферация и дифференцировка других линий гемопоэза сохранена.

Большинство пациентов с ДБА имеют повышенную концентрацию ЭПО, который не пропорционален уровню анемии. Эритроидные предшественники у некоторых пациентов с ДБА имеют дефектный или неполный ответ на другие эритропоэтические ростовые факторы, типа интерлейкина-3 (IL-3), IL-6 или фактора стволовых клеток. Другие пациенты демонстрируют in vitro значительный ответ на фактор стволовых клеток и IL-9 [38].

Дефект эритропоэза у пациентов с ДБА, вероятно, затрагивает связывание с ЭПО рецептором и обработку ЭПО, хотя исследование нескольких семейных когорт показало отсутствие аномалий аминокислотной последовательности ЭПО-рецептора. Потенциальные дефекты включают эритроидные факторы роста и рецепторы факторов роста и trans-активные белки, которые регулируют их экспрессию. Постулировались также и другие дефекты, ответственные за синдром, включая дефект микроокружения костного мозга и аномалии количества и функции эритроидных предшественников [35].

Gustavsson и соавторы провели анализ связи с сигнальными генами хромосомы 19 в семьях с ДБА шведской, французской, голландской, арабской и итальянской популяции [39]. Они установили значительную связь с хромосомой 19q13 для доминантно- и рецессивно-наследуемой ДБА. Другие подобные ана-

лизы когорт пациентов с ДБА предстоит выполнить, и они наверняка могут добавить информацию к раскрытию генетической основы этого заболевания.

Многие пациенты клинически отвечают на кортикостероиды, у некоторых развивается гематологическая ремиссия (спонтанная и после кортикостероидной терапии). Пациенты, которые не отвечают на кортикостероиды, и те, которые прекращают терапию из-за побочных эффектов, должны полагаться на хронические трансфузии и подвергаются ассоциированным с ними осложнениям.

Таблица 53

Генетические заболевания, ассоциированные с анемией

Синдром	*Тип наследования*	*Гематологический фенотип*
Синдром Даймонда–Блекфана	Аутосомно-рецессивное (АР); описаны спорадические мутации и аутосомно-доминантное (АД) наследование	Чувствительная к стероидам гипопластическая анемия после 5-месячного возраста
Панцитопения Фанкони	АР, аномалии множества генов (идентифицировано, по крайней мере, 8 генетических подтипов)	Чувствительная к андрогенам гипопластическая анемия с некоторым макроцитозом эритроцитов Клетки гиперчувствительны к кластогенным агентам
Синдром Aase	АР, возможно АД	Чувствительная к стероидам гипопластическая анемия, которая улучшается с возрастом
Синдром Пирсона	Аномалии митохондриальной ДНК, Х-сцепленное или АР	Гипопластическая сидеробластная анемия, нечувствительная к пиридоксину
Летальный остеопетроз	АР, вызвано дефектной резорбцией незрелой кости	Гипопластическая анемия, из-за недостаточности костного мозга
Врожденные дизэритропоэтические анемии (ВДА)	АР	Тип I: мегалобластоидность эритрона и ядерные хроматиновые мостики между клетками Тип II: многоядерные эритробласты и положительный тест с подкисленной сывороткой (HEMPAS) Тип III: многоядерные эритробласты и макроцитоз
Синдром Пейтца–Егерса	АД	Железодефицитная анемия из-за хронической потери крови
Врожденный дискератоз	Х-сцепленное, рецессивное, локус на Xq28, некоторые случаи с АД наследованием	Гипопластическая анемия обычно присутствует между 5 и 15 годами жизни
Х-сцепленная α-талассемия/задержка умственного развития (ATR-X и ATR-16 синдромы)	ATR-X: Х-сцепленное рецессивное, Xq13.3; ATR-16: 16p13.3, делеция α-глобинового локуса	ATR-X: гипохромная, микроцитарная анемия, умеренная форма гемоглобинопатии H ATR-16: более значительные гемоглобинопатия H и анемия
Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR синдром)	Аутосомно-рецессивное	Постгеморрагическая анемия, возможна также гипопластическая анемия
Геморрагическая телеангиэктазия Ослера	АД, 9q33-34	Постгеморрагическая анемия

Janov и соавторы описали естественное развитие 76 пациентов с ДБА, леченных в Детском Госпитале Бостона между 1931 и 1992 гг.[40]. Они нашли, что MCV у новорожденных младше 5 месяцев жизни редко превышает нормальные размеры и имеет небольшое диагностическое значение, но этот макроцитоз очевиден у более старших детей. У 9 из их 16 пациентов, не получавших стероидов, развилась ремиссия, иногда после нескольких лет трансфузий. Из 56 пациентов, получавших кортикостероиды, 31 ответили. 13 из ответивших на стероиды достигли ремиссии, 11 – остались зависимыми от стероидов и 7 позднее потребовали трансфузий. Средняя продолжительность жизни составила 38 лет, и является результатом осложнений множественных трансфузий (наиболее часто гемосидероз) и также повышенного (8 из 76) риска лейкемии.

Изучаются новые терапевтические стратегии, включая применение ростовых факторов, типа IL-3, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и фактора стволовых клеток. Успешная трансплантация костного мозга проведена у некоторых лиц, свидетельствуя о нормальном микроокружении костного мозга у этих пациентов [41].

Врожденная дизэритропоэтическая анемия. Врожденная дизэритропоэтическая анемия (ВДА) – это редкое заболевание, характеризующееся неэффективным эритропоэзом, мегалобластной анемией и аномалиями ядерной мембраны и цитоплазмы, наблюдаемыми при электронной микроскопии. Описан аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный характер наследования. Описано три типа врожденной дизэритропоэтической анемии. При типе I ВДА отмечается мегалобластная эритроидная гиперплазия и мостики ядерного хроматина между клетками; он был связан с хромосомой 15q15.1-15.3 в большой когорте пациентов [42]. Тип II ВДА – это наиболее частая форма, характеризующаяся многоядерностью эритробластов и положительными результатами теста с подкисленной сывороткой (т.е., HEMP AS анемия). Эта форма, вероятно, является результатом ферментативных дефектов в клеточном гликозилировании, которые затрагивают анионную транспортную активность полосы 3 [43]. Тип III ВДА отличается многоядерностью эритробластов и макроцитозом.

ВДА может проявляться в период новорожденности мегалобластной анемией, ранней желтухой, гепатоспленомегалией и внутриутробной задержкой роста. Новорожденные с типом I ВДА могут иметь аномалии костей и синдактилию [155]. Описаны плоды с водянкой и ВДА. Хотя это заболевание встречается редко, оно должно быть включено в дифференциальный диагноз новорожденных с анемией, желтухой и гепатоспленомегалией. Лечение этого заболевания состоит из поддерживающей терапии и тщательного наблюдения за побочными эффектами хронических трансфузий. Спленэктомия была эффективна у некоторых пациентов с тяжелой анемией.

Синдром Аазе (Aase). Синдром Аазе – это другой синдром врожденной гипопластической анемии, вовлекающий костный мозг и скелетные аномалии. Синдром характеризуется гипопластической анемией, аномалиями больших пальцев кисти и может также быть ассоциирован с нарушениями роста. У этих пациентов также описаны аномалии костей. Сходно с В ДА, в культурах клеток костного мозга выявляется снижение продукции эритропоэтических предшественников. Характер наследования сравним с таковым, наблюдаемым при ВДА, так как описаны и аутосомно-доминантные, и аутосомно-рецессивные состояния [3, 5].

Остеопетроз. Остеопетроз – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефектами в функции остеокластов, приводящими к уменьшению костномозгового пространства. Задержка развития, вовлечение глаз и нейродегенеративные признаки ассоциированы с гипопластической анемией, хотя у пациентов также может развиваться гемолитическая анемия.

Исследования в Соединенных Штатах и в Европе показали вариабельность исходов, хотя продолжительность жизни в 5–6 лет у менее 30% больных. Пациенты, имеющие ранние гематологические и зрительные нарушения, имеют даже более короткую продолжительность жизни. Ограниченные терапевтические действия при этом заболевании включают трансплантацию костного мозга и применение кальцитриола и гамма-интерферона [44].

Анемия Фанкони. Анемия Фанкони (АФ) – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью костного мозга и врожденными аномалиями, включая аномалии кожной пигментации, желудочно-кишечные аномалии, аномалии почек и аномалии верхних конечностей [см. главу «Врожденные и приобретенные апластические анемии»]. Приблизительно одна треть пациентов не имеют очевидных врожденных аномалий. Описано восемь генетических фенотипов АФ, и два из генов клонированы. Клетки гиперчувствительны к агентам перекрестного сшивания ДНК (кластогенным), типа диэпоксибутана и митомицина С. Тест с диэпоксибутаном представляет чувствительный и специфичный диагностический тест для АФ.

У большинства пациентов заболевание проявляется в раннем детстве, причем диагноз у новорожденных с АФ, ставится обычно, при наличии очевидных врожденных аномалий. Пациенты обычно имеют гипопластическую анемию, ретикулоцитопению, макроцитоз эритроцитов в мазках периферической крови и укорочение продолжительности жизни эритроцитов. Концентрация ЭПО и продукция гемоглобина F обычно повышены. У значительного процента этих пациентов в более позднем возрасте развивается миелодиспластический синдром или острая миелоидная лейкемия. Терапия АФ включает андрогены и трансфузии, но наиболее успешным является проведение трансплантации костного мозга от HLA-идентичного сиблинга [41].

Синдром Пирсона. Синдром Пирсона – это заболевание, вовлекающее гемопоэтическую систему, экзокринную функцию поджелудочной железы, пе-

чень и почки. Заболевание проявляется в грудном возрасте макроцитарной анемией, которая иногда ассоциирована с нейтропенией и тромбоцитопенией. Образцы костного мозга имеют нормальную клеточность, но демонстрируют аномалии в виде вакуолизации эритроидных и миелоидных предшественников, гемосидероза и кольцевых сидеробластов. Заболевание, вероятно, вовлекает дефекты окислительного фосфорилирования, вызванные аномалиями митохондриальной ДНК [45]. Анемия нечувствительна к дополнительному введению пиридоксина. Трансплантация костного мозга не описана у этих пациентов, и заболевание рассматривается как фатальное.

Анемия недоношенных

У новорожденных с низким весом при рождении, количество кислорода, выделенное из гемоглобина, может быть определено на основе разгрузки от нормального артериального напряжения кислорода, скорректированного по возрасту к произвольному центральному венозному напряжению кислорода в 40 мм рт. ст. [5]. Хотя кислород переносящая емкость (концентрация гемоглобина х процент насыщения кислородом г 1,36 мл кислорода на 1 г гемоглобина) уменьшается в первые *2,5* месяца жизни как последствие снижения концентрации гемоглобина, количество кислорода, способного выделиться в тканях фактически увеличивается. Например, новорожденный с весом 1000 г, концентрацией гемоглобина 150 г/л, P_{50} – 19 и центральным венозным напряжением кислорода – 40 мм рт. ст. выделяет 1 мл кислорода в ткани на каждые 100 мл крови, проходящей через капиллярное ложе. В 10 недель жизни, P_5O сдвигается вправо и составляет 24 мм рт. ст. Такой ребенок выделяет 2,1 мл кислорода на 100 мл крови, даже притом, что концентрация гемоглобина снизится до 8 г/л. Эти вычисления подчеркивают значение понимания P_5O новорожденных до применения трансфузий эритроцитов.

Трансфузии значительно влияют на эритропоэз новорожденных, и решение о проведении трансфузии не должно основываться только на концентрации гемоглобина. Для новорожденных, которые подвергаются заменным переливаниям или множественным трансфузиям, концентрация эритропоэтина и количество ретикулоцитов более низкие при любой данной концентрации гемоглобина. Считают, что доставка кислорода снижается у новорожденных из-за наличия гемоглобина с высоким сродством. Левый сдвиг кривой диссоциации гемоглобина- кислорода из-за высокого уровня фетального гемоглобина может лучше поддерживать доставку кислорода во время эпизодов тяжелой гипоксемии.

У недоношенных новорожденных адаптивные механизмы к внеутробному окружению незрелые. Концентрация ЭПО у недоношенных новорожденных с анемией остается значительно ниже таковой у взрослых при данной степени

анемии [1]. Нормоцитарная нормохромная анемия, называемая *анемией недоношенных*, часто поражает новорожденных J32 недель гестации. Анемия недоношенных является «нечувствительной к питанию, витаминам и микроэлементам» и, следовательно, не отвечает на дополнительное введение железа, фолатов или витамина Е. Некоторые новорожденные бессимптомны, у других имеются признаки анемии, которые снимаются при трансфузиях. Признаки включают тахикардию, учащение эпизодов апноэ и брадикардии, плохую прибавку веса, усиление потребления кислорода и повышение концентрации лактата в сыворотке, которая снижается после трансфузии.

I.Shulman впервые описал анемию недоношенных в 1959, разделив ее на три клинические фазы. Ранняя фаза обозначается инициальным падением концентрации гемоглобина. Вторая фаза характеризуется поддержанием низкой концентрации гемоглобина в период от 1 до 3 недель. Только третья фаза является периодом «истинной» анемии (концентрация гемоглобина ниже необходимой для восполнения потребности тканей в кислороде) и обозначается концентрацией гемоглобина, которая продолжает падать, несмотря на признаки и симптомы, связанные с анемией. Анемия недоношенных проходит спонтанно к 3–6 месяцам жизни.

Новорожденные с анемией недоношенных имеют сниженную способность повышать концентрацию ЭПО в сыворотке, несмотря на снижение «доступного кислорода» в тканях и появление признаков анемии. Однако, эритроидные предшественники высоко чувствительны к ЭПО, а концентрация других эритропоэтических ростовых факторов, ответственных за продукцию эритроцитов (например, IL-3, GM-CSF) вероятно, является нормальной [4].

Молекулярный и клеточный механизм, ответственный за анемию недоношенных, остается неопределенным. Возможные объяснения включают переход с фетального на гемоглобин взрослых, укорочение продолжительности жизни эритроцитов и гемодилюцию, ассоциированную с быстро увеличивающейся массой тела. Неизвестно, реагируют ли недоношенные новорожденные на ЭПО, произведенный в печени (внутриутробный источник ЭПО), произведенный в почках или комбинацию из этих двух источников ЭПО. Однако, макрофаги недоношенных новорожденных генерируют мРНК ЭПО и белок также эффективно, как это происходит у доношенных новорожденных и взрослых. Не исключено, что анемия недоношенных связана с задержкой смены анатомического места продукции ЭПО печени на ЭПО перитубулярных клетках в почках [41].

Клинические исследования, опубликованные в последние 10 лет, оценивавшие применение ЭПО у недоношенных новорожденных для предотвращения и лечения анемии недоношенных, дали различные результаты. В инициальных исследованиях использовались «взрослые» дозы и описано отсутствие или небольшой эффект. Фармакокинетические исследования на новорожденных

обезьянах и овцах, показали, что новорожденные имеют больший объем распределения и более быструю элиминацию ЭПО и потребность использования более высоких доз на килограмм массы тела, чем требуются у взрослых. Эти фармакокинетические различия, как было найдено, применимы также и к недоношенным новорожденным. С тех пор у недоношенных новорожденных были исследованы различные дозы и режим введения ЭПО.

Основные исследования проведены на 100, 200 и 300 Ед/кг/сутки ежедневно подкожно 2 или 3 раза в неделю в течение от 2 до 6 недель [3]. «Эритрокинетика» ЭПО у недоношенных новорожденных недостаточно изучена. В исследовании применения ЭПО непрерывно за 24 часа у недоношенных новорожденных в течение 10 дней (против ежедневных инъекций подкожно), концентрация ЭПО и реакция ретикулоцитов были сходны в обеих группах. Пиковая концентрация в обеих группах снижалась с 3-го дня к 10-му. Вероятно, что более высокие дозы (от 750 до 1400 Ед/кг/неделю) приводят к адекватному клиническому ответу, но остается определить, являются ли высокие пиковые концентрации ЭПО более эффективными, чем более низкий постоянный уровень ЭПО.

Мультицентровые исследования в Европе и США по этому вопросу показали, что использование ЭПО при ранней анемии недоношенных достоверно снижает потребность детей в трансфузиях эритроцитов, сокращает длительность анемии и не имеет серьезных побочных проявлений. На 2003 г. доказана эффективность ЭПО в сочетании с пероральным или в/венным железом в лечении анемии недоношенных с массой тела >1000; для детей до 1000 кг эффективность терапии пока не доказана.

Побочные эффекты применения ЭПО у взрослых включают гипертензию, боли в костях, сыпь и, редко, судороги. Ни один из этих эффектов не описан у любых недоношенных новорожденных, вовлеченных в клинические исследования.

В некоторых исследованиях у взрослых, получавших ЭПО, наблюдались случаи транзиторной нейтропении [41]. Нейтропения не ассоциирована со снижением резервов нейтрофилов или концентрации колониеобразующих гранулоцитарно-макрофагальных единиц, но, вероятно, затрагивает снижение продукции нейтрофилов из гранулоцитарных предшественников и проходит после прекращения терапии ЭПО. Причины этой нейтропении неизвестны и могут быть связаны с уменьшением общего количества предшественников из-за отрицательного воздействия ЭПО на рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на плюрипотентных клетках-предшественниках. Нейтропения не описывается в любых исследованиях ЭПО, оценивавших использование у недоношенных новорожденных, начиная с первых дней жизни. У получающих ЭПО не отмечено повышения заболеваемости или критериев неблагоприятного результата, по сравнению с группой плацебо.

Анемия при бронхолегочной дисплазии (БЛД). Анемия при БЛД характеризуется как нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная анемия с окрашиваемым железом в нормобластах костного мозга, что отличается от такого, наблюдаемого при вторичной анемии при хронических заболеваний и анемии недоношенных. Пациенты с анемией при БЛД отличаются от новорожденных с анемией недоношенных тем, что не все они рождаются недоношенными, и их средний возраст обычно больше такового в группе анемии недоношенных. При обследовании пациентов с БЛД выявлено снижение ЭПО, что послужило основанием для использования ЭПО с терапевтическими целями у этих больных.

Для получения объяснения сниженной продукции ЭПО у пациентов с БЛД необходимы дальнейшие исследования, включая исследование факторов, которые могут создавать относительно «ЭПО-резистентное» микроокружение, типа IL-1, фактора

некроза опухоли, гамма-интерферона-г [41], и частых медикаментов, используемых у новорожденных с БЛД, типа метилксантинов и кортикостероидов. Более обширные исследования необходимы для оценки побочных эффектов и сравнения долговременных эффектов с риском ЭПО терапии в этой популяции.

Поздняя анемия при Rh несовместимости. Новорожденные с Rh гемолитической болезнью часто имеют раннюю (врожденную) анемию из-за продолжающегося опосредованного антителами гемолиза и могут развивать «позднюю» (в возрасте 1–3 месяцев) анемию из-за снижения продукции эритроцитов. Частота поздней анемии, вероятно, много выше у новорожденных, получавших внутриматочные трансфузии [46]. Анемия характеризуется низкой сывороточной концентрацией ЭПО, но эритроидные предшественники остаются высоко чувствительными к рекомбинатному ЭПО in vitro. Новорожденные с поздней анемией при Rh гемолитической болезни рутинно получают трансфузии до спонтанного разрешения анемии, обычно к третьему-четвертому месяцу жизни.

В течение периода снижения циркулирующих антител и замедления эндогенной продукции ЭПО введение экзогенного ЭПО может служить как альтернатива трансфузиям эритроцитов. Введение ЭПО может также снизить или убрать необходимость в повторных госпитализациях для проведения трансфузий. Предварительные исследования, оценивающие использование рекомбинантного ЭПО как терапию при поздней анемии Rh гемолитической болезни, показали, что он эффективен для стимуляции эритропоэза [41].

Другие анемии, чувствительные к эритропоэтину. В попытке снизить потребность в трансфузиях и возможно, снизить частоту отторжения трансплантата, новорожденные с врожденными пороками сердца, ожидающие трансплантацию, получали ежедневно ЭПО (200 Ед/кг/сут) [47]. У этих новорожденных отмечалось значительное увеличение гематокрита и снижение количества трансфузий. Дополнительные исследования, оценивающие использование ЭПО для

снижения потребности в трансфузиях у новорожденных с врожденными пороками сердца, необходимы для оценки гемопоэтических и негемопоэтических эффектов. Описано использование ЭПО для успешного лечения анемии у новорожденных с терминальной стадией почечной недостаточности.

Использование ЭПО как альтернативы трансфузиям компоненту крови, учитывая риск трансфузионной передачи гепатита, ЦМВ и ВИЧ и возможного развития реакции «трансплантат-против-хозяина», может быть финансово выгодным. Введение ЭПО в комбинации с определением более строгих и стандартизированных трансфузионных критериев и уменьшением объема потери крови при флеботомии, возможно, имеет наибольшее воздействие на снижение потребности в трансфузиях у доношенных и недоношенных новорожденных. Независимо от терапевтической стратегии, критичное понимание физиологического влияния, затрагивающего доставку кислорода у доношенных и недоношенных новорожденных, требуется для решения вопроса о трансфузии эритроцитов или введения ЭПО.

Рекомендации по трансфузиям эритроцитов

Рекомендации по применению трансфузий эритроцитов различны для доношенных и недоношенных новорожденных и зависят от причины и продолжительности потери крови. Независимо от причины, новорожденные никогда не должны трансфузироваться только на основании концентрации гемоглобина. Трансфузии после острой потери крови обсуждаются в предыдущем разделе по геморрагиям. Факторы риска, такие как частота сердечных сокращений, артериальное давление потребность в кислороде, неврологический статус метаболический статус, и концентрация гемоглобина, должны быть рассмотрены для определения немедленной необходимости в эритроцитах.

Показания к трансфузиям у недоношенных новорожденных постепенно изменяются в последнее десятилетие, преимущественно из-за клинических исследований применения ЭПО в этой популяции. Влияние введения строгих трансфузионных рекомендаций было столь же большим, как снижение флеботомических потерь или начало терапии ЭП. Это наиболее выгодно для недоношенных новорожденных в практическом смысле, так как может быть реализовано в блоках интенсивной терапии новорожденных без дополнительной стоимости и без использования новых препаратов. Пример специфических трансфузионных критериев, использованных в исследовании ЭПО, представлен в таблице 54.

Флеботомические потери должны быть максимально минимизированы без возможной компрометации контроля за пациентом. Уровень гемоглобина или гематокрита должен определяться сразу после рождения и затем повторяться с 1–2-недельными интервалами во время госпитализации (менее часто, когда

Таблица 54

Трансфузионные рекомендации для недоношенных новорожденных

*Гематокрит/ гемоглобин**	*Потребность в искусственной вентиляции и/или симптомы*	*Объем трансфузий*
Ht ≤ 35/Hb ≤ 10	Новорожденные нуждаются в умеренной или значительной искусственной вентиляции (СДД>8 см H_2O и FiO_2 >40%)	15 мл/кг ЭМ за 2–4 часа
Ht ≤ 30/Hb ≤ 100	Новорожденные нуждаются в минимальной искусственной вентиляции (любая искусственная вентиляция или ПДД >6 см H_2O и FiO_2 ≤ 40%)	15 мл/кг ЭМ за 2–4 часа
Ht ≤ 25/Hb≤ 80	Новорожденные на дополнительном кислороде, не требующие искусственной вентиляции и имеющие одно или более из следующего: – ≤ 24 часов тахикардия (ЧСС>180) или тахипноэ (ЧД>80) – Повышение потребности в кислороде с предыдущих 48 часов, определяемое как ?4-х кратное повышение тока в носовой канюле (т.е., 1/4 л/мин до 1 л/мин) или увеличение носового ПДД ≤ 20 с предшествующих 48 часов (т.е. 10 см до 12 см H_2O) – Повышение концентрации лактата (≤ 2,5 мэкв/л) – Набор веса < 10 г/кг/сут за предшествующие 4 дня при получении ≤ 100 ккал/сут – Учащение эпизодов апноэ и брадикардии (>9 эпизодов за 24 часа или ≤2 эпизодов за 24 часа, требующих вентиляции мешком) при получении терапевтических доз метилксантинов – Проведение операции	20 мл/кг ЭМ за 2–4 часа (разделить на 2 объема по 10 мл/кг, если есть чувствительность к жидкости)
Ht ≤ 20/Hb ≤ 70	Новорожденные без каких-либо симптомов и абсолютным количеством ретикулоцитов <100000 кл/мкл (эритроциты · % некорректированных ретикулоцитов)	20 мл/кг ЭМ за 2–4 часа (разделить на 2 объема по 10 мл/кг, если есть чувствительность к жидкости)

ПДД – непрерывное положительное давление в дыхательных путях; FiO_2 – фракционированный вдыхаемый кислород; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания; СДД – среднее давление в дыхательных путях; ЭМ – консервированная эритроцитарная масса

* уровень гематокрита в процентах; уровень гемоглобина в граммах на литр

новорожденный станет старше). В течение первой недели жизни замещение потерянного объема крови альтернативными изотоническими коллоидами или кристаллоидами может быть эффективным у новорожденных с экстремально низким весом при рождении в поддержании адекватного внутрисосудистого объема. Это может быть особенно важно, когда ежедневные флеботомические кровопотери превышают 10% общего объема крови новорожденного. Дополнительное максимально быстрое введение железа (внутривенно, если доступно) может предотвратить дефицит железа и поддерживать адекватные запасы железа. Оптимизация питания и введение адекватных добавок витаминов и минеральных веществ может улучшать продукцию эритроцитов и снижать их деструкцию, получает или нет новорожденные рекомбинатный ЭПО.

Дифференциальная диагностика анемий новорожденных

Диагностика анемии в периоде новорожденности часто требует быстрого обследования и лабораторной оценки. Новорожденные, имеющие анемический шок, страдают, вероятно, от массивных геморрагий, и стабилизация пациента имеет очень большое значение, чтобы избежать повреждения органов и смерти. Инициальные шаги включают стабилизацию дыхательных путей, применение кислорода при необходимости и определение сердечно-сосудистого статуса и состояния внутрисосудистого объема. При подозрении на острые геморрагии, немедленное восстановление объема должно начинаться физиологическим раствором, затем продолжено 5% альбумином или доступными коллоидами. Если развиваются массивные кровотечения в первый час необходима немедленная трансфузия группы О, Rh-негативной крови, и повторные трансфузии совместимой консервированной эритромассы могут быть необходимы в терапии лактат ацидоза, если значительно нарушена доставка кислорода тканям.

После стабилизации новорожденного может быть собрана информация для определния причины анемии. Пример алгоритма дифференциальной диагностики представлен на рисунке 32. Информация сначала должна быть собрана из материнской карты. Любой семейный анамнез анемии, кровотечений, «низкого количества крови», трансфузий, желтухи или необычных гематологических показателей должен быть отмечен. Должна быть известна этническая принадлежность обоих родителей, так как некоторые наследственные заболевания (например, недостаточность Г-6-ФДГ, талассемии, серповидно-клеточная анемия) больше преобладают в специфических этнических группах.

Должен быть собран тщательный материнский анамнез, включая информацию о влагалищных кровотечениях, травмах, инфекциях или контактах с инфицированными лицами, и любых предписанных или запрещенных препаратах, использованных во время беременности. Воздействие веществ, повышающих окислительный стресс и гемолиз у матерей с дефицитом Г-6-ФД включает нафталин (нафталиновые шарики) и конские бобы. Использование матерью кокаина, «крэка» или других наркотиков до родов повышает опасность отслойки плаценты, инфарктов плода и постинфарктных геморрагии. Важные для записи лабораторные показатели матери включают группу крови и скрининг антител, статус матери по гепатиту, сифилису и краснухе.

Информация относительно родов может иногда быть трудна для получения, особенно при экстренном кесаревом сечении. Длительность родов, влагалищные кровотечения, признаки предлежания плаценты, предлежания сосудов или отслойки плаценты и путь родоразрешения должны быть отмечены. Информация относительно плаценты (например, гематома пуповины, разрыв пуповины, хориоангиома, оболочечное отхождение пуповины) должна быть собрана, и,

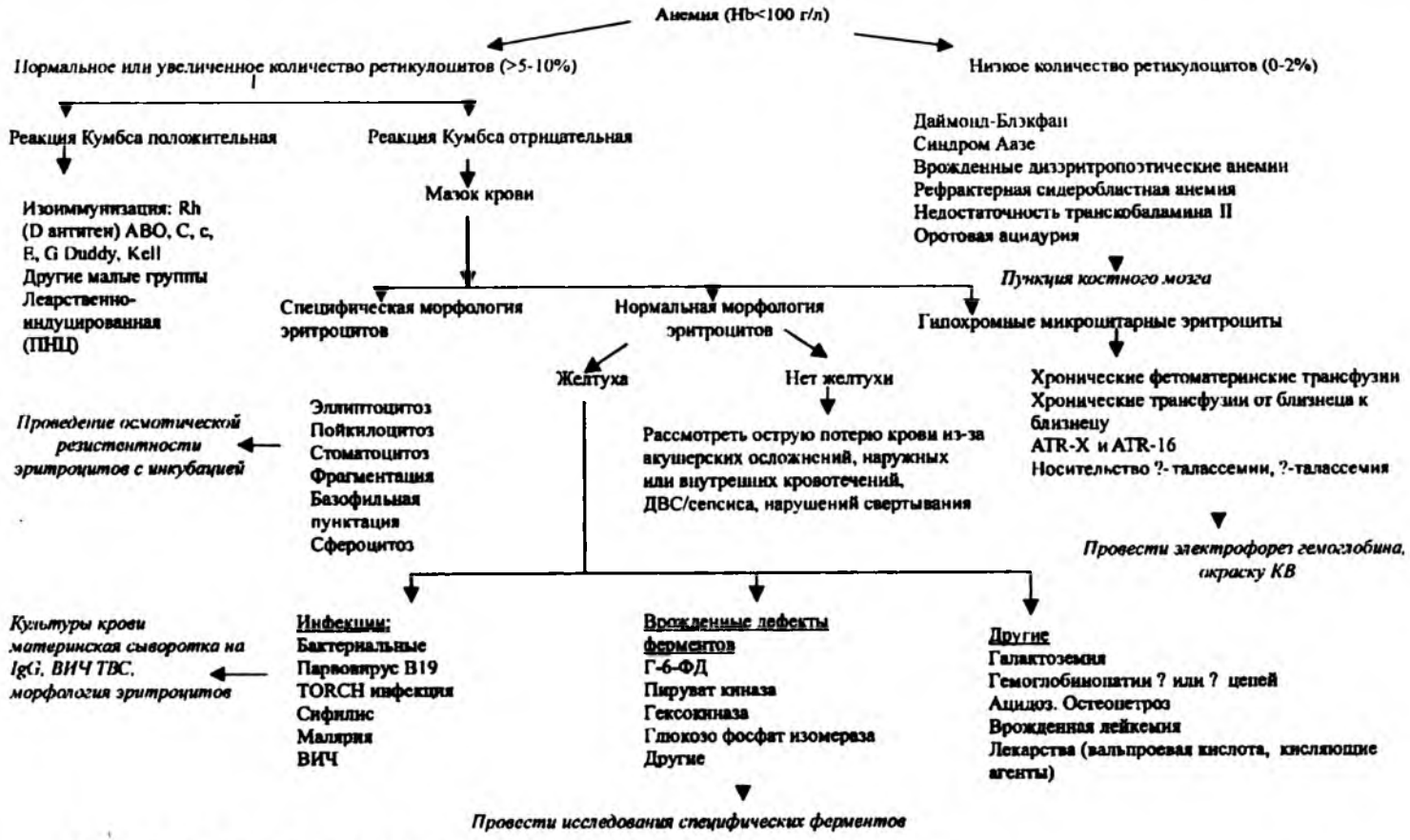


Рис. 32. Дифференциальная диагностика анемии новорожденных.
Врач, во-первых, ищет информацию в семейном, материнском, акушерском анамнезе и затем проводит инициальные лабораторные тесты: гемоглобин, количество ретикулоцитов, группа крови, прямая проба Кумбса, мазок периферической крови, эритроцитарные индексы и концентрация билирубина. Результаты используются для перемещения по диагностической карте. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ПНЦ – пенициллин; ТВС-тест флюоресцирующими антителами к трепонеме; Г-6-ФД – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа

если возможно, исследована плацента. Использование щипцов, вакуума или других манипуляций должно быть документировано. Важно документировать наличие многоплодной беременности, особенно, когда присутствует дискордантный рост.

Важно время проявления анемии. Новорожденные со значительной потерей крови до или во время родов могут иметь при рождении анемию и гиповолемию, но новорожденные с хроническими ФМК, ТББ или гемолизом из-за изоиммунизаци, могут не иметь симптомов 24–48 часов. Новорожденные с внутренними геморрагиями (надпочечники, почки, селезенка или печень) могут не иметь симптомов 48–72 часа и затем быстро декомпенсироваться. Инициальное лабораторное обследование новорожденных с анемией включает общий клинический анализ крови с эритроцитарными индексами и мазком периферической крови, количество ретикулоцитов, прямую пробу Кумбса и определение билирубина, если желтуха очевидна. Окраска по Клейнхауэру материнской крови помогает идентифицировать клетки плода в крови матери. С минимальными лабораторными исследованиями, тщательным анамнезом и клиническим осмотром большинство случаев анемии в период новорожденности может быть определено.

Новорожденные с анемией и низким количеством ретикулоцитов имеют угнетение эритропоэза. Хотя мазок периферической крови может ключ к диагнозу, в большинстве случаев для диагностики гипопролиферативной анемии, проявляющейся в период новорожденности, требуется пункция костного мозга. Эти анемии включают синдром Даймонда–Блэкфана, синдром Аазе, синдром Пирсона, остеопетроз, врожденные дизэритропоэтические анемии и недостаточность транскобаламина II.

У новорожденных с анемией и повышенным количеством ретикулоцитов (>5–8%) отмечается стимуляция эритропоэза; их анемия часто вызвана гемолизом или кровотечениями. Положительная проба Кумбса является доказательством иммуно-опосредованной гемолитической анемии. Группа крови должна быть получена у новорожденного, а материнская сыворотка должна исследоваться на антитела. Отрицательные результаты пробы Кумбса (или соответствие групп крови) не исключает полностью иммуно-опосредованный гемолиз, и должна рассматриваться возможность несовместимости по малым группам крови.

Отрицательные результаты пробы Кумбса, ассоциированные с желтухой, часты при неиммунных гемолитических анемиях, и для определения специфической причины требуется дальнейшее исследование. Новорожденные могут иметь нормальное или повышенное количество ретикулоцитов и могут не иметь симптомов анемии при рождении. Главные причины гемолиза в период новорожденности представлены в таблице 4. Аномалии морфологии эритроцитов, типа сфероцитоза и эллиптоцитоза могут быть определены путем исследования пе-

риферического мазка. Наличие микроцитарной, гипохромной анемии может быть признаком железодефицитной анемии, вызванной хроническими ФМК или ТББ. Должен оцениваться акушерский анамнез, и проводиться скрининг материнской крови с окраской по Клейхауэру на фетальный гемоглобин. Анемии с MCV менее 95 фл ассоциированы с дефицитом железа или гемоглобинопатиями, типа а-талассемии. Дальнейшее исследование включает электрофорез гемоглобина.

Новорожденные с нормоцитарной, нормохромной анемией нуждаются в дальнейшем обследовании. Если желтуха исключена, должна подозреваться острая потеря крови. Должен рассматриваться акушерский анамнез, а новорожденный оцениваться с точки зрения наличия внутренних геморрагии, сепсиса и ДВС. Новорожденный может просто проявлять бледность или может быть в шоке. Новорожденные с продолжающимся активным кровотечением должны исследоваться на дефицит факторов свертывания.

Внутренние дефекты эритроцитов могут проявляться гемолитической анемией и желтухой в первые дни или недели жизни. Дефекты ферментов эритроцитов, типа недостаточности Г-6-ФДГ, пируваткиназы и гексокиназы, могут вести к усиленному гемолизу.

Бактериальные и вирусные инфекции могут вызывать гемолитическую анемию в период новорожденности и могут вызывать супрессию костного мозга, если присутствуют в течение некоторого времени до родов. Гепатоспленомегалия, желтуха и ДВС могут развиваться из-за вирусного или бактериального сепсиса. Адекватная антибактериальная терапия должна начинаться при наличии этих симптомов, и продолжаться, пока не определена причина или пока не станет ясно, что новорожденный не имеет бактериальной инфекции. Системные вирусные инфекции, вызванные токсоплазмозом, ЦМВ, простым герпесом или парвовирусом, могут быть ассоциированы с различной степенью анемии. Водянка плода может присутствовать в случаях внутриутробной инфекции и может быть достаточно тяжелой, чтобы привести к смерти плода.

Если причина гемолитической анемии не определена, должны оцениваться другие необычные причины гемолитической болезни новорожденных. Необычные причины гемолитической анемии включают галактоземию, лизосомальные болезни накопления и патологию аминокислот. Пролонгированный метаболический ацидоз, трансфузионные реакции, TAR синдром и остеопетроз могут проявляться гемолитической анемией у новорожденных. Макроангиопатические и микроангиопатические гемолитические анемии могут развиваться при сосудистых пороках развития, типа коарктации, гемангиом и тромбозов крупных сосудов.

Для определения наилучшей терапевтической стратегии для каждого новорожденного с анемией требуются знания о различной доказанной и экспери-

ментальной терапии. Получит ли новорожденный выгоду от рекомбинатного ЭПО? Необходимо ли дополнительное введение железа, витамина Е, фолатов или B_{12}? Требуются ли повторные трансфузии эритроцитов с сопутствующим риском перегрузки железом? Показаны ли стероиды или IVIG? Дает ли трансплантация костного мозга наилучший шанс для долгосрочной выживаемости? Хотя некоторые новорожденные с анемией, проявляющейся в периоде новорожденности, остаются без диагноза, несмотря на тщательное обследование, большинство заболеваний может быть диагностировано и успешно вылечено.

Литература

1. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике и лечении анемий, М.: Столичный бизнес, 2003.
2. Widness J.A., Phillips A.F., Clemons G.K. Erythropoietin levels and erythropoiesis at birth in infants with Potter's syndrome. // J. Pediatr., 1990. 17. 155–160.
3. Obls R.K. Evaluation and Treatment of Anemia in the neonate. // In R.D. Cristensen (ed). Hematologic problems of the neonate. W.B. Saunders company, 2000. P. 137–169.
4. Kling P.J., Schmidt R.L., Roberts R.A. et al. Serum erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. // J. Pediatr., 1996. 128. 719–798.
5. Oski F.A. The erythrocyte and its disorders. // In Osky F.A., Nathan D.G. (eds) Henatology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W.B. Sauders company, 1993. P. 18–43.
6. Linderkamp O., Nelle M., Kraus M., Zilow E.P. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemotological parameters in full-term neonates. // Acta Paediatr, 1991. 81. 745–750.
7. Wardrop C.A., Holland B.M. The roles and vital importance of placental blood to the newborn infant. // J. Perinat. Med., 1995. 23. P. 139–144.
8. Bowman J.M. Maternal blood group immunization. // In Eden R.D. Boehm FH (eds): Assessment and Care of the Fetus: Physiologic, Clinical and Medicolegal Principles. Norwalk, CT: Appleton, Lame, 1989. P.749–772.
9. Giacoia G.P. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. // Obstet. Gynecol. Surs., 1997. 52. P. 372–378.
10. Kosasa T.S., Ebesagawa I., Nakajama R.T., et al. Massive fetomaternal hemorrhage preceded by decreased fetal movement and a nonreactive fetal heart rate pattern. // Obstet. Gynecol., 1993. 82. 711–717.
11. Lopriore E., Vandenbussche F.P., Tiersma E.S. et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: new perspectives. // J. Pediatr., 1995. 127. 675–680.
12. Van Heteren C.F., Nijhuis J.G., Semmekrot B.A. et al. Risk for surviving twin after fetal death of Co-twin in twin-twin transfusion syndrome. // Obstet. Gynecol, 1998. 92. 215–226.

13. Kramer M.S., Usher R.H., Pollack R. et al. Etiologic determinants of abruptio plancentae. // Obstet Gynecol, 1997. 89. 221–226.

14. Mc Mahon M.J., Li R., Schecr A.P. et al. Previous cesarean birth. A. Risk factor for placenta previa? // J. Reprod. Med., 1997. 42. 409–413.

15. Benirschke K.: Obstetrically important lesions of the umbilical cord. // J. Reprod. Med., 1994. 39. 262–268.

16. Chen K.H., Konchak P. Use of transvaginal color Doppler ultrasound to diagnose vasa previa. // J. Am. Osteopath Assoc., 1998. 98. 116–120.

17. Chadwick L.M., Pemberton P.J., Kurinczuk J.J. Neonatol subgaleal haematoma: associated risk factors complication and outcome. // J. Paediats. Child Health, 1996. 32. 228–232.

18. Teng F.Y., Sayre J.W. Vacuum extraction: does duration predict scalp injury? // Obstet. Gynecol., 1997. 89. 281–284.

19. Thorp J.A., Poskin M.F., McKenzie D.R. et al. Perinatal factors predicting severe intracranial henorrhage. // Am. J. Perinatol., 1997. 14. 631–634.

20. Verma U., Teiani N., Klein S. et al. Obstetric antecedens of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. // Am. J. Obstet. Gynecol., 1997. 176. 275–278.

21. Bussel J.B., Zabusky M.R., Berkowitz R.L. et al. Fetal alloimmune trombocytopenia. // N. Engl.J. Med., 1997. 337. 22–25.

22. Bussel J.B. Immune thrombocytopenia in pregnancy: autoimmune and alloimmune. // J. Reprod. Immunol., 1997. 37. 35–38.

23. Fels Z. Ultrasound in screening for neonatal adrenal hemorrhage. // Am. J. Perinatol., 1995. 12. 363–366.

24. Pinto E., Guignard J.P. Renal masses in the neonate. // Biol. Neonate., 1995. 68. 175–178.

25. Mostoufizadeh M., Lack E.E., Gang D.L. et al. Postmortem manifestations of eckovirus II sepsis in five newborn infants. // Hum. Pathol., 1983. 14. 818–821.

26. Davies M.R. Iatrogenic hepatic rupture in the newborn and its management by pack tamponade. // J. Pediatr. Surd., 1997. 32. 1414–1418.

27. Bohler T. et al. Mechanical fragility of erythrocyte membrane in neonates and adults. // Pediatr. Res., 1992. 32. 92–96.

28. Weiner C.P., Widness J.A. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolitic anemia. // Am. J. Obstet Gynecol., 1996. 174. 547–550.

29. Vaughan J.I., Manning M., Warwick R.M. et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. // N. Engl. J. Med., 1998. 338. 798–802.

30. Kozlowski C.L., Lee D., Shwe K.H., et al. Quantification of anti-c in haemolitic disease of the newborn. // Transf. Med., 1995. 5. 37–42.

31. Geifman-Hoptzman O., Wojtowycz M., Kosmos E. et al. Female alloimmunization with antibodies know to cause hemolytic disease. // Obstet Gynecol., 1997. 89. 272–276.

32. Levin Z., Sherer D.M., Jacobs A. et al. Nonimmune hydrops fetalis dye to congenital syphilis associated with negative intrapartum maternal serology screening. // Am. J. Perinatol, 1998. 15. 233–237.

33. Brown K.E., Young N.S. Parvovirus B-19 infection and hematopoiesis. // Blood Rev., 1995. 9. 176–186.

34. Stahl M.M., Neiderud J., Vinge E. Trombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. // J. Pediatr., 1997. 130. 1001–1006.

35. Gallagher P.G., Ehrenkranz R.A. Nutritional anemias in infancy. // Clin. Perinatol., 1995. 22. 671–676.

36. Ehrenkranz R.A., Gettber P.A., Nelli C. et al. Iron absorbtion and incorporation into red blood cells by very low birthweight infants: studies with the stable isotope ^{58}Fe. // J. Pediatr. Gastroent. Nutr., 1992. 15. 270–275.

37. Freil A.K., Andrews W.L., Hall M.S. et al. Intravenous iron administration to very-low-birth-weight newborns receiving total and partial parenteral nutrition. // J. Pareuteral Enteral Nutr., 1995. 19. 114–118.

38. Dianzani I., Garelli E., Crescebzio N. et al. DBA: expansion of erythroid progenitors in vitro by IL-9, but exclusion of a significant pathogenetic role for the IL-9 gene the hematopoietic gene cluster on chromosome 5q. // Exp. Hematol., 1997. 25. 1270–1275.

39. Gustavsson P., Willing T.N., van Haeringen A. et al. DBA: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 resticted to 1,8 Mb. // Nat. Genet., 1997. 16. 368–373.

40. Janov A.J., Leong T., Nathan D.G. et al. DBA: natural history and sequelae of treatment. // Medicine, 1996. 75. 77–83.

41. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток у детей. М.: 2003.

42. Tamary H., Shalmon L., Shalev H. et al. Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type 1 to a<1-cM interval on chromosome 15q15.1.3. // Am. J. Hum. Genet., 1998. 62. 1062–1067.

43. De Franceschi L., Tyrrini F., del Giudice E.M. et al. Decreased band 3 anion transport activity and band 3 clusterization in congenital dyserythropoietic anemia type II. // Exp. Hematol., 1998. 26. 869–874.

44. Charles J.M., Key L.L. Developmental spectrum of children with cohgenital osteoetrosis. // J. Pediatr., 1998. 132. 371–379.

45. Toth T., Bokay J., Szonyi L. et al. Detection of mT DNA deletion in Pearson syndrome to by independent PCR assay from Guthrie card. // Clin. Getet., 1998. 53. 210–216.

46. Millard D.D., Gidding S.S., Socol M.L. et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal immunization. // J. Pediatr., 1990. 117. 447–451.

47. Shaddy R.E., Bullock E.A., Tani L.Y. et al.: Epoetin alpha therapy in infants awaiting heart transplantation. // Arch Pediatr. Adolesc. Med., 1995. 149. 322–327.

Полицитемии

Термин «полицитемия» обозначает «много клеток» и в основном используется для определения большого количества эритроцитов без упоминания о числе лейкоцитов и тромбоцитов. Высокое содержание эритроцитов (высокий гемоглобин и гематокрит), однако, правильнее называть эритроцитоз. Термин «эритремия» относится к патологическому состоянию гемопоэтической системы, называемому также «истинная полицитемия (polycythemia vera)», при котором, как правило, повышено также число лейкоцитов и тромбоцитов.

Причины, приводящие к развитию полицитемии, представлены на рисунке 1. Первичная полицитемия развивается только вследствие поражения гемопоэтической стволовой клетки (polycythemia vera), все остальные – вторичные. Вторичные полицитемии могут быть абсолютные и относительные. К последним относятся состояния, при которых понижается объем циркулирующей плазмы: дегидратация вследствие рвоты, ограничения жидкости в рационе, диареи, при ожогах; табакокурение; стресс-(псевдо)полицитемия.

Абсолютные вторичные полицитемии развиваются в результате повышенной продукции эритропоэтина, как компенсаторной, так и автономной. Продукция эритропоэтина компенсаторно повышается при явлениях тканевой гипоксии – при подъеме на высоту, при заболеваниях сердца и легких, при некоторых гемоглобинопатиях с аномальными гемоглобинами с повышенным сродством к кислороду, при метгемоглобинемии (редко) и при отравлении угарным газом. Автономное повышение продукции эритропоэтина отмечается при ряде злокачественных заболеваний – массивная фибромиома матки, гепатоцеллюлярная карцинома, гемангиобластома мозжечка, карцинома почки, и при заболеваниях почек – поликистоз почки, артерио-венозные шунты в почке, стеноз почечной артерии (рис. 33).

Истинная полицитемия

Об истинной полицитемии можно говорить при повышении общего объема циркулирующих эритроцитов более 36 мл/кг массы тела у мужчин и более 32 мл/кг массы тела у женщин с повышением гемоглобина более 175 г/л у мужчин и более 155 г/л у женщин, сопровождающееся повышением числа эритроцитов более $6{,}0 \times 10^{12}$/л у мужчин и более $5{,}5 \times 10^{12}$/л у женщин, повышением гематокрита более 55%. Истинная полицитемия является миелопролиферативным заболеванием с доказанной клональностью. Встречается в основном в возрасте около 65 лет, однако описаны случаи у детей и подростков, с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин.

Клинические проявления:

- головная боль, слабость, головокружение, диспноэ, затуманенное зрение, парестезии, потливость по ночам, потеря веса;

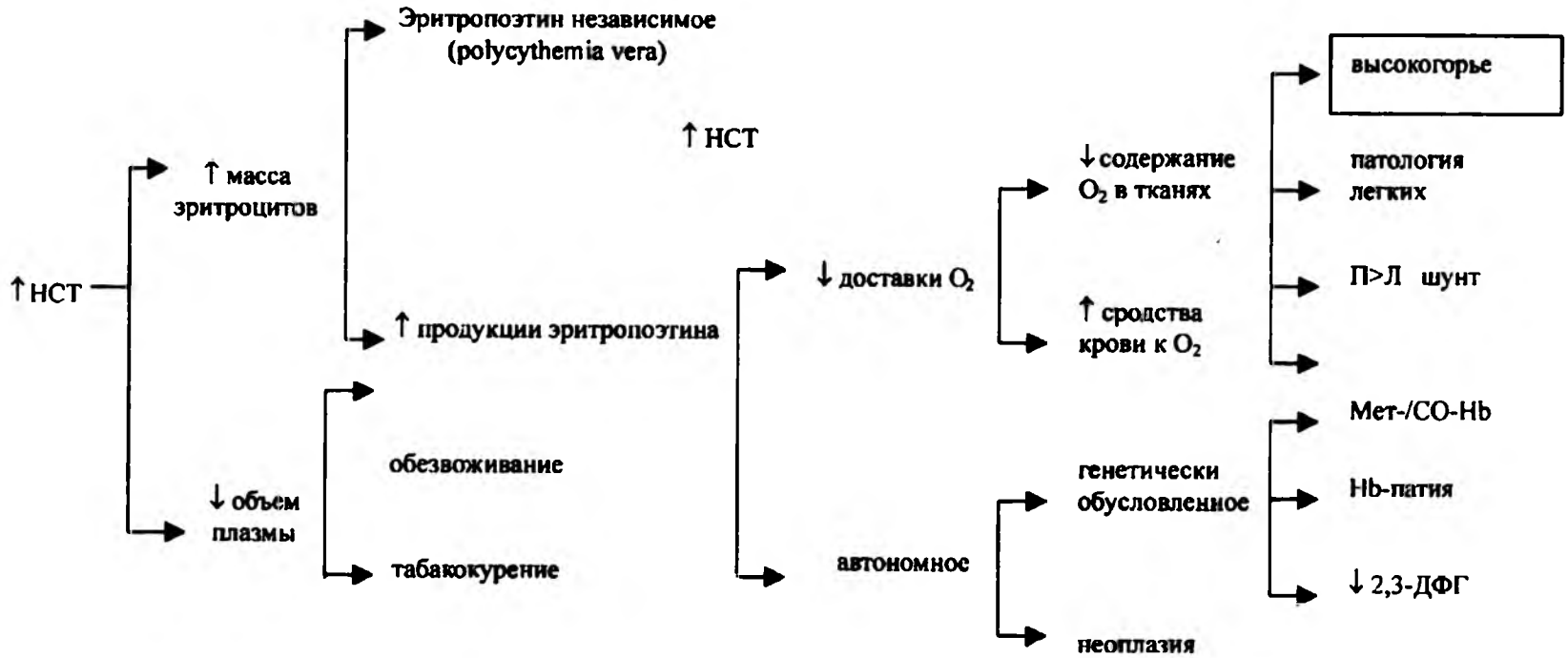


Рис. 1. Классификация причин, приводящих к развитию полицитемии. (П>Л шунт – сброс крови справа налево; Hb-патия – гемоглобинопатия) (с изменениями из Hillman R.S., Finch CA: Red cell manual (ed 4). F.A. Davis. Philadelphia, 1974)

- плетора – малиновый цианоз (в 67% случаев); инъекция сосудов конъюнктивы, полнокровие сосудов на глазном дне;
- спленомегалия (в 2/3 случаев);
- кровотечения (ЖКТ, маточные, в вещество мозга) или тромбоз как артерий (сердца, мозга, периферических), так и вен (поверхностных или глубоких вен конечностей, мозговых, портальной, печеночной вен) – часто;
- повышенное артериальное давление (у 1/3 больных);
- подагра (за счет повышения продукции мочевой кислоты);
- пептические язвы (у 5–10% больных);
- пальпаторное увеличение селезенки (в 70% случаев);
- пальпаторное увеличение печени (в 40% случаев).

Лабораторные показатели:

- в общем анализе крови: повышение гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита; повышение общего объема циркулирующих эритроцитов; нейтрофилез (число нейтрофилов >$10x10^9$/л) (в 50% случаев), базофилия (в ряде случаев); тромбоцитоз (>$600x10^9$/л) (в 50% случаев);
- повышение активности щелочной фосфотазы в нейтрофилах;
- повышение уровня мочевой кислоты и уратов в сыворотке крови;
- повышение уровня витамина B12 в сыворотке крови (>900 нг/мл) или витамин B12-связывающей способности (>2200 пг/мл) вследствие повышения транскобаламина I;
- повышенная вязкость крови;
- в костном мозге – гиперклеточность, выраженное повышение числа мегакариоцитов (лучше оценивать по результатам трепанобиопсии); могут быть клональные цитогенетические аномалии (таблица 55);
- повышенное содержание эритроидных предшественников в периферической крови (BFU-E, CFU-E), повышенный независимый от добавления эритропоэтина рост эритроидных колоний in vitro.

Диагностические критерии истинной полицитемии представлены в таблице 56.

Таблица 55

Цитогенетические аномалии, ассоциированные с истинной полицитемией

Аномалия	*Частота встречаемости*
Делеция 20q	10.5%
Трисомия 8	8,8%
Трисомия 9	8,5%
Делеция хромосомы 7 или 5	6,7%
Делеция 13q	4,9%
Трисомия 1q	2,4%
Другие	17,6%

Лечение

1. Флеботомии – терапия первой линии – для поддержания гематокрита не более 42–45%; кровопускания проводятся в объеме 500 мл ежедневно, через день или 2 раза в неделю. Флеботомии уменьшают объем

Таблица 56

Диагностические критерии истинной полицитемии (суммируя работы Pearson T.C., Messinezy M. (1996), Berlin N.J. (1976) и Michiels J.J. (1997))

Категория А	*Категория В*
A1 гематокрит ≥ 60% или повышение объема циркулирующих эритроцитов (>125% от нормального); A2 отсутствие причин, вызывающих вторичную полицитемию; A3 спленомегалия (пальпаторно)	B1 тромбоцитоз (PLT > 400x10⁹/л); B2 нейтрофилез (нейтрофилы > 10x10⁹/л); B3 спленомегалия по данным УЗИ/изотопного сканирования; B4 снижение уровня эритропоэтина сыворотки крови или характерный рост BFU-E колоний; B5 типичная гистологическая картина костного мозга при трепанобиопсии

В пользу диагноза истинной полицитемии свидетельствует наличие критериев:
A1 + A2 + A3 или A1 + A2 + два любых критерия B

циркулирующих эритроцитов, нормализуя реологические свойства крови, однако не оказывают какого-либо влияния на размеры печени и селезенки.

2. Гидроксимочевина – идивидуальный подбор дозы, начальная доза 15 мг/кг/сутки с постепенным повышением до достижения эффекта (уменьшение числа эритроцитов при числе лейкоцитов >3,5x10⁹/л); препарат может назначаться как ежедневно, так и несколько дней в неделю. Терапия гидроксимочевиной приводит к уменьшению размеров селезенки, снижению числа тромбоцитов. При частичном ответе на гидроксимочевину (сокращение размеров селезенки, снижение тромбоцитоза и сохранении гематокрита >45%) к терапии необходимо подключить флеботомии. Нежелательно назначать молодым пациентам.
3. Интерферон-альфа – назначается в дозе 3 мл Ед/м² подкожно три раза в неделю. Терапия выбора у молодых пациентов и у беременных женщин (препарат не проходит через плацентарный барьер). Часто в течение первого месяца терапии отмечаются гриппоподобные симптомы – высокая лихорадка, слабость, миалгии, эти проявления снимаются назначением ацетаминофена (парацетамола) и малых доз глюкокортикостероидов, в 25% случаев не купируются и требуют отмены препарата. Циторедуктивный эффект наступает через 4–8 недель терапии, уменьшение селезенки через 12–16 недель терапии (незначительная спленомегалия может сохраняться и в ремиссии).
4. Анагрелид – ингибитор синтеза простагландинов, угнетает созревание тромбоцитов, по неизвестным причинам обладает гематокритснижающим действием, не оказывает действия на увеличенные паренхиматозные органы. Средняя доза 0,5–1,0 мг внутрь 4 раза в день (2–4 мг/сутки).

5. Независимо от выбранной терапии (флеботомии, гидроксимочевина, интерферон-альфа или анагрелид) для профилактики тромботических осложнений показано назначение антиагрегантных лекарственных средств – малые дозы ацетилсалициловой кислоты (50–300 мг/сутки) и дипиридамола (максимально 75 мг/сутки).

Выбор терапии обусловлен индивидуальными показателями и состоянием больного: Пациентам с низким риском развития тромбогеморрагических осложнений – возраст < 40 лет, число тромбоцитов < $1000x10^9$/л, в анамнезе нет упоминаний о тромбозе, отсутствует клиническая симптоматика – рекомендуется проводить флеботомии для поддержания НСТ 42–45% в сочетании с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты.

Пациенты с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений – возраст > 65 лет, число тромбоцитов > $1000x10^9$/л, выраженные клинические проявления, отягощенный анамнез по развитию тромбозов – показаны гидроксимочевина или интерферон-альфа в сочетании с антиагрегантными лекарственными средствами.

Пациентам со средним риском развития тромбогеморрагических осложнений – возраст 45–65 лет, число тромбоцитов $600–1000x10^9$/л – рекомендуется комбинированная терапия: флеботомии, анагрелид, если необходимо усилить циторедуктивный эффект, то флеботомии и гидроксимочевина или интерферон-альфа.

Комбинированная терапия за счет синергического эффекта дает возможность снизить дозы препаратов, что существенно уменьшает их побочное действие и улучшает качество жизни.

Вторичные полицитемии

Вторичные полицитемии развиваются в результате снижения оксигенации тканей (вследствие гипоксии). Недостаточное поступление кислорода к тканям происходит по нескольким причинам: 1. снижение парциального давления кислорода в атмосфере (высокогорье); 2. диффузные поражения легких (артериовенозные фистулы в легких, хронические обструктивные заболевания легких, фиброз легких, множественные легочные эмболии); 3. пороки сердца с право-левым сбросом крови; 4. гиповентиляция легких; 5. нарушенное сродство гемоглобина к кислороду. Все перечисленные причины способствуют гипоксии тканей, которую фиксируют кислород-сенсорные клетки (возможно расположенные в почках), что приводит к повышению продукции эритропоэтина и увеличению массы эритроцитов.

Гемоглобинопатия вследствие аномального гемоглобина с повышенным сродством к кислороду

Некоторые аномальные гемоглобины имеют повышенное сродство к кислороду, что приводит к появлению у таких пациентов эритроцитоза. Первый подоб-

ный гемоглобин (Hb Chesapeake) был описан в 1966 году. К настоящему времени список аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду включает 73 варианта (13 α-глобиновых и 60 β-глобиновых вариантов). Почти все носители этих аномальных гемоглобинов являются гетерозиготами, описан только один случай гомозиготного носительства – Hb Tarrant [6126 (H5)Asp®Asn]. Большинство α-глобиновых вариантов аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду имеют аминокислотную замену в области С-конца или в области α1β1 и α1β2 контактов. Аминокислотные замены, приводящие к повышению сродства к кислороду у β-глобиновых вариантов, расположены как в области С-конца (139–146 аминокислотные остатки), так и в области контакта α1β2 и месте присоединения гема в основном между F и G геликсами (94–103 аминокислотные остатки), так и в области α1β2 и α1β1 контактов в B и C геликсах. Перечисленные контакты глобиновых субъединиц влияют либо на стабильность деокси-формы гемоглобина (делая ее более стабильной, нежели окси-форма), либо на место прикрепления 2,3-ДФГ (фермент, стабилизирующий форму кислорода с меньшим сродством к кислороду), либо в местах образования связей по типу эффекта Бора, стабилизирующих окси-форму гемоглобина.

Большинство носителей аномальных гемоглобинов с повышенным сродством к кислороду не нуждаются в каких-либо терапевтических мероприятиях. Уровень эритропоэтина в сыворотке крови и активность 2,3-ДФГ эритроцитов остаются в норме, то есть имеет место компенсированный процесс. В редких случаях отмечается существенное повышение вязкости крови с типичными клиническими проявлениями. В этом случае показано проведение эксфузионной терапии – флеботомии. Целевой уровень гемоглобина при этом должен составлять 190–200 г/л, при этом обязательно нужно контролировать толерантность к физическим нагрузкам у больных. При проведении эксфузионной терапии необходимо всегда помнить, что кровопотеря приводит к стимуляции выработки эритропоэтина, что в свою очередь будет способствовать усилению эритроцитоза. В крайне редких случаях возможно использование химиотерапевтических лекарственных средств.

Изолированный эритроцитоз, («benign» erythrocytosis) семейный наследственный эритроцитоз

Впервые эритроцитозы у членов одной семьи описал S.Nichamin в 1908 году. С тех пор наследственные эритроцитозы были обнаружены у детей и взрослых в отдельных семьях, принадлежащих к различным популяциям и проживающих в разных странах. Эндемический очаг наследственного эритроцитоза открыт в России на территории Чувашской Республики. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости этого заболевания среди детей до 18 лет на территории Чувашской Республики составляет 11,8 на 100 тыс. детского населения, причем заболевание среди девочек регистрируется в 1,5 раза чаще.

Клиническая картина:

- головная боль, слабость, головокружение, диспноэ, затуманенное зрение, парестезии;
- повышенная физическая и умственная утомляемость;
- плетора – малиновый цианоз; инъекция сосудов конъюнктивы, полнокровие сосудов на глазном дне;
- кровотечения (ЖКТ, маточные, в вещество мозга) или тромбоз как артерий (сердца, мозга, периферических), так и вен (поверхностных или глубоких вен конечностей, мозговых, портальной, печеночной вен);
- артериальная гипотония;

Выделяют две степени тяжести.

Тяжелая – заболевание установлено в возрасте ранее 8 лет; в общем анализе крови: RBC >6,0x10^{12}/л, Hb >200 г/л, гематокрит >55%; систолическое артериальное давление ниже возрастной нормы на 25 мм рт. ст. и более; резко выраженный малиновый цианоз кожи и слизистых, тромбозы, геморрагии.

Среднетяжелая – заболевание выявлено в возрасте старше 8 лет, случайно или при обращении к педиатру с жалобами; систолическое артериальное давление ниже возрастной нормы на 10–24 мм рт. ст.; нерезко выраженная интенсивность малинового цианоза кожи и слизистых; в общем анализе крови: RBC 5,5 – 6.5x10^{12}/л, Hb 170 – 200 г/л, гематокрит 48 – 55%.

Лечение

Среднетяжелая форма – антиагрегантные средства.

Тяжелая форма – эксфузионная терапия (флеботомии, кровопускания) из расчета 10–15 мл/кг массы тела или 10 – 15% от объема циркулирующей крови, составляющего 70–75 мл/кг; кровопускания проводятся до достижения

Таблица 57

Показания к эксфузионной терапии (флеботомии)

Флеботомия	*Проба*	*Результат пробы*
Абсолютные показания: сохранение головных болей на фоне лечения**	Обязательное проведение манжеточной пробы	Отрицательная проба – кровопускание не показано. Положительная проба – кровопускание Проводить из расчета 10–15 мл/кг массы тела больного*, с замещением ОЦК раствором реополиглюкина, с последующим приемом трентала из расчета 5–8 мг/кг в СД, в 3 приема после еды, до 30 дней.
Относительные показания: ранний возраст, Hct выше 65 л/л, Дети из неблагополучных семей		Повторное назначение лечения СНЭ решается индивидуально. Кровопускание является строго стационарной манипуляцией.

Примечание: * Эксфузионная терапия должна проводиться строго дифференцированно, с учетом реологических свойств крови и состояния эндотелиальной стенки сосудов.

** При исключении других возможных причин головных болей.

целевого уровня гематокрита 52–55%. Параллельно назначаются антиагрегантные средства (ацетилсалициловой кислоты, ксантинола никотинат) короткими курсами (до 2–3 недель). Показания к проведению эксфузионной терапии представлены в таблице 57. Комплексная терапия, включающая курсы ежедневного приема циннаризина из расчета 1–1,5 мг/кг массы в сутки в течение 45 дней, 4 курса в год с интервалом 1,5 месяца; электрофорез со спазмолитическими препаратами на шейный отдел позвоночника №10, 2 раза в год; поглаживающий массаж шейно-воротниковой зоны № 10, ежеквартально. Комплексная терапия рассчитана на улучшение деформируемости эритроцитов, снижение вязкости крови, улучшение микроциркуляторного кровотока.

Тромбоцитоз

Под термином тромбоцитоз понимается изолированное повышение числа тромбоцитов свыше $800x10^9$/л.

Тромбоцитоз может быть как первичным – эссенциальный тромбоцитоз, одна из форм миелопролиферативного синдрома, так и вторичным, обусловленным рядом причин: инфекции (острые в стадии реконвалесценции, хронические – остеомиелит, туберкулез и т.п.), болезни соединительной ткани, нефротический синдром, саркоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», аспления, анемии (железодефицитная, витамин Е-дефицитная, мегалобластная (В12 дефицитная), гемолитические), лекарственно индуцированная (норадреналин, глюкокортикостероиды, лейковорин), некоторые опухоли (неходжкинская лимфома, нейробластома, гистиоцитоз), кровопотеря, травма, гиперадренализм.

Эссенциальный тромбоцитоз

Об эссенциальном тромбоцитозе можно говорить в случае стойкого изолированного повышения числа тромбоцитов периферической крови свыше $800x10^9$/л при исключении хронического миелолейкоза и истинной полицитемии. Эссенциальный тромбоцитоз относится к группе миелопролиферативных заболеваний. Частота встречаемости составляет 2,5:100 000, преобладают женщины (1,5–2,1:1). Средний возраст больных 60 лет, однако, примерно 20% больных моложе 40 лет, крайне редко встречается у детей подросткового возраста. Может быть как моноклональной (линейной), так и поликлональной природы. Риск развития тромботических эпизодов выше при моноклональном эссенциальном тромбоцитозе.

Диагностические критерии, предложенные группой по изучению полицитемии (PVSG) (1975, 1997 гг.):

I число тромбоцитов $>800x10^9$/л;

II гематокрит >40% или нормальный объем циркулирующих эритроцитов (<36 мл/кг у мужчин, <32 мл/кг у женщин);

III положительная окраска на железо костного мозга, или нормальный уровень ферритина сыворотки, или нормальный средний объем эритроцитов (MCV);

IV отсутствие филадельфийской хромосомы (Ph-) или bcr/abl реаранжировки;

V по результатам трепанобиопсии коллагеновый фиброз костного мозга: отсутствует, или составляет менее 1/3 биопсированной области без выраженной лейкоэритробластической реакции; в костном мозге увеличено колличество группировано расположенных крупных мегакариоцитов с гиперплоидным ядром;

VI отсутствие цитогенетических и морфологических признаков МДС;

VII отсутствие причин для вторичного тромбоцитоза.

B. Подтверждающие критерии:

B1 нормальная или повышенная активность щелочной фосфотазы в лейкоцитах, нормальная эстераза, отсутствие лихорадки или инфекции;

Таблица 58

Критерии подразделения пациентов на группы риска при эссенциальном тромбоцитозе

Группа	*Критерии*
Низкого риска	Возраст <60 лет, отсутствие в анамнезе эпизодов тромбоза, PLT <1500x10^9/л, отсутствие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (табакокурение, гиперлипидемия)
Высокого риска	Возраст ≥60 лет или наличие в анамнезе эпизодов тромбоза
Среднего риска	Все не вошедшие в предыдущие группы

Таблица 59

Терапевтический алгоритм при эссенциальном тромбоцитозе

Группа риска	*Возраст < 60 лет*	*Возраст ≥60 лет*	*Женщины репродуктивного возраста*
Низкий	Низкие дозы аспирина (50–300 мг/сутки)	–	Без лечения
Средний	Низкие дозы аспирина (50–300 мг/сутки), анагрелид (0,5 мг внутрь 3–4 раза в день)	–	Без лечения
Высокий	Низкие дозы аспирина (50–300 мг\сутки) на фоне терапии гидроксимочевиной (500 мг 2–3 раза в день) или анагрелидом (0,5 мг внутрь 3–4 раза в день)	Гидроксимочевина (500 мг 2–3 раза в день) в сочетании с низкими дозами аспирина (50–300 мг/сутки)	Интерферон альфа (3–5 млн МЕ подкожно 3–5 раз в неделю) в сочетании с низкими дозами аспирина (50–30 мг/сутки)

B2 нормальная или повышенная клеточность костного мозга с или без присутсвия ретикулиновых нитей в биопсийном материале;

B3 спленомегалия при пальпации, изотопном или ультразвуковом исследовании или при КТ-исследовании;

B4 спонтанный рост эритроидных колоний и/или спонтанный рост мегакариоцитарных колоний (CFU-Meg).

Подходы к лечению определяются в зависимости от факторов риска развития тромботических осложнений (таблица 58) и представлены в таблице 59.

Литература

1. Athens J.W., Lee G.R. Polycythemia: Erythrocytosis. / InWintrobe's Clinical Hematology, 9th Ed., Philadelphia-London, 1993. P. 1245–1261.
2. Prchal J.T., Sokol L. «Benign erythrocytosis» and other familial and congenital polycythemias. // Eur. J. Haematol, 1996. №57. P. 263–268.
3. Hinshelwood S., Bench A.J., Green A.R. Pathogenesis of polycythaemia vera. // Blood Reviews, 1997. №11. P. 224–232.
4. Gibert H.S. Modern treatment strategies in polycythemia vera. // Seminars in Hematology, 2003. Vol 40. №1. P. 26–29.
5. Barbui T. Indications for lowering platelet numbers in essential thrombocythemia. // Seminars in Hematology, 2003. Vol 40. №1. P. 22–25
6. Tafferi A. Recent progress in the pathogenesis and management of essential thrombocythemia. // Leukemia Research, 2001. №25. P. 369–377

Болезни лейкоцитов

Нейтрофильные лейкоциты осуществляют первую линию защиты от бактериальных инфекций. При нарушениях их количества или качества дети подвержены серьезным, часто жизненноопасным инфекциям. Кроме того, количественные и функциональные нарушения нейтрофилов могут являться маркером многих системных заболеваний. Интерпретация изменений числа лейкоцитов является самой частой задачей, которую должны решать врачи практически всех специальностей.

В большинстве случаев лейкоцитоз является результатом острого воспаления, нейтропения или нарушения функции н/ф чаще всего развиваются в результате вполне банальных причин при различных доброкачественных процессах. Однако при оценке больных с изменениями показателей нейтрофилов необходимо помнить, что есть ряд редких и очень опасных заболеваний, обусловленных именно нарушениями в системе нейтрофилов, наличие которых можно предположить по аномальной частоте и атипичному течению инфекционных эпизодов. Однако на основании только клинических признаков уточнить их характер невозможно. Диагноз может быть поставлен только в результате специальных исследований.

Заболевания, связанные с качественными дефектами нейтрофильных лейкоцитов

Среди этих болезней можно выделить две основные группы расстройств: 1) обусловленные дефектами в механизме фагоцитоза – киллинга микроорганизмов и 2) обусловленные дефектами в механизме двигательной активности нейтрофилов. Клиническое оформление имеет некоторые особенности, позволяющие провести направленное лабораторное обследование (табл. 60).

1) Расстройства в механизме фагоцитоза (микробного киллинга)

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – наследственное заболевание, обусловленное дефектом в системе образования супероксид аниона в нейтрофилах в ответ на стимуляцию их микроорганизмами. В основе этого нарушения лежит генетически запрограммированные изменения структуры или дефицит фермента НАДФЧН-оксидазы, катализирующего восстановление кислорода до его активной формы – супероксида. Супероксид является основным компонентом респираторного взрыва, приводящего к разрушению микробов. Вследствие генетического дефекта блокируется внутриклеточная гибель бактерий и грибов, способных вырабатывать собственную каталазу (каталазоположительных – Staf.aureus, B.ceracia, Aspergillus sp.). В зависимости от выраженности дефекта различают 4 основных вида ХГБ: полное отсутствие образования (Х-сцепленная форма – 75% случаев), частичный дефицит, дефект структуры, ведущий к нарушению функции или регуляции образования НАДФ.Н-ок-

Нарушения функции лейкоцитов

Таблица 60

Болезнь	Функциональное нарушение	Наследование и встречаемость	Клинические проявления		Диагноз	Лечение
Нарушения окислительного метаболизма хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	Дефект в системе респираторного взрыва (недостаточное образование супероксида)	X; 1:500000 аутосомно-рецессивное 1:20 млн. живых новорожденных, 2/3 < 1 года при диагностике	Наиболее типичные инфекции пневмония, лимфаденит, возбудители (каталазонегативные): S.aureus; Serratia marcunscens, B. Ceracia, Aspergillus sp.	Наиболее типичные хронические проявления: лимфаденопатия гипергаммаглобулинемия, гепатомегалия, спленомегалия, анемия, потеря веса, хр. диарея, гингивит, детматит	Снижение образования супермоксида: анональный тест НВТ, хемилюминсценция спонт. и активированная, дефицит цитохрома С	Ежедневно Бесептол (бактрим) профилактика 5мг/кг по ТМП; гамма интерферон 50 мсг/м² п/к 3 р/нед. Интенсивное пролонгированное лечение инфекции
Дефицит нейтрофильной Г6ФДГ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Дефицит миелопероксидазы	—«—	X; крайне редко	Ассоциирована с гемолитической анемией. Похожи на ХГБ		Снижено образование супероксида; Г6ФДГ <5%, активность МПО снижена, задержка бактериального киллинга	Профилактика Бесептолом, как при ХГБ, асимптоматическая – без лечения, контроль за диабетом
	—«—	АР; 1:2000–1:4000	Клинических симптомов нет. Больные с диабетом имеют высокий риск диссеминированной грибковой инфекции			

сидазы. Известны локализация и характер генных перестроек, лежащих в основе болезни, и клинические особенности вариантов.

Частота заболеваемости ХГБ – от 1: 1 000 000 до 1: 250 000 населения (1/200000 – 1/250000 живых новорожденных). Болеют в основном мальчики, значительно реже девочки.

Клинические проявления. Как правило, в течение первых двух лет жизни у детей развиваются тяжелые повторные бактериальные или грибковые инфекции. Частота и тяжесть варьируют в зависимости от варианта ХГБ. Девочки заболевают в более старшем возрасте, течение болезни среднетяжелое и легкое. Главный клинический признак – образование гранулем. Поражаются преимущественно легкие, кожа, слизистые, лимфатические узлы. Характерны печеночные и подпеченочные абсцессы, остеомиелит, перианальные абсцессы и свищи. Могут быть менингит, стоматиты, сепсис. Пневмонии, вызванные B.ceratia , протекают остро с высокой вероятностью смерти при неправильной а/б терапии; грибковые инфекции, особенно аспергиллез, также чрезвычайно опасны, имеют длительное хроническое течение с лимфаденитом, гепатоспленомегалией, колитом, поражением почек, мочевого пузыря, пищевода.

Главный диагностический критерий ХГБ – тест NBT (с тетразолием нитросиним) или исследование хемилюмисценции нейтрофилов. Методики высокочувствительны, но требуют тщательности проведения и интерпретации во избежание ошибок диагностики. При более редких вариантах болезни исследуют экстракты нейтрофилов на содержание цитохрома b_{558} методом иммуноблотинга или с помощью спектрального анализа. Наиболее точны, но менее доступны молекулярно-биологические методы диагностики ХГБ с определением структурных дефектов соответствующих генов.

Лечение. Основной стратегический принцип ведения больных – профилактика и раннее лечение инфекций. Для профилактики используют бактрим: 5 мг/кг/день (по триметоприму) постоянно. Рекомбинантный гамма интерферон (IFNj) 50 мкг/м^2 п/к 3 раза/нед в сочетании с бактримом существенно снижают частоту и риск опасных инфекций. Эффективны местные средства – обработка кожи и ран раствором перекиси водорода.

Критически важным является своевременное начало лечения инфекций: назначают антибиотики широкого спектра действия с учетом выделяемого у больного патогена, курс лечения более продолжителен, чем у обычных пациентов.

При наличии абсцессов используют хирургические методы. Учитывая функциональную несостоятельность нейтрофилов, несмотря на нейтрофилез при тяжелых инфекциях, особенно грибковых, показаны трансфузии гранулоцитов.

При своевременной диагностике, адекватной профилактике и правильной терапии детям с ХГБ может быть обеспечено удовлетворительное качество жизни. При тяжелом течении и риске развития инвалидизации радикальным мето-

дом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), решение о проведении которой зависит от многих факторов и принимается коллегиально в условиях высокоспециализированных клиник. Разрабатываются подходы к генной терапии, однако, пока это сугубо экспериментальная проблема.

Наследственный дефицит миелопероксидазы (МПО)

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Дефекты могут быть в структурных или регуляторных генах с большой вариабельностью мутаций.

МПО участвует в оптимизации кислородозависимой цитотоксичности, модулирует воспалительный ответ. Дефицит МПО – самая частая врожденная патология фагоцитов, частота полного наследственного дефицита МПО составляет от 1: 1400 до 1: 12 000 человек. Частичный дефицит может быть наследственным или приобретенным. Даже при полном отсутствии МПО фагоцитоз и бактерицидность нейтрофилов не нарушены, т.к. для убийства микроорганизмов используется МПО-независимая система. В то же время у больных отсутствует кандидозная киллерная активность. Заболевание протекает асимптомно, но есть склонность к грибковой инфекции, особенно у больных с диабетом к инвазивным микозам. Профилактика не проводится, лечение инфекций – по общим принципам. Осторожно назначаются антибиотики, особенно длительные курсы. Прогноз благоприятный.

Синдром Чедиака–Хигаши – заболевание с генерализованной клеточной дисфункцией. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Обусловлено дефектом Lyst-протеина. Характерным признаком этого синдрома является наличие гигантских пероксидазоположительных гранул в нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах периферической крови и костного мозга, а также в клетках-предшественницах гранулоцитов. Гигантские гранулы обнаруживают также в циркулирующих лимфоцитах, в цитоплазме нейронов и клетках соединительной ткани периневральной области. Патогенез заболевания связывают с аномалией структуры клеточных мембран, нарушением системы собирательных микротрубочек и дефектом взаимодействия последних с мембранами лизосом. Большая часть клинических проявлений может быть объяснена аномальным распределением лизосомальных ферментов. Частота и тяжесть пиогенных инфекций обусловлена снижением активности кислородного метаболизма и внутриклеточного переваривания микробов в фагоцитах вследствие задержки и непостоянного высвобождения гидролитических лизосомальных ферментов из гигантских гранул в фагосомы. Кроме того, у больных снижена активность естественных киллеров и антителозависимая цитотоксичность лимфоцитов. Заболевание относят к первичным иммунодефицитам.

Клинические проявления. Рецидивирующие пиогенные инфекции; характерным является частичный альбинизм волос, кожи и окраски глаз, фотофобия. Вскоре после рождения возникает торпидная фаза болезни, связанная с

аномалией образования антител к вирусу Эпштейн–Барр (ВЭБ), Клинически на фоне бактериальной или вирусной инфекции развивается вторичный гемофагоцитарный синдром: лихорадка, панцитопения с геморрагическим синдромом, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, неврологическая симптоматика – эпизоды судорог, нарушение чувствительности, парезы, мозжечковые нарушения, умственная отсталость. Прогноз неблагоприятен.

Лечение. Симптоматические меры, защита кожи и глаз от инсоляции. В лечении инфекционных эпизодов – комбинация антибиотиков широкого спектра действия. При развитии гемофагоцитоза показана полихимиотерапия с включением кортикостероидов (преимущественно дексаметозона), винкристина, этопозида, эндолюмбальными введениями метотрексата, заместительной терапией компонентами крови. Единственным радикальным методом лечения, как и при многих других первичных ИДС, является аллогенная ТКМ.

Дефекты подвижности нейтрофилов

Вследствие структурных дефектов нейтрофилы теряют способность мигрировать к месту инфекции и участвовать в фагоцитозе, что обуславливает несостоятельность противоинфекционной защиты.

Дефицит адгезии лейкоцитов (Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD)

LAD, 1 тип: наследование аутосомно-рецессивное, встречается у лиц обоего пола. В основе заболевания лежит мутация гена, кодирующего β_2-субъединицу интегрина нейтрофилов, который является центральным звеном клеточных комплемент-зависимых взаимодействий. Содержание рецепторов на поверхности клеток, участвующих в процессах адгезии (CD11a/CD18) резко снижено или не определяется. LAD 1 характеризуется нарушением трансэндотелиальной адгезии и хемотаксиса нейтрофилов, а также переваривающей способности C3bi-опсонизированных бактерий.

Клиническая картина. Зависит от выраженности дефекта. У больных с полным отсутствием СД18/СД 11b –дебют заболевания наблюдается в периоде новорожденности: незаживление пупочной раны, омфалит, перириктальные целлюлиты, язвенные стоматиты, сепсис с фатальным течением. При умеренной выраженности дефекта – частые повторные бактериальные инфекции, в основном кожно-слизистые, периодонтиты, синуситы, поражения желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозивный гастрит, некротизирующий энтероколит). Характерно отсутствие гноя в очагах воспаления. В разгар инфекции типичен персистирующий лейкоцитоз (нередко гиперлейкоцитоз) и нейтрофилез, при реконвалесценции число нейтрофилов снижается.

Диагностика дефицита адгезии лейкоцитов 1 типа проводится на основании иммунофенотипирования нейтрофилов методом проточной цитометрии для выявления дефицита экспрессии CD18 и CD11b на их поверхности.

Лечение. Заключается в правильной тактике антибактериальной терапии в период острых инфекций с учетом результатов бактериологических исследований, использовании всех возможностей купирования инфекций, включая трансфузии гранулоцитов. Прогноз плохой. Излечение возможно только при проведении аллогенной ТКМ при наличии совместимого донора.

При среднетяжелом течении возможно значительное снижение частоты и тяжести инфекции при адекватной лекарственной (бактрим) и стоматологической профилактике.

Дефицит адгезии лейкоцитов, обусловленный дефектом структуры Sialyl-Lewis X (LAD-2)

Вероятный тип наследования – аутосомно-рецессивный, встречается крайне редко. Дефект адгезии нейтрофилов LAD-2 связывают с нарушением метаболизма фукозы, вероятно, вследствие мутации фукозилтрансферазных генов. Дефект фукозилирования, помимо иммунодефицита, проявляется в специфическом фенотипе больных детей: низкий рост, плоское лицо, широкая переносица, короткие конечности, широкие ладони, отставание в умственном и психомоторном развитии. Нейтрофилы больных не способны прилипать к эндотелию сосудов и проникать в очаг воспаления. Клиническая картина и принципы терапии аналогичны LAD-1.

Другие аномалии, связанные с дефектной подвижностью нейтрофилов, описаны в единичных случаях.

Морфологические аномалии лейкоцитов

Аномалия Пельгера–Хюэта – наследуется аутосомно-доминантно, проявляется нарушением сегментации ядер нейтрофилов без нарушения их функции. Число сегментов не превышает двух, характерны ядра в форме пенсне, палочки или гири. Хроматин ядер грубоглыбчатый, пикнотичный, т.е. пельгеровские нейтрофилы – клетки с законченной дифференцировкой ядра и цитоплазмы. Клинических симптомов нет, инфекции протекают обычно. Специальное лечение не требуется.

Приобретенная «псевдопельгеровская аномалия» (также без нарушения функции) может наблюдаться при миелопролиферативных заболеваниях, инфекциях (кишечных, гриппе, малярии, диссеминированном туберкулезе), приеме медикаментов (сульфаниламидов, доцетаксела и др.).

Наследственная гиперсегментация ядер нейтрофилов передается аутосомно-доминантно. Число сегментов при аномалии более четырех (в норме чаще три сегмента), содержание гиперсегментированных нейтрофилов в крови более 5% Функция не нарушена.

Приобретенная гиперсегментация ядер нейтрофилов может наблюдаться при лечении цитостатиками (винкристин, гидрооксимочевина, 6-меркаптопурин, цитозар) и преднизолоном; характерна для больных с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B_{12}, что может помочь диагностике этих состояний.

Семейная вакуолизация лейкоцитов характеризуется наличием крупных липидосодержащих вакуолей в цитоплазме гранулоцитов и моноцитов. Встречается в семьях с врожденным ихтиозом и прогрессирующей мышечной дистрофией. Не имеет клинического значения.

Приобретенная вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов в сочетании с токсической зернистостью характерна для тяжелой бактериальной или грибковой инфекций, ожогов, выраженных воспалительных процессов. Может появляться при лечении цитостатиками (циклофосфамид).

Аномалия Алдера–Рейлли: в лейкоцитах и других клетках крови содержится крупная грубая, часто обильная, азурофильная зернистость. Может быть связана, как и наличие специфических включений, с наследственными нарушениями метаболизма мукополисахаридов.

Заболевания, обусловленные или сопровождающиеся изменением количества лейкоцитов

Нейтропении

Нейтропении встречаются как синдром или диагностируются как первичное заболевание нейтрофильных лейкоцитов и/или их предшественников. Критерием нейтропений у детей старше года и взрослых является снижение абсолютного числа нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови до 1,5 тыс. в 1 мкл крови и ниже, у детей первого года жизни – до 1 тыс. в 1 мкл и ниже.

Причины нейтропений можно разделить на три основные группы:

I. Нарушение продукции нейтрофилов в костном мозге вследствие дефектов клеток-предшественниц и/или микроокружения, или миграции нейтрофилов в периферическое русло – главным образом, наследственные нейтропении и синдром нейтропении при апластических анемиях;

II. Нарушение соотношения циркулирующих клеток и пристеночного пула, накопления нейтрофилов в очагах воспаления – перераспределительный механизм.

III. Деструкция в периферическом русле крови и в различных органах фагоцитами – иммунные нейтропении и гемофагоцитарные синдромы, секвестрация при инфекциях, воздействие других факторов.

Могут быть сочетания вышеуказанных этиологических факторов.

Синдромы нейтропении характерны для многих заболеваний крови (острые лейкозы, апластические анемии, МДС), соединительной ткани, первичных иммунодефицитных состояний, вирусных и некоторых бактериальных инфекций. Среди первичных нейтропений выделяют генетически детерминированные (наследственные), иммунные и хроническую доброкачественную нейтропению детского возраста (табл. 61).

Таблица 61

Нарушения в механизме двигательной активности нейтрофилов

Болезнь	*Функциональное расстройство*	*Наследование и частота*	*Клиника*	*Диагности*	*Лечение*
Нарушение в системе гранулярности. Симптом Шедиака–Хигаши	Снижение дегрануляции и хемотаксиса	АР, редко, описано =200 случаев к 2002 г.	Мультисистемное заболевание: легкая коагулопатия, периферическая и ЦНС нейропатия, гепатомегалия, спленомегалия, панцитопения; частичный кожный и окулярный альбинизм; частые бактериальные инфекции (особенно S.aureus); прогрессирующий гемофагоцитарный синдром с летальным исходом до 20 лет.	Панцитопения, гигантские лизосомы влейкоцитах (и лимфоцитах)	Бесептол профилактически; аскорбиновая кислота 200 мг/кг/д детям раннего возраста, 6 гр/д взрослым ТКМ
Нарушения адгезии и подвижности. Дефицит адгезии лейкоцитов (LAD) I	Нарушения хемотаксиса, адгезии и фагоцитоза	АР, очень редко (описано 60 случаев к 2002 г.)	Умеренно тяжелое и тяжелое лечение, отсутствие гноя в очагах воспаления, задержка отделения пуповины, тяжелые периодонтиты и гингивиты.	Нейтрофилия, снижение СД 18/СД11 в+ (цитофотометрия), нарушения хемотаксиса	Среднетяжелые формы – профилактика (бесептол), тяжелая форма – ТКМ
Дефицит адгезии лейкоцитов II (LAD II)	Нарушение адгезии к эндотелию	АР, чрезвычайно редко, описано 5 случаев	Аналогична LAD I	Нейтрофилия, специальные исследования фенотипа эритроцитов и лейкоцитов	Как LAD I
Гипер-IgE синдром (Синдром Иова)	Вариабельные дефекты хемотаксиса	АД, очень редко, ? описано 50 случаев	Пневмония S/pneumonia; грибковые суперинфекции легочных кист; повторные «холодные» абсцессы, резистентные к терапии	IgE>2500; эозинофилия	Как LAD I
Нарушение адгезии и подвижности (продолжение) Неонатальные нейтрофилы	Снижение молекул адгезии	Встречаемость	Хемотаксис составляет 60% от нормы и достигает уровня взрослых к 18 мес. асимптоматично	Исследование хемотаксиса	Не требует

Клиническая картина обусловлена, прежде всего, выраженностью нейтропении, а течение болезни зависит от ее причины и формы. Легкие нейтропении могут протекать бессимптомно или у больных возникают частые острые вирусные инфекции, локализованная бактериальная, хорошо поддающаяся стандартным методам лечения. Среднетяжелые формы характеризуются частыми рецидивами локализованной гнойной инфекции и ОРВИ, рецидивирующими инфекциями ротовой полости (стоматит, гингивит, пародонтоз). Может быть бессимптомное течение, но с агранулоцитозом. Тяжелые нейтропении характеризуются общим тяжелым состоянием с интоксикацией, лихорадкой, частыми тяжелыми бактериальными и грибковыми инфекциями, некротическими поражениями слизистых, реже кожи, деструктивными пневмониями, высоким риском развития сепсиса и высокой летальностью при неадекватной терапии.

Диагностика нейтропений основывается на данных анамнеза болезни, оценке семейного анамнеза, клинической картины, показателей гемограмм в динамике. Дополнительные исследования, позволяющие диагностировать этиологию и формы нейтропении, включают:

1) клинический анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов еженедельно в течение месяца (2–3 раза в неделю в течение 2-х месяцев при подозрении на циклическую форму);
2) исследование пунктата костного мозга с посчетом миелограммы при тяжелой и среднетяжелой нейтропении; по показаниям проводятся специальные тесты (культуральные, цитогенетические, молекулярные и др.);
3) определение содержания сывороточных иммуноглобулинов;
4) исследование титра антигранулоцитарных антител (АГАТ) в сыворотке крови больного с определением АГАТ к мембране и цитоплазме нейтрофилов с помощью моноклональных антител – по показаниям (характерно для вирус-ассоциированных форм).

Больному с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) <500/мкл и лихорадкой, независимо от предполагаемой причины нейтропении, немедленно должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия, эффективная по отношению к возбудителям, которые чаще всего являются причиной инфекций у этих пациентов (в том числе, на фоне химиотерапии– S.aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella sp). Дальнейшая тактика определяется характером и течением нейтропении.

Наследственные формы

Среди первичных наследственных нейтропений выделяют хронические нейтропении с нарушением созревания нейтрофилов в костном мозге на уровне про- или миелоцитов («с высоким обрывом созревания»), включая синдром (болезнь) Костманна; циклические нейтропении, хроническую нейтропению с нарушением выхода гранулоцитов из костного мозга (миелокахексия).

Общими диагностическими критериями генетически детерминированных нейтропений являются: отягощенная наследственность, манифестная клиническая картина с первых месяцев жизни, постоянная или циклическая нейтропения (0,2 –1,0 х 10^9/л нейтрофилов в 1мкл) в сочетании с моноцитозом и в половине случаев с эозинофилией в периферической крови. АГАТ отсутствуют. Изменения в миелограмме определяются формой заболевания. Молекулярно-биологические методы могут выявить генетический дефект.

Синдром Костманна (детский генетически детерминированный агранулоцитоз) – наиболее тяжелая форма наследственной нейтропении. Тип наследования аутосомно-рецессивный, могут быть спорадические случаи и доминантный тип наследования. Дебют заболевания в первые месяцы жизни или в период новорожденности в виде тяжелых рецидивирующих бактериальных инфекций – стоматита, хронического гингивита, повторных пневмоний, в т. ч. деструктивных. Типичен глубокий агранулоцитоз (< 0,3х10^9/л нейтофилов в 1 мкл). Характерна миелограмма: сохраняются только делящиеся нейтрофильные клетки, промиелоциты и/или миелоциты, увеличено число эозинофилов и моноцитов. В промиелоцитах встречаются атипичные ядра, крупные азурофильные гранулы и вакуоли в цитоплазме. Без специального лечения больные раньше погибали к двум- трем годам.

У части больных, преимущественно при спорадических формах, выявлена мутация гена, кодирующего образование эластазы нейтрофилов (ген ELA-2). Уровень генетического дефекта пока не найдет. В процессе жизни часть больных с синдромом Костманна (13–27%) приобретают точечную мутацию гена рецептора Г-КСФ. Эти пациенты относятся к группе высокого риска развитию МДС и острой миелоидной лейкемии.

Основной метод лечения – рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ (филграстим и ленограстим) в суточной терапевтической дозе 6–100 мкг/кг/сут, препарат вводят п/к. Поддерживающая доза индивидуальная, необходимая, чтобы поддержать абсолютное число нейтрофилов выше 1000/мм^3. Применяется пожизненно, переносимость хорошая. В период обострения инфекций используют антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты. В особо тяжелых случаях показаны трансфузии донорских гранулоцитов. Учитывая высокий риск развитий лейкемии, больные должны находиться под медицинским контролем с динамической оценкой гемограммы. При резистентности к лечению Г-КСФ или появлении мутации гена рецептора Г-КСФ показана аллогенная ТКМ.

Циклическая нейтропения (ЦН). Редкое (1–2 случая на 1 млн. населения) аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание. Семейные варианты ЦН имеют доминантный тип наследования и дебютируют, как правило, на первом году жизни. Встречаются спорадические случаи в любом возрасте.

В основе ЦН лежит нарушение регуляции гранулопоэза с нормальным, даже повышенным содержанием колониестимулирующего фактора – в период выхода из криза. У больных ЦН описана мутация гена эластазы нейтрофилов, но в целом механизм развития ЦН неоднороден.

Клинически заболевание проявляется регулярно повторяющимися с определенной периодичностью нейтропеническими кризами, во время которых у больных возникает лихорадка, стоматиты, гингивит, фарингиты, лимфадениты и другие очага локализованной бактериальной инфекции, редко могут быть абсцессы в легких и септицемия. Вне криза состояние больных нормализуется. Развитие инфекций обусловлено падением числа нейтрофилов до единичных, с моноцитозом и часто с эозинофилией. Нейтропенические кризы длятся от 3 до 10 дней, после чего показатели гемограммы нормализуются. Интервалы между кризами составляют, в среднем, 21 день (колебания от 14 дней до 3 месяцев). Очень редко кризы сопровождаются циклической тромбоцитопенией. Иногда с синдрома ЦН презентирует с-м Швахмана.

Диагноз циклической нейтропении документируется результатами анализов крови 2–3 раза/нед на протяжении до 8 недель, исследование миелограммы не требуется.

Основной метод лечения – Г-КСФ (филграстим или ленограстим) в суточной дозе 3–5 мкг/кг п/к. Введение препарата начинают за 2–3 дня до криза и продолжают до нормализации показателей крови. Другая тактика – постоянное терапия Г-КСФ ежедневно или через день 2–3 мкг/кг/п/к. Этого достаточно, чтобы поддержать число нейтрофилов >0,5/мкл, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни больных. При развитии инфекций – антибактериальная и местная терапия. Риск лейкозов не повышен.

Хроническая генетически детерминированная нейтропения с нарушением выхода нейтрофилов из костного мозга (миелокахексия). Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования. Нейтропения обусловлена двумя дефектами: укорочением жизни нейтрофилов, их ускоренным апоптозом на территории костного мозга и снижением хемотаксиса. Кроме того, снижена фагоцитарная активность гранулоцитов. Типичны изменения в миелограмме: костный мозг нормо- или гиперклеточный, увеличен гранулоцитарный ряд с нормальным соотношением клеточных элементов и преобладанием зрелых клеток. Наблюдается гиперсегментация ядер сегментоядерных нейтрофилов костного мозга, вакуолизация цитоплазмы, количество гранул в ней уменьшено. В периферической крови лейко- и нейтропения в сочетации с моноцитозом и эозинофилией. Пирогеналовая проба отрицательная.

Клинические симптомы нейтропении – рецидивирующая локализованная бактериальная инфекция, включая пневмонии, рецидивирующие стоматиты, гингивит, – появляются на первом году жизни. На фоне бактериальных ослож-

нений возникает нейтрофильный лейкоцитоз, который через 2–3 дня сменяется лейкопенией.

Активная терапия проводится в период обострения бактериальной инфекции с использованием антибиотиков широкого спектра действия. В тяжелых случаях назначают Г-КСФ, переливают донорские гранулоциты.

Хроническая доброкачественная нейтропения детского возраста (ХДНДВ) – особая форма нейтропении. Она не является врожденной или приобретенной. Нейтропения возникает спонтанно на первом, реже в начале второго года жизни; разрешается самостоятельно к 2–5 годам, иногда позже. ХДНДВ протекает в легкой или среднетяжелой форме. Число лейкоцитов и тромбоцитов в норме, абсолютная нейтропения, обычно, >0,5 x 10^9/л – 1,0 x 10^9/л. В пунктате костного мозга снижено количество сегментоядерных нейтрофилов, часто увеличено число палочкоядерных клеток. Нейтрофильный, эритроидный, мегакариоцитарный ростки и клеточность костного мозга нормальные. АГАТ в сыворотке крови при стандартных методиках не выявляются.

Течение инфекций обычно легкое или, редко, среднетяжелое, лечение их стандартное, госпитализация не требуется. Профилактические прививки проводятся по плану при абсолютном числе нейтрофилов >0,8 x 10^9/л.

При развитии тяжелой инфекции и сепсиса диагноз нуждается в пересмотре, больной должен получить интенсивную терапию и дообследование для выявления истинного характера нейтропении. Хороший эффект достигается при использовании Г-КСФ, в/в иммуноглобулина. Кроме первичных генетически детерминированных нейтропений, встречаются синдромы хронической нейтропении при наследственных заболеваниях: ПИДе (гипер-IgM синдром, агаммаглобулинемия, ОВИН, ретикулярный дисгенез и др.), врожденном дискератозе (синдром Цинссера–Энгманна–Коула), нейтропении в сочетании с гипоплазией хряща и волос, синдроме Швахмана–Даймонда–Оски, наследственных метаболических расстройствах (гликогенная болезнь 1в типа, гиперглицемия, метилмалоновая ацидемия и др.). В этих случаях показано назначение Г-КСФ и лечение основного заболевания.

Синдром Швахмана–Даймонда–Оски характеризуется нейтропенией и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы в сочетании с метафизарной дисплазией (25% больных). Наследование аутосомно-рецессивное, бывают спорадические случаи. Причина нейтропении кроется в поражении клеток-предшественниц и стромы костного мозга. Нарушен хемотаксис нейтрофилов. Больные обычно презентируют с часных инфекций и стеаторреи в первой декаде жизни. Более чем у половины больных течение заболевания тяжелое, с частыми инфекционными эпизодами. Наиболее типично поражение респираторного тракта. Характерно отставание в физическом развитии. Может страдать интеллект. У других пациентов течение заболевания относительно добро-

качественное, несмотря на нейтропению. Отсутствие стеаторреи у больного с нейтропенией не исключает с-м Швахмана, для обнаружения нарушенного всасывания липидов требуется специальное исследование.

В гемограмме нейтропения, обычно глубокая, <0,5 в мкл; в 70% случаев тромбоцитопения, редко макроцитарная анемия. В костном мозге – гипоплазия, нарушение созревания нейтрофилов, выявляются аномалии стромы.

У 1/3 больных развиваются миелолейкозы, необходим контроль. Лечение симптоматическое: антибактериальная и заместительная терапия по показаниям. При нейтропении назначается Г-КСФ 1–2 мкг/сут. При риске развития ОМЛ возможна ТКМ, однако, результаты её неудовлетворительные из-за высокой трансплантационной летальности (см. главу «Врожденные болезни с костномозговой недостаточностью»).

Нейтропения у больных с первичными иммунодефицитами

Нейтропения – частый симптом при ПИД. Характерны частые повторные тяжелые бактериальные и вирусные инфекции, задержка физического развития, различные сыпи, хроническая диаррея гепатоспленомегалия, лимфаденопатия у детей первых лет жизни, аутоиммунные феномены. Положительный семейный анамнез. При обследовании определяются изменения содержания иммуноглобулинов, популяций лимфоцитов. Нейтропения имеется при Х-сцепленной агаммаглобулинемии (в 26% случаев), Х-сцепленном гипер-IgM синдроме (40–50% случаев), общевариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), ВИЧ – инфекции. Прогноз обусловлен характером иммунологического дефекта.

Лечение комплексное: симптоматическая, заместительная терапия, лечение основного заболевания, ТГСК. Основной препарат – внутривенный высокодозный иммуноглобулин. При наличии глубокой нейтропении назначается Г-КСФ. Противопоказаны: использование при профилактической вакцинации живых вакцин и трансфузии необлученных препаратов крови при необходимости заместительной терапии (глава « Изменения ан. крови при др. заболеваниях»).

Приобретенные нейтропении

Иммунные

Иммунные нейтропении встречаются как синдром при заболеваниях соединительной ткани (СКВ, ЮРА, склеродермия), лимфопролиферативных (ХЛ, НХЛ, ХЛЛ), гистиоцитозах.

Первичные иммунные формы, в основном, встречаются у детей, преобладают дети первых двух лет жизни. Различают трансиммунные нейтропении (при наличии у беременной аутоиммунной нейтропении), аллоиммунную или изоиммунную новорожденных и первичную аутоиммунную нейтропении.

Аллоиммунная или изоиммунная нейтропения новорожденных – возникает у плода вследствие антигенной несовместимости нейтрофилов его и мате-

ри. Частота – 2 случая на 1000 живых новорожденных. Изоантитела (ИАТ) матери относятся к классу IgG проникают через плацентарный барьер и разрушают нейтрофилы ребенка. ИАТ чаще являются лейкоагглютининами, реагируют с клетками больного и его отца, не реагируют с клетками матери. Заболевание протекает бессимптомно или в легкой и среднетяжелой формах, крайне редко – в тяжелой. Число лейкоцитов, тромбоцитов и показатели красной крови остаются в пределах нормы. Эта форма диагностируется в период новорожденности и первые три месяца жизни. Подтверждается наличием ИАТ в сыворотке крови больного. Лечение инфекции проводится обычными средствами. При среднетяжелых формах показано использование ВВИГ (IgG), при редких тяжелых – Г-КСФ в комбинации с ВВИГ и антибиотиками широкого спектра действия в/в. В отсутствие инфекций лечения не требуется. Заболевание саморазрешается к 3–4-месячному возрасту. Профилактические прививки выполняются через год после достижения ремиссии в полном объеме.

Аутоиммунная нейтропения (АИН) у детей встречается в 65% случаев первичных нейтропении. Критериями диагностики АИН являются: 1) наличие аутоантигранулоцитарных антител в сыворотке крови больного; 2) связь нейтропении с перенесенными инфекционными (чаще вирусными) заболеваниями и/или приемом медикаментов (сульфаниламидные, нестероидные противовоспалительные препараты и др.); 3) повышение содержания плазматических клеток в периферической крови и обратная корреляционная зависимости их числа от количества нейтрофилов; 4) распространение иммунного конфликта на другие клетки крови. Основной критерий – аутоантитела к нейтрофилам. Различают АИН острые (продолжительность нейтропении до 4 мес.) и хронические (продолжительность более 4 мес.); по тяжести – легкие, среднетяжелые и тяжелые. Острая тяжелая АИН – это острый иммунный агранулоцитоз, чаще возникает у детей старшего возраста и взрослых. Клинически проявляется лихорадкой, фарингитом, стоматитом, пневмонией, при неадекватной терапии быстро развивается сепсис с высокой летальностью.

У детей раннего возраста преобладают острые среднетяжелые формы АИН. При этом варианте число лейкоцитов, тромбоцитов, показатели красной крови соответствуют норме, абсолютная нейтропения составляет 0,5– 1,0 х 10^9/л. Может наблюдаться ЖДА. В миелограмме нейтрофильный росток соответствует норме или увеличивается, уменьшается число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, может повышаться содержание лимфоцитов. Остальные показатели костного мозга соответствуют норме.

Лечение определяется тяжестью состояния и вариантом течения. Легкие формы специальной терапии не требуют. При среднетяжелой и тяжелой АИН используют глюкокортикоиды 2–5 мг/кг/сут, ВВИГ (октагам, сандоглобулин, биавен) в курсовой дозе 1,5–2 г/кг. Препаратами выбора являются ростовые

факторы Г-КСФ (8–10 мкг/кг/сут) в сочетании с базисной терапией (антибактериальной, противогрибковой и/или противовирусной). При хронической АИН эффективны Г-КСФ и ВВИГ. У детей с АИН вопрос о проведении профилактических прививок решается в зависимости от её причины. После острой первичной АИН легкой формы прививки следует отложить на срок до 1 года. При тяжелых формах и хроническом течении тактика индивидуальна.

Лекарственные нейтропении – наиболее часто встречаются у взрослых (72%) и детей старшего возраста. У детей эти формы относительно редки. Они могут иметь иммунный механизм или быть проявлением цитотоксического синдрома. Встречается лекарственная идиосинкразия, обусловленная ферментопатией или расстройствами метаболизма у пациента. Антитела к лекарственным препаратам определяются в специальных реакциях с добавлением препарата в пробу. Для устранения лекарственной нейтропении достаточно исключить препарат или уменьшить его дозу. В тяжелых случаях назначается Г-КСФ и посиндромная терапия.

Лейкемоидные реакции

Реактивные, функциональные изменения кроветворного аппарата в ответ на воздействие специфического фактора. Их развитие часто определяется индивидуальной реактивностью организма.

Количественные изменения лейкоцитов и формулы крови ребенка необходимо сопоставить с его возрастными показателями.

Нейтрофильные лейкемоидные реакции развиваются преимущественно при для инфекции или воспалении. Значительный лейкоцитоз, особенно, характерен для сепсиса. Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа характеризуются повышением числа лейкоцитов в 2–3 раза до 50 х 10^9/л и выше и сдвигом «формулы влево», т.е. до молодых форм, вплоть до миелоцитов и даже промиелоцитов – как результат активного поступления их из депо костного мозга и маргинального пула, выраженность которого коррелирует с тяжестью инфекции. Нейтрофилии могут наблюдаться при узелковом периартериите, ревматоидном артрите, ожогах, отравлениях, травматическом или операционном шоке, диабетической ацидозе, лечении кортикостероидами и Г-КСФ, у 10% новорожденных с синдромом Дауна. Нейтрофильный лейкоцитоз может наблюдаться в дебюте некоторых вирусных инфекций: кори, ветряной оспе, инфекционных гепатитах, полиомиелите, а также при ряде протозойных и паразитарных инфекциях (пневмоцистоз, трихиниаз, филяриоз).

При высоком лейкоцитозе с «левым сдвигом» проводится дифференциальный диагноз с хроническим миелолейкозом.

В случаях нейтрофилии необходимо определить её причину и лечить основное заболевание.

Описаны отдельные случаи умеренной асимптоматической нейтрофилии – до 15–25 000/мкл, обычно с увеличением палочкоядерных форм – так называемые генетическая или этническая нейтрофилия. Такой диагноз является диагнозом исключения в результате анализа подробного семейного анамнеза, полного обследования и динамического наблюдения.

Эозинофильные реакции крови. Умеренная эозинофилия с повышением числа лейкоцитов менее 30 х 10^9/л характерна для паразитарной (трихинеллеза, аскаридоза, строгилоидоза, анкилостомоза, филяриоз) и протозойной (малярия, токсоплазмоз, лямблиоз кишечника) инфекций. Самая высокая доброкачественная эозинофилия типична для токсокароза (лейкоцитоз может достигать 100 х 10^9/л, эозинофилы 60–90%). Умеренная эозинофилия крови (до 20% при лейкоцитозе до 10 тыс./мкл) встречается у больных с аллергическими заболеваниями (экзема, поллинозы, крапивницы). Описана семейная доброкачественная эозинофилия с абсолютным количеством клеток 0,4–0,44 х 10^9/л. При эозинофильных реакциях крови необходимо лечить основное заболевание. Дополнительно назначаются антигистаминные препараты, сорбенты, гипоаллергенную диету.

Эозинофилия крови как синдром сопровождает такие заболевания, как лимфома Ходжкина, ХМЛ, лучевая болезнь, злокачественные опухоли, цирроз печени, узелковый периартериит.

Наиболее тяжелым вариантом является **идиопатический гиперэозинофильный синдром** – большая эозинофилия крови с поражением висцеральных органов, в первую очередь сердца с развитием тяжелого продуктивного эндокардита, инфильтратами в легких. Дифференцировать с истинным острым эозинофильным лейкозом. Прогноз плохой, в подавляющем большинстве случаев заболевание заканчивается летально в течение нескольких месяцев. Показана лечение глюкокортикоидами, цитостатическая терапия.

Лейкемоидные реакции лимфоцитарного типа. Чаще всего реактивный лимфоцитоз возникает при коклюше уже в катаральный период и достигает максимума в конвульсивной стадии (лейкоцитоз до 40–80 х 10^9/л, лимфоциты до 70–80%). Такая картина крови сохраняется до 5–6 недель. Менее выраженная лимфоцитарная реакция крови характерна для вирусных инфекций – краснухи, разгара ветряной оспы, вирусных гепатитов, полиомиелита, эпидемического паротита.

Особая реакция крови с лейкоцитозом лимфоцитарно-моноцитарного характера с появлением плазматических клеток и атипичных мононуклеаров со 2-ой недели болезни характерна для инфекционного мононуклеоза и близким к нему вирусным заболеваниям. Лейкоцитоз в разгар заболевания может достигать 20–25 х 10^9/л, лимфоциты 50–70%, моноциты 10–50%. В исходе заболевания может быть лейкопения и нейтропения.

Инфекционный лимфоцитоз, заболевание вирусного генеза, напоминает инфекционный мононуклеоз, но протекает легче и встречается редко. В течение нескольких недель лейкоциты значительно повышены (50–100 х 10^9/л и даже больше), представлены зрелыми лимфоцитами, бывает умеренная абсолютная эозинофилия.

Лечение всех вариантов лимфоцитарных реакций крови обусловлено характером основного заболевания.

При выявлении относительного, тем более абсолютного лимфоцитоза в анализах крови, необходимо исключить острый лимфолейкоз, кроме того, возможны доброкачественные лимфоаденопатии и хронический тонзиллит. Оценивается общее состояние ребенка, степень выраженности и характер лимфопролиферативного синдрома, ведется поиск клинических симптомов депрессии кроветворения. Подозрение в отношении острого лимфолейкоза возникает, если в анализах крови, кроме лимфоцитоза, есть анемия, тромбоцитопения, бластные клетки. В сомнительных случаях диагноз уточняется на основании исследования миелограммы.

Литература

1. Алексеев Н.А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. С-Пб.: Фолиант, 2002.
2. Финогенова Н.А, Мамедова Е.А, Половцева Т.В. Клиническая классификация, критерии диагностики и принципы лечения нейтропений у детей // Рос. Педиатр. Ж., 1998. №4. С. 31–46.
3. Schibler K. Leukocyte Development and Disorders During the Neonatal Period.
4. Smith T. Diagnosis in Paediatric Haemotology. Churchill Livingstone, 1996.
5. 7. Palmblad J.E.W. Immune-mediated neutropenias. // J. Haematology, 2003. №3–4. С. 89–93.
6. 8. Welte K., Zeidiated C. Congenital neutropenias. // J. Haematology, 2003. №3–4. С. 84–88.
7. 9. Kyono W., Coates D. A practical approach to neutrophil disorders. // The Pediatric Clinics of North America, 2002. №49.

Физиология и патология гемостаза в периоде новорожденности

За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании закономерностей коагуляции и фибринолиза у взрослых. Гемостаз является динамическим процессом, и у новорожденных зависит и от гестационного и от постнатального (паспортного) возраста. Плазменные концентрации большинства белков, участвующих в гемостазе, значительно различаются у плодов, новорожденных и взрослых, и необходимо множество референтных значений для определения их нормального уровня. Динамические уровни факторов и белков отражают относительную незрелость системы гемостаза новорожденного; однако, она является физиологичной и успешно защищает здорового новорожденного от геморрагических и тромботических осложнений. У взрослых с плазменной концентрацией любого одного белка системы гемостаза, сходной с плазменной концентрацией новорожденных, повышен риск патологической кровоточивости или тромбообразования. Относительная незрелость системы гемостаза заставляет отнести имеющих какую-либо патологию или испытывающих стресс новорожденных в группу риска развития кровотечений или тромботических осложнений

Геморрагические и тромботические проблемы часто встречаются у новорожденных с различными заболеваниями и представляют для неонатологов комплексную проблему. Наиболее тяжелый врожденный дефицит белков коагуляции и некоторые варианты врожденной тромботической патологии впервые проявляются в периоде новорожденности, как и приобретенные геморрагические и тромботические заболевания. Для постановки новорожденным точного диагноза и проведения адекватного вмешательства, неонатологи-гематологи должны понимать эволюцию системы гемостаза в периоде новорожденности и иметь особую настороженность в отношении патологии гемостаза.

В этой главе приводится обзор физиологии, диагностики и терапии геморрагических и тромботических проблем. В ней подчеркиваются специфические отличия и потребности новорожденных, она сконцентрирована на плазменной или жидкой фазе гемостаза. Проблемы, связанные с физиологией тромбоцитов и их дисфункцией, представлены в главе...

Принципы коагуляции крови

Коагуляция описана в 1960-е годы как каскад. Согласно каскадной модели, каждый белок, начиная с фактора XII, активирует следующий белок в каскадной последовательности, приводя, в конечном итоге, к выработке фибрина. Каскадная модель коагуляции не способна объяснить важную роль тканевых факторов и фактора VII, которые, как известно, активируют фактор X в ответ на

повреждение тканей (рис. 34). Согласно этой модели, коагуляция может быть инициирована по «внутреннему» пути, для которого все необходимые компоненты присутствуют в плазме, или по «внешнему» пути, для которого требуются тканевые факторы. «Внутренний» путь активируется под воздействием гладкой поверхности, типа пробирок для крови, и оценивается с помощью частичного тромбопластинового времени. «Внутренний» путь рассматривается как первичный механизм коагуляции из-за того, что недостаточность факторов VIII и IX во «внутреннем» пути приводит к тяжелым кровотечениям. «Внешний» путь, который оценивается с помощью протромбинового времени, считается менее важным, чем «внутренний» путь.

Хотя каскадная модель коагуляции полезна, она не способна адекватно объяснить следующие наблюдения при известных состояниях дефицита:

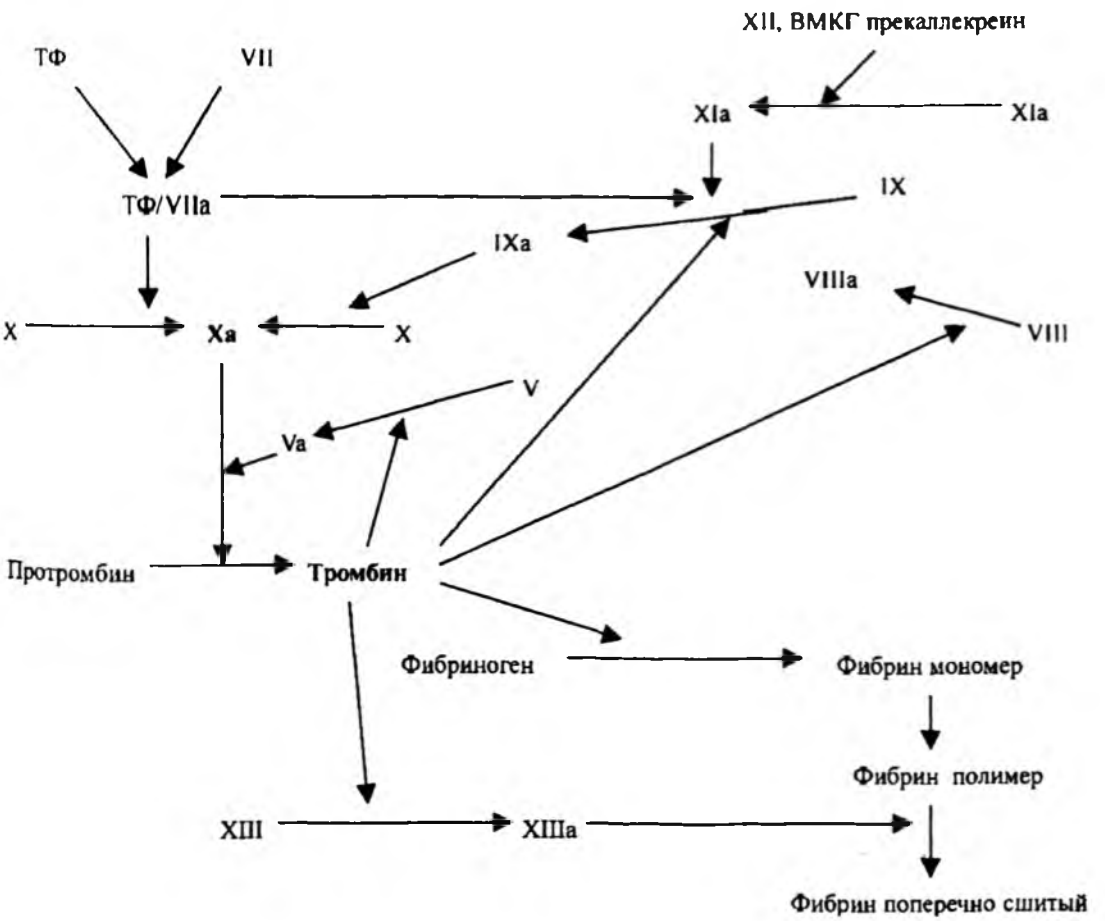


Рис. 34. Система коагуляции крови:
ТФ – тканевой фактор; ВМКГ – высокомолекулярный кининоген; а – активированный фактор

- пациенты с недостаточностью контактных факторов (фактор XII, высокомолекулярный кининоген и прекаллекреин) бессимптомны;
- пациенты с недостаточностью фактора XI имеют значительно более легкую симптоматику, чем пациенты с недостаточностью фактора VIII или фактора IX;
- пациенты с изолированной недостаточностью фактора VII кровоточат чрезмерно.

В 1977 году было продемонстрировано, что фактор VII и тканевой фактор формируют комплекс, который затем активирует и фактор IX и фактор X. Обнаружение активации комплексом тканевой фактор/фактор VIIa (активированный фактор VII) факторов IX и X, вместе с открытием ингибитора пути тканевого фактора (также известного как ингибитор внешнего пути и липопротеин-ассоциированный ингибитор) как важного ингибитора фактора Xa (активированный фактор X) и комплекса тканевой фактор/фактор VIIa, свидетельствует о более важной роли комплекса тканевой фактор/фактор VII в инициации коагуляции.

В пересмотренной теории коагуляции, повреждение эндотелия приводит к воздействию тканевого фактора на фактор VII или фактор VIIa. Фактор VII активируется тканевым фактором. Тканевой фактор и фактор VIIa формируют комплекс, который, в присутствии ионизированного кальция и фосфолипидов активирует и фактор X, и фактор IX. Некоторая часть фактора Xa затем превращает протромбин в тромбин. Большая часть фактора Xa быстро связывается с ингибитором пути тканевого фактора, формируя комплекс ингибитор пути тканевого фактора/фактор Xa, который затем образует четверичный комплекс с комплексом фактор VIIa/тканевой фактор. Комплекс ингибитор пути тканевого фактора/фактор Xa/тканевой фактор/фактор VIIa ингибирует дальнейшую активацию фактора Xa тканевым фактором. Однако дополнительно, фактор X активируется фактором IX. Тромбин активирует фактор XI до фактора X1a, который активирует фактор IX. Фактор 1Xa затем превращает фактор X в фактор Xa [2].

Фактор X, после конвертирования в фактор Xa, активирует фактор V путем ограниченного протеолиза. Фактор V затем служит как кофактор, в присутствии ионизированного кальция и фосфолипидной поверхности, в конверсии протромбина в тромбин фактором Xa.

Тромбин имеет много функций. Он активирует фактор V путем ограниченного протеолиза и активирует фактор XI, который запускает дальнейшее образование фактора Xa и тромбина. Тромбин участвует в своем ингибировании путем связывания с тромбомодулином на поверхности клеток. Комплекс тромбин/тромбомодулин активирует протеин C [3]. Тромбин отщепляет фибринопептиды A и B от фибриногена в высоко комплексной реакции, которая приводит к формированию фибрина. При расщеплении фибриногена тромбином с форми-

рованием мономеров фибрина, последние быстро полимеризуются. Мономеры фибрина содержат три домена: один центральный «E» домен и два «D» домена, по одному на каждом конце молекулы. Полимеризации фибрина происходит при ассоциации «конец в конец» доменов «D» и «сторона к стороне» доменов «E». При прогрессировании полимеризации, формируется плотная, нерастворимая фибриновая «сеть». Фактор XIII стабилизирует полимеризацию фибрина с помощью формирования перекрестных сшивок между доменами «D» смежных мономеров фибрина. Перекрестно сшитый фибрин резистентен к фибринолизу [4] (рис. 34).

Ингибиторы коагуляции

Для достижения нормального гемостаза генерация тромбина регулируется рядом ингибиторов. Прямые плазменные ингибиторы тромбина включают антитромбин, α_2-макроглобулин и кофактор гепарина II. Непрямые ингибиторы включают ингибитор пути тканевого фактора, систему тромбомодулин/протеин С/протеин S.

Антитромбин. Антитромбин – это гликопротеин, ингибитор сериновой протеазы, который, вероятно, синтезируется в гепатоцитах и эндотелиальных клетках. Антитромбин – это главный ингибитор системы коагуляции ингибирует фактор Ха, фактор 1Ха, тромбин и другие сериновые протеазы системы коагуляции. В отсутствии гепарина антитромбин инактивирует протеазы путем формирования комплекса 1:1 относительно медленно. Гепарин катализирует интенсивность ингибирования антитромбином тромбина в 100000 раз, а фактора Ха в 3500 раз. Гепариновый катализ антитромбина также блокирует превращение комплекса тканевой фактор/фактор VП в комплекс тканевой фактор/фактор VIIa. Врожденная недостаточность антитромбина приводит к увеличению частоты тромбозов [5].

Кофактор гепарина II. Кофактор гепарина II – это гликопротеин, ингибитор сериновой протеазы, который имеет выраженную гомологию с антитромбином. Он ингибирует тромбин прямым путем при формировании комплекса, который блокирует активные центры тромбина, но не ингибирует другие сериновые протеазы. Подобно катализу гепарином антитромбина, дерматан сульфат катализирует антитромбиновую активность кофактора гепарина II [6]. Врожденная недостаточность кофактора гепарина II редка и приводит к повышенному риску тромбозов.

α_2-макроглобулин. α_2-макроглобулин – это неспецифический ингибитор протеаз, который присутствует в спинномозговой жидкости, легких и других внесосудистых тканях. Он ингибирует тромбин и другие сериновые протеазы. У взрослых α_2-макроглобулин является менее важным ингибитором, чем антитромбин. У новорожденных, однако, α_2-макроглобулин ингибирует значитель-

но большее количество тромбина, чем у взрослых [1,6]. Врожденная недостаточность α_2-макроглобулина не описана.

Ингибитор пути тканевого фактора. Ингибитор пути тканевого фактора – это гликопротеин с тремя доменами. Он локализуется в эндотелии микрососудов и циркулирует в плазме в несвязанной («свободной») и в связанной форме, ассоциированной с тромбоцитами и липопротеинами. Это главный ингибитор инициации коагуляции. Ингибитор пути тканевого фактора связывает фактор Xa, формируя комплекс. Комплекс ингибитор пути тканевого фактора/фактор Xa затем связывает фактор VIIa в комплексе тканевой фактор/фактор VIIa, формируя четверичный комплекс, теряющий каталитическую активность [1].

Не описано врожденной недостаточности ингибитора пути тканевого фактора.

Тромбомодулин. Тромбомодулин – это гликопротеин, который служит как поверхностный рецептор эндотелиальных клеток к тромбину. Он присутствует на эндотелиальной поверхности во всех системах организма, включая головной мозг и синцитиотрофобласт плаценты. Тромбомодулин циркулирует в плазме, повышение его концентрации может служить маркером эндотелиального повреждения [7]. Тромбин связывает тромбомодулин, формируя комплекс 1:1. Структура тромбина обратимо изменяется при связывании в комплекс тромбин/тромбомодулин. Комплекс тромбин/тромбомодулин превращает протеин С в активированный протеин С путем ограниченного протеолиза. После связывания с тромбомодулином тромбин теряет свою способность расщеплять фибриноген и активировать фактор IX [8]. Тромбомодулин, фибриноген, тромбоциты и фактор V, конкурирующие за места связывания с тромбином, являются элементами механизма ингибирования тромбина. Не описано врожденной недостаточности тромбомодулина.

Протеин С. Протеин С – это витамин К-зависимый профермент, который продуцируется преимущественно в печени. Он активируется комплексом тромбин/тромбомодулин. После активации протеин С протеолитически инактивирует факторы VIII и VIIIa и факторы V и Va посредством реакции расщепления. Врожденная недостаточность протеина С приводит к повышенному риску тромбозов [9].

Протеин S. Протеин S – это витамин-К-зависимый гликопротеин, который синтезируется гепатоцитами, сосудистыми эндотелиальными клетками, мегакариоцитами и остеобластами. Он действует как кофактор активированного протеина С, потенцируя инактивацию факторов коагуляции Va и VIIIa. Протеин S инактивируется фактором Xa в присутствии ионизированного кальция и фосфолипидов – реакции, которая заметно ингибируется фактором Va. Протеин S циркулирует в свободной и связанной форме. Связанная форма образует комплекс со связывающим протеином C4b – компонентом системы комплемента – и теряет свои антикоагулянтные свойства, формируя комплекс «C4b связываю-

щий протеин/протеин С/протеин S», который конкурентно ингибирует связывание «свободный протеин С/активный протеин S». Врожденная недостаточность приводит к повышенному риску тромбозов [10].

Система коагуляции плода и новорожденного

Белки системы коагуляции синтезируются плодом независимо от матери и не проходят фетоплацентарный барьер. Плазменные концентрации большинства белков коагуляции измеряемы с 5–10 недель гестационного возраста и постепенно повышаются с увеличением гестационного возраста. Плазменные концентрации белков системы коагуляции у недоношенного и здорового доношенного новорожденного значительно отличаются от таковых у взрослых. Референтные уровни установлены неонатологами США (табл. 62 и 63). Характер различий не является гомогенным. Плазменные концентрации витамин К-зависимых факторов коагуляции (факторы II, VII, IX и X) и «контактных факторов» (факторы XI и XII, прекаллекреин и высокомолекулярный кининоген) составляют менее 70% от уровня взрослых. Плазменные концентрации фибриногена, фактора V, фактора VIII, фактора Виллебранда и фактора XIII больше 70% от нормального уровня взрослых [11].

Плазменные концентрации ингибиторов коагуляции также значительно отличаются у новорожденных по сравнению с взрослыми (табл. 64). Плазменные концентрации антитромбина и кофактора гепарина II снижены у новорожденных по сравнению с уровнями взрослых, и находятся в пределах концентраций, при которых у взрослых могут развиваться спонтанные тромбозы. Плазменные концентрации протеина С и протеина S снижены при рождении до 30% от плазменной концентрации взрослых и остаются сниженными в течение первых недель жизни. Протеин С циркулирует в фетальной форме, отличающейся от взрослой формы двукратным увеличением одноцепочечного протеина С. Протеин S, который у взрослых циркулирует и как свободная (активная) и как связанная с C4b связывающим белком (неактивная) форма, у новорожденных циркулирует преимущественно в свободной (активной) форме, так как C4b связывающий белок отсутствует в плазме новорожденных. Так как большая часть протеина S новорожденных находится в свободной форме, активность протеина S составляет приблизительно 75% активности у взрослых, даже при том, что плазменная концентрация протеина S составляет всего 25% от концентрации у взрослых [11].

В контрасте со сниженными плазменными концентрациями протеина С и протеина S, плазменные концентрации тромбомодулина в несколько раз выше у новорожденных, чем у взрослых, и остаются высокими в раннем детском возрасте. Влияние возраста на экспрессию эндотелиальными клетками тромбомодулина не определено. Плазменные концентрации антитромбина, кофактора

Таблица 62

Референтные уровни коагуляционных тестов у здоровых доношенных младенцев (новорожденных) в течение первых 6 месяцев жизни и у взрослых

Коагуляционные тесты	День 1	День 5	День 30	День 90	День 180	Взрослые
	М (В)	М (В)	М (В)	М (В)	М (В)	М (В)
ПВ (сек)	13 (10,1–15,9)*	12,4 (10–15,3)*	11,8 (10–14,3)*	11,9 (10–14,2)*	12,3 (10,7–13,9)*	12.4 (10,8–13,9)
INR	1 (0,53–1,62)	0,89 (0,53–1,48)	0,79 (0,53–1,26)	0,81 (0,53–1,26)	0,88 (0,61–1,17)	0,89 (0,64–1,17)
АЧТВ (сек)	42,9 (31,3–54,5)	42,6 (25,4–59,8)	40,4 (32–55,2)	37,1 (29–50,1)*	35,5 (28,1–42,9)*	33,5 (26,6–40,3)
ТСТ (сек)	23,5 (19–28,3)*	23,1 (18–29,2)	24,3 (1,4–29,2)	25,1 (20,5–29,7)*	25,5 (19,8–31,2)*	25 (19,7–30,3)
Фибриноген (г/л)	2,83 (1,67–3,99)*	3,12 (1.62–4,62)*	2,7 (1,62–3,78)*	2,43 (1,5–3,79)*	2,51 (1,5–3,87)*	2,78 (1,56–4)
Фактор II (Ед/мл)	0,48 (0,26–0,7)	0,63 (0,33–0,93)	0,68 (0,34–1,02)	0,75 (0,45–1,05)	0,88 (0,6–1,16)	1,08 (0,7–1,46)
Фактор V (Ед/мл)	0,72 (0,34–1,08)	0,95 (0,45–1,45)	0,98 (0,62–1,34)	0,9 (0,45–1,32)	0,91 (0,55–1,27)	1,06 (0,62–1,5)
Фактор VII (Ед/мл)	0,66 (0,28–1,04)	0,89 (0,35–1,43)	0,9 (0,42–1,38)	0,91 (0,39–1,43)	0,87 (0,47–1,27)	1,05 (0,67–1,43)
Фактор VIII (Ед/мл)	1 (0,5–1,78)*	0,88 (0,5–1,54)*	0,91 (0,5–1,57)	0,79 (0,5–1,25)*	0,73 (0,5–1,09)	0,99 (0,5–1,49)
фВ (Ед/мл)	1,53 (0,5–2,87)	1,4 (0,5–2,54)	1,28 (0,5–2,46)	1,18 (0,5–2,06)	1,07 (0,5–1,97)	0,92 (0,5–1,58)
Фактор IX (Ед/мл)	0,53 (0,15–0,91)	0,53 (0,15–0,91)	0,51 (0,21–0,81)	0,67 (0,21–1,13)	0,86 (0,36–1,36)	1,09 (0,55–1,63)
Фактор X (Ед/мл)	0,4 (0,12–0,68)	0,49 (0,19–0,79)	0,59 (0,31–0,87)	0,71 (0,35–1,07)	0,78 (0,38–1,18)	1,06 (0,7–1,52)
Фактор XI (Ед/мл)	0,38 (0,1–0,66)	0,55 (0,23–0,87)	0,53 (0,27–0,79)	0,69 (0,41–0,97)	0,86 (0,49–1,34)	0,97 (0,67–1,27)
Фактор XII (Ед/мл)	0,53 (0,13–0,93)	0,47 (0,11–0,83)	0,49 (0,17–0,81)	0,67 (0,25–1,09)	0,77 (0,39–1,15)	1,08 (0,52–1,64)
ПК (Ед/мл)	0,37 (0,18–0,69)	0,48 (0,2–0,76)	0,57 (0,23–0,91)	0,73 (0,41–1,05)	0,86 (0,56–1,16)	1,12 (0,62–1,62)
ВМКГ (Ед/мл)	0,54 (0,06–1,02)	0,74 (0,16–1,32)	0,77 (0,33–1,21)	0,82 (0,3–1,46)*	0,82 (0,36–1,28)*	0,92 (0,5–1,36)
Фактор XIIIa (Ед/мл)	0,79 (0,27–1,31)	0,94 (0,44–1,44)*	0,93 (0,39–1,47)*	1,04 (0,36–1,72)*	1,04 (0,46–1,62)*	1,05 (0,55–1,55)
Фактор XIIIb (Ед/мл)	0,76 (0,3–1,22)	1,06 (0,32–1,8)	1,11 (0,39–1,73)*	1,16 (0,48–1,84)*	1,1 (0,5–1,7)	0,97 (0,57–1,37)

Все факторы за исключением фибриногена представлены в единицах на миллилитр (Ед/мл), где консервированная плазма содержит 1 Ед/мл. Все уровни представлены как средняя (М) и верхняя и нижняя границы, затрагивающие 95% популяции (В) от 40 до 77 проб оценено для каждого уровня в популяции.
INR – международное нормализующее отношение; ТСТ – время образования тромбинового сгустка; фВ – фактор Виллебранда; ВМКГ – высокомолекулярный кининоген.
*уровни, неотличимые от таковых взрослых.

Таблица 63

Референтные уровни коагуляционных тестов у здоровых недоношенных младенцев (новорожденных) (30–36 недель гестации) в течение первых 6 месяцев жизни и у взрослых

Коагуляционные тесты	День 1	День 5	День 30	День 90	День 180	Взрослые
	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)
ПВ (сек)	13 (10,6–16,2)*	12,5 (10–15,3)*	11,8 (10–13,6)*	12,3 (10–14,6)	12,5 (10,0–15,0)*	12,4 (10,8–13,9)
INR	1 (0,61–1,7)	0,91 (0,53–1,48)	0,79 (0,53–1,11)	0,88 (0,53–1,32)	0,91 (0,53–1,48)	0,89 (0,64–1,17)
АЧТВ (сек)	53,6 (27,5–79,4) †	50,5 (26,9–74,1)	44,7 (26,9–62,5)	39,5 (28,3–50,7)	37,5 (27,2–53,3)	33,5 (26,6–40,3)
ТСТ (сек)	24,8 (19,2–30,4)	24,1 (18,8–29,4)*	24,4 (18,8–29,9)	25,1 (19,4–30,8)	25,2 (18,9–31,5)	25 (19,7–30,3)
Фибриноген (г/л)	2,43 (l,5–3,73)* †	2,8 (1,6–4,18)* †	2,54 (1,5–4,14)	2,46 (1,5–3,52)	2,28 (1,5–3,6)	2,78 (1,56–4)
Фактор II (Ед/мл)	0,45 (0,2–0,77)	0,57 (0,29–0,85) †	0,57 (0,36–0,95)	0,68 (0,3–1,06)	0,87 (0,51–1,23)	1,08 (0,7–1,46)
Фактор V (Ед/мл)	0,88 (0,41–1,44)* †	1 (0,46–1,54)*	1,02 (0,48–1,56)*	0,99 (0,59–1,39)	1,02 (0,58–1,46)*	1,06 (0,62–1,5)
Фактор VII (Ед/мл)	0,67 (0,21–1,13)	0,84 (0,3–1,38)	0,83 (0,21–1,45)	0,87 (0,31–1,43)	0,99 (0,47–1,51)*	1,05 (0,67–1,43)
Фактор VIII (Ед/мл)	1,11 (0,5–2,13)	1,15 (0,53–2,05)* †	1,11 (0,5–1,99)	1,06 (0,85–1,88)* †	0,99 (0,5–1,87)* †	0,99 (0,5–1,49)
фВ (Ед/мл)	1,36 (0,78–2,1)	1,33 (0,72–2,19)	1,36 (0,66–2,16)	1,12 (0,75–1,84)* †	0,98 (0,54–1,58)*	0,92 (0,5–1,58)
Фактор IX (Ед/мл)	0,35 (0,19–0,65) †	0,42 (0,14–0,74)1	0,44 (0,13–0,8)	0,59 (0,25–0,93)	0,81 (0,5–1,2)	1,09 (0,55–1,63)
Фактор X (Ед/мл)	0,41 (0,11–0,71)	0,51 (0,19–0,83)	0,56 (0,2–0,92)	0,67 (0,35–0,99)	0,77 (0,35–1,19)	1,06 (0,7–1,52)
Фактор XI (Ед/мл)	0,3 (0,08–0,52) †	0,41 (0,13–0,69) †	0,43 (0,15–0,71) †	0,59 (0,25–0,93)	0,78 (0,46–1,1)	0,97 (0,67–1,27)
Фактор XII (Ед/мл)	0,38 (0,1–0,66) †	0,39 (0,09–0,69) †	0,43 (0,11–0,75)	0,61 (0,15–1,07)	0,82 (0,22–1,42)	1,08 (0,52–1,64)
ПК (Ед/мл)	0,33 (0,09–0,57)	0,45 (0,25–0,75)	0,59 (0,31–0,87)	0,79 (0,37–1,21)	0,78 (0,4–1,16)	1,12 (0,62–1,62)
ВМКГ (Ед/мл)	0,49 (0,09–0,89)	0,62 (0,24–1) †	0,64 (0,16–1,12) †	0,78 (0,32–1,24)	0,83 (0,41–1,25)*	0,92 (0,5–1,36)
Фактор XIIIa (Ед/мл)	0,7 (0,32–1,08)	1,01 (0,57–1,45)*	0,99 (0,51–1,47)*	1,13 (0,71–1,55)*	1,13 (0,65–1,61)*	1,05 (0,55–1,55)
Фактор XIIIb (Ед/мл)	0,81 (0,35–1,27)	1,1 (0,68–1,58)*	1,07 (0,57–1,57)*	1,21 (0,75–1,67)	1,15 (0,67–1,63)	0,97 (0,57–1,37)

Все факторы за исключением фибриногена представлены в единицах на миллилитр (Ед/мл), где консервированная плазма содержит 1 Ед/мл. Все уровни представлены как средняя (М) и верхняя и нижняя границы, затрагивающие 95% популяции (В) от 40 до 96 проб оценено для каждого показателя новорожденных. Некоторые измерения были искажены вследствие непропорционального числа высоких значений. Нижний предел исключает 2,5% популяции.

* уровни, неотличимые от таковых взрослых.

†Измерения, искаженные вследствие диспропорционального количества высоких значений.

Таблица 64

Референтные уровни коагуляционных тестов у младенцев (новорожденных) в течение первых 6 месяцев жизни и у взрослых

Уровень ингибитора	День 1	День 5	День 30	День 90	День 180	Взрослые
	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)	M (B)
Здоровые доношенные новорожденные						
AT (Ед/мл)	0,63 (0,39–0,87)	0,67 (0,41–0,93)	0,78 (0,48–1,08)	0,97 (0,73–1,21)*	1,04 (0,84–1,24)*	1,05 (0,79–1,31)
α_2-M (Ед/мл)	1,39 (0,95–1,83)	1,48 (0,98–1,98)	1,5 (1,06–1,94)	1,76 (1,26–2,26)	1,91 (1,49–2,33)	0,86 (0,52–1,2)
C1E-INH (Ед/мл)	0,72 (0,36–1,08)	0,9 (0,6–1,2)*	0,89 (0,47–1,31)	1,15 (0,71–1,59)	1,41 (0,89–1,93)	1,01 (0,71–1,31)
α_1-AT (Ед/мл)	0,93 (0,49–1,37)*	0,89 (0,49–1,29)*	0,62 (0,36–0,88)	0,72 (0,42–1,02)	0,77 (0,47–1,07)	0,93 (0,55–1,31)
HCII (Ед/мл)	0,43 (0,1–0,93)	0,48 (0–0,96)	0,47 (0,1–0,87)	0,72 (0,1–1,46)	1,2 (0,5–1,9)	0,96 (0,66–1,26)
Протеин C (Ед/мл)	0,35 (0,17–0,53)	0,42 (0,2–0,64)	0,43 (0,21–0,65)	0,54 (0,28–0,8)	0,59 (0,37–0,81)	0,96 (0,64–1,28)
Протеин S (Ед/мл)	0,36 (0,12–0,6)	0,5 (0,22–0,78)	0,63 (0,33–0,93)	0,86 (0,54–1,18)*	0,87 (0,55–1,19)*	0,92 (0,6–1,24)
TM (AE)	10,55 (4,84–16,25)				7,26 (3,96–10,56)	4,6 (2,9–6,3)
TFPI (Ед/мл)!	0,7331*					0,8270
Здоровые недоношенные новорожденные (30–36 недель гестации)						
AT (Ед/мл)	0,38 (0,14–0,62) †	0,56 (0,3–0,82)	0,59 (0,37–0,81)†	0,83 (0,45–1,21) †	0,9 (0,52–1,28) †	1,05 (0,79–1,31)
α_2-M (Ед/мл)	1,1 (0,56–1,82) †	1,25 (0,71–1,77)	1,38 (0,72–2,04)	1,8 (1,2–2,66)	2,09 (1,1–3,21)	0,86 (0,52–1,2)
C1E-INH (Ед/мл)	0,65 (0,31–0,99)	0,83 (0,45–1,21)	0,74 (0,4–1,24) †	1,14 (0,6–1,68)*	1,4 (0,96–2,04)	1,01 (0,71–1,31)
α_1-AT (Ед/мл)	0,9 (0,36–1,44)*	0,94 (0,42–1,46)*	0,76 (0,38–1,12) †	0,81 (0,49–1,13)* †	0,82 (0,48–1,16)*	0,93 (0,55–1,31)
HCII (Ед/мл)	0,32 (0,1–0,6) †	0,34 (0,1–0,69)	0,43 (0,15–0,71)	0,61 (0,2–1,11)	0,89 (0,45–1,4)* †	0,96 (0,66–1,26)
Протеин C (Ед/мл)	0,28 (0,12–0,44) †	0,31 (0,11–0,51)	0,37 (0,15–0,59) †	0,45 (0,23–0,67) †	0,57 (0,31–0,83)	0,96 (0,64–1,28)
Протеин S (Ед/мл)	0,26 (0,14–0,38) †	0,37 (0,13–0,61)	0,56 (0,22–0,9)	0,76 (0,4–1,12)1	0,82 (0,44–1,2)	0,92 (0,6–1,24)

A I – антитромбин; a:-ivi – o'2-макроглобулин; ^ib-irm – ^i ингибитор эстеразы; a\-/\ 1 – o;}-антитрипсин; i м – тромбомодулин. Все показатели представлены в единицах на миллилитр (Ед/мл), где консервированная плазма содержит 1 Ед/мл. Все показатели представлены как средняя (M) и верхняя и нижняя границы, затрагивающие 95% популяции (B) от 40 до 75 пробами оценено для каждого уровня новорожденных. Некоторые измерения искажены вследствие непропорционального числа высоких значений. Нижний предел исключает 2,5% популяции.

гепарина II и протеина S повышаются до уровня взрослых к 6 месяцам жизни. Плазменные концентрации протеина С не достигают плазменных концентраций взрослых до раннего детского возраста.

Плазменные концентрации α_2-макроглобулина и ингибитора Cl-эстеразы находятся в пределах взрослых значений при рождении и увеличиваются намного выше взрослых значений к 6 месяцам жизни. У новорожденных α_2-макроглобулин – это более важный ингибитор, чем ингибитор Cl-эстеразы. Повышение плазменной концентрации α_2-макроглобулина может отчасти компенсировать у новорожденных снижение плазменной концентрации антитромбина. Концентрация в пуповинной крови ингибитора пути тканевого фактора составляет приблизительно 30% от концентрации взрослых у плодов 19–38 недель гестации и 50% у здоровых доношенных новорожденных [12]. Активность ингибитора пути тканевого фактора из проб венозной крови у здоровых доношенных новорожденных составляет приблизительно 88% от нормальной активности взрослых.

Уникальный баланс белков коагуляции и ингибиторов коагуляции у новорожденных влияет на общую продукцию тромбина. Продукция тромбина у новорожденных сходна с таковой у взрослых, получающих терапевтические дозы варфарина или гепарина. Количество образующегося тромбина прямо пропорционально концентрации протромбина, тогда как скорость генерации зависит от концентрации других прокоагулянтов.

На продукцию тромбина у новорожденных влияет наличие фетального антикоагулянта. Фетальный антикоагулянт имеет молекулярный вес 150000 и катализирует ингибирование тромбина кофактором гепарина II. Он присутствует в плазме беременных женщин и новорожденных и продуцируется плацентой [13]. Продолжительность времени, в течение которого фетальный антикоагулянт существует у новорожденных, точно не известна, но он определяем в течение первой недели жизни у недоношенных новорожденных с болезнью гиалиновых мембран.

Плазменные концентрации фибриногена сходны у новорожденных и взрослых. Однако, фибриноген у новорожденных характеризуется повышенным содержанием сиаловых кислот по сравнению с фибриногеном взрослых. При удалении сиаловых кислот фибриноген плода неотличим от фибриногена взрослых. Физиологическое значение фетального фибриногена неизвестно, он исчезает в раннем грудном возрасте.

Способность фибринового сгустка связывать тромбин у новорожденных оценивалась путем измерения продукции фибринопептида А. Сгустки из пуповинной плазмы генерировали значительно меньше фибринопептида А, чем сгустки, сформированные из плазмы взрослых, из-за сниженной концентрации протромбина в пуповинной плазме [14]. In vitro, добавление протромбина к пупо-

винной плазме повышало продукцию фибринопептида А сгустками из пуповинной плазмы, что свидетельствовало о том, что тромбы у новорожденных могут не иметь такой же склонности к распространению, как у взрослых.

Потенциальные механизмы для объяснения физиологических различий в системе факторов коагуляции у новорожденных включают (1) сниженный синтез, (2) повышенный клиренс и (3) повышенное потребление.

Синтез факторов коагуляции оценивался для факторов VII, VIII, IX и X и для фибриногена, антитромбина и протеина С в гепатоцитах 5–10 недельных эмбрионов, плодов и взрослых. Транскрипты мРНК сходны по размеру у взрослых, эмбрионов и плодов, а нуклеотидная последовательность мРНК факторов X и IX также идентична у взрослых, эмбрионов и плодов. Экспрессия мРНК в гепатоцитах плода вариабельна, при этом концентрация фактора IX не отличается от таковой взрослых, а концентрации факторов X и VII дискордантна. Точно также, содержание в гепатоцитах специфических белков коагуляции различается и не обязательно соответствует экспрессии мРНК, что объясняет некоторые, но не все, возрастные особенности.

Клиренс белков коагуляции более быстрый у новорожденных, чем у взрослых. Период полураспада фибриногена значительно короче у здоровых новорожденных животных и у новорожденных с БГМ по сравнению со взрослыми. Период полураспада антитромбина короче у новорожденных, получающих заменные переливания из-за гипербилирубинемии, чем у здоровых взрослых. Механизм более быстрого клиренса белков коагуляции у новорожденных не вполне понятен, но может соответствовать увеличению базальной скорости метаболизма. Быстрый клиренс белков коагуляции у новорожденных влияет на стратегию замещения факторов у больных новорожденных [1].

О повышенном потреблении белков коагуляции во время родов свидетельствуют определимые концентрации в пуповинной плазме фибринопептида А и комплекса тромбин-антитромбин. Однако, потребление, вероятно, хорошо управляемо и является самоограничивающимся, не вносит свой вклад в снижение плазменной концентрации белков коагуляции или клинически выраженное состояние. После рождения система коагуляции недоношенных и доношенных новорожденных постепенно становится схожа с системой взрослых. К 6 месяцам жизни, концентрация в плазме большей части белков системы коагуляции приближается к таковой у взрослых [1].

Принципы фибринолиза крови

Фибринолитическая система включает собой активаторы и ингибиторы, которые регулируют превращение плазминогена в плазмин и тем самым контролируют деградацию фибриновых сгустков. Плазминоген – центральный профермент фибринолитического процесса – синтезируется в печени и расщепля-

ется активатором с образованием плазмина. Плазмин состоит из двух цепей: тяжелой цепи, содержащей пять структур, четыре из которых участвуют в связывании фибрина; и легкой цепи, содержащей фибриновый каталитический участок. Плазмин – это сериновая протеаза, которая гидролизует фибрин и фибриноген в специфических участках, приводя к протеолитической деградации. Протеолитическая активность плазмина неспецифическая, приводит к деградации фактора V, фактора VIII, гормона роста, кортикотропина и некоторых компонентов системы комплемента.

Фибринолитическая система активируется двумя специфическими активаторами: тканевым активатором плазминогена (t-PA) и урокиназой – активатором плазминогена (U-PA). t-PA локализуется преимущественно в сосудистом эндотелии и выделяется при стимуляции тромбином. t-PA существует в одноцепочечной форме, которая быстро превращается плазмином или калликреином в более активную двухцепочечную форму. t-PA имеет высокое сродство к фибрину и, связавшись с фибрином, быстро превращает плазминоген в плазмин. u-PA также существует в двух формах: одноцепочечная u-PA, с минимальной внутренней фибринолитической активностью, и двухцепочечная u-PA (также известная как урокиназа), которая образуется из одноцепочечной u-PA. u-PA в норме присутствует в моче.

Фибринолитическая система также активируется «контактным» путем. Факторы Х1а и ХПа и калликреин – вызывают превращение плазминогена в плазмин. Однако, физиологическая роль «контактного» пути активации фибринолитической системы является сомнительной, так как дефицит «контактных» факторов не приводит к повышению риска тромбозов.

Активация фибринолитической системы приводит к протеолизу фибриногена и фибрина. Фибриноген и не поперечно-сшитый фибрин расщепляются с помощью протеолиза на несколько фрагментов. Наибольший и появляющийся первым – это Х фрагмент. Протеолиз Х фрагмента приводит к образованию Y фрагмента и одного «D объекта». Y фрагмент далее деградирует до «D объекта» и «Е объекта». Поперечно-сшитый фибрин протеолизируется до следующих продуктов деградации, структура которых зависит от того, где происходит протеолиз полимеров фибрина. Конечными продуктами деградации при полном протеолизе поперечно-сшитого фибрина являются D-димеры и «Е объекты» [4]. D-димеры образуются исключительно в результате распада поперечно-сшитого фибрина и служат в качестве клинических маркеров фибринолиза [15].

α_2-антиплазмин и ингибитор активатора плазминогена являются важными ингибиторами фибринолиза. α_2-антиплазмин ингибирует плазмин прямым путем при формировании комплексов с каталитическим участком. Он присутствует в плазме и функционирует как ограничитель действия плазмина на фибрин, тем самым, предотвращая системный фибринолиз. Фактор XIII поперечно связывает

α_2-антиплазмин и фибрин, что делает фибрин более резистентным к деградации плазмином. Ингибитор активатора плазминогена существует в четырех формах, из которых только ингибитор-1 активатора плазминогена, имеет известную фибринолитическую активность. Ингибитор активатора плазминогена синтезируется эндотелиальными клетками и гепатоцитами и присутствует в плазме и на поверхности тромбоцитов. Синтез ингибитора активатора плазминогена стимулируется эндотоксином [91], тромбином, интерлейкином-1, фактором некроза опухоли-α и трансформирующим ростовым фактором-β. Активность ингибитора активатора плазминогена ферментативно ингибируется тромбином.

Комплексный процесс фибринолиза является преимущественно локальным событием. При формировании сгустка и полимеризации фибрина плазминоген встраивается в сгусток. Наличие фибрина стимулирует t-PA и u-PA, которые локализуются в поврежденном эндотелии или на его поверхности. Таким образом, t-PA и u-PA доступны для превращения плазминогена в плазмин немедленно. Плазмин далее вызывает деградацию фибрина и фибриногена в сгустке и стимулирует дальнейшее образование плазмина. Плазмин, выделяемый из сгустка, быстро

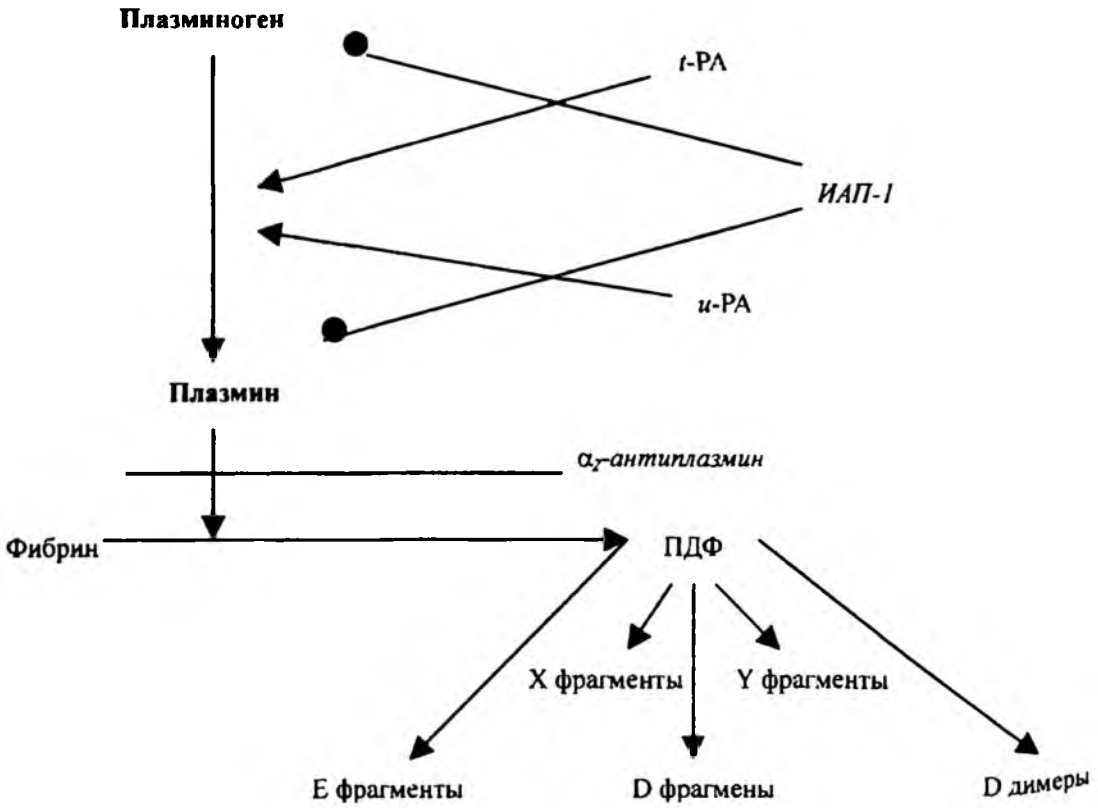


Рис. 35. Фибринолитическая система крови:
t-PA – тканевой активатор плазминогена; u-PA – урокиназа – активатор плазминогена; ИАП-1 – ингибитор-1 активатора плазминогена; ПДФ – продукты деградации фибрина закрашенный овал, перечеркивающий линию – ингибирование

инактивируется адекватно циркулирующим ингибитором – α_2-антиплазмином. Молекулы t-PA и u-PA, которые попадают в системную циркуляцию, быстро инактивируются ингибитором-1 активатора плазминогена. Ингибитор активатора плазминогена и α_2-антиплазмин также встраиваются в структуру сгустка, помогая локальному контролю генерации плазмина. Следовательно, при физиологических условиях равновесие активаторов и ингибиторов фибринолиза предотвращает системный фибринолиз при ограничении локального тромбоза (рис. 35).

Неонатальный фибринолиз

Сходно с системой коагуляции фибринолитическая система новорожденных динамична. Плазменные концентрации плазминогена снижены при рождении (58% от концентрации взрослых) и повышаются постепенно до концентрации взрослых приблизительно к 6 месячному возрасту. Плазменные концентрации t-PA приблизительно в два раза больше концентрации взрослых и снижаются до нормальных плазменных концентраций взрослых к 5 дню жизни. Плазменная концентрация $б_2$-антиплазмина умеренно снижена по сравнению с уровнями взрослых и достигает плазменных концентраций взрослых к 5 дню жизни. Плазменные концентрации ингибитора активатора плазминогена также приблизительно в 2 раза выше концентраций взрослых при рождении, снижаясь до плазменной концентрации взрослых к 5 дню жизни, и затем повышается в течение нескольких последующих месяцев. К 6 месяцам жизни плазменные концентрации ингибитора активатора плазминогена более чем в два раза превышают нормальные плазменные концентрации взрослых [7] (табл. 65).

Общие подходы к нарушениям свертывания у новорожденных

Новорожденные с клинически значимыми кровотечениями должны оцениваться с точки зрения наличия дефицита системы гемостаза. Хотя у новорожденных наиболее часты приобретенные проблемы свертывания, тяжелые формы врожденного дефицита факторов проявляются в неонатальном периоде и должны диагностироваться, особенно у здоровых новорожденных с необъясненными кровотечениями.

Клинические проявления. Клинические проявления нарушений свертывания отличаются у новорожденных при сравнении с более старшими детьми и взрослыми. Аномальная кровоточивость проявляется подтеканием из пупочной ранки, кровоизлияниями в скальп, большими кефалогематомами, кровотечением после циркумцизии, подтеканием из мест пункции периферических вен, и кровоизлияниями в кожу. У части новорожденных в качестве первого проявления нарушений свертывания отмечаются внутричерепные геморрагии. У новорожденных с выраженной недостаточностью коагуляции также бывают кровотечения со слизистых, из мочевого пузыря и мест инвазивных процедур. В

Таблица 65

Референтные уровни компонентов фибринолитической системы у детей в течение первых 6 месяцев жизни и у взрослых

Фибринолитическая система	*День 1*	*День 5*	*День 30*	*День 90*	*День 180*	*Взрослые*
	M (B)	*M (B)*	*M (B)*	*M (B)*	*M (B)*	*M (B)*
Здоровые доношенные новорожденные						
Плазминоген (Ед/мл)	0,58 (0,37–0,79)	0,65 (0,42–0,87)	0,59 (0,38–0,8)	0,74 (0,52–0,96)	0,9 (0,66–1,13)	1 (0,74–1,26)
ТАП (нг/мл)	9,6 (5–18,9)	5,6 (4–10)*	4,1 (1–6)*	2,1 (1–5)*	2,8 (1–6)	4,9 (1,4–8,4)
$б_2$АП (Ед/мл)	0,85 (0,55–1,15)	1 (0,7–1,3)*	1 (0,76–1,24)*	1,08 (0,76–1,4)*	1,11 (0,83–1,39)*	1,02 (0,68–1,36)
ИАП (Ед/мл)	6,4 (2–15,1)	2,3 (0–8,1)*	3,4 (0–8,8)*	7,2 (1–15,3)	8,1 (6–13)	3,6 (0–11)
Здоровые недоношенные новорожденные						
Плазминоген (Ед/мл)	0,51 (0,33–0,74) †	0,56 (0,36–0,78) †	0,54 (0,32–0,75)	0,71 (0,47–0,95)	0,82 (0,57–1,07)	1 (0,74–1,26)
ТАП (нг/мл)	8,48 (3–16,7)	3,97 (2–6,93)*	4,13 (2–7,79)*	3,31 (2–5,07)*	3,48 (2–5,85)*	4,96 (1,46–8,46)
$б_2$А (Ед/мл)	0,78 (0,4–1,16)	0,81 (0,49–1,13) †	0,89 (0,55–1,23) †	1,06 (0,64–1,48)*	1,15 (0,77–1,53)	1,02 (0,68–1,36)
ИАП (Ед/мл)	5,4 (0–12,2)* †	2,5 (0–7,1)*	4,3 (0–11,8)*	4,8 (1–10,20)*†	4,9 (1–10,2)* †	3,6 (0–11)
µАП (нгд/мл)	0,18 (0,08–0,28) ‡					0,32 (0,18–0,46)
ИАП-2 (нг/мл)	<1,6					<1,6 ‡

ТАП – тканевой активатор плазминогена; ИАП – ингибитор активатора плазминогена; мАП – урокиназа – активатор плазминогена.
Для $б_2$АП уровни представлены в единицах на миллилитр (Ед/мл), где консервированная плазма содержит 1 Ед/мл. Единицы плазминогена рекомендованы Комитетом по Тромболитическим Агентам. Уровни ТАП даны в нанограммах на миллилитр. Уровни ИАП даны в единицах на миллилитр, где одна единица активности ИАП-1 определяется как количество ИАП-1, которое ингибирует одну международную единицу человеческого одноцепочечного ТАП. Все уровни представлены как средняя (М) и верхняя и нижняя границы, затрагивающие 95% популяции (В).

* уровни, неотличимые от таковых взрослых.

† уровни, отличные от таковых доношенных новорожденных

‡ плазма крови

отличие от детей более старшего возраста новорожденные казуистически редко развивают гемартрозы.

Клинически значимые кровотечения у на вид здоровых новорожденных наиболее часто вызываются тромбоцитопенией, вторичной к трансплацентарной передаче материнских антитромбоцитарных антител, недостаточностью витамина К или, реже, тяжелым врожденным дефицитом факторов свертывания. Больные новорожденные с клинически значимыми кровотечениями наиболее часто имеют приобретенные нарушения, типа диссеминированного внутрисосудистого свертывания или печеночной недостаточности. Однако, клинически значимые кровотечения у больных новорожденных могут быть результатом имеющихся врожденных нарушений свертывания [1].

Лабораторное обследование. Инициальное лабораторное обследование новорожденных с геморрагическими осложнениями включает определение протромбинового времеми (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, уровеня фибриногена, количества тромбоцитов и, у некоторых пациентов, времени кровотечения. При аномальных результатах этих тестов необходимы дополнительные тесты, типа исследования специфических факторов и паракоагуляционных тестов. У мальчиков, у которых подозревается гемофилия А или В, исследование специфических факторов должно проводиться независимо от уровня АЧТВ. Недостаточность фактора XIII и α_2-антиплазмина не удлиняет скрининговые тесты и при наличии подозрения должна измеряться прямым способом. Дифференцирование врожденного и приобретенного дефицита с помощью оценки физиологических показателей может быть затруднено у новорожденных для некоторых белков коагуляции из-за физиологически сниженных плазменных концентраций [3].

Ведение пациентов. Адекватное ведение новорожденных с нарушениями свертывания зависит от точной идентификации дефекта гемостаза. Адекватная диагностика позволяет проводить заместительную терапию с использованием концентратов специфических факторов, свежезамороженной плазмы, консервированной плазмы, концентратов тромбоцитов или криопреципитата.

Наследственные нарушения свертывания

Характер наследования и клинические признаки. Недостаточность факторов II, V, VII, XI и XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена – это редкие аутосомно-наследуемые заболевания. В семьях гомозиготных пациентов часто имеется кровное родство. Недостаточность фактора XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена не приводит к нарушениям свертывания. Недостаточность факторов VIII и IX – это Х-сцепленное рецессивное заболевание и наиболее частая наследственная причина кровотечений у новорожденных. Комбинированная недостаточность редка и не проявляется в неонатальном периоде [1].

Большинство пациентов с наследственным дефицитом факторов не имеют проявлений в неонатальном периоде, если нет ассоциированных гемостатических проблем. Доношенные новорожденные с внутричерепньми или здоровые новорожденные кровоизлияниями с гемостатическими аномалиями требуют обследования на наличие наследственной патологии свертывания. Тяжелая недостаточность фактора VII является наиболее частым наследственным дефицитом фактора, вызывающим внутричерепные геморрагии у новорожденных. Однако, недостаточность факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI или XII может также вызывать внутричерепные геморрагии у новорожденных [16].

Диагноз. Диагноз наследственной патологии свертывания ставится на основе интерпретации аномалий скрининговых тестов с последующим исследованием наличия дефицита специфических факторов. Результаты тестов, определяющих плазменные концентрации факторов коагуляции, должны интерпретироваться в контексте установленных значений с учетом гестационного и паспортного возраста, референтных пределов. Гомозиготная недостаточность факторов V, VII или XIII приводит к концентрации в плазме недостающего фактора менее 0,01, 0,03 и 0,01 единицы/мл, соответственно; эти плазменные концентрации значительно снижены по сравнению с физиологическими плазменными концентрациями новорожденных. Тяжелый гомозиготный дефицит факторов VIII или IX определяется как концентрация в плазме дефицитного фактора менее 0,01 Ед/мл, что резко снижено по сравнению с физиологическими плазменными концентрациями новорожденных. Напротив, гомозиготная недостаточность факторов II, X и XI определяется как концентрация в плазме дефицитного фактора менее 0.2, 0,1 и 0,15 Ед/мл, соответственно; эти плазменные концентрации перекрывают неонатальные физиологические уровни. Перекрытие между физиологическими и дефицитными плазменными концентрациями делает диагностику гомозиготной недостаточности факторов II, X и XI в течение неонатального периода трудной, хотя не невозможной [1]. Диагностика гомозиготной недостаточности факторов II, X или XI у новорожденных может быть облегчена обследованием родителей, и при подозрении на недостаточность специфических факторов может использоваться молекулярная техника. Пренатальная диагностика возможна для большинства дефицитов специфических факторов, и внутриутробное замещение факторами проводилось у некоторых новорожденных [17].

Специфические особенности патологии системы свертывания

Дефицит фактора II (Протромбин). Описано двое новорожденных с тяжелым дефицитом фактора II. Один новорожденный перенес легкое желудочно-кишечное кровотечение, а у второго новорожденного отмечались внутричереп-

ные геморрагии. У взрослых пациентов недостаточность фактора II проявляется кровотечениями после венепункции или циркумцизии[11].

Дефицит фактора V. Описано пятеро новорожденных с тяжелым дефицитом фактора V. У трех новорожденных отмечались внутричерепные геморрагии. Одно внутричерепное кровотечение развилось пренатально. Два новорожденных с внутричерепными геморрагиями умерли в течение неонатального периода. Кроме внутричерепных геморрагий, другие проявления тяжелой недостаточности фактора V включали пупочное кровотечение и кровоизлияния в мягкие ткани. Заместительная терапия при тяжелом дефиците фактора V включает цельную кровь, свежезамороженную плазму и поддерживающую терапию. У взрослых с недостаточностью фактора V развиваются тромботические осложнения, у новорожденных тромботических осложнений не описано [1].

Дефицит фактора VII. Описано много новорожденных с тяжелым дефицитом фактора VII. Новорожденные с концентрацией фактора VII в плазме менее 1% обычно имеют тяжелые геморрагические осложнения, а новорожденные с плазменной концентрацией более 5% – легкие геморрагические осложнения. У большинства новорожденных тяжелая недостаточность фактора VII проявляется внутричерепными излияниями и кровотечениями из других мест, и многие новорожденные умирают в результате внутричерепных геморрагий. Дефицит фактора VII ассоциирован с синдромом Дубина–Джонсона (Dubin–Johnson) и синдромом Жильбера (Gilbert). Концентрат фактора VII является продуктом выбора для заместительной терапии кровотечений при дефиците фактора VII. Замещение другим продуктами крови может потребоваться в период тяжелых геморрагических эпизодов. Возможны пренатальная диагностика недостаточности фактора VII и внутриутробное замещение фактором VII [17].

Дефицит фактора VIII. Дефицит фактора VIII (также известный как гемофилия А) – это Х-сцепленная рецессивная относительно частая патология свертывания, которая может проявляться в период новорожденности. Тяжелые кровотечения при недостаточности фактора VIII развиваются у новорожденных мальчиков после циркумцизии или как внутричерепные геморрагии. Новорожденные с дефицитом фактора VIII редко имеют гемартрозы, в отличие от более старших детей с недостаточностью фактора VIII. Приблизительно 10% новорожденных с тяжелым дефицитом фактора VIII переносят кровотечения в неонатальном периоде. К 18 месяцам постнатальной жизни у 70% детей с тяжелой недостаточностью фактора VIII имеются перенесенные геморрагические эпизоды. Тяжесть дефицита фактора VIII определяется по плазменной концентрации: плазменная концентрация фактора VIII менее 1% – тяжелая; плазменная концентрация фактора VIII 1–5% – умеренная; плазменная концентрация фактора VIII 5–50% – легкая недостаточность.

Дефицитом фактора VIII можно легко диагностированы в течение неонатального периода, так как физиологические плазменные концентрации фактора VIII в этот период такие же, как физиологические плазменные концентрации взрослых. Следовательно, снижение плазменной концентрации фактора VIII у новорожденных всегда является патологическим. Новорожденные с недостаточностью фактора VIII лечатся замещением фактором VIII [1]. Возможны пренатальная диагностика недостаточности фактора VIII и внутриутробное его замещение [17].

Дефицит фактора IX. Дефицит фактора IX (также известный как гемофилия В) – это Х-сцепленное рецессивное заболевание, которое может проявиться в неонатальном периоде. Новорожденные с недостаточностью фактора IX часто имеют кровотечения после циркумцизии или внутричерепные геморрагии. Кровотечения из мест венепункции, гематомы и пупочные кровотечения также развиваются у новорожденных с дефицитом фактора IX. Тяжесть дефицита фактора IX определяется так же как тяжесть недостаточности фактора VIII: плазменная концентрация фактора IX менее 1% –тяжелая; плазменная концентрация фактора IX 1–5% – умеренная; и плазменная концентрация фактора IX 5–50% – легкая недостаточность.

Диагностика легких форм недостаточности фактора IX может быть затруднена в неонатальном периоде, так как нормальные физиологические плазменные концентрации фактора IX в этот период снижены по сравнению со взрослыми. Заместительной терапией выбора при кровотечениях вследствие дефицита фактора IX является концентрат фактора IX. Свежезамороженная плазма и другие продукты крови могут также потребоваться во время острых геморрагических эпизодов [1]. Возможны пренатальная диагностика недостаточности фактора IX и внутриутробное замещение фактором IX [17].

Дефицит фактора X. Описано пятеро новорожденных с тяжелым дефицитом фактора X. У четверых из них были внутричерепные геморрагии, два новорожденных с внутричерепными геморрагиями умерли. Кровотечения из пупочной ранки, внутрибрюшные и желудочно-кишечные кровотечения, также развиваются у новорожденных с недостаточностью фактора X. Терапия включает свежезамороженную плазму, цельную кровь и концентрат протромбинового комплекса.

Дефицит фактора XI. Был описан один новорожденный с тяжелым дефицитом фактора XI. У этого пациента отмечалось кровотечение после циркумцизии, ис хорошим эффектом после терапии свежезамороженной плазмой. Недостаточность фактора XI отличается от других дефицита других факторов коагуляции тем, что ее тяжесть не коррелирует с плазменной концентрацией фактора XI, и не все пациенты с недостаточностью фактора XI имеют геморрагические осложнения. У взрослых с дефицитом фактора XI кровотечения развиваются, как правило, только после хирургических вмешательств и травмы.

Дефицит фактора XIII. Описано несколько новорожденных с кровотечениями в результате гомозиготного дефицита фактора XIII. У большинства новорожденных недостаточность фактора XIII проявляется длительными кровотечениями из пупочной ранки, и у многих – внутричерепными геморрагиями. У детей и взрослых внутричерепные геморрагии развиваются приблизительно в 25% описанных случаев дефицита фактора XIII [1]. Лица с дефицитом фактора XIII могут лечиться как криопреципитатом, так и концентратом фактора XIII. Профилактический режим замещения фактора XIII рекомендуется для новорожденных с недостаточностью фактора XIII из-за высокой частоты развития внутричерепных геморрагии. Плазменная концентрация фактора XIII более 1% эффективно предотвращает геморрагические осложнения, возможно проведение ежемесячной терапии из-за длинного периода полураспада концентрата фактора XIII.

Болезнь Виллебранда. Пациенты с болезнью Виллебранда редко имеют проявления в течение неонатального периода, так как плазменные концентрации фактора Виллебранда и высокомолекулярных мультимеров у новорожденных физиологически повышены [1]. Болезнь Виллебранда – это наиболее частая наследственная патология свертывания и имеет аутосомный (доминантный или рецессивный, в зависимости от специфического варианта) тип наследования. Идентифицировано несколько вариантов болезни Виллебранда. Варианты могут быть обусловлены недостаточностью фактора Виллебранда или продукцией фактора Виллебранда с аномальной структурой.

Были описаны три новорожденных с кровотечениями, вызванными болезнью Виллебранда. У двух новорожденных отмечались кровотечениями при заборе крови и в мягкие ткани. Лабораторное исследование у этих двух новорожденных выявило удлинение АЧТВ, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопению, отсутствие высокомолекулярных мультимеров и агрегацию тромбоцитов при снижении плазменной концентрации ристоцетина. У третьего новорожденного с болезнью Виллебранда развились внутричерепные геморрагии на 7 день жизни. Концентрация фактора VIII у этого новорожденного была значительно снижена (0,03 единицы/мл), антиген Виллебранда и кофактор ристоцетина Виллебранда были неопределимы, и новорожденный восстановился после терапии концентратом фактора VIII дважды в день в течение 10 дней, а затем однократно в день еще 10 дней.

Семейный множественный дефицит факторов. Описано двое новорожденных с семейной многофакторной недостаточностью. Один новорожденный имел недостаточность факторов II, VII, IX и X и проявления в виде спонтанного образования синяков и пупочных кровотечений, которые сохранялись, пока новорожденного не пролечили свежезамороженной плазмой в 3-х месячном возрасте. Второй новорожденный имел недостаточность факторов V и VIII и «тяжелые кровотечения» в первую неделю жизни.

Патология фибриногена. Новорожденные с наследственной патологией фибриногена (афибриногенемия, гипофибриногенемия, дисфибриногенемия) идентифицированы. Наследственная патология фибриногена, которая проявляется в период новорожденности обычно гомозиготная [1]. У новорожденных с наследственной патологией фибриногена отмечаются кровотечения из пупочной ранки, подтекание из мест венепункции, кровотечения после циркумцизии, желудочные кровотечения и эпидуральные кровотечения. У новорожденных с афибриногенемией могут быть тяжелые кровотечения, которые требуют трансфузий. У более старших детей афибриногенемия может проявляться кожными кровотечениями и кровотечениями со слизистых рта, субдуральными кровоизлияниями и разрывом селезенки. Новорожденные с наследственной патологией фибриногена эффективно лечатся криопреципитатом.

Приобретенная патология свертывания

Геморрагическая болезнь новорожденных

Геморрагическая болезнь новорожденных впервые была описана Charles Townsend в 1894 г. Витамин К был открыт 35 годами позже Henrik Dam. В 1952 Dam опубликовал большое исследование, показавшее, что геморрагическая болезнь новорожденных преимущественно развивается у питающихся грудным молоком новорожденных в первые дни жизни. Витамин К – это необходимый кофактор для факторов коагуляции II (протромбин), VII, IX и X и для ингибиторов протеина S и протеина C. Внутриутробно сниженная плазменная концентрация витамина К поддерживается плацентарно-фетальным градиентом витамина К в соотношении 20:1 – 40:1. При рождении плазменная концентрация витамина К неопределима, но быстро повышается и достигает физиологических плазменных концентраций витамина К взрослых к 4 дню постнатальной жизни. Недостаточность витамина К приводит к снижению активности витамин К-зависимых факторов и ингибиторов, обуславливая тенденцию к кровотечениям [18]. Термин *витамин К-зависимые кровотечения* предпочтительнее термина *геморрагическая болезнь новорожденных* для кровотечений, вызванных снижением плазменной концентрации витамина К, так как термин *геморрагическая болезнь новорожденных* включает кровотечения, вызванные недостаточностью витамина К *и* кровотечения, не связанные с недостаточностью витамина К.

Типы заболевания. Три формы кровотечений вследствие дефицита витамина К выделено у новорожденных: ранняя, классическая и поздняя. Ранняя форма витамин К-зависимых кровотечений характеризуется появлением геморрагических симптомов в первые 24 часа после рождения. Эта форма является редким состоянием, вызванным приемом матерью препаратов, которые попадают в плацентарную/фетальную циркуляцию до рождения и влияют на неонаталь-

ную продукцию витамина К. Препараты, вызывающие раннюю форму витамин К-зависимых кровотечений, включают карбамазепин, фенитоин, барбитураты, некоторые цефалоспорины, рифампин, изониазид и варфарин [18]. Классические витамин К-зависимые кровотечения развиваются наиболее часто между 2 и 7 днями жизни у новорожденных на грудном вскармливании, имеющих неадекватное всасывание. Грудное молоко при приеме в адекватных количествах содержит достаточную концентрацию витамина К для предотвращения классических витамин К-зависимых кровотечений. Коммерческие смеси для новорожденных содержат значительно большие концентрации витамина К, чем грудное молоко. Следовательно, новорожденные на грудном вскармливании с пограничным всасыванием имеют более высокий риск развития классических витамин К-зависимых кровотечений, чем новорожденные на искусственном вскармливании [19]. Классические витамин К-зависимые кровотечения могут проявляться желудочно-кишечными кровотечениями, пупочными кровотечениями, кровотечениями после циркумцизии, кровотечениями из мест венепункции и внутричерепными кровотечениями. Поздняя форма витамин К-зависимых кровотечений развивается у новорожденных в возрасте 2 недель–6 месяцев после рождения, в ассоциации с неадекватным поступлением витамина К (низкое содержание витамина К в грудном молоке) или из-за неадекватной абсорбции витамина К, вызванной заболеваниями печени и желчных путей. Частота внутричерепных кровотечений при поздней форме витамин К-зависимых кровотечений более 50%, а смертность и долговременная заболеваемость – высокие. Поздняя форма витамин К-зависимых кровотечений более часта у мальчиков, чем у девочек и более часто описывается летом, чем зимой [18].

Диагностика. Кровотечения вследствие дефицита витамина К характеризуются удлинением протромбинового времени в ассоциации со снижением активности витамин К-зависимых факторов коагуляции. Дифференциальная диагностика у новорожденных с подозрением на витамин К-зависимые кровотечения включает болезни печени, коагулопатии потребления и изолированную недостаточность факторов. Нет единственного лабораторного теста, подтверждающего диагноз витамин К-зависимых кровотечений у новорожденных. Новорожденные с витамин К-зависимыми кровотечениями имеют нормальный лабораторный уровень фибриногена, антитромбина, плазменные концентрации других факторов коагуляции и количество тромбоцитов [146]. Уровень витамина К может быть измерен прямым способом, но является физиологически сниженным у новорожденных и часто не помогает в диагностике витамин К-зависимых кровотечений. Плазменная концентрация PIVKA-II (протеин, индуцируемый в отсутствие витамина К) повышается при недостаточности витамина К и широко используется в исследованиях, но рутинно этот тест клиницистам недоступен [19]. На практике, новорожденные с клиническими кровотече-

ниями, нормальным количеством тромбоцитов, нормальной плазменной концентрацией фибриногена и удлинением ПВ, вероятно, имеют витамин К-зависимые кровотечения. Диагноз подтверждается, когда применение витамина К приводит к прекращению кровотечения и быстрому снижению уровня ПВ.

Терапия. Новорожденные с подозрением на наличие витамин К-зависимых кровотечений должны лечиться витамином К, ожидая лабораторного подтверждения. Витамин К должен вводиться подкожно или внутривенно, так как внутримышечное применение может приводить к образованию тяжелых гематом [1].

Профилактика. Ранняя форма неонатальных витамин К-зависимых кровотечений не может быть предупреждена рутинным профилактическим применением витамина К, так как геморрагические осложнения начинаются внутриутробно. Предложен дополнительный прием витамина К матерью, но исследования эффективности такой терапии до настоящего времени не окончены. В настоящее время, предупреждение развития ранней формы болезни требует прекращения или замены приема матерью лекарственных препаратов. Классические витамин К-зависимые кровотечения почти полностью предотвращаются постнатальной профилактикой витамином К. Для предотвращения классической формы однократный пероральный прием витамина К является столь же эффективным, как и парентеральное введение 2 мг перорального витамина К, даваемого при рождении, затем 1 мг/неделю перорального витамина К в первые 3 месяца жизни, вероятно, предотвращают поздние витамин К-зависимые кровотечения, но необходимы хорошо контролируемые клинические исследования для подтверждения эффективности этого дозового режима. Пероральный прием витамина К менее дорогой и менее инвазивный, чем внутримышечный, но профилактика требует одной инъекции внутримышечного витамина К, тогда как для адекватной пероральной профилактики требуются повторные дозы витамина К; поэтому родители пациента скорее соглашаются на внутримышечное применение витамина К [1].

Профилактическое использование витамина К не бесспорно. Некоторые исследователи выдвинули гипотезу, что физиологическое снижение плазменных концентраций витамина К может обеспечивать некоторую защиту у новорожденных. После перорального применения витамина К у новорожденных плазменная концентрация витамина К повышается в 3500–7000 раз по сравнению с физиологическими плазменными концентрациями витамина К взрослых, и затем быстро снижается. Через две–три недели после применения не выявляется различий между плазменными концентрациями витамина К у новорожденных, получавших пероральный витамин К, и не получавших его. Так как плазменная концентрация витамина К нормализуется к 3-й неделе после перорального применения, однократный пероральный прием витамина К неэффективен в предотвращении поздно начинающихся витамин К-зависимых кровотечений.

Через четыре часа после введения внутримышечного витамина К новорожденным, плазменная концентрация в 20000 раз выше, чем физиологическая возрастная плазменная концентрация витамина К. Плазменная концентрация витамина К снижается постепенно в течение нескольких недель после внутримышечного введения витамина К, и через 4 недели остается на 50% выше, чем физиологическая возрастная плазменная концентрация витамина К. Персистирующее увеличение концентрации витамина К после его внутримышечного введения обеспечивает улучшенную защиту против поздно начинающихся витамин К-зависимых кровотечений, по сравнению с пероральным применением [18].

Успехи неонатального применения витамина К значительны, что позволяет рекомендовать проведение профилактики витамином К всем новорожденным, что поддерживается Американской Академией Педиатрии [20].

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) – это нарушения гемостаза, осложняющие ряд патологических процессов. ДВС развивается, когда лежащий в основе патологический процесс осложняется повышением активности тканевого фактора, выделением цитокинов и избыточной продукцией тромбина. Патологический процесс, осложненный повреждением эндотелия, приводит к выделению тканевого фактора и цитокинов, типа интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, IL-8, тромбоцит-активирующего фактора и фактора некроза опухоли-б. Повышение сосудистой экспрессии Е-селектина также развивается в течение ДВС. Тканевой фактор в изобилии экспрессируется на фибробластах, эндотелиальных клетках, в головном мозге, легких и плаценте, и выделяется моноцитами в ответ на некоторые цитокины. ДВС развивается, когда выделение тканевого фактора и цитокинов приводит к избыточной активации коагуляции и фибринолиза и, в конечном итоге, коагулопатии потребления. У новорожденных ДВС развивается в результате многих состояний, которые вызывают серьезное заболевание, типа бактериального или вирусного сепсиса, болезни гиалиновых мембран, аспирации мекония или аспирации амниотической жидкости [1].

Клинические проявления. В отличие от кровотечений, вызванных недостаточностью витамина К или наследственным дефицитом факторов, ДВС развивается у новорожденных, имеющих какую-либо патологию и особенно часто у недоношенных новорожденных с серьезной патологией. Новорожденные с ДВС часто имеют кровотечения из желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния в кожу и скальп, кровотечения из мест забора крови или легочные кровоизлияния. Исторически, большинство новорожденных, у которых развивался ДВС, умирало, но в настоящее время большинство выживает, благодаря улучшению перинатальной и неонатальной терапии новорожденных.

Диагностика. Дифференциальная диагностика кровотечений у больных новорожденных включает болезни печени, витамин К-зависимые кровотечения, наследственную патологию свертывания и ДВС. Хотя нет единственного теста, устанавливающего диагноз, большинство новорожденных с ДВС имеют удлинение протромбинового времени (ПВ) и АПТВ, увеличение содержания продуктов деградации фибрина, увеличение D-димеров, тромбоцитопению, истощение фибриногена, истощение факторов V и VIII и увеличение комплексов тромбин/антитромбин [1,21].

Терапия. Успешная терапия неонатального ДВС зависит от точной диагностики и терапии лежащего в его основе заболевания. Терапия аномалий гемостаза у новорожденных с ДВС обусловлена клиническими проявлениями и тяжестью первичного патологического процесса. Клинически значимые кровотечения требуют применения плазмы. Анализ результатов клинических исследований новорожденных с ДВС не позволяет дать ясные рекомендации по терапии. В отсутствии существенных клинических исследований, приемлемой клинической целью является поддержание количества тромбоцитов более 50000/мл, концентрации фибриногена более 1 г/л и уровня ПВ в пределах физиологических границ для постнатального или гестационного возраста [1].

Пери- и интравентрикулярные геморрагии

Перивентрикулярные и интравентрикулярные геморрагии (ПИГ) и их осложнения в основном влияют на заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных. Частота ПИГ продолжает снижаться, вероятно, из-за улучшений неонатальной медицины [1]. Их этиология не полностью понятна, что обусловлено сложностью и многофакторностью процесса. Постулируемый этиологический механизм ПИГ включает изменения в мозговом кровотоке, повышение хрупкости капилляров герминативного матрикса, окислительные повреждения эндотелия и нарушения гемостаза. Наблюдение того, что некоторые новорожденные, у которых развивается ПИГ, имеют сниженные плазменные концентрации факторов коагуляции, явилось основанием для исследования возможности использования препаратов, влияющих на гемостаз (включая свежезамороженную плазму, фактор XIII, трансэкзамовую кислоту (ингибитор фибринолиза) и витамин К) в лечении и предотвращении ПИГ. Результаты таких клинических исследований продуктов, влияющих на гемостаз у новорожденных, противоречивы, и не позволяют дать точные рекомендации относительно использования этих препаратов.

Болезнь гиалиновых мембран

У новорожденных с болезнью гиалиновых мембран (БГМ) усилено внутриальвеолярное и внутрисосудистое отложения фибрина, что привело некоторых исследователей к предположению о роли активации коагуляции в патогенезе БГМ. Ранние исследования выявили корреляцию между повышением генерации тромбина, снижением уровня антитромбина и клинической тяжестью БГМ,

и экспериментальные данные у взрослых свидетельствуют, что отложение фибрина вносит свой вклад в тяжесть заболевания легких у взрослых. Несколько клинических исследований, проведенных до начала рутинного использования терапии сурфактантом, тестировали активированный урокиназой плазмин, плазминоген, гепарин или антитромбин в лечении БГМ. У новорожденных с БГМ, лечившихся плазминогеном или плазмином, отмечалось увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой. Не наблюдалось четкого эффекта от терапии антитромбином у недоношенных новорожденных с БГМ. Использование антикоагулянтов или тромболитической терапии при БГМ требует дальнейших клинических исследований, прежде чем могут быть даны какие-либо рекомендации [22].

Болезни печени

Тяжелые заболевания печени у новорожденных редки и доступная информация относительно неонатальных болезней печени состоит из ограниченных серий случаев [1,23]. Коагулопатии у новорожденных с болезнями печени проявляются также, как коагулопатии у взрослых с болезнями печени, отражая недостаточность адекватного синтеза факторов, плохой клиренс активированных факторов, активацию коагуляции и фибринолитической системы и потерю белков системы гемостаза. Коагулопатии при болезнях печени новорожденных добавляются к физиологической её незрелости. Причины неонатальной дисфункции печени включают наследственные заболевания, гипоксическое повреждение, вирусные инфекции, шок, водянку и осложнения парентерального питания.

Новорожденные с болезнями печени часто имеют удлинение ПВ и низкие плазменные концентрации многих факторов коагуляции (включая фактор V, витамин К-зависимые факторы и фибриноген). Тромбоцитопения при неонатальных болезнях печени развивается из-за нарушенной продукции тромбоцитов, усиленного клиренса тромбоцитов и секвестрации их в селезенке. Вторичная недостаточность витамина К развивается у новорожденных с болезнями печени, особенно у новорожденных с атрезией желчевыводящих путей, как результат нарушений утилизации кишечной абсорбции витамина К.

Новорожденные с болезнями печени и клиническими кровотечениями имеют временный успех от замещения белков коагуляции свежезамороженной плазмой, криопреципитатом или заменными трансфузиями, пока причина лежащего в основе заболевания печени не будет объяснена. Заместительная терапия у новорожденных с болезнями печени является поддерживающей, не лечебной, а адекватная терапия зависит от этиологии болезненного процесса. У новорожденных с подозрением на холестатическую патологию печени отмечается эффект от внутримышечного, внутривенного или перорального применения витамина К [1].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Тысячи новорожденных лечились экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО), с момента ее введения в 1960-е годы. Новорожденные с различными заболеваниями, типа персистирующей легочной гипертензии новорожденных, врожденной диафрагмальной грыжи, синдрома аспирации мекония и сепсиса, лечились ЕКМО, могут в процессе, которого развиваться кровотечения и тромботические осложнения, а вызывают особенное беспокойство внутричерепные геморрагии. Причины внутричерепных геморрагий при ЭКМО многофакторны, известные факторы включают повреждение сосудов, тромбоцитопению и гепаринизацию [24]. Все новорожденные, лечившиеся ЭКМО, гепаринизируются, хотя оптимальная тактика использования гепарина в течение ЭКМО никогда не исследовалась в клинических испытаниях, а теоретически более надежное антикоагулянтное средство – низкомолекулярный гепарин – не оценивалось как антикоагулянт у новорожденных, подвергавшихся ЭКМО [1]. Потребление тромбоцитов, факторов коагуляции и клеток крови развивается в течение ЭКМО терапии и требует мониторирования и адекватного замещения дефицитными компонентами крови.

Наследственные тромбофилии

Мутация фактора V Лейдена (Leiden) – генетическая форма устойчивости к активированному протеину С – является наиболее частой наследственной склонностью к тромбообразованию у взрослых европейского происхождения. 94% пораженных лиц с мутацией фактора V (Лейден) имеют единственную точечную мутацию. Замена гуанина на аденин (G на A) развивается в нуклеотидной позиции 1691, приводя к замещению Arg 506 на Gin в молекуле фактора V, в месте локализации важной области расщепления молекулы фактора V. Мутация фактора V Лейден значительно снижает инактивацию фактора V активированным протеином С [25]. Мутация развивается с распространенностью от 1 до 15% у белых, и не описана у лиц африканского происхождения. Взрослые с мутацией фактора V Лейден имеют пожизненную склонность к гиперкоагуляции, приводящую к повышенному риску венозных, но не артериальных тромбозов. Дети с мутацией фактора V Лейден имеют повышенную частоту тромботических эпизодов, включая инсульты и связанные с катетером тромбозы [26]. Частота тромботических эпизодов у новорожденных с мутацией фактора V Лейден не известна. Диагноз мутации фактора V Лейден ставится с помощью специфического анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Мутация протромбина. Генетическая вариация гена протромбина – протромбин G20210A – это вторая наиболее частая (после мутации фактора V Лейден) описанная наследственная мутация, приводящая к склонности к тромбообразованию у взрослых европейского происхождения. Единственная замена G на A развивается в нуклеотидной позиции 20210 гена протромбина, приводя к

мутации протромбина G20210A. Распространенность мутации протромбина G20210A у здоровых взрослых белых составляет 0,7–4%, с общей частотой гена 2%. Мутация протромбина G20210A наиболее часта среди лиц южно-европейского происхождения и редка у взрослых азиатского и африканского происхождения. Мутация протромбина G20210A наиболее часта у взрослых с документированными венозными тромбозами (распространенность = 4,3–6,3%), взрослых с аномалиями протеина С, протеина S, антитромбина или фактором V Лейден (распространенность = 7,9%), взрослых с документированной семейной тромбофилией (распространенность = 18%), взрослых с документированными артериальными тромбозами (распространенность = 5,7%) и выживших после инфаркта миокарда (распространенность = 3%). Единичные гомозиготные взрослые с мутацией протромбина G20210A описаны, все имели тяжелые осложнения в виде венозных тромбозов [27]. Взрослые с мутацией протромбина G20210A имеют увеличение активности протромбина и увеличение плазменной концентрации протромбина. Повышение плазменной концентрации протромбина и увеличение протромбиновой активности, как и следует ожидать, повышает продукцию тромбина, приводя к повышенному риску тромбозов. Частота тромботических эпизодов у новорожденных и детей с мутацией протромбина G20210A неизвестна. Диагностика протромбина G20210A проводится с помощью специфического ПЦР анализа.

Недостаточность протеина С. Гомозиготная недостаточность протеина С классически проявляется у новорожденных фульминантной пурпурой, которая развивается в течение часов или дней после рождения. Кожные поражения при фульминантной пурпуре вызваны тромбозом сосудов дермы и их некрозом при отсутствии лечения. Новорожденные с гомозиготной недостаточностью протеина С часто страдают внутриутробно от церебральных и офтальмологических тромботических эпизодов. Многие новорожденные с гомозиготной недостаточностью протеина С имеют тяжелый ДВС и тромбоз крупных вен и часто умирают от осложнений фульминантной пурпуры в течение первого месяца жизни [28]. Состояние транзиторной недостаточности протеина С также было описано у новорожденных. Гетерозиготная недостаточность протеина С проявляется в течение периода новорожденности тромботическими осложнениями типа тромбоза почечной вены, тромбоза пупочной вены или кожными поражениями в виде пурпуры. Диагностические критерии гомозиготной недостаточности протеина С – это (1) постоянное снижение или отсутствие плазменной концентрации протеина С и (2) гетерозиготность по недостаточности протеина С у обоих родителей.

Возможная терапия у новорожденных с недостаточностью протеина С включает (1) инфузии свежезамороженной плазмы при симптоматических показаниях; (2) инфузии свежезамороженной плазмы во время тромботических эпизодов до стабилизации, и затем поддерживающая терапия варфарином, или

(3) моноклональный концентрат протеина С, который, по описаниям, использовался успешно в терапии новорожденных с недостаточностью протеина С и фульминантной пурпурой [28]. Отсутствие клинических исследований терапевтических режимов у новорожденных с недостаточностью протеина С препятствует установлению точных терапевтических рекомендаций.

Недостаточность протеина S. Взрослые с недостаточностью протеина S – редким аутосомно-доминантным заболеванием – проявляются «спонтанными» тромбозами, наиболее часто глубокими венозными тромбозами, тромбофлебитом или легочной эмболией. Два новорожденных с недостаточностью протеина S было описано, и у обоих отмечалась фульминантная пурпура. Оба новорожденных имели незначительный уровень протеина S в момент диагностики, лечились свежезамороженной плазмой и варфарином, и имели продолжительность жизни, по крайней мере, 2 года, с различной степенью остаточных нарушений [29]. Два ребенка с недостаточностью протеина S и тромбозами было идентифицировано, оба страдали глубокими венозными тромбозами в возрасте 2–3 лет и являлись, вероятно, гетерозиготами по недостаточности протеина S.

Недостаточность антитромбина. Недостаточность антитромбина – это аутосомно-доминантное заболевание, наиболее часто проявляющееся тромбозами в течение второго, третьего или четвертого десятилетия жизни. Недостаточность антитромбина у взрослых наиболее часто проявляется в период беременности глубокими венозными тромбозами и легочной эмболией. При исследовании семей пациентов с недостаточностью антитромбина было обнаружено, что многие члены семей имели недостаточность антитромбина и были бессимптомны. Гомозиготное состояние по недостаточности антитромбина, вероятно, летально, и полагают, что все идентифицированные лица с недостаточностью антитромбина являются гетерозиготами. Несколько новорожденных с недостаточностью антитромбина идентифицировано по историям болезни. Проявления недостаточности антитромбина у новорожденных включают инфаркты миокарда при рождении [30], тромбоз аорты, судороги, тромбоз прямого и саггитального синусов и другие церебральные тромбозы. У всех новорожденных с недостаточностью антитромбина был постоянно низкий уровень антитромбина и соответствующий семейный анамнез – наличие родственников с недостаточностью антитромбина.

Аномальный плазминоген. Взрослые с наследственным аномальным вариантом плазминогена имеют глубокие венозные тромбозы или церебральные ишемические эпизоды в молодом возрасте. Некоторые взрослые с наследственным аномальным вариантом плазминогена бессимптомны. Варианты наследственного аномального плазминогена развиваются наиболее часто у лиц японского происхождения. Не идентифицировано новорожденных или детей с наследственными аномальными вариантами плазминогена.

Дисфибриногенемии. Ряд вариантов наследственных аномалий фибриногена описан у взрослых. Взрослые с наследственными аномалиями фибриногена имеют тромботические эпизоды или избыточные кровотечения (особенно кровотечениями в послеродовом периоде) или бессимптомны, в зависимости от функциональной локализации аномалии фибриногена. У новорожденных наследственные аномалии фибриногена преимущественно проявляются геморрагическими осложнениями. Тромботические эпизоды у новорожденных не описаны.

Повышение ингибитора активатора плазминогена. Идентифицированы семьи с наследственным увеличением плазменной концентрации ингибитора активатора плазминогена. Некоторые взрослые с такими наследственно повышенными концентрациями имели склонность к тромбозам. Не идентифицировано новорожденных с наследственным повышением плазменной концентрации ингибитора активатора фибриногена.

Приобретенная склонность к тромбообразованию

Тромбоз почечной артерии. Неонатальный тромбоз почечной артерии проявляется наиболее часто олигурией и гипертензией [31]. Неонатальный тромбоз почечной артерии почти всегда развивается в ассоциации с наличием катетера в пупочной артерии и часто сопровождается тромбозом аорты. Исход для новорожденных с тромбозом почечной артерии вариабелен; некоторые полностью восстанавливаются, некоторые страдают постоянной потерей функции почек, и некоторые умирают [32]. Нет согласия относительно адекватной терапии.

Тромбоз почечной вены. Тромбоз почечной вены – это наиболее частый «спонтанный» (не ассоциированный с внутрисосудистым катетером) тромбоз у новорожденных. Хотя большая часть неонатальных тромбозов почечной вены развивается в ассоциации с пупочным венозным катетером, сепсис, асфиксия при рождении, диабет матери, полицитемия и дегидратация – это все независимые факторы риска [33]. Неонатальные тромбозы почечной вены проявляются гематурией, тромбоцитопенией, гипертензией, объемным образованием в боковых отделах и фрагментацией эритроцитов в мазках периферической крови и часто ассоциированы с кровоизлияниями в надпочечники или тромбозом нижней полой вены и наиболее часты у новорожденных от матерей с диабетом. Неонатальные тромбозы почечной вены могут быть ассоциированы с наследственной склонностью к тромбозам типа недостаточности протеина С или резистентности к активированному протеину С (мутация фактора V Лейден). Недавний обзор данных о 268 пациентах с тромбозами почечной вены выявил, что 79% тромбозов развивается в течение первого месяца жизни, мальчики и девочки поражаются одинаково, и 24% тромбозов развивается двусторонне. Ультразвуковое доплеровское исследование является эффективным методом

диагностики и оценки прогрессии неонатального тромбоза почечной вены. Прогресс в пренатальной ультразвуковой технике сделал возможной диагностику тромбоза почечной вены внутриутробно [35]. Терапевтические опции включают заместительную терапию, антикоагулянты и тромболитические препараты. Использование антикоагулянтов или тромболитических препаратов (или обоих) спорно. Исход для новорожденных с тромбозами почечной вены вариабелен; некоторые умирают в течение острой фазы заболевания, у многих развивается атрофия почки с функциональными нарушениями, и у некоторых с кажущимся полным восстановлением развиваются долговременные последствия в виде гипертензии и морфологических аномалий почек.

Тромбозы, связанные с постоянным сосудистым катетером. Большая часть неонатальных тромбозов развивается в ассоциации с постоянным сосудистым катетером. Симптомы, свидетельствующие о тромботических осложнениях, развиваются у 1–2% новорожденных с наличием сосудистого катетера. Частота бессимптомных тромбозов, ассоциированных с постоянным сосудистым катетером у новорожденных, вероятно, между 20 и 30% (диапазон 3–95%) [1].

Тромбозы, ассоциированные с постоянным артериальным катетером, наиболее часто развиваются в ассоциации с пупочным катетером. Большинство тромбозов вовлекают аорту и многие включают почечную или подвздошную артерии. Симптомы, ассоциированные с артериальным катетер-ассоциированным тромбозом, включают побледнение, уменьшение пульса, плохое наполнение капилляров пораженной конечности (ей), гипертензию, сердечную недостаточность, периферическую гангрену и признаки снижения перфузии кишечника. Многие артериальные катетер-ассоциированные тромбозы бессимптомны и обнаруживаются случайно. Хотя аортография является наиболее изучаемым диагностическим методом при артериальных тромбозах, на практике чаще используется ультразвуковое доплеровское исследование для диагностики неонатальных артериальных тромбозов. Нет доказательных исследований, сравнивающих точность аортографии против современных ультразвуковых методик в диагностике артериальных тромбозов. Исход для новорожденных с тромбозами аорты варьирует от интактной выживаемости до постоянной инвалидности или смерти [31].

Неонатальные тромбозы также развиваются в ассоциации с венозными катетерами (особенно центральными венозными катетерами) и пупочными венозными катетерами. Если исключить новорожденных с тромбозами почечной вены, 97% неонатальных тромбозов развивается в ассоциации с постоянным катетером. Неонатальные венозные тромбозы, ассоциированные с пупочными или другими венозными катетерами, часто внутрисердечные, и большинство внутрисердечных тромбов локализуется в правом предсердии. Эхокардиография, следовательно, является полезным методом в диагностике и мониторировании неонатальных катетер-ассоциированных венозных тромбозов. Неонатальные тромбозы, ассоциированные с венозными катетерами, также развиваются

в нижней полой вене, верхней полой вене, воротной вене и почечных венах. Половина внепочечных неонатальных тромбозов проявляется отеком головы, груди, спины или пораженной конечности. Другие проявления неонатальных тромбозов, ассоциированных с венозными катетерами, включают дыхательную недостаточность, апноэ, тромбоцитопению и рецидивирующий или рефрактерный сепсис [32]. Пупочные венозные катетеры с расположением в правом предсердии повышают риск внутрисердечных тромбозов, эмболии и геморрагических легочных осложнений [36].

Терапевтические опции при неонатальных венозных катетер-ассоциированных тромбозах включают поддерживающую терапию, антикоагулянты, фибринолитики и хирургическую тромбэктомию. Отсутствие контролируемых клинических исследований, оценивающих эффективность доступных терапевтических методик, требует индивидуализации терапии у новорожденных с катетер-ассоциированными тромбозами [1].

Тромбозы, осложняющие хирургическое вмешательство. Тромбозы как осложнение хирургических процедур часты у взрослых. Снижение фибринолитической активности и повышение плазменной концентрации ингибитора активатора плазминогена наиболее часто отмечены в послеоперационном периоде у взрослых с тромботическими осложнениями, чем у взрослых после операций без тромботических осложнений. Информация о постоперативных тромбозах у новорожденных ограничена одним исследованием новорожденных, получавших аллотрансплантаты при различных врожденных пороках сердца. Девять (15%) из 59 новорожденных, получивших аллотрансплантаты, требовали повторных операций, вызванных тромбозами [37].

Тромбозы, осложняющие терапию экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО). У новорожденных, получающих ЭКМО, иногда развиваются тромботические осложнения. В одной серии неонатальных хирургических пациентов, леченных ЭКМО, у 7% в течение терапии развились тромбозы. Однако, не продемонстрировано различий в смертности между новорожденными с развитием тромбозов в течение ЭКМО, и таковыми без них. Другая серия описывает 20% (6/30) частоту тромбозов (как правило, тромбозы верхней полой вены или нижней полой вены) у новорожденных, получавших ЭКМО [38].

Новорожденные от матерей с диабетом. Тромботические осложнения развиваются более часто у новорожденных от матерей с диабетом, чем у других новорожденных. В основном – это тромбозы почечной вены [1].

Постулируется, что аномалии плазменных концентраций ингибиторов фибринолиза и аномалии функции тромбоцитов повышают риск тромбозов у новорожденных от матерей с диабетом.

Волчаночный антикоагулянт матери. Волчаночный антикоагулянт ассоциирован с синдромом рецидивирующей потери плода у пораженных женщин. У некоторых новорожденных от матерей с волчаночным антикоагулянтом разви-

ваются тромбозы. Большинство идентифицированных новорожденных с тромбозами и матери с волчаночным антикоагулянтом имеют и другие факторы риска тромбозов, в частности, наличие постоянного катетера [39]. Однако, описаны два новорожденных, у которых отмечались тромбозы в отсутствие других факторов риска, один с множественными тромбозами и другой с тромбозом почечной вены. Хотя причинная основа неонатальных тромбозов не может быть однозначно отнесена на счет волчаночного антикоагулянта, рекомендуется мониторирование тромбозов у новорожденных, рожденных от матерей с волчаночным антикоагулянтом.

Терапия тромбозов у новорожденных

Терапия неонатальных тромбозов спорна; описания эффективности специфических терапевтических режимов ограничены описаниями случаев и несколькими маленькими сериями, а контролируемые рандомизированные клинические исследования ограничены. Рекомендации по терапии неонатальных тромбозов представлены M. Andrew и соавт [40].

Гепарин. Гепарин проявляет свой эффект путем катализа активности антитромбина, повышая способность антитромбина ингибировать тромбин, фактор IX и фактор X. Уровень антитромбина у новорожденных снижен, а клиренс гепарина повышен у новорожденных животных, что свидетельствует, что оптимальная доза у новорожденных отличается от стандартов взрослых. Осложнения терапии гепарином включают кровотечения и гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения редка у новорожденных. Кровотечения могут контролироваться остановкой введения гепарина. Если же кровотечения продолжаются или если требуется немедленный эффект, для нейтрализации активности гепарина может использоваться протамин сульфат. Неонатальные дозы гепарина и протамина сульфата экстраполируются от педиатрических доз.

Гепарин широко используется в отделениях интенсивной терапии новорожденных для поддержания проходимости постоянного катетера. При введении продолженной инфузией, гепарин пролонгирует проходимость постоянного артериального катетера, но не влияет на частоту формирования тромбов или осложнений, связанных с постоянным сосудистым катетером. Гепарин – не лучше, чем просто физиологический раствор в поддержании проходимости периферического внутривенного катетера. Терапия гепарином обычно резервируется для новорожденных с серьезными симптоматическими венозными или артериальными тромбозами, не имеющих высокого риска геморрагических осложнений.

Низкомолекулярный гепарин. Низкомолекулярный гепарин дает ряд преимуществ по сравнению со стандартной терапией гепарином. У детей, (1) фармакокинетика более предсказуема, что снижает необходимость мониторирования; (2) низкомолекулярный гепарин вводится каждые 12 часов, что снижа-

ет стоимость и необходимость постоянного внутривенного доступа; (3) частота серьезных кровотечений значительно ниже; и (4) низкомолекулярный гепарин является, по крайней мере, столь же эффективным, как стандартный гепарин [40]. Дозы для подкожного введения у новорожденных увеличиваются по сравнению с таковыми у взрослых и детей, составляя в среднем 1,7 мг/кг/сут дважды в день (для эноксипарина) для достижения терапевтического уровня. Низкомолекулярный гепарин имеет значительно меньшую активность против тромбина, чем стандартный гепарин, так что для мониторирования терапии низкомолекулярным гепарином требуется скорее исследование анти-фактора Ха, чем АЧТВ. В терапевтических дозах низкомолекулярный гепарин не удлиняет ПВ и АЧТВ.

Тромболитическая терапия и тромбэктомия. Доступными тромболитическими препаратами являются стрептокиназа, u-PA и t-PA. Стрептокиназа не рекомендуется у новорожденных и детей из-за риска аллергических реакций. Стрептокиназа, u-PA и t-PA превращают эндогенный плазминоген в плазмин, тем самым, повышая активность фибринолитического пути и усиливая деградацию фибрина. Плазменная концентрация плазминогена физиологически снижена у новорожденных, что делает эффективность тромболитиков непредсказуемой. Тромболитическая терапия иногда используется у новорожденных в низких дозах для восстановления проходимости катетера и в более высоких системных дозах для лечения серьезных клинических тромбозов. Противопоказания к тромболитической терапии включают активное кровотечение, наличие причин для серьезных местных кровотечений, общие хирургические вмешательства в последние 10 дней или нейрохирургические вмешательства в последние 3 недели. Анализ историй болезни свидетельствует, что резорбция сгустка развивается у многих новорожденных после тромболитической терапии, но часты геморрагические осложнения. Внутричерепные геморрагии вследствие тромболитической терапии нечасты, но они представляют значительный риск у новорожденных с наличием какой-либо патологии. Оптимальная дозировка и адекватное использование тромболитической терапии у новорожденных не определены и экстраполируются из педиатрических установок.

Небольшой размер кровеносных сосудов новорожденных и тяжесть состояния новорожденных с тромбозом препятствуют использованию хирургической тромбэктомии у большей части новорожденных.

Профилактика. Профилактика неонатальных тромботических эпизодов является важной задачей для неонатологов. Внимательное отношение к постановке постоянного катетера и удалению катетера, который не является необходимым, важны для успешного ведения больных и выздоравливающих новорожденных. Для ранней диагностики развития тромбоза необходима постоянная настороженность и своевременное выявление симптомов, свидетельствующих о тромбозе. Контролируемые клинические исследования необходимы для оцен-

ки терапевтических методик и для разработки специфических показаний и доз медикаментов для новорожденных. Необходимо продолжение исследований в области выбора материала для катетеров.

Использование антикоагулянтной терапии или тромболитических препаратов у новорожденных с легочной эмболией, артериальными или венозными тромбозами должно быть индивидуальным. Отсутствие адекватных клинических исследований препятствует разработке точных рекомендаций.

Если кратковременная антикоагулянтная терапия не используется для лечения неонатальных тромбозов, неонаталог должен тщательно мониторировать тромб с объективными измерениями и начинать антикоагулянты, если тромб увеличивается. В качестве инициальной антикоагулянтной терапии 10–14-дневный курс стандартного гепарина должен быть достаточен. Обычная нагрузочная доза – 50–100 Ед/кг/час внутривенно, продолженная 28 Ед/кг/час. Затем доза мониторируется с помощью АЧТВ или уровня анти-фактора Ха. Терапевтической целью является удлинение АЧТВ до терапевтического диапазона в 60–85 секунд, что соответствует уровню анти-фактора Ха в 0,3–0,7 Ед/мл. Тромб должен мониторироваться на появление признаков увеличения или рецидивирования. Если тромб увеличивается после завершения инициального курса гепарина, должна начинаться пероральная антикоагулянтная терапия. Решение об использовании тромболитических препаратов у новорожденных с тромбозами должно приниматься с учетом показаний в каждом конкретном случае индивидуально

Литература

1. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to newborns and infants. / In Nathan D.G., Orkin S.H. (eds) Hematology of infants and Childhood. W.B. Saunders, 1998. P. 131–157.
2. Luchtman–Jones L., Broze GYJ. The current status of coagulation. // Ann. Med., 1995. №27. P. 47–52.
3. Stubbs M.T., Bode W. The clot thickens: clues provided by trombin structure. // Trends Biochem Sci., 1995. №20. P. 23–28.
4. Isrzels L.G., Israels E.D. Mechanisms in Hematology. Winnipegs, Canada: Gnosis Inc., 1998.
5. Sheffield W.P., Wu Y.Z., Blajchman M.A. Antithrombin: structure and function. / In High K.A., Roberts A.R. (eds): Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis. NY, 1995. P. 355–377.
6. Saito H. Normal hemostatic mechanisms. In Ratnoff O.D., Forbes C.D. (ens). Disorders of Hemastasis. WB. Saunders, 1996. P. 23–52.
7. Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns. // Semin. Perinatol., 1997. №21. P. 70–85.

8. Dittman W.A., Nelson S.C: Trombomodulin. / In High K.A., Roberts H.R. (eds). Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis. NY, 1995. P. 425–445.

9. Marlar R.A., Mastovich S. Hereditary protein C deficiency: a review of the genetics clinical presentation, diagnosis and treatment. // Blood Coagul. Fibrinolisis, 1990. №1. P. 319–330.

10. Aiach M., Borgel D., Gaussem P. et al. Protein C and protein S Deficiencies. // Semin. Hematol., 1997. №34. P. 205–216.

11. Edstrom C.S., Christensen R.D., Andrew M. Developmental aspects of blood Hemostasis and Disorders of Coagulation and Fibrinolisis in the neonatal period. / In Christansen R.D. (ed.) Hematologic problems of the neonate. W.B. Sannders, 2000. P. 239–271.

12. Reverdian-Moalic P., Delahouses B., Bode G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus, Blood, 1996. №88. P. 900–906.

13. Delorme M.A., Xu L., Berry L. et al. Anticoagulant dermatan sulfate proteoglycan (decorin) in the term human placents. // Thromb. Res., 1998. №90. P. 147–153.

14. Patel P., Weitz Y., Brooker L.A. et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma. // Pediats. Res., 1996. №39. P. 826–830.

15. Francis C.W., Marder V.J. Phisiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolisis. / In Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J. (eds) Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott, 1994. P. 1076–1103.

16. Smith P.S. Congenital coagulation. Protein deficiencies in the perinatal period. // Semin Perinatol. 1990. №14. P. 483–392.

17. Daffas F., Forestier F., Kaplan C., Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. // Am J. Obstet gynecol., 1988. №158. P. 939–946.

18. Sutor A.H. Vitamin K deficiency bleeding in infants and children. // Semin. Thtomb. Hemost., 1995. №21. P. 317–329.

19. Greer F.R., Marshall S., Cherry J., Suttie J.W. Vitamin K status of lactating mothers, human milk and breast-feeding infants. // Pediatrics, 1991. №88. P. 751–756.

20. American Academy of Pediatrics. Vitamin K Ad Hoc Task Force: Controversies concerning vitamin K and the newborn. // Pediatrics, 1993. №91. P. 1001–1003.

21. Carey M.J., Rodgers G.M. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. // Am.J. Hematol., 1998. №59. P. 65–73.

22. Schmidt B., Gillie P., Mitchell L., et al. A placebo-controlled randomized trial of antithrombin therapy in neonatal respiratory distress syndrome. // Am.J. Respir. Crit Care Med., 1998. №158. P. 470–476.

23. Kulhanjian J. Fever hepatitis and coagulopathy in a newborn infant. // Pediatr. Infect. Dis. J., 1992. №11. P. 1069–1072.

24. Truog R.D. Randomized controlled trial: lessons from ECMO clin. // Res., 1992. №40. P. 519–527.

25. Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T., et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. // Nature, 1994. №369. P. 64–67.

26. Nowak-Gotte U., Dubbers A., Kececioglu D. et al. Factor V Leiden, protein C and lipoprotein in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. // J. Pediatr., 1997. №131. P. 608–612.

27. Kyrle P.F., Manmalter C., Beguns S. et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20219A mutation the protrombin gene. // Arterioscler Thromb. Vask. Biol., 1998. №18. P. 1287–1291.

28. Goodwin T.M., Gazit G., Gordon E.M. Heterozygous protein C deficiency presenting as severe protein C deficiency and peripartum thrombosis: successful treatment with protein C concentrate. // Obstet Gynecol., 1995. №86. P. 662–664.

29. Pegelow C.H., Ledfard M., Young J.N., Zillerulo G. Severe protein S deficiency in a newborn. // Pediatrics, 1992. №89. P. 674–676.

30. Sancher J., Velasco F., Alvarez R., et al. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin III deficiency: successful outcome with thrombolytic and replacement treatment. Acta Pediat., 1996, 85, P. 245–247.

31. Mango-Jonson M.J. Diagnosis and management of thromboses in the perinatal period. // Semin Perinatol. 1990. №14. P. 393–402.

32. Tabbontt S., Griswold W.R., Ogino M.T. et al. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. // J. Perinatol., 1994. №14. P. 66–70.

33. Hibbert J., Howlett D.C., Grenwood K.L., et al: The ultrasound appearances of neonatal renal vien thrombosis. // Br.J. Radiol., 1997. №70. P. 1191–1194.

34. Andrew M., Brooker L.A. Hemostatic complication in renal disorders of the young. // Pediatr. Nephrol., 1996. №10. P. 88–99.

35. Wright N.B., Walkinshow S., Pilling D.W. Antenatal and neonatal renal vein thrombosis: new ultrasonic features with high frequency transducers. // Pediatr. Radiol., 1996. №26. P. 686–689.

36. Вяorklund L.J., Malmgren N., Lindroth M. Pulmonary complications of umbilical venous catheters. // Pediatr. Radiol., 1995. №25. P. 149–152.

37. Vincent J.G., Lacquet L.K., Wal H.J., et al. A denaturated venous homograftasan alternative material for shunts and other reconstructions in congenital cardiac surgery. // J. Cardiovasc.Surg., 1990. №31. P. 766–770.

38. Riccabona M., Kutting-Haim M., Dacar D., et al. Venous thrombosis in and after extracorporal membrane oxygenation: detection and follow-up by Dopler sonography. // Eur. Radiol., 1997. №7. P. 1383–1386.

39. De Kerk O.L., De Vries T.W., Sinnge LGF: An unusual cause of neonatal seiruses in a newborn infant. // Pediatrics, 1997. №100.

40. Andrew M., Michelson A.D., Bonill E., et al. Gyidelines for antithrombotheray in pediatric patients. // J. Pediatr., 1998. №132. P. 575–588.

Болезни гемостаза

Гемофилия

Гемофилии (Г) – группа заболеваний, при которых дефицит факторов свертывания (чаще VIII и IX) приводит к появлению геморрагического синдрома. Выделяют врожденные и приобретенные формы. Чаще встречаются врожденные Г: **гемофилия А** (ГА-дефицит фактора VIII) и **гемофилия В** (ГВ-дефицит фактора IX-болезнь Кристмаса). Намного реже выявляется гемофилия С (дефицит XI фактора), очень редко – конкомитированная Г (одновременный дефицит VIII и IX факторов, часто сопровождающийся нарушением цветового зрения). Приобретенная гемофилия у детей встречается редко, как правило, у больных с аутоиммунными и миелопролиферативными заболеваниями при появлении антител к факторам свертывания.

Распространенность гемофилии. 13–14 больных на 100000 мужчин. Соотношение ГА и ГВ составляет 4 к 1. Наследственный характер Г отмечается у 70–90% больных и у 10–30% – спорадический.

Наследование гемофилии. Х-сцепленное наследование. Все дочери больных Г – облигатные носители аномальных генов, все сыновья – здоровы. Вероятность того, что сын матери-носительницы будет болен гемофилией, составляет 50%, и вероятность того, что к ее дочери перейдут свойства носителя, также равна 50% (рис. 36). Гемофилией могут страдать девочки, рожденные от мужчины, больного Г, и женщины–носителя гена Г, а также при синдроме Тернера. У женщин-носителей кровоточивость может проявляться во время менструаций и при операциях.

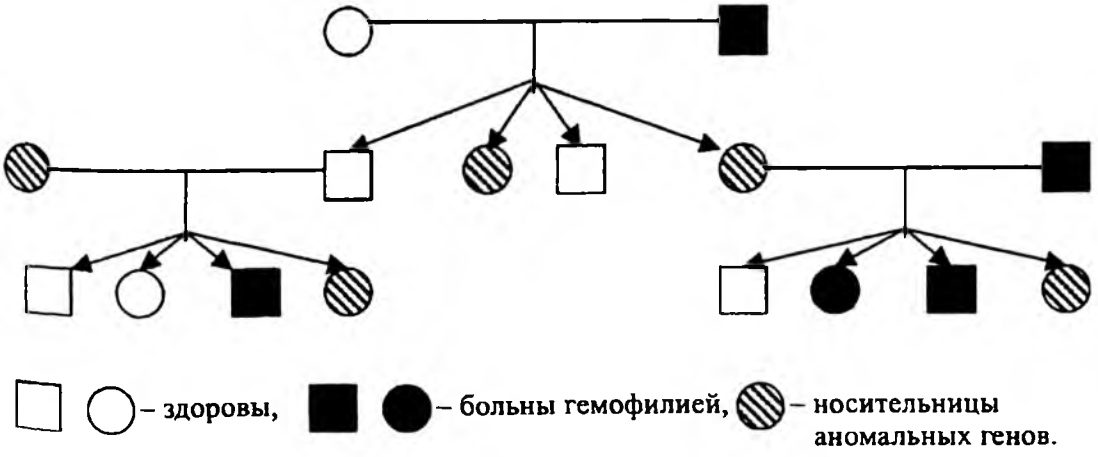


Рис. 36. Наследование гемофилии

Классификация гемофилии

Выделяют: **очень тяжелую форму** гемофилии, при которой активность фактора VIII/IX не превышает 0,99%; **тяжелую** – с активностью фактора VIII/IX от 1 до 2,99%; **среднетяжелую** – с активностью фактора VIII/IX, составляющей 3–4%, **легкую** – 5–12%; и **стертую** – 13–50%.

Клиническая картина гемофилии

Клиническая картина ГА и ГВ идентична, тип гемофилии распознается только при лабораторном обследовании и количественном определении факторов.

Кровотечение отсроченное, через несколько часов после травмы.

Кровотечения в неонатальном периоде: кефалогематома, кровоизлияние в области ягодиц при ягодичном предлежании, кровотечение из пупочного канатика. Позже – кровотечения при прорезывании зубов или при ранении уздечки языка, гематомы в местах ушибов и внутримышечных инъекций, кровотечение при обрезании крайней плоти.

Кровоизлияния в суставы (в основном крупные: коленные, голеностопные и локтевые) и **межмышечные гематомы** становятся ведущими симптомами с момента самостоятельного хождения ребенка. Кровь в полости сустава вызывает воспаление синовиальной оболочки, а повторные кровоизлияния приводят к разрушению суставного хряща, развитию остеоартроза, фиброза и анкилоза сустава с последующей атрофией мышц. Пострадавший сустав обычно становится местом повторных кровоизлияний.

Кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу: боль в животе, сгибательная контрактура бедра (клинически имитирует поражение тазобедренного сустава), ригидность мышц передней брюшной стенки, что нередко принимают за острый аппендицит. В области пораженной мышцы пальпируется плотное болезненное образование.

Гематурия чаще встречается у детей старше 5 лет. Причины гематурии: травмы поясничной области, иммунокомплексное поражение почек, высокая активность урокиназы, оксалурия у больных с повторными гемартрозами и частыми приемами анальгетиков, аномалии развития или положения почек. Макрогематурия чаще появляется спонтанно. Иногда ей сопутствуют дизурия, боли в поясничной области (вплоть до почечной колики), по ходу мочеточников или уретры. После нескольких болезненных позывов к мочеиспусканию отходят сгустки крови и боли уменьшаются.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) характерны для детей старшего возраста, связаны с эрозивно-язвенной патологией желудочно-кишечного тракта.

Клиника **кровоизлияния в головной мозг** развивается стремительно или по нарастанию симптомов (беспокойство или заторможенность, рвота, головная боль и стволовые симптомы: горизонтальный и вертикальный нистагм, ани-

зокария, расстройства ритма дыхания и сердечных сокращений). При отсутствии в анамнезе травмы головы любые признаки, свидетельствующие о повышении внутричерепного давления, являются показанием к немедленной заместительной терапии. Эпизоды кровоизлияний в спинной мозг встречаются реже и проявляются нарастающими периферическими парезами.

Легкая форма Г проявляется минимальной кровоточивостью и может быть диагностирована в более зрелом возрасте при оперативных вмешательствах или значительных травмах.

Лабораторная диагностика гемофилии

1. Удлинение времени свертывания цельной крови и активированного частичного тромбопластинового времени, нормальные время кровотечения и протромбиновое время.
2. Тип и тяжесть Г определяют на основании степени снижения коагулянтной активности антигемофильных глобулинов (ФVIII:С и ФIX:С) в плазме.
3. Поскольку активность VIII фактора может быть снижена и при болезни Виллебранда, у больных с впервые обнаруженной ГА, следует определять также содержание антигена фактора Виллебранда. При гемофилии А содержание антигена остается нормальным в отличие от классических форм болезни Виллебранда.
4. Скрининг больных на наличие ингибиторов к факторам VIII и/или IX, особенно перед плановыми хирургическими вмешательствами, требующими заместительной терапии.
5. Пренатальная диагностика и выявление носителей.

Определяются с помощью анализа гена фактора VIII при ГА и гена фактора IX при ГВ. Применяют два метода: определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и проведение полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Для каждого метода требуется небольшое количество крови или биоптата ворсинок хориона, что позволяет поставить пренатальный диагноз Г на самой ранней стадии беременности (8–12 недель).

Лечение больных гемофилией

В лечении больных Г основным компонентом является своевременная адекватная заместительная терапия, позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме.

Современными являются 3 метода лечения больных Г: 1. Профилактический; 2. Лечение на дому; 3. Лечение по факту возникновения кровотечения.

Профилактический метод – наиболее прогрессивный. Его целью является поддержание активности дефицитного фактора на уровне около 5% от нормы, что позволяет избегать кровоизлияний в суставы. Профилактическое лечение начинают в возрасте от 1 до 2 лет до или сразу после возникновения пер-

вого гемартроза. При этом используют концентраты факторов свертывания (КФС) высокой степени очистки (табл. 66, 67). Вводятся препараты 3 раза в неделю при ГА и 2 раза в неделю при ГВ (в связи с более продолжительным периодом полувыведения 1Х фактора) из расчета 25–40 МЕ/кг. Длительность профилактического лечения – от нескольких месяцев до пожизненного. У этих больных отсутствуют поражения опорно-двигательного аппарата, они полностью социально адаптированы и могут заниматься спортом.

Подходы в назначении этих препаратов аналогичны таковым при гемофилии А.

Лечение на дому. Рекомендуется больным с менее выраженным геморрагическим синдромом, либо при ограниченных возможностях лекарственного обеспечения. Препарат вводится сразу после травмы, или при малейших признаках начинающегося кровоизлияния. Возможность немедленного введения препарата позволяет остановить кровотечение на раннем этапе, предотвратить повреждение тканей или массивный гемартроз при меньшем расходе препаратов. Для такого лечения также используют КФС. Лечение по факту возникнове-

Таблица 66

Концентраты фактора V111, зарегистрированные в России

Препарат	*Способ получения*	*Инактивация вируса*	*Применение*
Гемофил М (Baxter)	Иммуноаффинная хроматография с моноклональными антителами к фактору V111*	СД + иммуноаффинная хроматография	Гемофилия А Ингибиторная ГА**
Иммунат (Baxter)	Ионообменная хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия А Ингибиторная ГА** Б-нь Виллебранда
Коэйт ДВИ (Bayer)	Хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия А Ингибиторная ГА**
Эмоклот ДИ (Kedrion)	Хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия А Ингибиторная ГА**

СД – сольвент-детергентная, * – стабилизирован альбумином, **– при титре ингибитора менее 10 Бетезда Единиц на 1 мл.

Таблица 67

Концентраты 1Х фактора, зарегистрированные в России

Препарат	*Способ получения*	*Инактивация вируса*	*Применение*
Иммунин (Baxter)	Ионообменная хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия В Ингибиторная ГВ
Аимафикс ДИ (Kedrion)	Хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия В
Октанайн (Octapharma)	Хроматография	Двойная: СД + термическая	Гемофилия В Ингибиторная ГВ

СД – сольвент-детергентная

ния кровотечения требует небольшого количества препаратов, но не позволяет избегать массивных межмышечных и забрюшинных гематом и кровоизлияний в ЦНС. Больные страдают прогрессирующей артропатией и дезадаптированы социально. Таким больным назначают неочищенные, не прошедшие вирусную инактивацию препараты – криопреципитат, СЗП, концентрат нативной плазмы.

Выбор метода лечения зависит от формы и тяжести Г, а также от локализации кровоизлияния или кровотечения.

При легкой форме гемофилии с уровнем фактора более 10% и у женщин-носительниц гена ГА с уровнем фактора VIII менее 50% терапией выбора является использование **десмопрессина-ДДVP** (обеспечивает освобождение фактора VIII, фактора Виллебранда из депо эндотелиальных клеток). Вводят ДДVP в/в в дозе 0,3 мкг на кг веса в 50 мл физиологического раствора за 15–30 минут. ДДVP показан для проведения необширных хирургических вмешательств, а также для проведения операций у женщин-носительниц. При тяжелой форме гемофилии требуется лечение концентратами VIII/IX факторов.

Известно, что **1 МЕ фактора, введенная из расчета на 1 кг веса больного, повышает активность ф.VIII в плазме на 2% при ГА и ф.IX на 1% при ГВ. Методика расчета дозы факторов VIII/IX** определяется по формулам:

ребенку до года = масса тела х желаемый уровень фактора в%;

ребенку после года = масса тела х желаемый уровень фактора в% х 0,5.

Рекомендуемые дозы VIII/IX факторов в конкретных случаях разные. Все КФС вводятся в/в струйно.

В **начальной стадии острого гемартроза** КФС вводится из расчета 10 МЕ/кг. В поздней стадии – 20 МЕ/кг, с повторным введением каждые 12 часов. Желаемый уровень фактора – 30–40%.

Показания к пункции сустава: первичный гемартроз; болевой синдром, вследствие массивного гемартроза; рецидивирующий гемартроз; обострение хронического синовита. После аспирации крови из сустава в его полость вводят гидрокортизон гемисукцинат 50–100 мг (через день), для пролонгированного лечения – дипроспан.

При наличии признаков хронического синовиита в стадии обострения и рецидивирующих гемартрозах рекомендуют серию пункций 1–3 раза в неделю до полного купирования воспаления на фоне ежедневной гемостатической терапии (всего 4–6 пункций).

При отсутствии достаточного эффекта или невозможности адекватной терапии показана **синовэктомия** (радиоизотопная, артроскопическая или открытая). Через 1–2 дня после операции назначается физиотерапия и курс профилактической гемостатической терапии в течение 3–6 месяцев.

Кровоизлияния в m. Iliopsoas. КФС вводятся дозе 30–40 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 2–3 дней при условии постельного режима и ограничения физических нагрузок.

При носовых кровотечениях КФС вводят из расчета 10–20 МЕ/кг (каждые 8–12 часов) одновременным орошением слизистой оболочки носа адроксоном, трансамином, дициноном, 5% Е-АКК и тромбином.

Кровотечения из слизистых оболочек полости рта носят длительный характер. На месте повреждения часто образуется рыхлый сгусток, который не позволяет краям раны соединиться. После введения КФС из расчета 20–40 МЕ/кг (каждые 8–12 часов) следует удалить сгусток и обеспечить соединение краев раны. Антифибринолитические средства (Е-АКК, трансамин), фибриновый клей и охлажденная протертая пища способствуют местному гемостазу.

Санация ротовой полости. Перед лечением кариозного зуба достаточно однократного в/в введения концентратов факторов или при ГА криопреципитата. В течение 72–96 часов до и после процедуры назначается Е-АКК: детям 5% Е-АКК в/в капельно в дозе 100 мг/кг на одну инфузию, взрослым больным – per os до 4–6 г Е-АКК в сутки в 4 приема. Гемостатическую терапию начинают перед операцией и продолжают 2–3 дня после нее. Препарат вводят из расчета 10–15МЕ/кг для экстракции резцов и 20 МЕ/кг при удалении больших коренных. В качестве дополнительных средств используют местные и системные антифибринолитические средства, фибриновый клей, рекомендуется строгая щадящая диета и холодное питье.

Почечные кровотечения. Протокол лечения почечных кровотечений представлен на рис. 37. Гемостатическая терапия проводится до купирования макрогематурии в дозе 40 МЕ/кг на введение. Желаемый уровень фактора–40%. Параллельно коротким курсом назначается преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг/сут с последующей быстрой отменой.

Терапия аминокапроновой кислотой у больных с почечным кровотечением противопоказана в связи с риском тромбоза почечных клубочков.

При **желудочно-кишечных кровотечениях** (ЖКК) показано эндоскопическое обследование для уточнения причины и источника кровотечения. Прото-

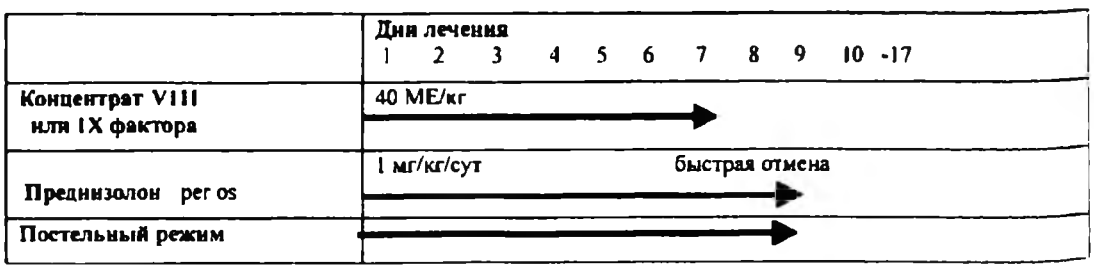


Рис. 37. Протокол ведения больных гемофилией с почечным кровотечением

	Дни лечения							
	1	2	3	4	5	---	10	11 - 20
Концентрат VIII или IX фактора* (МЕ/кг)	100		60			40		
Трансамин*	□		□					
ЭГДС, колоноскопия	□							

*Трансамин в/в капельно на физ. растворе: от 0–1 года – 0,15–0,4 г; 2–3 лет – 0,3–0,7 г; 4–6 лет 0,5–1,3 г; 7–14 лет – 0,8–2,0 г

Рис. 38. Протокол ведения больных гемофилией с желудочно-кишечными кровотечениями

кол лечения ЖКК представлен на рис. 38. Желаемый уровень фактора – 60–80%. Показано активное применение ингибиторов фибринолиза, общепринятая терапия эрозивно-язвенных заболеваний желудка и кишечника.

Опасные для жизни кровотечения (в том числе кровоизлияния в головной мозг) и обширные хирургические вмешательства требуют введения КФС из расчета 50–100 МЕ/кг 1–2 раза в сутки до купирования признаков кровотечения и последующей поддерживающей терапии меньшими дозами до заживления раны. Протокол ведения больного Г с внутричерепным кровоизлиянием представлен на рис. 39. При непрерывной инфузии КФС в дозе 2 МЕ/кг/час обеспечивает их постоянный уровень не ниже 50% от нормы. Также показано применение ингибиторов фибринолиза. Далее проводят гемостатическую терапию по схеме профилактического лечения в течение 6 месяцев.

При отсутствии КФС используют криопреципитат (содержит фактор V111), свежезамороженную плазму (СЗП) и концентрат нативной плазмы (содержат 1Х фактор).

Недели лечения	1	2	3	4
Концентрат VIII или IX фактора	до 80-100%	до 60 %	до 40%	до 30 %
Дегидратация	(диакарб, триампур)			
Противосудорожные средства	(аминалон, гамалон, ноотропил, вит. гр. В)			
Трансамин *	□			

* Расчет дозы трансамина – см. рис. 38

Рис. 39. Протокол ведения больного гемофилией с внутричерепным кровоизлиянием

Криопреципитат – концентрированный препарат фактора V111. Средняя активность 1 дозы криопреципитата составляет 75 ед. Препарат поддерживает уровень фактора V111 в пределах 20–40%, что достаточно для проведения хирургических вмешательств. Вводится в/в струйно медленно в дозе 30–40 ед/кг через 8–12–24 часа в зависимости от желаемого уровня и вида кровотечения. 1 ед/кг препарата повышает уровень фактора на 1%.

Для лечения больных гемофилией В при невозможности лечения концентратом 1Х фактора используют концентрат нативной плазмы (КНП) из расчета 20–30 мл/кг в сутки в 2 приема до стабилизации состояния, при его отсутствии – СЗП. В 1 дозе СЗП/КНП в среднем содержится 50–100 МЕ фактора 1Х. Вводятся СЗП/КНП из расчета 1 доза на 10 кг веса больного.

Объективные ограничения применения криопреципитата, СЗП и КНП:

1. **Нестандартизованность и незначительный гемостатический эффект** (ведет к тому, что артропатия с ограничением движений с раннего детства становится постоянным спутником больного и быстро приводит его к инвалидности);
2. **Низкая очистка препаратов и отсутствие противовирусной инактивации** привели к тому, что 50–60% больных гемофилией имеют положительные маркеры гепатита С, 7% – являются постоянными носителями вируса гепатита В;
3. **Высокая частота аллергических и посттрансфузионных реакций;**
4. **Угроза перегрузки кровообращения** из-за введения больших объемов этих средств при минимальной концентрации в них факторов свертывания;
5. **Иммуносупрессия;**
6. **Низкое качество жизни больных.**

Физиотерапия

Параллельно с заместительной терапией при кровоизлияниях в суставы и мышцы рекомендуется проводить **физиотерапевтические процедуры**. В острый период при кровоизлияниях в суставы и мышцы предпочтительнее УВЧ-терапия в щадящем режиме (ежедневно, всего 2–3 процедуры по 8–10 минут, что позволяет проводить повторные курсы УВЧ в течение года на один и тот же очаг поражения). После курса УВЧ терапии, купирования болевого синдрома и отека, последовательно могут быть использованы электрофорез и фонофорез гидрокортизона сукцината, 1% Е-АКК, димексида, траумеля-С, целя-Т. При хронических гемофильных артропатиях, позднем поступлении больного и для этапной реабилитации предпочтительнее использовать фонофорез гидрокортизона и лидазы (непрерывный или импульсный режимы). При остаточных явлениях – также магнитотерапия (ежедневно в течение 10–12 дней) и грязелечение. Через 1 неделю после комплексного лечения показана ЛФК. Протокол комп-

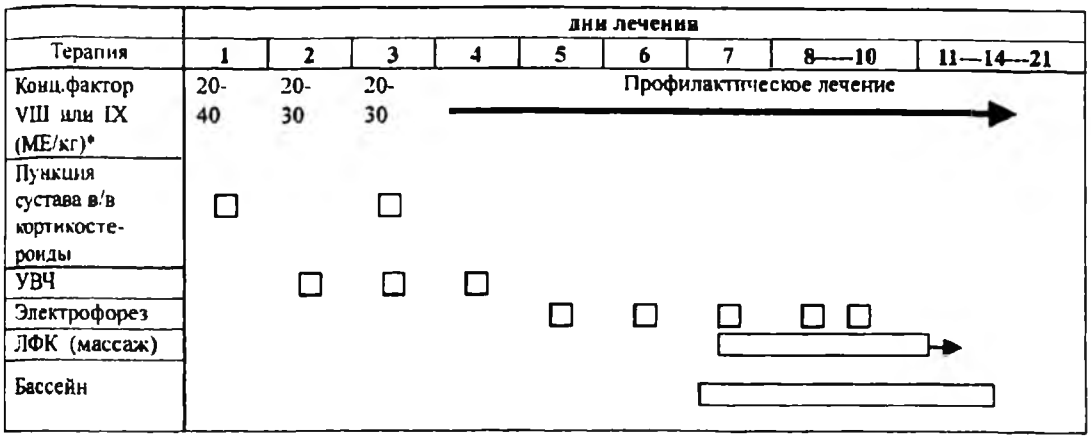
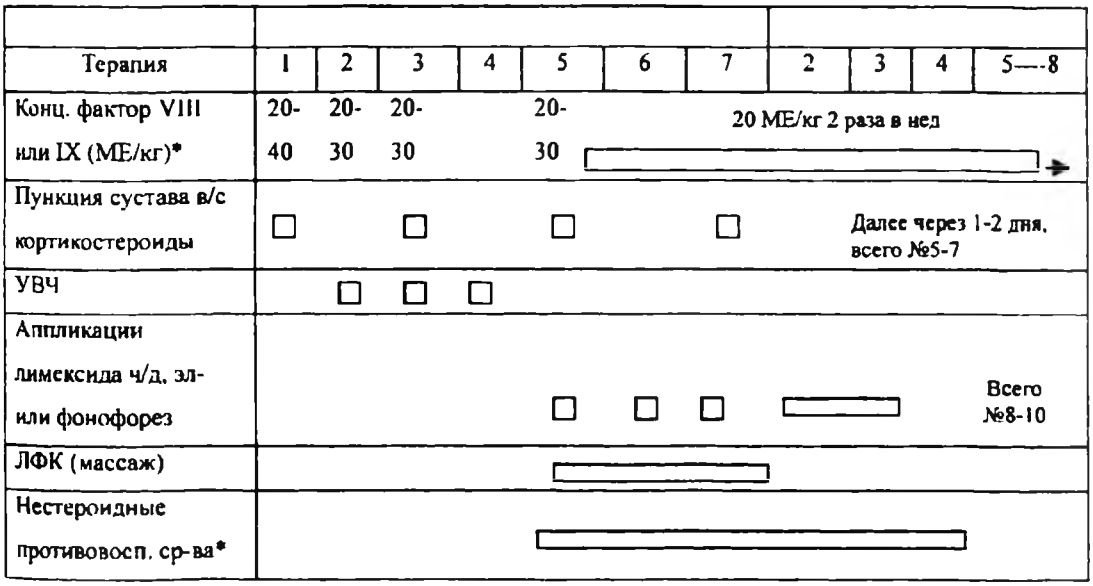


Рис. 40. Протокол лечения первичного, острого гемартроза у больного гемофилией



* – ортофен, вольтарен, ибупрофен и др. – 1,5мг/кг

Рис. 41. Протокол лечения больного гемофилией с рецидивирующими гемартрозами, гипертрофическим синовитом

лексного лечения больных гемофилией с острым и хроническим гемартрозом представлен на рисунках 40 и 41.

Генная терапия гемофилии

Существует два вида генной терапии. 1. Применение рекомбинантных КФС, полученных генно-инженерным путем (исключен риск передачи инфекционных агентов). 2. Пересадка больному гемофилией гена, отвечающего за синтез фактора VIII/IX.

Ингибиторная форма гемофилии (ИФГ)

Грозным осложнением у больного Г является появление циркулирующих антикоагулянтов-ингибиторов, относящихся к классу имммуноглобулинов G. Частота ИФ Г колеблется от 7 до 12%, а при очень тяжелой Г до 35%. Ингибитор чаще появляется у детей 7–10 лет, но может быть в любом возрасте. Появление ингибитора к VIII/IX факторам отягощает прогноз заболевания, кровотечения становятся профузными, сочетанными, рано развиваются тяжелая артропатия и инвалидность. Длительность циркуляции ингибитора составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Определение возможного ингибитора обязательно у каждого больного перед началом лечения и в его процессе, а также при отсутствии эффекта от заместительной терапии.

Присутствие ингибитора в крови подтверждается Бетезда тестом (Bethesda). Величина измерений – Бетезда единица (BE). Чем больше концентрация ингибитора в крови, тем больше количество Бетезда единиц (или выше Бетезда титр). Низким считается титр ингибитора менее 10 ед/мл Бетезда, средним – от 10 до 50 ед/мл, высоким – более 50 ед/мл.

Лечение больных ингибиторными формами гемофилии

1. **Лечение больных с низким титром ингибитора.** Эффективность лечения достигают большими дозами концентратов фактора. Дозу подбирают эмпирически, чтобы полностью нейтрализовать ингибитор, и затем поддерживают концентрацию фактора VIII в крови больного на заданном уровне в течение требуемого срока.
2. Для лечения кровотечений, представляющих угрозу для жизни или при необходимости хирургического вмешательства, используют главным образом свиной фактор VIII (Hyate:C)*, активированные препараты протромбинового комплекса (Feiba, Autoplex), активированный рекомбинантный фактор VII (рФV11a – NovoSeven).

Свиной фактор используют у больных с высоким титром ингибиторов в крови – от 10 до 50 BE и выше. У 40% больных через 1–2 недели лечения развивается ингибитор к свиному фактору VIII. Терапию начинают с дозы – 100 МЕ/кг (вводят 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней), которую при необходимости увеличивают. Для профилактики аллергических реакций и тромбоцитопении обязательна премедикация гидрокортизоном.

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) и **активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК)** обеспечивают гемостаз в обход действия фактора VIII/IX. В их состав входят факторы VII и X в активированном виде, что значительно повышает эффективность лечения. Вводят ФЕЙБА в дозе 50–100 ед/кг (максимальная разовая 100 ед/кг) каждые 8–12 часов.

---

* в России препарат не зарегистрирован

Рекомбинантный активированный фактор VII (НовоСевен) – образует комплекс с тканевым фактором и таким образом активирует IX или X факторы. Вводят каждые 2 часа. Дозы: от 50 (титр ингибитора <10 ВЕ/мл) и 100 (титр 10–50 ВЕ/мл) до 200 мкг/кг (при титре более 100 ВЕ/мл). В комбинации с ним назначают антифибринолитические средства. Превышение доз Фейба и НовоСевен приводт к тромботическим побочным реакциям.

3. В комплексной терапии ИФГ также возможно применение **плазмафереза**. После удаления ингибитора больному вводят 10000–15000 МЕ концентрата фактора VIII.
4. **Различные виды иммуносупрессии** – кортикостероиды, иммунодепрессанты, а также различные комбинации этих методов лечения.
5. **Выработка иммунологической толерантности.**

Боннский протокол:

1период. Вводится фактор VIII по 100 МЕ/кг и FEIBA по 40–60 МЕ/кг 2 раза в день ежедневно до снижения ингибитора до 1 ВЕ/мл.

2 период. ФакторVIII вводят по 150 МЕ/кг 2 раза в день до полного исчезновения ингибитора. В дальнейшем большинство пациентов возвращаются к профилактическому лечению.

Более экономичные протоколы

Высокодозная терапия (Протокол Мальме) проводят больным с титром ингибитора более 10 ВЕ/кг. Экстракорпоральная абсорбция антител + одновременновводят циклофосфан (12–15 мг/кг в/в в 1 и 2 дни, а затем 2–3мг/кг через рот с 3 по 10 дни). Первоначальную дозу фактора VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать оставшийся в циркуляции ингибитор и повысить уровень фактора VIII более 40%. Затем фактор VIII вводят повторно 2–3 раза в день, с тем, чтобы его уровень в крови сохранялся в пределах 30–80%. Сразу после первого применения фактора VIII, кроме этого, больному вводят внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин G в дозе 2,5–5 г в первый день или 0,4 г/кг/день в течение 5 дней.

Терапия с использованием промежуточных доз препаратов фактора VIII включает их ежедневное введение в дозе 50 МЕ/кг.

Терапия низкими дозами фактора заключается в первичном введении высокой дозы фактора VIII, нейтрализующей ингибитор. После этого вводят фактор по 25 МЕ/кг каждые 12 часов на протяжении 1–2 недель ежедневно, затем через день. Этот протокол применяется при угрожающих жизни кровотечениях и при хирургических вмешательствах.

Осложнения заместительной терапии. Появление ингибитора в крови к дефицитным факторам, тромбоцитопении, гемолитическая анемия и вторичный ревматоидный синдром. 2. Инфицирование вирусами гепатитов В и С, ВИЧ, парвавирусом B_{19} и цитомегаловирусом.

Практические рекомендации

1. Больные и члены их семей должны получать специализированную медицинскую помощь в центрах по лечению гемофилии, где должны быть обучены навыкам в/в инъекций и основам заместительной терапии.
2. Воспитывать детей необходимо в обычном режиме. Однако с раннего детства рекомендуется избегать и профилактировать травмы (обкладывать кроватку подушками, не давать игрушки с острыми углами и т.д.).
3. Возможны занятия только неконтактными видами спорта, в частности, плаванием.
4. Регулярно проводить профилактическую санацию зубов.
5. Вакцинировать больных против вирусных гепатитов В и А.
6. Проводить оперативные вмешательства, экстракции зубов и профилактические прививки, любые внутримышечные инъекции только после адекватной заместительной терапии.
7. Применять нестероидные противовоспалительные препараты можно по строгим показаниям, только при наличии гемофилической артропатии и обострении хронического синовита. Избегать приема дезагрегантов и антикоагулянтов.
8. Проводить скрининг больных на наличие ингибитора к VIII или IX факторам перед оперативными вмешательствами и при неэффективности терапии.
9. Исследовать кровь на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ, биохимический анализ крови с исследованием печеночных проб 2 раза в год. Диспансеризация 1 раз в год.
10. Оформление инвалидности детства.
11. **Считать ориентировочную потребность одного больного гемофилией в дефицитном факторе свертывания в год равной 30.000 МЕ.** Возможны также расчеты потребности в антигемофильных препаратах в зависимости от численности населения: 2 МЕ фактора на каждого жителя в год или 8.500 доз криопреципитата на 1 млн. жителей в год.

Болезнь Виллебранда

Болезнь Виллебранда (БВ) – геморрагическое заболевание, являющееся следствием качественных или количественных нарушений фактора Виллебранда (ФВ). БВ бывает наследственной или приобретенной.

Наследственная БВ

Причиной наследственной бВ – является мутация гена, кодирующего синтез фВ. Наследственная бВ является самым распространенным геморрагическим заболеванием. Частота носительства дефектного гена фВ в популяции достигает 1:100 чел., но лишь часть носителей (10 – 30%) имеют клинические проявления.

Экспрессия гена фВ локализована в эндотелиоцитах и мегакариоцитах. ФВ содержится в альфа-гранулах тромбоцитов, эндотелиоцитах, в плазме и субъэндотелиальном матриксе. фВ состоит из полимеров прогрессивно увеличивающейся молекулярной массы. Разделяют легкие, средние, тяжелые и сверхтяжелые мультимеры с молекулярной массой от приблизительно 540 kDa у димеров до нескольких тысяч kDa у самых крупных мультимеров. Самым большим тромбогенным потенциалом обладают молекулы фВ с наибольшей молекулярной массой.

В гемостазе фВ играет двоякую роль: опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам и взаимную адгезию тромбоцитов в процессе образования тромба, служит «носителем» фактора VIII в плазме, значительно удлиняя время его циркуляции.

Классификация и патогенез болезни Виллебранда

Выделяют 3 типа бВ: 1ый – количественное уменьшение фВ в крови различной степени тяжести, 2 тип – качественное изменение фВ, 3 тип – практическое отсутствие фВ в крови. 2 тип подразделяют на 4 подтипа (2А, 2В, 2М, 2N).

Псевдо-бВ (тромбоцитарный тип). Возникает вследствие повышенного связывания фВ к гликопротеиду Ib-IX-V за счет мутации последнего. Это приводит к ускоренной элиминации, в первую очередь, наиболеевысоко молекулярных комплексов фВ из плазмы, и диспропорциональному снижению его активности по сравнению с антигеном. Также возможна умеренная тромбоцитопения. Фенотипически заболевание сходно с типом 2В бВ, но отличается от него локализацией нарушения. Для дифференциального диагноза необходимо провести RIPA с низкими концентрациями ристомицина. При постановке этого теста с плазмой здорового донора и тромбоцитами пациента агрегация будет у больного псевдо-бВ, а при исследовании с тромбоцитами здорового донора и плазмой больного агрегация будет у пациента с бВ тип 2b.

Классификация бВ представлена в таблице 68.

Клиническая характеристика болезни Виллебранда. Основным клиническим проявлением бВ является повышенная кровоточивость при травмах или патологических процессах. Поскольку при бВ страдает функция остановки кровотечения, для нее характерны первичные кровотечения, начинающиеся сразу после травмы.

Характер и тяжесть геморрагического синдрома при бВ зависит от формы заболевания. В целом, можно условно выделить три варианта:

I. Геморрагический синдром по микроциркуляторному типу характерен для 1, 2А, 2В, 2М типов бВ. Типичными являются кожный гемсиндром в виде экхимозов, петехий, кровотечения из травмированных слизистых оболочек, длительные кровотечения из лунок удаленных или выпавших зубов, носовые кровотечения, маточные кровотечения у девочек после на-

Таблица 6

Классификация болезни Виллебранда

Тип	*Частота встречаемости*	*Клинические особенности*	*Диагностика*
I	1–30:1,000; наиболее распространенный вариант бВ (> 70% всех случаев)	Легкие и умеренные признаки кровоточивости; аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью (примерно 60%)	vWF:Ag, активность фВ, и fVIII:C снижены пропорционально (20–50%). Все фракции мультимеров представлены пропорционально
2A	Приблизительно 10%–15% всех клинически значимых случаев бВ	Легкие и умеренные признаки кровоточивости; чаще аутосомно-доминантное, но возможно и аутосомно-рецессивное наследование с более полной, чем 1 тип пенетрантностью	Вариабильное снижение vWF:Ag, активность фВ, и fVIII:C отсутствие высоко- и среднемолекулярных мультимеров фВ
2B	Довольно редкий вариант (< 5% всех клинически значимых случаев бВ)	Легкие и умеренные признаки кровоточивости; чаще аутосомно-доминантное наследование с более полной, чем 1 тип пенетрантностью	Возможно снижение vWF:Ag и fVIII:C; уменьшение высокомолекулярных мультимеров, положительная RIPA с низкими концентрациями ристоцетина, легкая и умеренная тромбоцитопения
2M	Редкий (единичные описания)	Тяжесть геморрагических расстройств различна; Аутосомно-доминантный тип наследования	Вариабильное снижение vWF:Ag и fVIII:C. Активность фВ снижена относительно антигена, несмотря на присутствие высокомолекулярных мультимеров фВ
2N	Встречается не часто	Разнообразные по тяжести геморрагические нарушения. Клинические нарушения сходны с нетяжелыми формами гемофилии А. Наследование аутосомное	vWF:Ag и активность фВ различны, часто нормальные. Диспропорционально снижена fVIII:C. Как правило, нормальное распределение мультимеров, снижение или отсутствие vWF:FVIIIB
3	1–5:1,000,000	Тяжелые геморрагические нарушения; аутосомно-рецессивное наследование	vWF:Ag, активность фВ и fVIII:C значительно снижены или не определяются

чала менструаций, интра- и послеоперационные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из мочевых путей. Менее характерны кровотечения из мест инъекций и гематомы мягких тканей после различных травм.

II. Клинически напоминает гемофилию. У больных выражен геморрагический синдром по смешанному (гематомному и микроциркуляторному) типу. Характерен для больных 3 типом бВ, реже тяжелыми формами других типов. Первые проявления болезни могут отмечаться уже в периоде новорожденности - кожный гемсиндром, гематомы и кровотечения из мест инъекций. Позже – гематомы мягких тканей, кровотечения при травмах слизистой рта, смене зубов кровотечения из ран кожи и слизистых, носовые, кишечные кровотечения, кровотечения из мочевых путей. После начала менструаций у девочек нередки

маточные кровотечения. Кровоизлияния в суставы, так же как и при гемофилии могут начаться на первом году жизни. Для них характерны интра- и послеоперационных кровотечения.

III. Клиническая картина сходна с таковой у больных гемофилией А с аналогичным уровнем фактора VIII: гематомный тип кровоточивости, редко сопровождающийся поражением суставов. Характерен кожный гемсиндром в виде гематом, отсроченные (возникающей через несколько часов или дней после наступления травмы) кровотечения при травмах и после операций. Могут возникать посттравматические гематомы мягких тканей. Наблюдается у больных 2М типом бВ.

Осложнения геморрагических проявлений. У детей с бВ может развиваться хроническая постгеморрагическая анемия. Артропатии возникают у детей с рецидивирующими гемартрозами при 3 типе бВ. Описаны единичные случаи формирования псевдоопухолей.

Помимо геморрагических проявлений нередко бВ сочетается с явлениями мезенхимальной дисплазии, что может откладывать отпечаток на выраженность геморрагического синдрома.

Диагностика бВ

Диагностические критерии БВ:

- Типичный геморрагический синдром.
- Снижение специфической активности фВ (Снижение vWF:RCo, vWF:CBA, vWF:FVIIIB).
- Для типа 2В – положительная RIPA с низкими концентрациями ристоцетина.

Характеристика основных показателей системы гемостаза при его нарушениях вследствие различных причин представлена в таблице.

Активность фВ связана с АВО групповой принадлежностью крови. У лиц с 0 группой конституционально более низкое содержание фВ.

Нормы vWF:Ag в зависимости от группы крови, рекомендованные Всемирной ассоциацией тромбоза и гемостаза.

Группа крови	*Нормальное содержание vWF:Ag (%)*
0	36–157
A	49–234
B	57–241
AB	64–238

Лечение бВ

Как и все наследственные заболевания, вылечить бВ нельзя, речь идет о терапии или профилактике проявлений бВ.

Таблица 69

Дифференциальная диагностика 6В

Тесты	*Заболевания*									
	6В типы 1, 3, 2А, 2М	*6В тип 2В*	*6В тип 2N*	*Тромбоцитопатия Бернара–Сулье*	*Тромбастения Гланцмана*	*Гемофилия А*	*Другие коагулопатии*	*Другие тромбоцитопении*	*Волчаночный антикоагулянт*	*Приобретенный синдром Виллебранда*
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Время кровотечения	Нормальное или удлинено	Нормальное или удлинено	Как правило, нормальное	Чаще удлинено	Удлинено	Нормальное	Нормальное, редко удлинено	Нормальное или удлинено	Нормальное	Нормальное или удлинено
АЧТВ	Нормальное или удлинено	Нормальное или удлинено	Удлинено	Нормальное	Нормальное	Удлинено	Нормальное или удлинено	Нормальное	Нормальное или удлинено	Нормальное или удлинено
ПВ	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Нормальное или удлинено	Нормальное	Нормальное или удлинено	Нормальное
Количество тромбоцитов	Нормальное	Снижено, может повышаться до нормы	Нормальное	Снижено	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Снижено	Снижено или нормальное	Нормальное или снижено
VWF: RCo	Снижена	Снижена, реже нормальная	Нормальное или снижено	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Как правило, нормальная	Снижена
VWF:Ag	Снижен (кроме типа 2М)	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Нормальный.	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Как правило, нормальная	Снижена
FVIII:C	Нормальный или снижен (кроме типа 2М)	Нормальный или снижен (кроме типа 2М)	Снижен	Нормальный	Нормальный	Снижен	Нормальный	Как правило, нормальный	Часто снижен	Нормальный или снижен
Агрегация с АДФ, коллагеном, адре-	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Снижена	Нормальная	Нормальная		Может быть снижена	Нормальная

Таблица 69 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RIPA	Снижена, или нормальная	Снижена, или нормальная	Как правило, нормальная	Снижена	Нормальная	Нормальная	Нормальная		Как правило, нормальная	Снижена, или нормальная
Кровоточивость	По микроциркуляторному или смешанному типу	По микроциркуляторному типу	По гематомному типу	По микроциркуляторному типу	По микроциркуляторному типу	По гематомному типу	По гематомному или смешанному типу	По микроциркуляторному типу	Нет признаков кровоточивости	По микроциркуляторному типу
Наследование	Аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью, (для 3 типа аутосомно-рецессивное)	Аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью	Аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью	Аутосомно-рецессивное	Аутосомно-рецессивное	Сцепленное с полом			Нет	Нет

Таблица 70

Дифференциальный диагноз форм бВ

Тест	Тип бВ						
	1	3	2A	2B	2M	2N	Псевдо бВ
VWF:Ag	Снижен, но >5%	<5%	Снижен, редко нормальный.	Снижен или нормальный	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен.	Нормальный или снижен
VWF:Rco	Снижена	Значительно снижена (практически отсутствует)	Снижена	Снижен или нормальный	Снижена	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен
VWF:CB	Снижена	Значительно снижена (практически отсутствует)	Снижена	Снижен или нормальный	Нормальный или снижен	Нормальный или снижен	Снижена
VWF:FVIIIB	Снижена	Значительно снижена (практически отсутствует)	Снижена	Снижен или нормальный	?	Значительно снижена	Снижена
RIPA	Снижена или нормальная	Значительно снижена	Снижена.	Нормальная	Снижена	Как правило, нормальная	Как правило, нормальная
RIPA с низкими дозами ристоцетина	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	?
VWF:Rco/VWF:Ag	Нормальное	Практически не определяется	Снижено (≤ 0,7)	Нормальное или снижено	Снижено (≤ 0,7)	Нормальное	Снижено (≤ 0,7)
VWF:CB/VWF:Ag	Нормальное	Практически не определяется	Значительно снижен (<0,4)	Нормальное или снижено	Нормальный	Нормальное	Снижено (≤ 0,7)
Время кровотечения	Снижено или нормальное	Удлинено.	Удлинено.	Удлинено	Удлинено, или нормальное	Как правило, нормальное	Удлинено
FVIII:C	Умеренно снижен или нормальный	Снижен, как правило, менее 5%	Снижен или нормальный	Нормальное или снижено	?	Снижено	Нормальный или снижен

Таблица 71

Рекомендуемые дозы препаратов фВ для некоторых клинических ситуаций у детей

Характер кровотечения	*Доза МЕ/кг*	*Число введений*	*Необходимый уровень в плазме*
Большие операции, аденотонзиллотомии (профилактика кровотечения)	50 – 70	Раз в день	> 50% до наступления репарации
Небольшие хирургические вмешательства (профилактика кровотечения)	30 – 60	Раз в день.	> 30–50% до наступления репарации
Небольшие хирургические вмешательства (профилактика кровотечения)	30 – 60	Раз в день.	> 30–50% 2–3 дня
Маточные кровотечения	50 – 80	Раз в день.	> – 50% до прекращения
Носовые кровотечения	30 – 60	Однократно	> 30–50%

Специфическая гемостатическая терапия (концентраты фактора Виллебранда, ДДАВП).

Препараты фВ. Показаны при 3 типе и тяжелом течении других типов бВ.

Введение *свежезамороженной плазмы* при бВ с гемостатической целью не рационально из-за относительно низкой концентрации в ней фВ. *Криопреципитат* содержит в 10 раз больше фВ в единице объема. Его недостатки – высокий риск инфицирования гемотрансфузионными инфекциями и содержание большого количества «балластных» веществ, в том числе с выраженной иммуногенной активностью, также делают его использование нерациональным, несмотря на относительно низкую цену.

Наиболее эффективно использование очищенных вирусинактивированных концентратов ф.VIII+фВ.

Десмопрессин. Синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина – 1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин (ДДАВП) является стимулятором высвобождения фВ из депо, что приводит к повышению его концентрации в плазме. Наиболее эффективно применение ДДАВП при бВ тип 1, возможен эффект при типе 2А. Препарат вводится 1 раз в сутки внутривенно капельно в дозе 0,3 мкг/кг на 50–100 мл физраствора в течение 20–30 минут, либо подкожно в аналогичной дозировке без разведения. Имеются дозированные спреи, содержащие высококонцентрированный ДДАВП для интраназального введения в дозе 150–300 мкг. Длительное применение (в течение нескольких дней подряд) приводит к формированию тахифилаксии вследствие истощения депо фВ. Не рекомендуется использовать у детей до 3-х лет.

Антифибринолитики. Эпсилон аминокапроновая кислота вводится внутривенно капельно из расчета 100 мг/кг в течение первого часа, далее 30 мг/кг в час. Максимальная суточная доза составляет 18 г/м^2. Возможен пероральный прием этого препарата. Транексамовая кислота может применяться внутрь или

внутривенно капельно в дозе 20–25 мг/кг каждые 8–12 часов. Показания: маточные кровотечения, кровотечения из слизистой полости рта, носовые и желудочно-кишечные кровотечения. Как правило, применяют в сочетании со специфической гемостатической терапией, но в легких случаях – как основную терапию.

При кровотечениях из мочевых путей применение антифибринолитиков категорически противопоказано из-за риска обтурации сгустками крови мочевыводящих путей.

Местные гемостатические препараты, такие как фибриновый клей, гемостатическая губка и другие показаны в первую очередь при оперативном лечении и в стоматологической практике. *Этамзилат (дицинон)*. Применяется в качестве дополнительного гемостатического препарата при купировании кровотечений различной этиологии. В ряде случаев эффективен для профилактики носовых кроовтечений. Препарат вводится парентерально из расчета 3–5 мг/кг 3 раза в сутки. При энтеральном приеме дозу можно увеличить в 1,5–2 раза.

Осложнения терапии бВ. Ингибитор (блокирующие антитела) к фВ, вводимый с целью гемостаза у больных с 3 типом бВ, развивается примерно в 10–15% случаев. При ингибиторе введение концентратов фВ противопоказано из-за риска развития постинфузионных анафилактических реакций.

Для гемостаза возможно применение рекомбинантного активированного концентрата фактора VII (NovoSeven) в средней дозе 90 мкг/кг каждые 2–4 часа до остановки кровотечения. Показано применение антифибринолитиков и терапия, направленная на элиминацию ингибитора (гормональная терапия, плазмаферез, в/в иммуноглобулин и др.).

Приобретенная бВ

Приобретенная болезнь Виллебранда – приобретенное геморрагическое состояние, лабораторно и клинически сходное с нарушениями, характерными для врожденной бВ. Всего описано около 300 случаев приобретенной бВ. У детей развитие приобретенной бВ происходит на фоне заболеваний сердца и сосудов, онкологических и системных заболеваний соединительной ткани.

Патогенетические механизмы формирования дефицита фВ:

- Специфические антитела к ф. VIII/фВ;
- Неспецифические антитела, которые формируют иммунные комплексы и приводят к более активному клиренсу фВ;
- Абсорбция фВ клетками злокачественных опухолей;
- Повышение протеолитической деградации фВ;
- Потеря тяжелых молекул фВ при стрессе, связанного с высоким напряжением сдвига в условиях активного кровотока;
- Снижение синтеза или высвобождения фВ.

Диагностика: Признаки приобретенного геморрагического заболевания клинически сходного с наследственной бВ.

Лабораторная диагностика аналогична диагностике бВ.

Помимо исследования состояния гемостаза принципиально диагностировать основное заболевание.

Лечение: симптоматическая терапия и/или профилактика кровотечений. В ряде случаев эффективно применение ДДАВП и концентратов фактора VIII + фВ. Возможно применение препаратов ФЕЙБА и НовоСевен. Патогенетическое лечение, включая лечение основного заболевания.

Тромбофилия

Основная роль гемостаза заключается в сохранении жидкого состояния крови в сосудах и создания гемостатической «пробки» закрывающей дефект сосуда при травме или патологическом процессе для предотвращения кровопотери. При этом гемостатическая пробка не должна мешать кровоснабжению органов.

Образование тромба – динамический процесс, в котором принимают участи три основных фактора – гемостатические компоненты крови, состояние сосудистой стенки и динамика тока крови (триада Вирхова). В норме эти три компонента находятся в динамическом равновесии, что способствует поддержанию гемостатического баланса. Нарушение любого из компонентов триады Вирхова может привести к изменению гемостатического баланса в сторону недостаточного или избыточного тромбообразования. В случае тромбофилии, как правило, происходит нарушение нескольких компонентов системы гемостаза и, часто, нельзя выделить ведущее нарушение.

Тромбофилия – хроническое состояние макрооорганизма, при котором на протяжении длительного периода (месяцы, годы) или в течение всей жизни имеется тенденция к спонтанному тромбообразованию, либо неконтролируемому распространению тромба за пределы повреждения. Обычно под тромбофилией понимают генетически детерминированное состояние. Однако существуют приобретенные состояния повышенной склонности к тромбообразованию, поэтому мы считаем рациональным выделить врожденные и приобретенные тромбофилии.

Нельзя ставить равенство между тромбофилией, тромбозом и тромбоэмболией, так как тромбофилия определяет лишь потенциальную возможность, но не обязательно реализуется в виде тромбоза.

Тромбоз – патологическое состояние, связанное с нарушением кровотока и ишемией органа вследствие закрытия тромбом просвета сосуда. Тромбоэмболия – обтурация артериального сосуда тромбом, образовавшимся в более высоко лежащих отделах кровеносной системы и попавшим в сосуд с током крови.

Развитие тромбоза является следствием взаимодействия ряда факторов, которые обозначаются как факторы патогенеза тромбообразования.

Тромбозы бывают артериальные и венозные.

Артериальные и внутрисердечные тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов, соединенных фибриновыми мостиками – белые тромбы. Артериальные тромбы преимущественно пристеночные. Важнейшими факторами формирования артериального тромба является врожденная или приобретенная аномалия сосудистой стенки и патологическая активация тромбоцитов. Наиболее частая аномалия – атеросклероз. Другие состояния – это врожденные нарушения развития сосудов, ангиоматозные образования, инфекционное поражение эндотелия, ятрогенные нарушения.

Венозные тромбы включают в себя значительное количество эритроцитов и большее количество фибрина; они часто полностью обтурируют просвет сосуда. Основной механизм образования венозного тромба связан с повышением свертываемости крови и стазом. В детском возрасте ведущее значение приобретает катетеризация вен для проведения инфузий.

Тромбозы у детей встречаются гораздо реже, чем у взрослых. В первом полугодии жизни частота тромботических эпизодов оценивается как 5,1:100.000 новорожденных, а после 6 месяцев средняя частота встречаемости тромботических эпизодов у детей колеблется от 0,7 до 1,9 на 100.000 в год. Венозные тромбозы у детей встречаются примерно в 2 раза чаще артериальных.

Факторы патогенеза патологического тромбообразования можно разделить на врожденные и приобретенные. Среди врожденных можно выделить наследственные факторы, как правило, связанные с генетически обусловленным изменением активности различных белков гемостаза, или повышением в крови концентрации веществ, обладающих протромботической активностью.

Факторы тромбофилии, связанные с изменением активности белков гемостаза, в свою очередь можно подразделить на несколько групп:

1. Патологическое снижение активности антикоагулянтов;
2. Патологическое повышение активности прокоагулянтов;
3. Мутации прокоагулянтов, защищающие их от воздействия ингибиторов.

Значение каждой из этих групп факторов неодинаково. Если роль факторов, относящихся к 1 и 3 категориям, доказана, то факторы, относящиеся ко 2 категории, видимо, имеют меньшее значение.

Также в эту группу факторов можно отнести различные аномалии развития сосудов, существенно повышающие риск патологического тромбообразования, которые нельзя классифицировать, как наследственные.

Приобретенные факторы разнообразны. У детей приобретенные факторы редко становятся единственной причиной патологического тромбообразования, но часто именно они являются той «последней каплей», которая приводит

к тромбозу или эмболии. Среди приобретенных факторов у детей ведущее место занимают внутривенные катетеры.

Наследственные факторы риска тромбообразования у детей:

- Дефицит ATIII;
- Дефицит протеина С;
- Дефицит протенина S;
- Мутация фактора V (фактор V Leiden);
- Мутация протромбина – (G20210A) (ПTG20210A);
- Полиморфизм тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIa;
- Дисфибриногенемии;
- Гиперлипопротеинемия;
- Гипергомоцистеинемия (у детей, как правило, носит наследственный характер);
- Талассемия (постспленэктомический тромбоз печеночных вен);
- Серповидно-клеточная анемия.

Приобретенные факторы риска тромбообразования у детей:

- Катетеризация вен, особенно длительное нахождение катетера в вене;
- Повышение вязкости крови (полицитемия, потеря жидкости с уменьшением ОЦК);
- Операция или травма;
- Инфекция (ВИЧ, ветряная оспа, гнойный тромбофлебит);
- Аутоиммунные заболевания (волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, болезнь Бехчета и др.);
- Нефротический синдром;
- Врожденные пороки развития сердца и сосудов;
- Онкологические заболевания;
- Химиотерапия (L-аспарагиназа, преднизолон);
- Заболевания печени;
- Назначение концентратов протеина С.

Факторы, роль которых в развитии тромбозов неясна:

- Высокий уровень активности факторов VIII, XI, XII, Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена;
- Дефицит факторов XII, кофактора гепарина II, плазминогена, активаторов плазминогена, тромбомодулина.

Важным фактором, который необходимо учитывать при рассмотрении вопроса о риске патологического тромбообразования, является возраст пациента. У детей риск тромбообразования наиболее велик в периоде новорожденности. Считается, что новорожденные дети имеют относительно высокий риск тромбообразования вследствие низкой фибринолитической активности, активности таких естественных антикоагулянтов, как ATIII, протеины S и С (ПС, ПS), от-

Таблица 72

Некоторые показатели гемостаза в зависимости от возраста (Andrew M, Paes B and other. Blood 1987 Vol 70)

Тесты	Возраст					
	1 день (n)	5 дней (n)	30 дней (n)	90 дней (n)	180 дней (n)	Взрослые (n)
ПВ (сек)	13,0±1,43 (61)*	12,4±1,46 (77)*[1]	11,8±1,25 (67) [1]	11,9±1,15 (62)*	12,3±0,79 (47)*	12,4±0,78 (29)
АЧТВ (сек)	42,9±5,80 (61)	42,6±8,62 (76)	40,4±7,42 (67)	37,1 ±6,52 (62)*	35,5±3,71 (47)*	33,5±3,44 (29)
ТВ (сек)	23,5±2,38 (58)*	23,1±3,07 (64)[1]	24,3±2,44 (53)*	25,1±2,32 (52)*	25,5±2,86 (41)*	25,0±2,66 (19)
Фибриноген (г/л)	2,83±0,58 (61)*	3,12±0,75 (77)*	2,70±0,54 (67)*	2,43±0,68 (60)*	2,51±0,68 (47)*	2,78±0,61 (29)
Ф.II (МЕ/мл)	0,48±0,11 (61)	0,63±0,15 (76)	0,68±0,17 (67)	0,75±0,15 (62)	0,88±0,14 (47)	1,08±0,19 (29)
Ф.V (МЕ/мл)	0,72±0,18 (61)	0,95±0,25 (76)	0–98±0,18 (67)	0,90±0,21 (62)	0,91±0,18 (47)	1,06±0,22 (29)
Ф.VII (МЕ/мл)	0,66±0,19 (60)	0,89±0,27 (75)	0,90±0,24 (67)	0,91±0,26 (62)	0,87±0,20 (47)	1,05±0,19 (29)
Ф.VIII (МЕ/мл)	1,00± 0,39 (60)*[1]	0,88±0,33 (75)*[1]	0,91±0,33 (67)*[1]	0,79±0,23 (62)*	0,73±0,18 (47)[1]	0,99±0,25 (29)
ФВ (МЕ/мл)	1,53±0,67 (40)[1]	1,40±0,57 (43)[1]	1,28±0,59 (40)[1]	1,18±0,44 (40)[1]	1,07±0,45 (46)[1]	0,92±0,33 (29)
Ф.IX (МЕ/мл)	0,53±0,19 (59)	0,53±0,19 (75)	0,51±0,15 (67)	0,67±0,23 (62)	0,86±0,25 (47)	1,09±0,27 (29)
Ф.X (МЕ/мл)	0,40±0,14 (60)	0,49±0,15 (76)	0,59±0,14 (67)	0,71±0,18 (62)	0,78±0,20 (47)	1,06±0,23 (29)
Ф.XI (МЕ/мл)	0,38±0,14 (60)	0,55±0,16 (74)	0,53±0,13 (67)	0,69±0,14 (62)	0,86±0,24 (47)	0,97±0,15 (29)
Ф.XII (МЕ/мл)	0,53±0,20 (60)	0,47±0,18 (75)	0,49±0,16 (67)	0,67±0,21 (62)	0,77±0,19 (47)	1,08±0,28 (29)
ПК (МЕ/мл)	0,37±0,16 (45)т	0,48±0,14 (51)	0,57±0,17 (48)	0,73±0,16 (46)	0,86±0,15 (43)	1,12±0,25 (29)
ВМК (МЕ/мл)	0,54±0,24 (47)	0,74±0,28 (63)	0,77±0,22 (50)*	0,82±0,32 (46)*	0,82±0,23 (48)*	0,92±0,22 (29)
Ф.XIIIa (МЕ/мл)	0,79±0,26 (44)	0,94±0,25 (49)*	0,93±0,27 (44)*	1,04±0,34 (44)*	1,04±0,29 (41)*	1,05±0,25 (29)
Ф.XIIIb (МЕ/мл)	0,76±0,23 (44)	1,06±0,37 (47)*	1,11±0,36 (45)*	1,16±0,34 (44)*	1,10±0,30 (41)*	0,97±0,20 (29)
Плазминоген (СТА, МЕ/мл)	1,95±0,35 (44)	2,17±0,38 (60)	1,98±0,36 (52)	2,48±0,37 (44)	3,01±0,40 (47)	3,36±0,44 (29)

* Показатели статистически не отличающиеся от показателей взрослых.

[1] Неточные данные из-за непропорционально больших интервалов.

После 6 месяцев параметры свертывающей системы сравниваются с параметрами свертывающей системы взрослых людей.

носительно высокой активности ф.VIII и фВ. Возможно, правильнее говорить о меньшей устойчивости гемостатического баланса, связанной с относительно низкой концентрацией многих белков гемостаза, что приводит к более легкому возникновению тромботических или геморрагических нарушений.

Отмечено возрастание риска развития тромботических осложнений у недоношенных детей или детей с задержкой внутриутробного развития. Кроме того, масса тела при рождении в среднем ниже в группе детей с несколькими врожденными факторами тромбофилии, по сравнению с детьми, у которых имеется всего один, что, может быть связано с нарушением плацентарного кровообращения.

Для возникновения тромбоза в детском возрасте необходимо взаимодействие целого ряда факторов. При наличии изолированного фактора риска, как правило, тромбозы манифестируют у взрослых. Однако у пациентов, имеющих тяжелый дефицит АТIII, ПС, и ПS, уже в раннем возрасте возможно развитие спонтанных или спровоцированных минимальными воздействиями тромбозов.

Тромбоэмболия возникает в результате формирования ряда условий. Тромб должен иметь достаточно рыхлую структуру и подвергаться воздействию тока крови. Риск эмболии различен при воздействии разных факторов патологического тромбообразования.

Мутация фактора V (ФV Leiden). ФV Leiden – наиболее распространенный в европейской популяции протромботический дефект. Частота гетерозиготного наследования у европейцев колеблется от 2 до 16%, гомозиготного – примерно 0,1%. В африканской и азиатской популяциях эта мутация встречается менее чем у 1% населения. По расчетам, гетерозиготное носительство гена ф.V Leiden увеличивает риск развития тромбоза в 5–10 раз, а гомозиготное – в 80 раз больше, чем в среднем в популяции.

Тромботические проявления у детей с ф.V Leiden, как правило, впервые возникают в пубертатном возрасте с расчетной частотой 0,28%. Тромбозы, ассоциированные с ф.V Leiden, в первую очередь затрагивают венозную систему. Риск тромбоэмболии при этой мутации невелик.

Мутация протромбина G20210A. Расчетная частота этой мутации в европейской популяции составляет 2–3%, а в средиземноморском регионе – 4–5%. У лиц с эпизодами венозных тромбозов протромбин 20210А встречается в 6–10% случаев. Роль этой мутации в развитии артериальных тромбообразов не определена. Гомозиготные носители этой мутации редки. Гетерозиготное носительство, по расчетам, повышает риск венозного тромбообразования в 2–3 раза. Значение этого дефекта в патологическом тромбообразовании у детей, видимо, невысоко.

Дефицит АТIII. Наследование аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью.

Выделяют два типа дефицита АТIII: тип I – количественный дефект, приводящий к пропорциональному снижению активности и антигена АТIII; тип II – качественный тип дефицита АТIII, характеризуемый снижением активности при нормальном уровне антигена АТIII. Гомозиготных носителей гена дефицита АТIII не описано, предположительно эта мутация несовместима с жизнью и дети погибают внутриутробно или вскоре после рождения. Однако были описаны гомозиготные носители дефекта связывания АТIII с гепарином. Гетерозиготное носительство встречается у 0,05–1% здоровых лиц в популяции, у 1% лиц с первым в семье случаем венозного тромбоза и в 4% семей с наследственной тромбофилией.

Расчетное повышение риска тромбообразования у лиц с гетерозиготными мутациями гена АТIII в 5–10 раз выше, чем в среднем в популяции. Сроки начала первых проявлений и тяжесть течения заболевания во многом зависят от остаточной активности АТIII и сочетания этого дефекта с другими факторами тромбофилии.

Тромбозы при дефиците АТIII локализуются как в венозной, так и в артериальной системе.

Дефицит протеина С (ПС). Имеются противоречивые сведения о характере наследования и значении разных форм дефицита ПС в патогенезе тромбообразования. Предполагают аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, либо аутосомно-рецессивный тип. Исследования показали, что одна и та же мутация гена ПС может встречаться у лиц с тромботическими эпизодами из семей с наследственной тромбофилией и родственников гомозиготных носителей, не имеющих клинических проявлений. Выделяют 2 типа дефицита ПС: I – количественный дефицит с примерно 50% снижением антигена и активности ПС; и II качественный дефект, при котором на фоне сниженной активности антиген ПС – нормальный.

Гетерозиготное носительство гена дефицита ПС повышает риск венозного тромбоза в 7 раз. Частота мутации у здоровых лиц составляет 0,2–0,3%, у отдельных пациентов с эпизодами тромбоза глубоких вен дефицит ПС встречается в 3%, а в семьях с наследственной тромбофилией – в 6%.

Значение дефицита ПС как изолированного дефекта в патологическом тромбообразовании уточняется. Дефицит ПС встречается как при артериальных, так и при венозных тромбозах.

Тромботические проявления у пациентов с изолированным гетерозиготным дефицитом ПС, как правило, начинаются после 15 лет.

Для пациентов с глубоким дефицитом ПС и гомозиготном носительстве характерны тяжелые ранние тромботические проявления в виде неонатальной фульминантной пурпуры или ДВС-синдрома в первые дни жизни при активности ПС $\leq$ 1%; при активности ПС 5–25%, рецидивирующие эпизоды тромбоза проявляются позже.

Дефицит протеина S. Наследование дефекта происходит по аутосомно-доминантному пути с неполной пенетрантностью. ПS в плазме присутствует в двух видах – свободный, примерно 40% от общего, и связанный с С4-связывающим протеином, 60% соответственно. Свободный протеин S является активным антикоагулянтом, его уровень коррелирует с клиническими симптомами тромбоза. Выделяют три типа дефицита ПS: I тип – количественное снижение ПS, II тип – качественный дефект (сниженная активность при нормальном антигене), III тип – снижение свободного ПS при нормальном общем.

Частота дефицита ПS у больных с венозными тромбозами составляет 1–2%, в семьях с наследственной тромбофилией – 6%. Частота мутации в популяции не известна; по расчетам она составляет 1:33 000.

Тромбозы у пациентов с изолированным гетерозиготным носительством, как правило, впервые проявляются у взрослых. Однако сочетание дефицита ПS с другими факторами, предрасполагающими к тромбозам, приводит к более ранним эпизодам патологического тромбообразования. Гомозиготное носительство чрезвычайно редко встречается. К настоящему времени описано только 2 пациента с проявлениями, аналогичными проявлениям при гомозиготном носительстве дефицита ПС.

По разным данным гетерозиготное носительство ПS может увеличивать риск тромбоза в 1,5–6–10 раз. Видимо, большое значение имеет уровень свободного ПS.

Гипергомоцистеинемия. Нормальная концентрация гомоцистеина в плазме составляет 5–16 мкмоль/л.

У взрослых лиц может быть как врожденным, так и приобретенным дефектом. У детей, как правило, является следствием дефицита ферментов, метаболизирующих гомоцистеин (метионинсинтаза, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза бетаинметионинметилтрансфераза, а наиболее тяжелые формы связаны с дефектом цистатионин-бетасинтазы). Частота ее гомозиготного носительства среди населения составляет от 1:200 000 до 1:335 000, гетерозиготное встречается в 0,3–1,4%. Полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы широко распространен в европейской популяции. Гетерозиготное носительство, по некоторым данным встречается у 60% лиц европеоидной расы, а гомозиготный полиморфизм, по разным данным отмечается у 5–15%. Гораздо реже встречаются дефекты других ферментов, метаболизирующих гомоцистеин.

Для гипергомоцистеинемии характерно возникновение как артериальных, так и венозных тромбозов. Патогенез развития тромбофилии при этом дефекте изучен недостаточно. Умеренное повышение гомоцистеина в крови выявляется, примерно в 10% случаев всех венозных тромбозов. Риск тромбообразования при гипергомоцистеинемии возрастает в 2,5 раза по сравнению с риском в общей популяции. Тяжелая гипергомоцистеинемия (с уровнем гомоцистеина

более 100 мкмоль/л) ассоциируется с рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами, появляющимися с детства.

Гиперлипопротеинемия (а). У взрослых гиперлипопротеинемия (а) значительно повышает риск развития атеросклероза и приводит к более ранним проявлениям атеротромбоза. У детей выраженная гиперлипопротеинемия (а) также может приводить к развитию атеросклероза и ранним проявлениям атеротромбоза.

Последние данные указывают, что гиперлипопротеинемия (а) является независимым риском венозного тромбогенеза у детей. Исследования in vitro показали, что гиперлипопротеинемия (а) ингибирует фибринолиз, конкурентно ингибируя связь плазмина с фибрином или клеточной поверхностью.

Фактор VIII и фВ. Значение высокой активности ф.VIII и фВ как независимого фактора риска патологического тромбообразования изучается. Возможно, высокая активность ф.VIII может быть независимым генетически детерминированным фактором риска тромбоза.

Дисфибриногенемия. Описано около 45 различных мутаций фибриногена, приводящих к тромботическим проявлениям. Дисфибриногенемия – редкий фактор патогенеза тромбозов. Расчетная частота у взрослых лиц, имевших тромботические эпизоды – 0,8%. Причиной развития тромбоза при тромботических дисфибриногенемиях является снижение фибринолиза.

Большинство дисфибриногенемий сопровождаются геморрагическими проявлениями, лишь 20% – тромбозами. Клинически для дисфибриногенемий характерны венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболии легочных артерий и кровотечения. Гомозиготные дисфибриногенемии очень редки и проявляются в детском возрасте инсультами, тромбозом брюшной аорты и постоперационными тромбозами.

Катетеры центральных вен. Среди приобретенных факторов риска тромбоза на первом месте у детей всех возрастов стоит катетеризация центральных вен. Катетеры центральных вен – фактор, который есть у 90% детей с тромбозами в возрасте до года и у 66% детей с тромбозами старше года. Более того, дети с обширными тромбозами вследствие катетеризации центральных вен имеют серьезный риск длительно сохраняющихся осложнений, включая посттромботический синдром. В большинстве случаев тромбозы, связанные с установкой катетеров, возникают в системе верхней полой вены и в сердце.

Система нижней полой вены может страдать при установке катетера в пупочную вену.

Катетер-зависимые тромбозы описывались даже у детей с гемофилией, у которых катетер в вене находился более 48 месяцев. Этот факт указывает на возрастание риска тромбоза пропорционально длительности установки катетера.

Антифосфолипидный синдром и волчаночный антикоагулянт. АФС – симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпродукции антител (IgG, IgM, IgA) к фосфолипидам. ВА – лабораторный феномен при АФС, характеризующийся удлинением тестов свертывания крови, протекающих на липидных матрицах (АЧТВ, ПВ и др.). Несмотря на лабораторный феномен гипокоагуляции, кровотечений при АФС не бывает. Основным проявлением АФС являются рецидивирующие тромбозы различной локализации.

Развитие АФС происходит при системных заболеваниях соединительной ткани и ревматических заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит), при различных инфекциях, злокачественных новообразованиях, на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (прокаинамид, хлорпромазин, хинидин). В ряде случаев возможно развитие АФС без видимой причины (первичный АФС).

АФС лежит в основе ряда цереброваскулярных нарушений, синдрома Бадда–Киари, синдрома Рейно, тромботического неинфекционного эндокардита, асептического некроза головок бедренных костей.

У детей ВА встречается как при венозных тромбозах, так и при ишемических инсультах.

По расчетам, риск тромбоза у лиц с ВА в 9 раз выше, чем в среднем в популяции.

Патогенез развития тромбоза при АФС изучен недостаточно.

Аутоиммунные заболевания: пациенты с аутоиммунными заболеваниями имеют повышенный риск развития тромбоза.

Возможно, явления микроваскулита и микротромбозов, связанные с аутоиммунными заболеваниями, играют роль в патогенезе тромбофилии.

Нефротический синдром. Хотя по статистике риск тромбоза при нефротическом синдроме у детей ниже, чем у взрослых, частота тромбоэмболических осложнений достигает 28%. Наиболее часто при нефротическом синдроме поражаются почечные вены. Однако при нефротическом синдроме описаны поражения артерий и вен других регионов сосудистого русла.

Наиболее часто тромбозы возникают в течение первых трех месяцев после установления диагноза.

Прием оральных контрацептивов. Эстроген-содержащие оральные контрацептивы, применяемые для регуляции менструального цикла у девочек с дисменорреями, являются фактором риска развития тромбозов. Самостоятельной роли в развитии тромбозов в детском возрасте они не имеют. Однако у взрослых прием оральных контрацептивов повышает риск тромбоза приблизительно в 4 раза, а при наличии врожденных факторов, таких как ф.V Leiden и мутация протромбина 20210 – в 35 и 16 раз соответственно.

Инфекция. Описаны тромботические осложнения при ветряной оспе, в виде ДВС, фульминантной пурпуры и различных тромбозов. В основе патогенеза этого

осложнения лежит образование специфических антител к PS. Определенный вклад вносит волчаночный антикоагулянт.

Гнойный тромбофлебит внутренней яремной вены или синдром Лемьера – редкое проявление тромбозов у детей, однако, тромбоэмболические осложнения и смертность около 20% требуют своевременно распознавать это заболевание.

Наиболее значимые локализации тромбозов у детей. Рассматривая вопросы клиники тромбозов у детей, следует помнить, что симптомы могут быть мало выраженными, либо протекать субклинически. Часто отношение к тромбозам, как к болезням взрослых и пожилых возрастных категорий мешает своевременной диагностике.

Тромбоз глубоких вен является наиболее распространенной локализацией у детей. Бассейн верхней полой вены поражается в 80% случаев тромбозов у новорожденных детей и в 60% детей старше года, как правило, вследствие катетеризации подключичной вены. Наиболее клинически значимые локализации тромбоза – подвздошная, поверхностные и общая бедренные вены. Вены голени также часто вовлекаются в процесс. Именно с этими локализациями тромбов связана угроза тромбоэмболии легочной артерии и артерий головного мозга.

Риск повторных эпизодов тромбоза у детей недостаточно изучен. У детей с врожденной или приобретенной тромбофилией средняя частота рецидивов, по литературным данным, составляет 21%, а среднее время – 3,5 года после прекращения антикоагулянтной терапии. Дети с несколькими факторами риска имеют особенно высокий риск рецидива и требуют длительной антикоагулянтной терапии.

Характер диагностических процедур при подозрении на тромбоз глубоких вен зависит от характера проявлений и предполагаемой локализации тромбоза. При тромбозе вен бассейна верхней полой вены «золотым стандартом» диагностики остается венография. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография могут также быть полезными.

Маленькие размеры сосудов у грудных детей, предъявляющие высокие требования к разрешающей способности метода исследования, могут исключать возможность ультразвуковой диагностики и требовать венографии.

Ишемический инсульт. Ишемический инсульт развивается вследствие тромбоза или эмболии артерий или вен (тромбозы венозных синусов) ЦНС. Частота тромбозов сосудов ЦНС у детей составляет около 6 на 1.000.000 детей в год.

У новорожденных и детей раннего возраста в 50% случаев тромбоз локализуется в венозных синусах. Артериальные тромбозы у детей встречаются в 30%.

В отличие от детей старшего возраста и взрослых, у которых инсульты проявляются локальной симптоматикой, у новорожденных часто доминирует общемозговая симптоматика – судороги, потеря сознания.

Факторы риска были выявлены у 80% детей с артериальными тромбозами. Наиболее распространены тромбоэмболия артерий головного мозга как следствие заболеваний сердца. В качестве пусковых факторов в этих случаях выступают операции, катетеризации, полицитемия или, наоборот, анемия. Другие заболевания, предрасполагающие к артериальным ишемическим инсультам в детском возрасте: серповидно-клеточная анемия, тромбоцитарные нарушения, железодефицитная анемия, аутоиммунные васкулиты, болезнь Мойямойя, метаболические нарушения и гипергомоцистеинемия.

Фульминантная пурпура. Является следствием дисбаланса между высокой активностью прокоагулянтов и сниженной активностью антикоагулянтов. Часто возникает вследствие врожденного или приобретенного значительного снижения активности ПС и ПS. Одна из ведущих причин развития фульминантной пурпуры – менингококковый сепсис, при котором происходит активное потребление ПС, ПS, АТIII.

Тромбоэмблия легочных артерий (ТЭЛА). Классические клинические проявления ТЭЛА – загрудинные боли, диспноэ, беспокойство, цианоз. Вероятно, у детей частота бессимптомных случаев ТЭЛА выше, чем у взрослых.

«Золотым стандартом» диагностики ТЭЛА является легочная ангиография, однако, учитывая, что это инвазивная процедура, она используется в педиатрической практике нечасто. Компьютерная томография или ЯМР-томография обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Постфлебитический синдром. Позднее осложнение тромбоза глубоких вен, характеризующееся болью, увеличением пораженной конечности в диаметре, гиперпигментацией, уплотнением, образованием язв кожи. Постфлебитический синдром возникает вследствие венозной гипертензии и клапанной несостоятельности вен нижних конечностей. Развиваясь в течение 5 – 10 лет после перенесенного тромботического эпизода, постфлебитический синдром оказывает серьезное влияние на качество жизни пациентов в отдаленном периоде.

Лабораторные исследования. Лабораторный анализ для выявления патогенетических факторов тромбоза необходимо проводить сразу же после диагностики, до начала лечения. Рекомендуемый набор тестов включает:

АЧТВ, ПВ, фибриноген, ф.VIII, ф.IX, ф.XII, ф.V, ф.VII, ф.XI, фВ, исследование резистентности к активированному ПС, активность АТIII, ПС, ПS, плазминогена, Д-димеры, время лизиса эуглобулинового сгустка. Тесты для выявления волчаночного антикоагулянта – тест с ядом гадюки Рассела, тесты нейтрализации на фосфолипидах или тромбоцитах, исследование активности факторов при последовательных разведениях плазмы, микст-тесты для определения характера ингибитора. Активность и антиген активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1. Определение уровня гомоцистеина в крови.

Исследования мутаций ф.V Leiden, МТГФР, протромбина 20210, ГП IIIа.

Лечение тромбозов у детей. Вопрос находится в стадии изучения. Вероятно, у старших детей допустимы подходы к терапии аналогичные лечению тромбозов у взрослых. Однако есть данные, что реакция детей, особенно детей до 6 месяцев, на антикоагулянтную и тромболитическую терапию отличается от реакции взрослых. Этот факт отражает возрастные особенности состояния системы гемостаза и его необходимо учитывать при назначении терапии.

Основная тактика ведения детей с тромбозами заключается в назначении на первом этапе гепаринотерапии с последующим переходом на длительное лечение непрямыми антикоагулянтами. Рекомендуется минимум 3 месяца поддерживающей терапии антикоагулянтами после прекращения действия факторов патогенеза тромбоза. При наличии нетяжелых наследственных факторов тромбофилии длительность терапии антикоагулянтами должна быть продлена до 6 месяцев, а при сохраняющемся серьезном риске рецидива тромбоза терапия непрямыми антикоагулянтами может проводиться годами.

Заместительная терапия свежезамороженной плазмой или концентратами ПС либо АТIII может проводиться для лечения тромботических эпизодов, связанных с тяжелым дефицитом ПС, ПS, АТIII для профилактики тромбозов при необходимости инвазивного лечения, либо присоединении дополнительных факторов риска тромбоза (инфекции и др.), особенно у детей раннего возраста. Кроме того, у новорожденных и детей первых месяцев жизни антикоагулянтная и тромболитическая терапия могут быть неэффективны из-за низкого возрастного уровня АТIII и плазминогена. В этом случае показана инфузия СЗП.

Тромболитическая терапия. Тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена успешно используется для лечения артериальных и венозных тромбозов. Эффективным и относительно безопасным методом у детей, видимо, является сочетание терапии урокиназой и гепарином.

Другие антикоагулянты. Синтетические аналоги гирудина. Блокируют активные сайты тромбина, в том числе, тромбина, связанного с фибриногеном. Не влияют на АЧТВ, редко вызывают геморрагические осложнения и не связываются с тромбоцитами. Есть данные об их эффективном использовании у детей.

Анкрод – предотвращает образование перекрестных связей фибрина и облегчает его расщепление плазмином. Хорошо зарекомендовал себя при гепарининдуцированной тромбоцитопении с тромбозом. Эффективность этого препарата у детей пока не исследована.

Литература

1. Баркаган З.С./ В кн.:Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. С. 448–463.
2. Баркаган Л.З. / В кн.: Нарушения гемостаза у детей. М.:Медицина, 1993. 175 с.
3. Якунина Л.Н., Лаврентьева Н.Н., Агеенкова Э.В. Современные принципы лечения детей, больных гемофилией. // Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии. 2004. Т. 3. № 2. С. 11–15.

Заболевания тромбоцитов

Тромбоциты, или кровяные пластинки, играют ключевую роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – начальной стадии тромбообразования.

Тромбоциты представляют собой безъядерные клеточные элементы крови размером 1–4 мкм (молодые формы тромбоцитов более крупные) и продолжительностью жизни 7–10 дней. При этом 1/3 тромбоцитов находится в селезенке и 2/3 – в кровотоке. Количество тромбоцитов в периферической крови человека варьирует в пределах 150000–400000/мм^3. Средний объем тромбоцита (MPV) составляет 7,1 фемтолитров ($1x10^{-15}$/л).

При снижении количества тромбоцитов или нарушении их функции возможно возникновение кровотечений. Наиболее типичными являются кровотечения из поврежденной кожи и слизистых оболочек: петехии, пурпура, экхимозы, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия. Внутричерепные кровоизлияния встречаются довольно редко.

Иммунные тромбоцитопении

Наиболее частой причиной развития тромбоцитопении является иммунная деструкция кровяных пластинок под действием ауто-, алло- или лекарственно-индуцированных антител. Возможный патогенез иммунной тромбоцитопении представлен на рисунке 42. Основные причины, приводящие к развитию тромбоцитопении, перечислены в таблице 73.

Идиопатическая (аутоиммунная) тромбоцитопеническая пурпура

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это заболевание, характеризующееся изолированным снижением количества тромбоцитов ме-

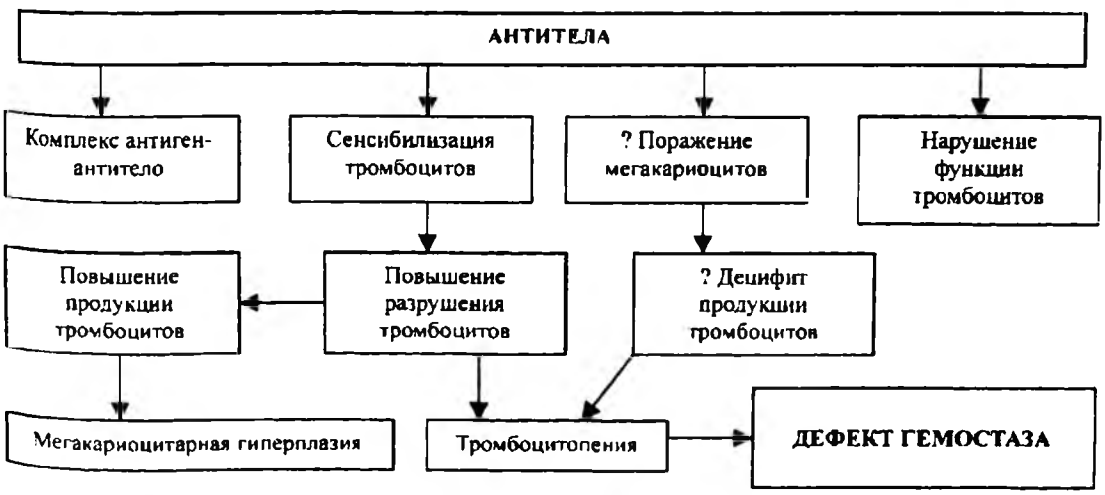


Рис. 42. Возможный патогенез иммунной тромбоцитопении

Таблица 73

Патофизиологическая классификация тромбоцитопенических состояний

I. Повышенное разрушение тромбоцитов (при нормальном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге – мегакариоцитарная тромбоцитопения):

А. Иммунные тромбоцитопении

1. Идиопатические
   - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
2. Вторичные
   - Индуцированные инфекциями, в т.ч. вирусными (ВИЧ, ЦМВ, Эпштейн–Барр, герпес, коревая краснуха, корь, эпидемический паротит, парвовирус В19) и бактериальными (туберкулез, тиф)
   - Лекарственно-индуцированные (табл. 77)
   - Посттрансфузионная пурпура
   - Аутоиммунная гемолитическая анемия (синдром Фишера–Эванса)
   - Системная красная волчанка
   - Гипертиреоз
   - Лимфопролиферативные заболевания
   - Аллергия, анафилаксия.
3. Врожденные иммунные тромбоцитопении
   - Врожденная трансиммунная тромбоцитопения
   - Врожденная аллоиммунная тромбоцитопения
   - Фетальный эритробластоз – резус-несовместимость

Б. Неиммуные тромбоцитопении:

1. Вызванные повышенным потреблением тромбоцитов
   - Микроангиопатическая гемолитическая анемия
   - ДВС-синдром
   - Хроническая рецидивирующая шизоцитарная гемолитическая анемия
   - Гемолитико-уремический синдром
   - Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
   - Синдром Казабаха–Мерритта (гигантская гемангиома)
   - «Синие» пороки сердца
2. Вызванные повышенным разрушением тромбоцитов
   - Лекарственные (ристоцетин, протамин сульфат, блеомицин и др.)
   - Стеноз аорты
   - Инфекции
   - Кардиальные (искусственные клапаны, репарация внутрисердечных дефектов и др.)
   - Злокачественная гипертония

II. Нарушение распределения и депонирования тромбоцитов:

А. Гиперспленизм (портальная гипертензия, болезнь Гоше, врожденные «синие» пороки сердца, новообразования, инфекции и др.)

В. Гипотермия

III. Снижение продукции тромбоцитов (снижение или отсутствие мегакариоцитов в костном мозге – амегакариоцитарная тромбоцитопения):

А. Гипоплазия или угнетение мегакариоцитов [1]

1. Лекарственные (хлортиазиды, эстрогены, этанол, толбутамид и др.)
2. Конституциональные:
   - Тромбоцитопения при TAR-синдроме (врожденное отсутствие лучевых костей)
   - Врожденная гипоплазия тромбоцитов без аномалий
   - Врожденная гипопластическая тромбоцитопения с микроцефалией
   - Краснушная эмбриофетопатия
   - Трисомия 13,18
   - Анемия Фанкони

Таблица 73 (окончание)

- 3. Неэффективный тромбоцитопоэз
  - Мегалобластная анемия (дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты)
  - Тяжелая железодефицитная анемия
  - Наследственные тромбоцитопении
  - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- 4. Нарушения регуляции тромбоцитопоэза
  - Недостаточность тромбопоэтина
  - Перемежающийся дисгенез тромбоцитов
  - Циклическая тромбоцитопения
- 5. Метаболические нарушения
  - Метилмалоновая ацидемия
  - Кетоновая глицинемия
  - Дефицит карбоксилсинтетазы
  - Изовалериановая ацидемия
  - Идиопатическая гиперглицинемия
  - Новорожденные от матерей с гипотиреозом
- 6. Наследственные заболевания тромбоцитов[2]
  - Синдром Бернара–Сулье
  - Аномалия Мея–Хегглина
  - Синдром Вискотта–Олдрича
  - Сцепленная с полом тромбоцитопения
  - Средиземноморская тромбоцитопения
- 7. Приобретенные апластические заболевания
  - Идиопатические
  - Лекарственно-индуцированные (передозировка противоопухолевых препаратов, органический и неорганический мышьяк, мезантоин, триметин, антитиреоидные, противодиабетические, антигистаминные препараты, бутадион, инсектициды, препараты золота, идиосинкразия к левомицетину)
  - Радиационные
  - Вирус-индуцированные (гепатиты, ВИЧ, Эпштейн–Барр вирус и др.)

В. Инфильтративные процессы в костном мозге

- 1. Доброкачественные
  - Остеопетроз
  - Болезни накопления
- 2. Злокачественные
  - Новообразования – лейкозы, миелофиброз, Лангергансовый гистиоцитоз.
  - Вторичные – лимфомы, нейробластома, метастазы солидных опухолей.

[1]Для предотвращения типичных ошибок при обнаружении снижения числа мегакариоцитов в костном мозге в дополнение к аспирации обязательно выполняется биопсия костного мозга.
[2]Эти состояния ассоциированы с нормальным или повышенным количеством мегакариоцитов в костном мозге.

нее 100000/мм^3 при нормальном или повышенном количестве мегакариоцитов в костном мозге и наличием на поверхности тромбоцитов и в сыворотке крови больных антитромбоцитарных антител, вызывающих повышенную деструкцию тромбоцитов.

ИТП бывает острой, хронической и рецидивирующей. При острой форме количество тромбоцитов нормализуется (>150000/мм^3) в течение 6 месяцев после постановки диагноза без возникновения рецидивов. При хронической форме тромбоцитопения менее 150000/мм^3 сохраняется более 6 месяцев. При ре-

Таблица 74

Клинические признаки острой и хронической ИТП

Клинические признаки	*Острая ИТП*	*Хроническая ИТП*
Врзраст	Дети 2–6 лет	Взрослые
Пол	Роли не играет	М/Ж – 1:3
Сезонность	Весеннее время	Роли не играет
Предшествующие инфекции	Около 80%	Обычно нет
Ассоциированные аутоиммунные состояния (СКВ и др.)	Не характерно	Характерно
Начало	Острое	Постепенное
Количесво тромбоцитов	>20000/мм^3	40000–80000/мм^3
Эозинофилия и лимфоцитоз	Характерно	Редко
Уровень IgA	Нормальный	Снижен
Антитромбоцитарные антитела		
GpV	Часто	Нет
GpIIb/IIIa	Редко	Часто
Продолжительность	Обычно 2–6 недель	Месяцы и годы
Прогноз	Спонтанная ремиссия в 80% случаев	Неустойчивое длительное течение

цидивирующей форме количество тромбоцитов вновь снижается после возврата к нормальному уровню. Для детей более характерна острая форма, для взрослых – хроническая. Клинические признаки острой и хронической форм ИТП представлены в таблице 74.

Вследствие того, что ИТП часто течет транзиторно, истинная заболеваемость не установлена. Учтенная заболеваемость составляет около 1:10000 случаев в год (3–4:10000 случаев в год среди детей до 15 лет).

Как уже было сказано ранее, в основе ***патогенеза*** ИТП лежит повышенное разрушение нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ). При этом продолжительность жизни тромбоцитов значительно снижена – от 1–4 часов до нескольких минут (опыты с меченными хромом-51 тромбоцитами). Повышение количества иммуноглобулинов (IgG) на поверхности тромбоцитов и частота деструкции кровяных пластинок при ИТП пропорциональны уровню тромбоцит-ассоциированных IgG (PAIgG). Мишенями для аутоантител являются гликопротеины (Gp) мембраны тромбоцитов Gp IIb/IIIa, Gp Ib/IX и Gp V.

Люди с HLA-фенотипом B8 и B12 имеют более высокий риск для развития заболевания при наличии у них преципитирующих факторов (комплексы антиген–антитело).

Пик заболеваемости ИТП приходится на возраст от 2 до 8 лет, при этом мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. У детей младше 2-х лет (инфантильная форма) заболевание характеризуется острым началом, тяжелым кли-

Таблица 75

Различия между хронической инфантильной и хронической детской ИТП

Признаки	*Хроническая инфальтильная ИТП*	*Хроническая детская ИТП*
Возраст (месяцы)	4–24	>24
Мальчики/Девочки	3:1	3:1
Начало	Внезапное	Постепенное
Предшествующие инфекции (вирусные)	Обычно нет	Часто
Количество тромбоцитов при диагностике (мм³)	>20000	40000–80000
Ответ на терапию	Плохой	Временный
Частота от общей заболеваемости (%)	30	10–15

ническим течением с развитием глубокой тромбоцитопении менее 20000/мм³, плохим ответом на терапию и частой хронизацией процесса – до 30% случаев. Риск дебюта хронической ИТП у детей также увеличен у девочек старше 10 лет при длительности заболевания более 2–4 недель до момента постановки диагноза и количестве тромбоцитов более 50000/мм³. В таблице 75 показаны различия между хронической инфантильной и хронической детской ИТП.

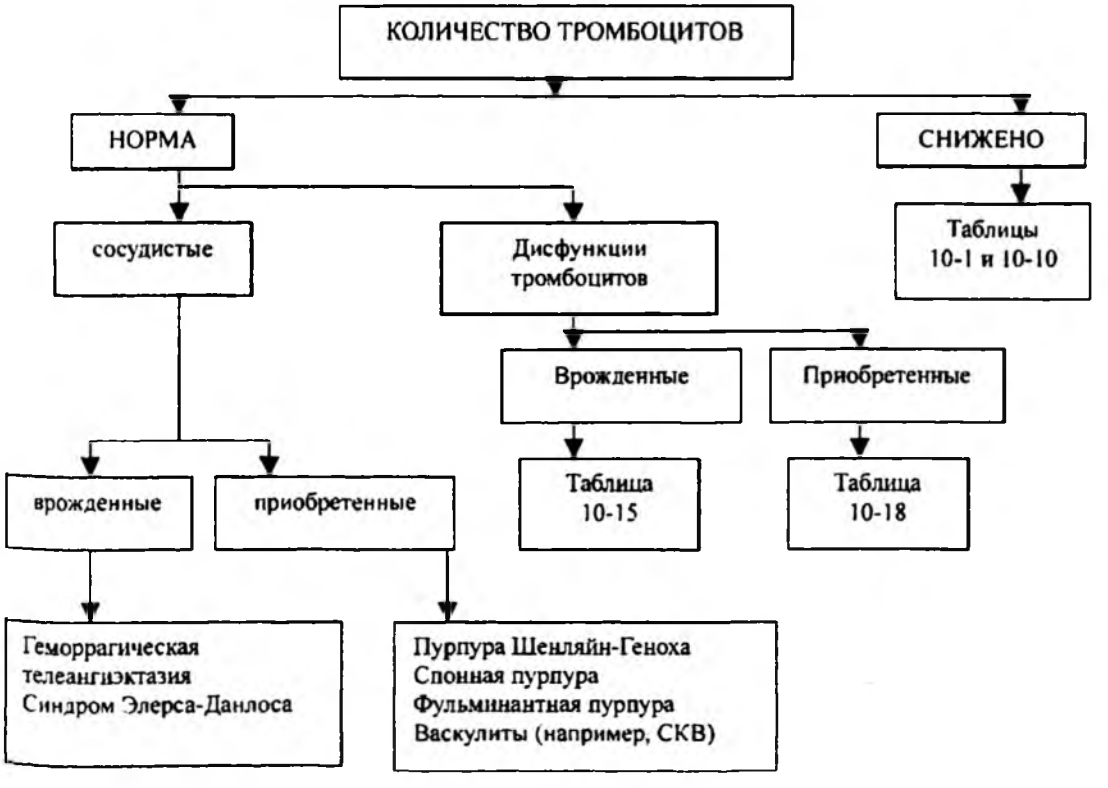


Рис. 43. Клинические подходы к дифференциальной диагностике геморрагического синдрома на основании количества тромбоцитов



Рис. 44. Клинический подход к диагностике пурпуры на основании времени кровотечения

В 50–80% случаев заболевание возникает через 2–3 недели после инфекционного заболевания или иммунизации (натуральная оспа, живая коревая вакцина и др.). Наиболее часто начало ИТП ассоциируется с неспецифическими инфекциями верхних дыхательных путей, приблизительно в 20% случаев – специфическими (коревая краснуха, корь, ветряная оспа, коклюш, эпидемический паротит, инфекционный мононуклеоз, бактериальные инфекции).

Клинические проявления ИТП зависят от выраженности тромбоцитопении. Геморрагический синдром проявляется в виде множественных петехиально-синячковых высыпаний на коже, кровоизлияний на слизистых. Так как петехии (1–2 мм), пурпура (2–5 мм) и экхимозы (>5 мм) могут также сопровождать другие геморрагические состояния, дифференциальный диагноз основывается на количестве тромбоцитов в периферической крови (рис. 43) и длительности времени кровотечения (рис. 44).

Кровоточивость появляется при снижении количества тромбоцитов менее 50000/мм^3. Угроза серьезных кровотечений возникает при глубокой тромбоцитопении менее 30000/мм^3. В начале заболевания носовые, десневые, желудочно-кишечные и почечные кровотечения обычно нехарактерны, редко отмечаются рвота кофейной гущей и мелена. Возможны тяжелые маточные кровотечения. В 50% случаев заболевание проявляется в виде склонности к образованию экхимозов в местах ушибов, на передней поверхности нижних конечностей, над костными выступами. Глубокие мышечные гематомы и гемартрозы так-

же не характерны, но могут быть следствием внутримышечных инъекций и обширных травм. При глубокой тромбоцитопении отмечаются кровоизлияния в сетчатку глаза, редко – кровотечение в среднее ухо, приводящее к снижению слуха. Кровоизлияние в мозг встречается в 1% случаев при острой ИТП, в 3–5% – при хронической ИТП. Обычно ему предшествует головная боль, головокружение и острое кровотечение какой-либо другой локализации.

При ***объективном обследовании*** у 10–12% детей, особенно раннего возраста, можно выявить спленомегалию. В этом случае дифференциальный диагноз проводят с лейкозом, инфекционным мононуклеозом, системной красной волчанкой, синдромом гиперспленизма. Увеличение лимфатических узлов при ИТП быть не должно, если только это не связано с перенесенной вирусной инфекцией.

При ***лабораторном обследовании*** выявляется тромбоцитопения менее 100000/мм^3, увеличение среднего объема тромбоцита (MPV) по данным автоматического анализатора крови до 8,9±1,5 мкм^3. В таблице 76 приведена классификация заболеваний тромбоцитов в зависимости от их размера.

В ***периферической крови*** у больных с ИТП помимо тромбоцитопении, может быть умеренная эозинофилия. При выраженной кровопотере отмечается анемия.

В ***пунктате костного мозга***, который проводится для исключения других онкогематологических заболеваний, отмечается раздражение мегакариоцитарного ростка, слабая «отшнуровка» тромбоцитов при нормальных эритроидном и миелоидном ростках. У части больных присутствует умеренная эозинофилия.

При ***исследовании коагуляционного профиля,*** что не является обязательным при стандартном ИТП, обнаруживается увеличение времени кровотечения,

Таблица 76

Классификация заболеваний тромбоцитов в зависимости от их размера

MPV повышен	***MPV норма (7,1 мкм)***	***MPV снижен***
ИТП и другие состояния с повышенным производством и потреблением тромбоцитов, а т.ч. ДВС-синдром	Состояния, при которых костный мозг малоклеточный или пораженн злокачественными заболеваниями	Синдром Вискотта–Олдрича
Синдром Бернаре–Сулье		TAR-синдром
Аномалия Мея–Хегглина		Болезни накопления
Синдром Альпорта		Железодефицитная анемия
Мукополисахаидозы, синдром «серых» тромбоцитов		
Синдром «дырявых» тромбоцитов («швейцарский» сыр)		
Синдром Монреальских тромбоцитов		

снижение или отсутствие ретракции сгустка, нарушение утилизации протромбина при нормальных уровнях фибриногена, протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ).

Таким образом, ***лабораторные исследования*** у больных с тромбоцитопенией включают:

1. Общий анализ крови с мазком и определением количества тромбоцитов;
2. Исследование пунктата костного мозга;
3. Анализ крови на антинуклеарный фактор, анти-ДНК, фракции комплемента C_3, C_4, антитромбоцитарные антитела, уровень плазменного гликокалицина, проведение пробы Кумбса;
4. Определение ПВ, АПТВ, уровня фибриногена, продуктов распада фибриногена;
5. Определение мочевины, креатинина крови, печеночных проб;
6. Анализ крови на оппортунистические инфекции (ВИЧ, Эпштейн–Барр вирус, парвовирус);
7. Исключение вторичных форм тромбоцитопении.

Основными критериями для постановки диагноза ИТП являются:

- отсутствие клинических признаков системных и онкогематологических заболеваний;
- изолированная тромбоцитопения при нормальном количестве эритроцитов и лейкоцитов;
- нормальное или повышенное количество мегакариоцитов в костном мозге при нормальных эритроидных и миелоидных элементах;
- исключение вторичных форм тромбоцитопении при гиперспленизме, микроангиопатической гемолитической анемии, ДВС-синдроме, лекарственно-индуцированной тромбоцитопении (табл. 77), системной красной волчанке, вирусных инфекциях (Эпштейн–Барр вирус, ВИЧ, парвовирус).

Лечение больных с ИТП

Так как в основе патогенеза ИТП лежит деструкция нагруженных аутоантителами тромбоцитов клетками РГС, основными принципами терапии являются:

- уменьшение продукции аутоантител;
- нарушение связывания аутоантител с тромбоцитами;
- устранение деструкции сенсибилизированных антителами тромбоцитов клетками РГС.

При отсутствии кровотечений из слизистых оболочек, слабо выраженных экхимозах после ушибов, количестве тромбоцитов более 35000/мм^3 лечение обычно не требуется. Больным следует избегать занятий контактными видами спорта. Менструирующим девочкам полезны длительно действующие препараты прогестерона («Депо-провера» и др.) для задержки менструации на несколько месяцев с целью профилактики интенсивных маточных кровотечений.

Таблица 77

Препараты, способные или возможно способные вызывать лекарственно-индуцированную опосредованную антителами иммунную тромбоцитопению

Анальгетики	Ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен, фенилбутазон, индометацин, морфин, сулиндак, стибофен, фенопрофен
Антибиотики	Противотуберкулезные препараты – изониазид, парааминосалициловая кислота, рифампицин, стрептомицин Группа пенициллина – ампициллин, метициллин, феноксиметилпенициллин, цефалотин натрия, моксолактам Другие антибиотики – линкомицин, новобиоцин, окситетрациклин, пентамидин, ристоцетин, ванкомицин, амфотерицин В, гентамицин
Сульфаниламиды	Бактрим, сульфизоксазол, сульфадимезин
Другие производные сульфаниламидов	Ацетазоламид, хлорпропамид, диазоксид, фуросемид, толбутамид
Противосудорожные, седативные и гипнотики	Аллилизопропилацетилмочевина, барбитураты, карбамазепин, фенитоин, этхлорвинол, мепробамат, параметадион, примидон, вальпроат натрия, бензодиазепин, клоназепам, диазепам
Алкалоиды хинны	Хинидин, хинин
Другие лекарственные препараты	Метилдопа, альпрендол, антазолин, антилимфоцитарная сыворотка, вакцина БЦЖ, хлордиазепоксид и клидиния бромид, хлорфенитамин, хлоротиазид, циметидин, диатризоат, дигитоксин, соли золота, гидрохлортиазид, гепарин, левамизол, миноксидил, нитропруссид, окспренолон, пеницилламин, процианамид, пропилтиоурацил, спиронолактон, винилхлорид.
Пищевые препараты	Бобовые

Кортикостероиды

Механизм действия:

- угнетение фагоцитоза тромбоцитов с фиксированными на их поверхности клетки антителами в селезенке;
- нарушение выработки антител;
- нарушение связывания аутоантител с антигеном.

Показания к назначению:

- кровотечения из слизистых оболочек;
- выраженная пурпура и обильные гематомы на местах ушибов, особенно на голове и шее;
- прогрессирующая пурпура;
- тромбоцитопения более 3-х недель;
- рецидивирующая тромбоцитопения;
- количество тромбоцитов менее 20000/мм^3 у первичных больных с минимальной пурпурой.

Режимы введения:

1. Стандартные дозы пероральных глюкокортикоидов – преднизолон 1–2 мг/кг/сутки или 60 мг/м^2/сутки в течение 21 дня с постепенной отменой.

Доза снижается независимо от количества тромбоцитов, ремиссия оценивается по окончании курса. При отсутствии ремиссии или снижении количества тромбоцитов после достижения нормальных показателей глюкокортикоидную терапию не продолжают. При отсутствии полного гематологического ответа во время стандартного курса кортикостероидов отмена преднизолона проводится «прерывистым курсом» (через день после перерыва по 5 мг). Возможно повторение курса глюкокортикоидов спустя 4 недели. Длительное применение кортикостероидов при ИТП нежелательно, так как может привести к депрессии тромбоцитопоэза.

2. Высокие дозы пероральных глюкокортикоидов 4–8 мг/кг/сутки в течение 7 дней или 10–30 мг/кг/сутки метилпреднизолона в течение 3–7 дней с быстрой отменой препарата. Через неделю курсы повторяют (2–3 курса).
3. Высокие дозы парентеральных глюкокортикоидов 10–30 мг/кг/сутки метилпреднизолона (Солюмедрола) или 500 мг/м^2/сутки внутривенно в течение 3–7 дней в тяжелых случаях для более быстрого купирования геморрагического синдрома. При необходимости дальнейшей терапии больной переводится на прием стандартных доз перорально.
4. Для стероидорезистентных больных ИТП возможна «пульс-терапия» дексаметазоном – 6 циклов по 0,5 мг/кг/сутки (max 40 мг/сутки) по 4 дня каждые 28 дней перорально.

Эффективность глюкокортикостероидной терапии, по данным разных авторов, составляет 50–80%.

Побочные эффекты кортикостероидов: симптомы гиперкортицизма, язвенная болезнь, гипергликемия, гипертензия, увеличение риска инфекции, миопатия, гипокалиемия, стероидный психоз, нарушение функции яичников у девочек, задержка роста.

Внутривенные иммуноглобулины

Механизм действия:

- обратимая блокада Fc-рецепторов макрофагов;
- подавление синтеза аутоантител В-лимфоцитами;
- защита тромбоцитов и/или мегакариоцитов от антител;
- модуляция хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов;
- подавление комплемент-зависимого повреждения тканей;
- выздоровление от персистирующих вирусных инфекций за счет введения специфических антител.

Показания при острой ИТП:

- при возможности – терапия первой линии;
- неонатальная симптоматическая иммунная тромбоцитопения;
- дети в возрасте до 2-х лет, резистентные к терапии глюкокортикоидами.

Таблица 78

Препараты внутривенного иммуноглобулина, разрешенные к применению в России

Готовые к употреблению:	**В виде концентратов:**
– Интраглобин Ф (Biotest, Германия); – Иммуноглобулин нормальный человека для в/в введения (ИМБИО, Россия); – Октагам (Octapharma, Швейцария); – ИГ ВЕНА Н.И.В. (Kedrion, Италия)	– Иммуноглобулин (Biochemie, Австрия); – Сандоглобулин (Sandoz, Швейцария); – Эндобулин (Immuno, Австрия); – Биавен В.И. (Pharma Biajini, Италия); – Веноглобулин (Paster Merieux, Франция); – Габриглобин (Ивановская ОСПК, Россия)

Таблица 79

Сравнительная характеристика препаратов внутривенного иммуноглобулина

	ИГ вена	***Октагам***	***Интраглобин***	***Сандоглобулин***
IgG (мг/мл)	49–51	51–53	41–42	45–47
Fc интегрированные молекулы (%)	98–101	99–102	68–87	81–88
IgA (мг/мл)	0,0–0,015	0,05–0,1	1,5–2,0	0,5–0,75
IgM (мг/мл)	0	0,0–0,02	0,06–0,08	0,01–0,02
Стабилизатор	Мальтоза	Мальтоза	глюкоза	сукроза
Титр CMV-антител (ЕД/мл)	50,0	22,0–23,0	12,0	> 10,0

Современные препараты ВВИГ должны соответствовать требованиям ВОЗ, определенным в 1982 г.: минимум 1000 порций крови, минимум 90% иммуноглобулинов G, нативный иммуноглобулин G (высокая активность Fc-фрагмента), нормальное деление иммуноглобулинов G на подклассы, физиологичный период полураспада. Кроме того, ВВИГ должны иметь низкую антикомплементарную активность и двойную вирус-инактивацию (чистый иммуноглобулин G). В таблице 78 представлены препараты ВВИГ, разрешенные к применению в России. Характеристика препаратов ВВИГ представлена в таблице 79.

Режимы введения ВВИГ:

1. Острая ИТП – общая доза 1–2 г/кг/курс по схеме – 400 мг/кг/сутки в течение 5 дней или 1 г/кг/сутки в течение 1–2 дней. При использовании препаратов I–II поколения у детей моложе 2-х лет легче переносится 5-дневный протокол.
2. Хроническая ИТП – начальная доза 1 г/кг/сутки в течение 1–2 дней, затем единичные инфузии в дозе 0,4–1 г/кг, в зависимости от ответа, для поддержания безопасного уровня тромбоцитов (более 30000/мм^3). Использование ВВИГ полезно сочетать с альтернирующими курсами глюкокортикоидов.

Ответ на терапию у больных острой ИТП достигается в 80–96,5% случаев. По сравнению с терапией кортикостероидами отмечается более быстрое повышение количества тромбоцитов при аналогичной длительности эпизодов кровотечения. Около 65% детей с ИТП, резистентных к глюкокортикоидам, достигают длительной ремиссии после курса ВВИГ.

Побочные эффекты препаратов ВВИГ:

- анафилактические реакции (у больных со сниженным уровнем IgA);
- головная боль (20% случаев);
- лихорадка с ознобом (1–3% случаев);
- гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

В 1994 году Sekul E. A. с соавторами описали случай развития асептического менингита после инфузии ВВИГ. В 1993 году описано инфицирование реципиентов ВВИГ (Гаммагард, Бакстер) вирусом гепатита С (HCV), однако, с 1994 года после совершенствования технологии производства препаратов таких случаев больше не было.

Профилактическое назначение парацетамола (10–15 мг/кг каждые 4 часа) и димедрола (1 мг/кг каждые 6–8 часов) уменьшает частоту и тяжесть лихорадки с ознобом, а внутривенное введение дексаметазона в дозе 0,15–0,3 мг/кг позволяет купировать головную боль при инфузиях ВВИГ.

Комбинированное применение кортикостероидов и ВВИГ

Показания:

- кровотечение из слизистых оболочек;
- обширные петехии, пурпура и экхимозы;
- симптомы и/или признаки внутренних кровотечений, в особенности внутричерепных.

Данная комбинация вызывает более быстрое увеличение количества тромбоцитов, чем каждый препарат в отдельности. Она применяется при угрожающих жизни кровотечениях или подготовке к хирургическому вмешательству. В неотложных случаях в качестве кортикостероида может применяться метилпреднизолон 30 мг/кг/сутки в течение 3-х дней или солюмедрол в дозе 500 мг/м^2.

Анти-RhD-иммуноглобулин

Механизм действия:

- блокада Fc-рецепторов макрофагов нагруженными антителами эритроцитами;
- подавление продукции антитромбоцитарных антител антиидиотипическими антителами;
- иммуномодулирующий эффект.

Условия применения при ИТП – RhD-позитивные неспленэктомированные больные.

Препараты анти-RhD-иммуноглобулина – «WinRho» (Winnipeg, Manitoba, Канада), «NABI» (Boca Ration, FL, США), «Partogamma» (Biagini, Pisa, Италия), «Resogam» (Genteon Pharma, Германия). В России препараты анти-RhD-иммуноглобулина производятся на Станциях переливания крови (Ивановской, Московской и др.). 1500 МЕ препарата соответствуют 300 мкг анти-D-иммуноглобулина.

Режим введения:

- оптимальная курсовая доза 50 мкг/кг/курс в виде однократной внутривенной инфузии или дробного внутримышечного введения в течение 2–5 дней;
- при концентрации гемоглобина в крови больного менее 100 г/л, доза препарата составляет 25–40 мкг/кг/курс, Hb>100 г/л – 40–80–100 мкг/курс;
- повторные курсы анти-D-иммуноглобулина с интервалом 3–8 недель для поддержания количества тромбоцитов более 30000/мм^3.

Количество тромбоцитов и уровень гемоглобина контролируются на 3–4 день после проведения терапии. Отсутствие гематологического ответа на первый курс анти-D-иммуноглобулина не является противопоказанием для проведения второго курса, так как 25% больных, не ответивших на терапию, достигают гематологического ответа при повторном введении препарата. Среди больных, резистентных к глюкокортикоидной терапии, 64% достигают ремиссии после курса анти-D-иммуноглобулина. Значимое увеличение количества тромбоцитов отмечается через 48 часов после введения препарата, поэтому его не рекомендуют применять в угрожающих жизни ситуациях.

Побочные реакции:

- гриппоподобный синдром (температура, озноб, головная боль);
- падение уровня гемоглобина и гематокрита вследствие гемолиза, подтверждаемого положительной пробой Кумбса.

Случаев инфицирования вирусами при применении препаратов анти-D-иммуноглобулина не зарегистрировано. Острые аллергические реакции маловероятны. Описаны IgE-опосредованные и вызванные иммунными комплексами аллергические реакции. У больных с дефицитом IgA аллергические реакции не описаны. Гемолиз обычно внесосудистый. Несколько случаев внутрисосудистого гемолиза, описанных в литературе, не приводили к развитию хронической почечной недостаточности. Среднее снижение уровня гемоглобина составляет, по данным литературы, 5–20 г/л и бывает кратковременным (1–2 недели).

Терапия анти-RhD-иммуноглобулином является безопасной, удобной, дешевой и эффективной (79–90%) у больных хронической ИТП, причем, у детей больше, чем у взрослых.

Механизмы действия кортикостероидов, ВВИГ и анти-D-иммуноглобулина представлены в таблице 80.

Таблица 80

Механизм действия кортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина и анти-D-иммуноглобулина

Эффект	*Кортикостероиды*	*Внутривенный иммуноглобулин*	*Анти-D-иммуноглобулин*
Повышение резистентности капилляров	+	–	–
Блокада ретикулоэндотелия	+/–	+	+
Связывание антител к тромбоцитам	+	+/–	–
Нарушение связывания Fc R	+	+	+/–
Угнетение Т-лимфоцитов	+	+	–
Синтез иммуноглобулинов	повышается	повышается	Норма/повышается
Продукция цитокинов	повышается	повышается	норма

Интерферон-альфа

Интерферон-альфа-2b (ИФН) может применять при лечении больных хронической ИТП, резистентных к кортикостероидной терапии. Гематологический ответ достигается у 72% пациентов, в том числе у 33% не ответивших на глюкокортикоиды.

Механизм действия при ИТП:

– подавление продукции аутоантител за счет ингибирующего эффекта ИФН на выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Режим введения – 0,5–2x10^6 ЕД в зависимости от возраста подкожно или внутримышечно 3 раза в неделю (обычно понедельник–среда–пятница) в течение 1–1,5 месяцев. Гематологический ответ отмечается на 7–39 день от начала терапии. При отсутствии гематологического ответа лечение прекращается, при наличии – продолжается до 3-х месяцев. После окончания курса препарат либо отменяется, либо назначается в поддерживающей дозе с уменьшением кратности введения до 1–2 раз в неделю (подбирается индивидуально). При рецидиве заболевания (обычно через 2–8 недель после окончания терапии) показан повторный курс терапии, который имеет такую же эффективность. Длительность поддерживающей терапии ИФН при наличии гематологического ответа не определена.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, миалгии), боль и покраснение в месте инъекции, печеночная токсичность, угнетение миелопоэза (при дозах, превышающих 2x10^6 ЕД), депрессии у подростков.

Для уменьшения выраженности побочных эффектов (гриппоподобный синдром) перед первыми введениями препарата рекомендуется профилактическое назначение парацетамола.

Даназол

Даназол представляет собой синтетический андроген со слабой вирилизирующей активностью и иммуномодулирующим действием (восстановление функции Т-супрессоров).

Механизм действия даназола при ИТП:

- модулирует экспрессию Fc-гамма-рецепторов на мононуклеарных фагоцитах и препятствует деструкции нагруженных антителами тромбоцитов;
- подавляет продукцию аутоантител;
- обладает синергизмом с глюкокортикоидами, способствует освобождению стероидов от связи с глобулинами и увеличивает их доступ к тканям.

Режим введения:

- 10–20 мг/кг/сутки перорально (300–400 мг/м^2) в 2–3 приема в течение 3-х и более месяцев для стабилизации эффекта.

Побочные эффекты: акне, гирсутизм, увеличение веса, печеночная токсичность.

Гематологический ответ достигается примерно м у половины детей с хронической ИТП, в том числе пациентов, резистентных к кортикостероидной терапии. Эффективность терапии увеличивается после проведения спленэктомии. В большинстве случаев ответ неполный.

Алкалоиды барвинка розового

Винкристин – 0,02 мг/кг (максимально 2 мг) внутривенно, еженедельно, всего 4 введения.

Винбластин – 0,1 мг/кг (максимально 10 мг) внутривенно, еженедельно, всего 4 введения.

В случае эффективности терапии винкристином и винбластином отмечается быстрое увеличение количества тромбоцитов, часто до нормального уровня. Большинство детей нуждаются в повторных введениях препарата с 2–3 недельным интервалом для поддержания безопасного количества тромбоцитов. При отсутствии ответа на терапию в течение 4 недель дальнейшее использование препаратов не показано.

Полная гематологическая ремиссия в течение 0,5–4 лет описана у ≈10% больных, транзиторный ответ на терапию – у половины.

Побочные эффекты – периферическая нейропатия, лейкопения, алопеция, запоры, некрозы при попадании в подкожную клетчатку.

Циклофосфан

Применяется в качестве иммунодепрессанта. Гематологический ответ у больных хронической ИТП во время проведения терапии достигает 60–80% и сохраняется дольше по сравнению с другими препаратами. Полный гематологический ответ после окончания лечения отмечается в 20–40% случаев. Лучшие

результаты показаны у спленэктомированных больных с малой длительностью заболевания.

Механизм действия – подавление пролиферации лимфоцитарных клонов, участвующих в иммунном ответе.

Режим введения – 1–2 мк/кг/сутки перорально. Гематологический ответ достигается через 2–10 недель от начала терапии.

Побочные эффекты: угнетение миелопоэза, алопеция, печеночная токсичность, геморрагический цистит, лейкемия (отдаленное осложнение).

Азатиоприн

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями используется в качестве иммунодепрессанта. Увеличение количества тромбоцитов отмечается у 50% больных ИТП, полный гематологический ответ – у 10–20%.

Режим введения – 1–5мг/кг/сутки (200–400 мг). До достижения максимального ответа может потребоваться 3–6 месяцев терапии. Так как после окончания лечения заболевание рецидивирует, необходима поддерживающая терапия.

Побочные эффекты: анорексия, тошнота, рвота, умеренная нейтропения, лимфомы (отдаленное осложнение).

Преимуществом данного препарата у детей является более низкая частота развития опухолей по сравнению с циклофосфаном.

Циклоспорин

Циклоспорин А (CsA) – нестероидный иммуносупрессант, вызывающий угнетение клеточного иммунитета. Препарат действует на активированные Т-лимфоциты-эффекторы, подавляя продукцию цитокинов (интерлейкина-2, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли).

Режим введения – 5 мг/кг/сутки перорально в течение нескольких месяцев. Гематологический ответ наблюдается через 2–4 недели от начала терапии в виде некоторой стабилизации клинико-гематологических показателей, снижения уровня антитромбоцитарных антител. Рецидивы заболевания возникают сразу после отмены препарата.

Побочные эффекты: гипомагнийемия, гипертензия, печеночная токсичность, почечная токсичность, вторичные опухоли (отдаленные осложнения). Серьезность побочных эффектов, и неубедительный эффект, вызываемых применением CsA, делает его применение при ИТП нежелательным.

Трансфузии тромбоцитов

Проведение трансфузий тромбоцитов показано в случае развития неврологической симптоматики, указывающей на возможность внутричерепных кровоизлияний, а также при проведении оперативных вмешательств у больных с глу-

бокой тромбоцитопенией, резистентных к консервативной терапии. Хотя продолжительность жизни кровяных пластинок невелика, трансфузии тромбоцитов могут оказать временный гемостатический эффект. При этом боязнь увеличения продолжительности ИТП вследствие риска сенсибилизации только теоретическая. Трансфузии тромбоцитов применяются у пациентов с ИТП высокого риска с положительным клиническим эффектом. Переливание тромбоконцентрата осуществляется дробно по 1–2 дозы в час или по 6–8 доз каждые 4–6 часов до достижения клинико-гематологического ответа. Эффект трансфузии усиливается предварительным введением ВВИГ.

Спленэктомия

В случае отсутствия эффекта от консервативной терапии, наличия глубокой тромбоцитопении, геморрагического синдрома и угрозы развития опасных для жизни кровотечений, больным показано проведение спленэктомии. Вопрос об операции решается индивидуально для каждого случая.

Показания к спленэктомии:

- тяжелая острая ИТП с наличием жизнеугрожающих кровотечений при отсутствии ответа на медикаментозную терапию;
- длительность заболевания больше 12 месяцев, тромбоцитопения менее 10000/мм^3 и кровотечения в анамнезе;
- хроническая ИТП с признаками кровоточивости и постоянным уровнем тромбоцитов менее 30000/мм^3 при отсутствии ответа на терапию в течение нескольких лет.

У ведущих активный образ жизни, часто травмирующихся пациентов спленэктомия может быть произведена ранее.

Вследствие риска развития после операции генерализованных инфекций, спленэктомия проводится только при наличии четких показаний. Проведение операции редко требуется в течение 2 лет с момента постановки диагноза, так как тромбоцитопения в общем хорошо переносится и легко контролируется вследствие использования кортикостероидов и ВВИГ. Спонтанное восстановление количества тромбоцитов может наступить через 4–5 лет, следовательно, необходим очень осторожный подход к выполнению операции. У детей с хронической ИТП случаи спонтанной ремиссии отмечаются в 10–30% случаев через несколько месяцев или лет после постановки диагноза, у взрослых очень редко.

Подготовка к спленэктомии включает в себя назначение кортикостероидов, ВВИГ или анти-D-иммуноглобулина. Кортикостероиды даются в полной дозе за день до, в день операции и в течение нескольких дней после ее проведения, так как большинство больных имеют надпочечниковую недостаточность вследствие предыдущего их применения. При появлении активного кровотечения непосредственно перед операцией может потребоваться трансфузия тромбо-

цитов и эритромассы, а также введение метилпреднизолона (солюмедрола) в дозе 500 мг/м²/сутки. Перед плановой операцией обязательно ультразвуковое исследование органов брюшной полости для выявления дополнительных селезенок (15% случаев), а в спорных случаях – радиоизотопное скенирование.

Полное и длительное восстановление количества тромбоцитов после спленэктомии наблюдается приблизительно у 50% пациентов. Хорошим прогностическим признаком считается ответ на терапию кортикостероидами и ВВИГ до операции (эффективность спленэктомии в 80–90%), а также отсутствие антитромбоцитарных антител после ее проведения. 25% детей, перенесших спленэктомию, не достигают клинико-гематологического ответа и нуждаются в дальнейшем лечении.

Предпочтительно выполнение операции **лапароскопическим методом** (возможно у 90% больных), что позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства, уровень операционной кровопотери, обеспечить пациенту более быстрое возвращение к активной жизни и сократить сроки госпитализации. Послеоперационный рубец при этом имеет длину около 1 см и не вызывает дискомфорта.

Случаи смертельного исхода от бактериальных инфекций в позднем послеоперационном периоде, особенно у детей, перенесших спленэктомию до 5 лет, составляет 1:300, 1:1000 больных в год. Большинство из них происходит в течение 2-х лет после операции. К основным причинам относятся пневмококковая и менингококковая инфекции, развивающиеся по типу молниеносного сепсиса с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и кровоизлияниями в надпочечники. Поэтому не позднее, чем за две недели до операции рекомендовано введение пневмококковой, менингококковой и H. Influenzae вакцин и длительный, не менее 2-х лет, профилактический прием пенициллина после спленэктомии. Некоторые авторы рекомендуют ограничиться введением бициллина-5 ежемесячно в течение 6 месяцев после операции.

Возможной альтернативой спленэктомии является **эндоваскулярная окклюзия** (ЭО) селезенки, проведение которой возможно и у больных с глубокой тромбоцитопенией. Для достижения стойкого клинико-гематологического эффекта необходимо поэтапное выключение 90–95% паренхимы органа. Иммунологическая реактивность организма после проведения ЭО селезенки сохраняется за счет функционирования 2–5% селезеночной ткани, сохраняющих кровоснабжение за счет коллатералей, что важно в педиатрической практике. Возможно использование проксимальной ЭО селезенки за несколько дней до спленэктомии с целью уменьшения риска операции.

Плазмаферез

У больных с персистирующей тромбоцитопенией и жизнеугрожающими кровотечениями несмотря на медикаментозное вмешательство и проведение спленэктомии, возможно использование реинфузии плазмы, пропущенной через колонки с протеином А, для быстрого удаления антитромбоцитарных антител. У

пациентов с тяжелой ИТП при этом ускоряется элиминация циркулирующего антитромбоцитарного фактора.

Терапия у детей с жизнеугрожающими кровотечениями:

1. Трансфузии тромбоцитов;
2. Солюмедрол 500/мг/м^2/сутки внутривенно в 3 введения;
3. Внутривенный иммуноглобулин 2/г/кг/курс;
4. Немедленная Спленэктомия.

Данные мероприятия могут быть произведены по отдельности или в комбинации в зависимости от тяжести и ответа на терапию

Прогноз у детей с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

1. У 70–80% больных ремиссия наступает в течение 6 месяцев, у 50% – в течение 1 месяца от начала заболевания.
2. Наступление спонтанной ремиссии после года заболевания нехарактерно, но может отмечаться даже через несколько лет.
3. Прогноз заболевания не зависит от пола, тяжести инициального состояния и обнаружения эозинофилии в костном мозге.
4. При выявлении причины ИТП прогноз зависит от ее устранения.
5. Около 50–60% пациентов с хронической ИТП в конце концов стабилизируются без какой-либо терапии и спленэктомии.

Вторичная тромбоцитопеническая пурпура

Как уже было сказано ранее, тромбоцитопения может быть идиопатической или вторичной в результате ряда известных причин. Вторичная тромбоцитопения, в свою очередь, может быть разделена в зависимости от количества мегакариоцитов (табл. 1).

Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции

Тромбоцитопения является частым осложнением инфекции, вызванной вирусом ВИЧ I типа. У 10% больных количество тромбоцитов постоянно снижено менее 100000/мм^3, значительно больший процент имеют периодическую тромбоцитопению в течение заболевания. Наличие тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции является неблагоприятным прогностическим фактором.

В дебюте ВИЧ-инфекции тромбоцитопения может стать единственным клиническим признаком и быть иммунологически опосредованной (ВИЧ-ИТП). Пациенты с поздней стадией ВИЧ-I-инфекции (собственно синдром иммунодефицита – СПИД) имеют анемию, лейкопению, тромбоцитопению вследствие угнетения вирусом костномозгового гемопоэза.

Другими факторами, приводящими к развитию тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции, являются:

Таблица 81

Лечение тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции

Способ лечения	*ВИЧ-ИТП*	*Поздние стадии ВИЧ-инфекции*
Кортикостероиды	Эффективны	Не эффективны
Внутривенный гаммаглобулин	Эффективен	Эффективен при сепсисе у пациентов с количеством CD4>200
Анти D-иммуноглобулин	Эффективен	Не эффективен
Плазмаферез с Протеин-А колонками	Эффективен ?	Сомнительный эффект
Азидотимидин	Эффективен в 50%	Антиретровирусный эффект
Интерферон-альфа	Эффективен ?	Антиретровирусный эффект
Спленэктомия	Эффективна в 60%	Не эффективна

- присоединение других оппортунистических инфекций (CMV, Mycobacterium avium, Pneumocystis carini pneumonia и др.);
- миелосупрессивное действие лекарственных препаратов;
- хронический ДВС-синдром;
- значительное истощение.

Возможные способы лечения ВИЧ-ИТП и тромбоцитопении на поздних стадиях ВИЧ-инфекции представлены в таблице 81.

Системная красная волчанка (СКВ), ассоциированная с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Тромбоцитопения вследствие повышенного разрушения тромбоцитов под действием аутоантител встречается у 15–25% больных с СКВ и может быть дебютом заболевания.

Лечение:

- кортикостероиды;
- ВВИГ;
- иммуносупрессивные препараты (в т.ч. азатиоприн, циклофосфан);
- алкалоиды барвинка розового;
- спленэктомия, которая является резервом для рефрактерных случаев и/или при угрожающих жизни кровотечениях.

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения

Лекарственные препараты могут стать причиной развития тромбоцитопении вследствие угнетения костномозгового кроветворения или повышения разрушения тромбоцитов.

По ***механизму угнетения костномозгового кроветворения*** лекарственные препараты делятся на цитостатики (6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан и др.) и препараты, к которым имеется повышенная чувствительность, т.е. идиосинкразия (левомицетин и др.).

Лекарственные препараты с молекулярной массой 500–1000 Д не могут самостоятельно вызывать иммунные реакции. Однако, являясь гаптенами и связываясь с белками, они превращаются в полноценные антигены, которые становятся мишенью для клеток иммунной системы. При связывании с белками, входящими в состав тромбоцитов, образуется комплекс «лекарственный препарат-белок тромбоцита», к которому вырабатываются антитела, приводящие к ***повышенному разрушению кровяных пластинок***. Гаптен-антигенами могут становиться даже продукты метаболизма лекарственных препаратов в комплексе с компонентами тромбоцитов.

В таблице 5 перечислены лекарственные препараты, способные вызывать антителообразование и приводить к развитию иммунной тромбоцитопении. После элиминации препарата из организма тромбоцитопения обычно быстро разрешается.

При исследовании костного мозга можно дифференцировать тромбоцитопению вследствие угнетения костномозгового кроветворения, при котором количество мегакариоцитов снижено или они отсутствуют, от тромбоцитопении вследствие повышенного разрушения тромбоцитов, при которой количество мегакариоцитов нормальное или повышенное.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения обычно имеет легкое течение, но иногда бывает тяжелой. Данное состояние может явиться осложнением пролонгированной терапии нефракционированным гепарином. При связывании гепарина с тромбоцитарным фактором 4 (PF4) происходят конформационные изменения белков мембраны тромбоцитов с формированием новых эпитопов, отсутствующих первоначально, и выработкой к ним лекарственно-индуцированных аутоантител, которые вызывают лизис или агглютинацию кровяных пластинок с развитием тромбоцитопении.

Обычно проявления заболевания начинаются на 2–3 сутки после начала приема препарата в виде геморрагического синдрома и снижения тромбоцитов до единичных. Возможно резкое уменьшение количества мегакариоцитов в случае выработки к ним антител. После прекращения приема препарата геморрагический синдром купируется.

Врожденные пороки сердца «синего» типа

Тромбоцитопения часто встречается у детей с тяжелыми «синими» врожденными пороками сердца, когда уровень гематокрита более 65%, а сатурации кислорода в артериальной крови менее 65%. Тромбоцитопения развивается вследствие пристеночного расположения тромбоцитов в мелких сосудах (тромбоцитопения потребления) в случаях с высоким уровнем гемоглобина. Тромбоцитопения может иметь циклический характер, проявляясь с интервалом в 10–25

дней. Во время тромбоцитопении отмечается повышение уровня тромбопоэтина в плазме крови. При нормализации количества тромбоцитов уровень тромбопоэтина снижается.

Врожденные пороки сердца могут сопровождаться повышением времени кровотечения, несмотря на нормальное количество тромбоцитов. Это объясняется нарушением агрегации тромбоцитов под действием аденозиндифосфата (АДФ), адреналина и коллагена, которое коррелирует с тяжестью гипоксии. У больных детей, как правило, отмечаются незначительные кровотечения во время коррегирующего оперативного вмешательства. В случае успешной коррекции порока количество тромбоцитов нормализуется.

Гиперспленизм

Различные состояния, при которых отмечается спленомегалия, сопровождаются наличием тромбоцитопении, возникающей вследствие секвестрации и разрушения кровяных пластинок в селезенке. При этом одновременно с тромбоцитопенией отмечаются также анемия и нейтропения. Костный мозг у этих больных богат мегакариоцитами.

Дефицит тромбопоэтина

Редкой врожденной причиной хронической тромбоцитопении с появлением многочисленных незрелых мегакариоцитов в костном мозге является дефицит тромбопоэтина.

Лечение состоит в трансфузиях плазмы от здоровых доноров или пациентов с ИТП, которое приводит к повышению количества тромбоцитов и появлению признаков созревания мегакариоцитов, либо заместительной терапии тромбопоэтином.

Неонатальные тромбоцитопении

Тяжелая тромбоцитопения у новорожденных детей сопровождается развитием кровотечений, приводящих к пожизненной инвалидизации (внутричерепные кровоизлияния) или смерти. Частота возникновения неонатальной тромбоцитопении (количество тромбоцитов в пуповинной крови менее 50000/мм^3) составляет 0,12% случаев, тяжелой неонатальной тромбоцитопении (количество тромбоцитов в пуповинной крови менее 20000/мм^3) – 0,04%.

Большинство новорожденных, имеющих тромбоцитопению, рождаются незрелыми и имеют сопутствующую патологию, вносящую свой вклад в развитие тромбоцитопении (сепсис, ДВС-синдром). У этих детей тромбоцитопения проявляется наиболее тяжело в первые несколько дней после рождения, а ее частота составляет около 15%.

Причины развития неонатальной тромбоцитопении представлены в таблице 82, а подходы к диагностике данного состояния отображены на рисунке 45.

Таблица 82

Причины тромбоцитопении новорожденных

НОРМАЛЬНОЕ ИЛИ ПОВЫШЕННОЕ КОЛИЧЕСТВО МЕГАКАРИОЦИТОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ (МЕГАКАРИОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ)	
Иммунные нарушения	**Аутоиммунные** (пассивная трансфузия антитромбоцитарных антител): Материнская ИТП Материнская лекарственно-индуцированная тромбоцитопения Системная красная волчанка
	Изоиммунные: Изолированная несовместимость по тромбоцитарным антигенам Ассоциированная с несовместимостью по группе крови
Инфекции	**Бактериальные** (грам-положительная и грам-отрицательная септицемия, листериоз) **Вирусные** (CMV, краснуха [1], Herpes simplex, вирус Коксаки) **Протозойные** (токсоплазмоз) **Спирохеты** (сифилис)
Лекарственные препараты	**Иммунные**, вызванные лекарствами-гаптенами (хинин, хинидин, седормид) **Неиммунные** (тиазид, толбутамид при приеме матерью)
ДВС-синдром	**Пренатальные причины**: Преэклампсия и эклампсия Отслойка плаценты Смерть одного из плодов при многоплодной беременности Эмболия околоплодными водами
	Интранатальные причины: Ягодичное предлежание Дистресс плода
	Постнатальные причины: Инфекции Гипоксия и ацидоз Респираторный дистресс-синдром Тромбоз почечных вен Наличие катетера Гигантская гемангиома
Наследственная тромбоцитопения	**Сцепленная с полом**: Тромбоцитопения как моносиндром Синдром Вискотта–Олдрича [2]
	Аутосомно-наследуемая: Тромбоцитопения как моносиндром (доминантная или рециссивная) Аномалия Мея–Хеглина
СНИЖЕНИЕ ИЛИ ОТСУТСТВИЕ МЕГАКАРИОЦИТОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ (АМЕГАКАРИОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ)	
Изолированная мегакариоцитарная гипоплазия	Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения, ассоциированная с двухсторонним отсутствием лучевых костей (TAR-синдром) Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия без аномалий Врожденная гипопластическая тромбоцитопения с микроцефалией Краснушная эмбриофетопатия Врожденная гипопластическая тромбоцитопения, ассоциированная с синдромом трисомии

Постнатальная тактика:

- ВВИГ в дозе 1 г/кг/сутки в течение 2-х дней при количестве тромбоцитов менее 50000/мм^3 является методом выбора для новорожденных с тромбоцитопенией. Хорошим ответом считается повышение тромбоцитов более 50000/мм^3 или, по крайней мере, двукратное их повышение по сравнению с первоначальным уровнем через 48 часов после завершения инфузии ВВИГ.
- Проведение нейросонографии для исключения внутричерепных кровоизлияний.
- Кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) в дозе 1–2 мг/кг/сутки внутривенно в качестве терапии резерва у больных, резистентных к терапии ВВИГ или имеющих признаки клинически значимых кровотечений (в комбинации с ВВИГ).
- Заменные трансфузии крови – не всегда успешны.
- Трансфузии тромбоцитов от случайных доноров – у новорожденных с аутоиммунной тромбоцитопенией обычно не эффективны.
- Комбинированная терапия кортикостероидами, ВВИГ и трансфузиями тромбоцитов в неотложных случаях – внутричерепные кровоизлияния.

Самый низкий уровень тромбоцитов у новорожденных обычно можно определить через несколько дней после родов. Вследствие этого важен контроль анализов крови в течение периода максимального риска развития тяжелой тромбоцитопении (первая неделя жизни).

Ответ на терапию только ВВИГ отмечается у 70% детей, при добавлении кортикостероидов – у 80%.

Аллоиммунная неонатальная тромбоцитопения

Аллоиммунную неонатальную тромбоцитопению (NAIT) можно заподозрить у детей, родившихся от матерей с нормальным количеством тромбоцитов, в особенности при отсутствии осложнений во время беременности.

Патофизиология схожа с развитием Rh-конфликта. Антитела вырабатываются в результате иммунизации матери аллогенными детерминантами, содержащимися на тромбоцитах отца и плода, но отсутствующими на тромбоцитах матери. В 70–80% случаев в европейской популяции ***причиной NAIT*** является несовместимость родителей по аллогену HPA-1, представленному в двух аллельных формах – HPA 1a и HPA 1b, отличающихся заменой лейцина на пролин в 33 положении молекулы Gp IIIa. Обычно происходит иммунизация матери, гомозиготной по более редкому аллоантигену HPA 1b, аллоантигеном HPA 1a, присутствующих на тромбоцитах отца и плода. Риск аллоиммунизации по такому механизму практически в 100% случаев ассоциирован с наличием у матери антигена гистосовместимости HLA-DR3 (w52a). Анти-HPA-антитела могут также нарушать нормальную агре-

гацию тромбоцитов, что объясняет более высокую частоту развития серьезных кровотечений у пациентов с NAIT по сравнению с пациентами с ТНТ.

Частота встречаемости NAIT составляет 1:5000 (1–2:10000). В 50% случаев поражается первенец, что наводит на мысль об экспозиции антигена в ранние сроки беременности в отличие от Rh-несовместимости, которая возникает первоначально во время родов. Данный тип тромбоцитопении ответственен за большинство случаев заболеваемости и гибели плода.

Геморрагические проявления вариабельны, но имеют тенденцию к увеличению тяжести при наличии пассивного проникновения аллоантител через плаценту. Генерализованная петехиальная сыпь может появиться в первые минуты жизни и сопровождаться в дальнейшем появлением экхимозов и даже кефалогематом. Внутричерепные кровоизлияния могут возникать внутриутробно и диагностируются при помощи ультразвукового исследования в течение кажущейся неосложненной беременности, иногда приводят к внутриутробной гибели плода.

В 20% случаев у детей отмечается ранняя желтуха, возможны кровотечения из пупочной ранки, мест кожных пункций, желудочно-кишечные и почечные кровотечения.

Количество мегакариоцитов в костном мозге у этих детей нормальное или повышенное. Сниженное количество мегакариоцитов указывает на прямое взаимодействие антител с этими клетками.

Диагностика **NAIT** основывается на комплексе следующих признаков:

- наличие врожденной тромбоцитопении;
- отсутствие в анамнезе матери ИТП, других аутоиммунных заболеваний и нормальное количество тромбоцитов в крови;
- отсутствие у ребенка системных заболеваний, инфекций, опухолей и гемангиом;
- восстановление количества тромбоцитов в течение 2–3 недель после рождения;
- повышение количества мегакариоцитов в пунктате костного мозга (в некоторых случаях описано их снижение).

Лабораторное подтверждение NAIT затруднено. По возможности материнские и отцовские тромбоциты типируются на HPA-антигены. Иммунологические исследования проводят различными методами: флюоресцентной проточной цитометрией, иммунофлюоресценцией тромбоцитов в суспензии, радиоиммунологическими исследованиями, технологией фиксации антигена (иммобилизация тромбоцитарных антигенов моноклональными антителами, иммуноблотинг, лизис тромбоцитов и фиксация комплемента). Сыворотка или плазма, полученные от отца и матери, должны быть исследованы на наличие антитромбоцитарных антител. Антитела, ответственные за деструкцию тромбоцитов при

алло-ИТП, обычно не фиксируют комплемент. В плазме новорожденных антитела также отсутствуют, но часто обнаруживаются в высоком титре у матери. Наиболее информативным является тот метод, который позволяет обнаружить антитромбоцитарные аллоантитела даже в присутствии анти-HLA-антител. Материнская плазма должна исследоваться с тромбоцитами ребенка или отца. Материнские (антиген-негативные) тромбоциты и отцовская плазма являются соответствующим негативным контролем. При применении некоторых методов возможно обнаружение аллоиммунизации, даже если антигенная несовместимость неизвестна.

Активная терапия новорожденных включает применение концентрата материнских тромбоцитов, суспензированного в нормальной плазме (в материнских тромбоцитах отсутствует антиген, ответственный за развитие иммунизации). Материнские тромбоциты подвергаются отмыванию в нормальной плазме для более полного удаления антител и облучению для исключения риска развития реакции трансплантат–против–хозяина. При этом переливаются тромбоциты, совместимые с оставшимися у новорожденного антитромбоцитарными антителами. Повторные трансфузии проводятся каждые 8 часов при продолжающемся кровотечении.

При недоступности материнских тромбоцитов HPA-1-негативные тромбоциты могут быть получены в банке крови. Во время получения и приготовления антиген-негативных тромбоцитов в качестве неотложной терапии могут использоваться тромбоциты от случайных доноров. Они являются менее эффективными, чем материнские, так как 98% популяции имеют HPA-1-позитивные тромбоциты, но могут транзиторно (период полураспада от 1 до 24 часов) увеличивать количество тромбоцитов у ребенка.

Терапия NAIT также включает:

1. Применение ВВИГ в дозе 1 г/кг/сутки в течение 1–3 дней до достижения количества тромбоцитов 50000–100000/мм^3. После курса ВВИГ количество тромбоцитов обычно нормализуется в течение недели.
2. Применение кортикостероидов с целью уменьшения деструкции тромбоцитов и повышение целостности сосудов.
3. Ежедневное проведение нейросонографии в течение острой фазы для обнаружения внутричерепных кровоизлияний. Дальнейшее тщательное наблюдение за этими новорожденными необходимо для ранней диагностики гидроцефалии, которая может потребовать проведения шунтирования.

Последующие беременности у матерей, имеющих одного ребенка с NAIT, несут высокий риск развития рецидива. Почти все рожденные в дальнейшем дети с антиген-позитивными тромбоцитами будут иметь тромбоцитопению. Тяжесть антенатальных и перинатальных кровотечений имеет тенденцию к воз-

растанию при последующих беременностях. Семьи должны быть предупреждены о риске рецидивов при диагностике заболевания у первенца. Титр антитромбоцитарных антител во время беременности не может быть использован для предсказания поражения каждого конкретного плода. Также невозможно предвидеть возникновение первого случая пурпуры в данной семье. Однако, при наличии первого случая, все усилия должны быть направлены на определение тромбоцитарного генотипа родителей. Например, если отец гомозиготен и HPA-1-позитивен, а мать сенсибилизированная гомозигота HPA-1-отрицательна – все последующие новорожденные будут HPA-1- позитивные гетерозиготы с клиникой заболевания. При наличии данной ситуации необходимо следующее ведение матери:

1. Определение количества тромбоцитов и аллотипа у плода, используя пробы крови, полученные методом чрескожной пункции пуповины после 20 недель беременности;
2. Проведение ультразвукового исследования плода для выявления внутричерепных кровоизлияний (не всегда диагностируются ультразвуком);
3. Применение пренатальной терапии ВВИГ у матери в дозе 1 г/кг/курс еженедельно, начиная с середины беременности и до родов;
4. Проведение кесарева сечения во всех случаях беременности с высоким риском развития аллоиммунизации;
5. Предварительная заготовка отмытых материнских тромбоцитов для немедленного применения у новорожденного после родов.

Прогноз NAIT фатален в 15% случаев вследствие развития внутричерепных кровоизлияний.

Изоиммунная неонатальная тромбоцитопения

Изоиммунная неонатальная тромбоцитопения может развиться в результате продукции изоантител к неизмененным антигенам плода Gp IIb/IIIa, Gp Ib/IX/V и Gp IV у женщин с тромбастенией Гланцмана, синдромом Бернара–Сулье и дефицитом Gp IV. Однако данные случаи встречаются редко.

Новорожденных с неонатальными тромбоцитопениями в течение 2–3-х недель переводят на кормление донорским грудным молоком, а затем прикладывают к груди матери под контролем количества тромбоцитов в крови ребенка.

Тромбоцитопения, связанная с фетальным эритробластозом или заменными переливаниями крови

Тяжелые случаи эритробластоза часто сопровождаются появлением геморрагического синдрома (петехии, пурпура) в первые часы после рождения. Это возможно в результате изоиммунного механизма или, при наличии гипербилирубинемии, может быть проявлением билирубиновой токсичности, уменьшающей срок жизни тромбоцитов.

Тромбоцитопения может развиваться вследствие обменных гемотрансфузий как в результате малого количества тромбоцитов в переливаемой крови, так и вследствие снижения продолжительности их жизни. Такая тромбоцитопения является транзиторной.

Тромбоцитопения при инфекциях

Тромбоцитопения может встречаться при различных формах сепсиса (табл. 82). У таких детей отмечаются желтуха, бледность, пурпура и гепатоспленомегалия. В анализах крови признаки гемолитической анемии с повышенным количеством нормобластов, ретикулоцитозом и тромбоцитопенией. При анализе пунктата костного мозга обнаруживается нормальное количество мегакариоцитов, в некоторых случаях – их снижение. Малое количество мегакариоцитов может быть связано с техническими сложностями при выполнении костномозговой пункции у детей данной возрастной группы, но иногда отражает истинную картину состояния миелопоэза.

Механизм развития тромбоцитопении включает:

1. Гипоплазию мегакариоцитов;
2. Снижение продукции тромбоцитов;
3. Повышение разрушения тромбоцитов вследствие спленомегалии и гиперактивности клеток РГС;
4. ДВС-синдром.

Терапии тромбоцитопении в данном случае должна быть направлена на лечение основного заболевания (инфекции).

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения у матери

С лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией у матери может быть связана тромбоцитопения у новорожденного. В данном случае лекарственные препараты-гаптены могут приводить к развитию тромбоцитопении не только у матери, но и у плода (табл. 77). Тиазидные диуретики могут вызывать тромбоцитопению у новорожденных, однако, механизм ее появления может быть различным, так как у матери при этом имеется нормальное количество тромбоцитов и отсутствуют антитела.

Наследственные тромбоцитопении

Сцепленные с полом тромбоцитопении

Тромбоцитопения со сцепленным с полом типом наследования описана в нескольких семьях. Присутствие нормального количества мегакариоцитов в костном мозге наводит на мысль о том, что тромбоцитопения является результатом сокращения продолжительности жизни тромбоцитов, вызванного их внутренним дефектом. Данные пациенты имеют плохой ответ на терапию стероида-

ми, однако, проведение спленэктомии в некоторых случаях приводит к полной ремиссии.

Синдром Вискотта–Олдрича проявляется экземой, рецидивирующими инфекциями и тромбоцитопенией. Клиника заболевания начинается в периоде новорожденности или в первые месяцы жизни. Чаще всего дети умирают в раннем возрасте. В неонатальном периоде кровотечения часто представлены меленой, позднее присоединяется пурпура. Тромбоцитопения связана с укорочением жизни тромбоцитов, вызванным их внутренним дефектом, и с нарушением продукции в костном мозге. Клинические проявления усиливаются при рецидивирующих гнойных инфекциях, включая отит, пневмонию, поражение кожи. У пациентов отмечается сниженная резистентность и к небактериальным инфекциям, включая вирус простого герпеса и пневмонию, вызванную Pneumocystis carinii.

Гематологические проявления:

- тромбоцитопения (количество тромбоцитов около 30000/мм^3);
- анемия (вызвана потерей крови);
- лейкоцитоз (вызван инфекциями);
- нормальное или повышенное количество мегакариоцитов;
- отсутствие изогемагглютининов, снижение уровня IgM, нормальный или повышенный уровень IgG и IgA;
- в некоторых случаях дефект клеточного иммунитета.

Терапия:

- аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ), особенно у пациентов с низкой или дискордантной экспрессией белка WASP, по-возможности, в первые 5 лет жизни;
- спленэктомия в тяжелых случаях у детей старше 5 лет (при невозможности проведения ТКМ) в связи с повышенным риском неконтролируемых инфекций после операции;
- поддерживающие курсы ВВИГ;
- трансфузии тромбоцитов при геморрагических проявлениях;
- назначение кортикостероидов – эффекта на тромбоцитопению не оказывают, применяются при экземе.

Аутосомно-наследуемые тромбоцитопении

Это гетерогенная группа заболеваний, включающая в себя и доминантные и рецессивные формы тромбоцитопении как моносиндрома, и доминантную аномалию Мея–Хегглина.

В случае тромбоцитопении как моносиндрома описаны семьи как с доминантным, так и с рецессивным типом наследования. При исследовании костного мозга обычно выявляется нормальное количество мегакариоцитов при со-

кращении продолжительности жизни тромбоцитов, связанное с их внутренним дефектом.

Аномалия Мея–Хегглина включает в себя:

- аутосомно-доминантный тип наследования;
- тромбоцитопению различной степени выраженности;
- наличие гигантских тромбоцитов с нормальной функцией и продолжительностью жизни;
- наличие телец Деле в цитоплазме гранулоцитов;
- нормальное количество мегакариоцитов в костном мозге.

Большинство пациентов не имеют симптомов заболевания. У некоторых отмечаются геморрагические проявления. В периоде новорожденности кровотечения отсутствуют.

Снижение или отсутствие мегакариоцитов в костном мозге: амегакариоцитарная тромбоцитопения

Первичное нарушение продукции тромбоцитов является главной причиной тромбоцитопении при разнообразных синдромах. В пунктате костного мозга при этом обычно отмечается снижение количества мегакариоцитов, что может быть изолированной мегакариоцитарной гипоплазией или частью генерализованного поражения костного мозга при аплазии, инфильтрации при новообразованиях и других заболеваниях.

Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения с двухсторонним отсутствием лучевых костей (TAR-синдром). Данное заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Двухстороннее отсутствие лучевых костей вызывает укорочение предплечий и их сгибание в локтях. Редко отмечаются другие аномалии конечностей, такие как фокомелия (отсутствие или недоразвитие проксимальных отделов конечностей) и радиальное отклонение запястья. Другие врожденные аномалии, такие как деформация пальцев, микрогнотия, дислокация бедра, врожденные пороки сердца, встречаются редко.

Пурпура появляется в первые дни или к концу первой недели. Геморрагические проявления варьируют от нескольких петехий до фатальных внутричерепных кровоизлияний.

Гематологические признаки:

- количество тромбоцитов в пределах 10000–30000/мм^3;
- часто наличие лейкемоидной реакции, общее количество лейкоцитов около 140000/мм^3;
- миелоидная гиперплазия и почти полное отсутствие мегакариоцитов в костном мозге.

Прогноз неблагоприятен – 50% детей погибают в возрасте до 3-х лет. Если пациент выживает в течение первого года жизни, количество тромбоцитов стабилизируется, прогноз становится намного лучше. В редких случаях данное

состояние является предопухолевым и приводит к развитию в дальнейшем острой лейкемии.

Терапия включает в себя:

- заместительную терапию эритроцитарной массой при тяжелой анемии и тромбоцитарной массой при кровотечениях, вызванных глубокой тромбоцитопенией;
- назначение кортикостероидов и проведение спленэктомии, которые временно облегчают состояние;
- проведение неродственной аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Врожденная мегакариоцитарная гипоплазия без аномалий. В литературе описано несколько случаев изолированной тромбоцитопении и мегакариоцитарной гипоплазии у новорожденных с отсутствием врожденных аномалий. В некоторых случаях панцитопения и истинная аплазия костного мозга появились со временем.

Врожденная гипопластическая тромбоцитопения с микроцефалией. Описаны три случая данного состояния у новорожденных. Отсутствие других стигм дизэмбриогенеза и наличие тромбоцитопении в течение первого года жизни позволяет исключить краснушную эмбриофетопатию как основу данного симптомокомплекса.

Тромбоцитопения при краснушной эмбриофетопатии. У детей отмечаются врожденные пороки сердца, катаракта, глухота, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, гепатоспленомегалия и поражение костей. Количество тромбоцитов обычно снижено до 10000–50000/мм^3. Наличие анемии с повышением количества ретикулоцитов и нормобластов может быть свидетельством ответа на распространенную пурпуру или признаком сопутствующего гемолитического процесса. При исследовании костного мозга выявляется снижение количества мегакариоцитов.

Тромбоцитопения, ассоциированная с синдромами трисомии. Дети с трисомией 13 и трисомией 18 имеют врожденную гипопластическую тромбоцитопению.

Генерализованное поражение костного мозга

Аплазия костного мозга. Все случаи конституциональной апластической анемии могут вызывать тромбоцитопению у новорожденных.

Инфильтрация костного мозга. Доброкачественные заболевания, такие как болезнь Гоше, болезнь Нимана–Пика, остеопетроз , и злокачественные заболевания, например, врожденный лейкоз, могут вызывать тромбоцитопению новорожденных.

Метаболические причины. ***Гиперглицинемия с кетозом*** и метаболические нарушения, связанные с повышением содержания ***метилмалоновой кис-***

лоты могут быть причиной периодической тромбоцитопении и нейтропении в периоде новорожденности. У детей с данными нарушениями обмена отмечаются сонливость, рвота и кетоз в неонатальном периоде.

Похожие нарушения, связанные с повышением содержания ***изовалериановой кислоты***, ассоциируются с генерализованной гипоплазией костного мозга, приводящей к тромбоцитопении и нейтропении.

Тромбоцитопеническая пурпура новорожденных описана также у детей, рожденных от ***матерей с гипертиреозом***, однако, механизм ее развития не изучен.

Цитокины в лечении тромбоцитопении

Цитокины, стимулирующие продукцию тромбоцитов, могут воздействовать на ранние, некоммитированные предшественники, провоцируя детерминацию среди клеток мегакариоцитарного ростка. Они могут также повышать выживаемость клеток и вызывать детерминацию без прямого влияния. К цитокинам, которые обладают потенциальной активностью в отношении продукции тромбоцитов, и являются доступными для клинического тестирования, относятся: интерлейкин-3 (IL-3), фактор стволовых клеток (SCF), IL-6, IL-11, тромбопоэтин (TPO). Хотя IL-3, SCF, IL-6 и IL-11 имеют in vitro активность в отношении провоцирования роста мегакариоцитов, данные агенты не имеют in vitro потенциала TPO. IL-3 и IL-6 обладают значительными побочными эффектами, ограничивающими их клиническое применение. Роль SCF в комбинации с линейно-специфичными цитокинами, как известно, увеличивает их эффект.

Интерлейкин-11

IL-11 действует в основном как агент, вызывающий созревание мегакариоцитов. Он является также синергистом других цитокинов в отношении стимуляции пролиферации мультипотентных клеток. В настоящее время единственным цитокином с тромбопоэтической активностью, зарегистрированным в нашей стране, является «Опрелвекин-Ньюмега» (США). Препарат используется для предотвращения тяжелой тромбоцитопении и снижения потребности в трансфузиях тромбоцитов после проведения миелосупрессивной терапии у пациентов с солидными опухолями, относящимися к группе высокого риска по развитию кровотечений. Не показан после курсов миелоаблативной терапии.

Режим введения для детей (8 месяцев–17 лет) – 50мкг/кг/сутки однократно подкожно до достижения количества тромбоцитов более 50000/мм^3. Терапия начинается через 6–24 часа после окончания химиотерапии, заканчивается не позднее 48 часов до начала очередного курса. Длительность терапии IL-11 должна быть не более 21 дня (не более 6 курсов).

Побочные эффекты: утомляемость, лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, диарея, предсердная аритмия, обморок, одышка, задержка жидкости, электролитные нарушения, мукозит.

Тромбопоэтин

Для клинического применения разработаны две формы рекомбинантного тромбопоэтина:

- рекомбинантный человеческий тромбопоэтин (rHuTPO), Genentech, San Francisco, США;
- PEG-конъюгированный рекомбинантный человеческий мегакариоцитарный ростовой фактор (PEG-rHuMGDF), Amgen, Thousand Oaks, США.

Обе эти формы оцениваются в I/II фазах клинических испытаний. Применение любого из данных препаратов вызывает повышение количества циркулирующих тромбоцитов в несколько раз у пациентов с нормальным гемопоэзом до проведения химиотерапии. Действие на тромбоциты дополняется значительным повышением количества костномозговых предшественников различных клеточных линий и выраженной мобилизацией клеток-предшественников в периферическую кровь. Результаты ранних исследований свидетельствуют об уменьшении тромбоцитопении и улучшении восстановления тромбоцитов при использовании TPO.

Побочные эффекты: гриппоподобный синдром, утомляемость, задержка жидкости, предсердная аритмия. Большой органной токсичности TPO, а также риска стимуляции роста злокачественных клеток при гемобластозах не выявлено. Предсердная аритмия связана с эффектом увеличения объема предсердий (повышение показателей наполнения и растяжения) и купируется назначением диуретиков.

Тромбоцитоз

В таблице 83 представлены состояния, связанные с тромбоцитозом.

Тромбоцитоз после спленэктомии с количеством тромбоцитов более 100000/мм^3 часто наблюдается в раннем послеоперационном периоде. Случаи тромбоэмболии у детей при данном состоянии не описаны. Для предотвращения формирования тромбов у пациентов со значимым тромбоцитозом после спленэктомии назначается аспирин – 80 мг через день при количестве тромбоцитов более 1000000/мм^3.

Идиопатическая тромбоцитемия

Идиопатическая тромбоцитемия (ИТ) редко встречается у новорожденных и детей. Патогенез данного состояния у молодых остается противоречивым. Течение ИТ у детей более доброкачественное, чем у взрослых, однако, возможны тромботические (30% случаев) и геморрагические, обычно минимальные, осложнения.

Диагностическими критериями ТП являются:

- количество тромбоцитов более 600000/мм^3;
- гемоглобин более 130 г/л;

Таблица 83

Состояния, при которых встречается тромбоцитоз у детей и новорожденных

Наследственные	Аспления Миелопролиферативные нарушения при синдроме Дауна
Пищевые	Дефицит железа (хроническая кровопотеря) Дефицит витамина Е Мегалобластная анемия
Метаболические	Гиперфункция надпочечников
Иммунные	Реакция трансплантат–против–хозяина Нефротический синдром
Инфекционные	Вирусные (CMV и др.) Бактериальные Микобактериальные Грибковые
Лекарственные	Алкалоиды барвинка розового Фолиновая кислота Кортиклстероиды Адреналин
Неопластические	Хронический миелолейкоз Истинная полицетемия Идиопатическая тромбоцитемия Гистиоцитоз Лимфома, болезнь Ходжкина Карцинома толстого кишечника, легких
Миелодиспластические состояния	5q-синдром Сидеробластная анемия
Травматические	Хирургические Переломы Кровотечения
Смешанные	Спленэктомия Болезнь Каффи Воспалительные заболевания кишечника Ревматоидный артрит Узелковый периартериит Легочная эмболия Тромбофлебит Инсульт Саркоидоз Болезнь Кавасаки Острая кровопотеря Идиопатический

- нормальная масса эритроцитов (мужчины – менее 36 мл/кг, женщины – менее 32 мл/кг);
- окрашиваемое железо в костном мозге;
- отсутствие коллагенового фиброза в костном мозге;
- отсутствие Филадельфийской хромосомы;

Таблица 84

Дифференциальный диагноз идиопатической тромбоцитемии и реактивного тромбоцитоза

	Реактивный тромбоцитоз	***Идиопатическая тромбоцитемия***
Клинические и лабораторные данные		
Тромбоэмболии и геморрагии	Не часто	Часто (у взрослых)*
Продолжительность	Часто транзиторный	Обычно персистирующий
Спленомегалия	Отсутствует	Присутствует в 80% случаев
Количество тромбоцитов	Обычно < 1000000/мм^3	Обычно > 1000000/мм^3
Время кровотечения	Обычно нормальное	Часто удлинено
Морфология и функция тромбоцитов	Обычно нормальные	Часто аномальные
Количество лейкоцитов	Обычно нормальное	Повышено в 90% случаев
Показатели кинетики тромбоцитопоэза		
Общая масса мегакариоцитов	Несколько увеличена	Значительно увеличена
Количество мегакариоцитов	Повышено	Повышено
Объем мегакариоцитов	Снижен	Снижен
Коэффициент продукции тромбоцитов	Повышен	Повышен
Общая масса тромбоцитов	Повышена	Повышена
Выживаемость тромбоцитов	Нормальная	Нормальная или слегка снижена

* Редко у маленьких детей

- атипичные функциональные тромбоцитарные тесты;
- отсутствие причин для реактивного тромбоцитоза.

В таблице 84 представлены диагностические признаки ИТ и ее отличие от реактивного тромбоцитоза.

Терапия ИТ:

1. Назначение антитромбоцитарных агентов:
   - ацетилсалициловая кислота 80–160 мг per os однократно в сутки;
   - дипиридамол 3–6 мг/кг/сутки per os в 3 приема.
2. Назначение препаратов, снижающих количество тромбоцитов:
   - гидроксимочевина 20–30 мг/кг per os однократно в сутки до достижения количества тромбоцитов от 300000 до 600000/мм^3, для поддержания ремиссии необходима поддерживающая терапия с индивидуальным подбором дозы;
   - анагрелида гидрохлорид (Anagrelin, Roberts Pharmaceuticals, США) в дозе 1 мг per os ежедневно до достижения количества тромбоцитов 300000–600000/мм^3, в дальнейшем – поддерживающая терапия с подбором дозы для поддержания ремиссии. Побочные эффекты: головная боль (30%), тахикардия (27%), задержка жидкости (24%), аритмии (менее 10%), головокружение (15%)%;

– интерферон-альфа-2а в дозе 3–6 млн МЕ в сутки ежедневно подкожно или внутримышечно в течение 30 дней с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию в суточной дозе 1–3 млн МЕ 2–3 раза в неделю для поддержания числа тромбоцитов в пределах нормы. Максимально переносимая доза препарата подбирается индивидуально для каждого больного.

Риск развития тромбозов у детей с бессимптомной ИТ, при отсутствии указаний на них в анамнезе, не отличается от риска в общей популяции. Таким образом, терапия пациентам данной группы не показана.

Тромбоцитопатии

Тромбоцитопатии (ТП) – распространенная группа геморрагических заболеваний, характеризующаяся нарушением функции тромбоцитов при их нормальном, несколько сниженном или повышенном количестве. По данным разных авторов, от 36% до 65% всех кровотечений у детей связаны с ТП. Различают наследственные и приобретенные формы ТП.

Диагностика ТП

Анамнез: наличие повышенной кровоточивости у родственников; кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы) с раннего возраста; рецидивирующие носовые кровотечения (эпизоды других кровотечений); кровотечения при травмах, экстракции зубов, других хирургических вмешательствах.

Клинический осмотр: Кожный геморрагический синдром по микроциркуляторному типу (петехии, пурпура, экхимозы); кровотечения; положительные эндотелиальные пробы.

Лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК): нормальный или несколько пониженный уровень тромбоцитов; цитометрия: оценка формы и диаметра тромбоцитов; электронная микроскопия: позволяет выявить дефицит гранул; время кровотечения; адгезия тромбоцитов к стекловолокну; ретракция сгустка; агрегационные тесты (в специализированной лаборатории) со следующими индукторами агрегации: АДФ в малых дозах (10^{-6}М); АДФ в больших дозах (10^{-5}М); коллаген (5–10 мг/мл); ристоцетин (1,2мг/мл, для диагностики болезни Виллебранда IIb типа – 0,6мг/мл); адреналин; тромбин (0,3–1 ед.); арахидоновая кислота; аспириновая проба. Определение факторов свертывания крови, АЧТВ; иммунологические методики определения мембранных GP тромбоцитов (с использованием моноклональных антител).

Клиническая картина. Тяжесть клинических проявлений вариабельна и зависит от вида ТП, от степени нарушения функции тромбоцитов (полное или парциальное); может меняться от одного эпизода кровотечения к другому. Первые клинические проявления чаще отмечаются в раннем или дошкольном возрасте. С возрастом интенсивность кровотечения может уменьшаться. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.

Для ТП характерен геморрагический синдром по микроциркуляторному типу: кожные геморрагии в виде петехий и экхимозов; кровотечения из слизистых оболочек: носовые, десневые, маточные, почечные, желудочно-кишечные; послеоперационные кровотечения; редко – кровоизлияния в головной мозг.

Возможны спонтанные кровотечения или же вызванные действием провоцирующего фактора: вирусные или бактериальные инфекции; хронические воспалительные заболевания; травмы, оперативные вмешательства; инсоляция; физиотерапевтические процедуры (УФО, УВЧ); прием лекарственных препаратов или продуктов, являющихся тромбоцитарными ингибиторами.

Наследственные ТП

Дефект взаимодействия рецепторов тромбоцитов с веществами-агонистами

При дефекте специфических рецепторов тромбоцитов происходит нарушение агрегации под действием индукторов: **адреналина** (при снижении количества альфа-2-адренергических рецепторов); **коллагена** (при дефиците поверхностного мембранного GP Ia.-IIa, редко при дефиците GPVI); **АДФ** (при дефиците поверхностных рецепторов к АДФ). Клинически – незначительная кровоточивость, дефект рецепторов к АДФ может проявляться нарушением функции тромбоцитов как при болезнях пула ханения.

Тромбастения Гланцмана

Тип наследования: аутосомно-рецесивный. Однако есть описание семей с аутосомно-доминантным наследованием.

Патогенез: в основе заболевания лежит количественный и качественный дефект комплекса GPIIb/IIIa тромбоцитарной мембраны, в результате чего нарушается связывание тромбоцитов с фибриногеном и, соответственно, не происходит агрегация тромбоцитов.

Различают три типа тромбастении Гланцмана в зависимости от количества GP IIb/IIIa.: тип I – GP IIb/IIIa < 5%; тип II – GP IIb/IIIa от 5–20%; тип III – GP IIb/IIIa > 50%

Диагностика: уровень тромбоцитов – нормальный или несколько снижен; ретракция, адгезия значительно снижены; агрегация – резко нарушена под действием АДФ, коллагена, адреналина, тромбина. (Агрегация под действием ристоцетина и коагулогические тесты – в норме)

Клиника: дебют – обычно в раннем возрасте. Характерен выраженный геморрагический синдром, проявляющийся обильными кожными геморрагиями, повторными профузными кровотечениями. Гемартрозы, межмышечные гематомы крайне редки. Кровотечения могут быстро приводить к тяжелой анемии.

Наследственная геморрагическая тромбоцитодистрофия (макроцитарная тромбодистрофия Бернара–Сулье).

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Патогенез: в основе – генетически обусловленное отсутствие или дефицит комплекса GPIb/IX мембраны тромбоцитов и мегакариоцитов, который является специфическим рецептором для фактора Виллебранда и альфа-тромбина. В результате этого пластинки не способны связываться с фактором Виллебранда и адгезировать к обнаженному субэндотелию.

Диагностика: часто умеренная тромбоцитопения, анизоцитоз тромбоцитов, преобладают «гигантские» формы (больше 4мкм); при выраженных кровотечениях анемия до тяжелой степени. Адгезия – к стеклу, коллагену снижена. Агрегация – с коллагеном, адреналином, АДФ – норма; с ристоцетином – нарушена. Снижен уровень GPIb/IX мембраны тромбоцитов.

В клинике кожный геморрагический синдром по «синячковому» типу, рецидивирующие кровотечения. Возможны кровоизлияния в головной мозг, внутренние органы. Тяжесть кровотечения не коррелирует с количеством тромбоцитов.

Болезни недостаточного пула хранения

Синдром серых тромбоцитов (патология альфа-гранул). Тип наследования аутосомно-рецессивный (по некоторым данным – аутосомно-доминантный).

Селективный дефицит альфа-гранул тромбоцитов и содержащихся в них веществ.

Диагностика: Возможна умеренная тромбоцитопения, увеличение размеров тромбоцитов, визуализируется резкое уменьшение количества альфа-гранул и их размеров; возможно нарушение агрегации с коллагеном и тромбином, ретикулиновый фиброз костного мозга.

В клинике незначительный геморрагический синдром

Дефицит плотных гранул. Наследование – аутосомно-доминантное.

Патогенез: нарушается высвобождение веществ, содержащихся в плотных гранулах – АДФ, серотонина, адреналина.

Диагностика: возможна незначительная тромбоцитопения; определяется снижение количества плотных гранул и их опустошение. Адгезия снижена. Агрегация низкими дозами АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином нарушена.

Клиника: обычно незначительный геморрагический синдром, иногда – умеренно выраженный.

Сочетанный дефицит альфа и плотных гранул. Описан одновременный дефицит альфа и плотных гранул.

Наследование: аутосомно-доминантное.

Клиническая картина аналогична дефициту плотных телец.

Синдром Германского–Пудлака. Редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Характерно сочетание дефицита плотных гранул с альбинизмом и отложением пигмента церозина в ретикуло-эндотелиальной системе (РЭС).

В *клинике* незначительно выраженный геморрагический синдром.

Синдром Чедиака–Хигаси. **Наследование: аутосомно-рецессивное.**

Патогенез: помимо дефицита плотных гранул вывляются гигантские включения в грануло-содержащих клетках (тромбоцитах, нейтрофилах) в сочетании с дефектом фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов, альбинизмом. Характерны тромбоцитопения, нейтропения. Агрегация нарушена с АДФ, адреналином, коллагеном, арахидоновой кислотой.

В *клинике* геморрагический синдром, рецидивирующие инфекции, лимфопролиферативный синдром, гепатоспленомегалия, нейропатия, цитопения.

Синдромы гигантских тромбоцитов

Кроме аномалии Мея–Хегглина. Наследуется аутосомно-доминантно. Проявляется незначительной кровоточивостью.

Синдром Фехтнера. Напоминает синдром Мея–Хегглина, но в сочетании с нейросенсорной глухотой и нефропатией.

Монреальский синдром. Макротромбопатия, умеренная тромбоцитопения. Изменена агрегация под действием тромбина. Доказано снижение активности кальпаина (Са-зависимая протеаза), нарушения мембранного цитоскелета.

Синдром Эпштейна. Макротромбоцитопения ассоциированная с гломерулонефритом, глухотой и глазной патологией.

Дефекты сосудов или соединительной ткани

Синдром Элерса–Данло. Характеризуется растяжимостью кожи, ее истончением (по типу «папиросной бумаги»), разболтанностью суставов, геморрагическим диатезом, легкостью разрывов соединительной ткани, плохим заживлением ран. Патогенез кровоточивости связан с недоразвитием коллагеновых структур кожи, стенок сосудов, вследствие чего происходит их легкий разрыв.

Аномалии метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах. Описано снижение процессов агрегации и секреции тромбоцитов при нарушении высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, дефиците циклооксигеназы, тромбоксансинтетазы, патологии рецепторов тромбоксана А2. Умеренно выраженный геморрагический синдром.

Нарушение передачи рецептор-опосредованного сигнала. Возможна патология путей передачи сигнала, при которой поверхностные рецепторы пластинок блокируются и нарушается агрегация тромбоцитов под действием всех индукторов. Описано нарушение мобилизации кальция из плотных гранул, дефект метаболизма фосфатидилинозитола, изолированный дефицит фосфолипазы С.

Дефект коагулянтной активности тромбоцитов. Наблюдается патология 3-го фактора тромбоцитов, в результате чего нарушается взаимодействие фак-

торов Xa, Va и Ca, что приводит к снижению образования тромбина и фибрина. Повышено образование экхимозов, носовые, десневые и др. кровотечения.

Приобретенные тромбоцитопатии

Приобретенные дисфункции тромбоцитов могут возникать при тяжелом течении большинства инфекционных и соматических заболеваний или приеме некоторых лекарственных препаратов.

Нарушают функцию тромбоцитов следующие препараты: влияющие на каскад арахидоновой кислоты в тромбоцитах (НПВС, кортикостероиды), дезагреганты, антикоагулянты, антилипемические, антиоксиданты, пенициллины в больших дозах, антигистаминные, противосудорожные, фуросемид; нитроглицерин; делагил; антагонисты кальция, нитрофураны; гемодез и др.; флавоноиды, средства для наркоза, цитостатики.

Несмотря на широкое использование тромбоцитарных ингибиторов, кровоточивость вследствие их применения сравнительно редка.

Лечение ТП

Лечение ТП включает неотложную терапию для купирования геморрагического синдрома и профилактические мероприятия, направленные на предотвращение или уменьшение кровоточивости.

Используются следующие препараты:

- ангиопротекторы: дицинон, адроксон;
- нгибиторы фибринолиза: эпсилон-аминокапроновая кислота 5%, транексамовая кислота (трансамча, экзацил) (противопоказаны при почечном кровотечении);
- мембраноактивные вещества – АТФ, жженная магнезия, лития карбонат;
- переливание тромбоконцентрата возможно при угрожающих жизни кровотечениях;
- при наличии иммунного компонента – кортикостероидная терапия (преднизолон, метипред);
- трансплантация костного мозга, совместимого по системе HLA при тромбастении Гланцмана, синдроме Вискотта–Олдрича;
- препараты активированного протромбинового комплекса (FEIBA);
- рекомбинантный активированный фактор VII (NovoSeven);
- отмена препарата, вызвавшего дисфункцию тромбоцитов;
- фитотерапия.

Литература

1. Анастасиев В.В. Иммуноглобулин для внутривенного введения. Нижний Новгород: 2000.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. С. 68–95.

3. Донюш Е.К. Лечение детей с хронической аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, резистентных к кортикостероидной терапии. / Дис. канд. мед. наук. М.: 1997.

4. Лютов А. Г., Алешкин В. А. Разработка внутривенного иммуноглобулина нового поколения. / Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии. Сб. трудов МНИИ ЭМ им. Г.Н.Габричевского. М.: 1996. Ч.II. С. 21–25.

5. Никаноров А.Ю. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия в подавлении патологической функции селезенки у детей. / Дис. канд. мед. наук. М.: 1990.

6. Ahn Y.S., Harrington W.J., Simon S.R. eds. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. // N. Engl. J. Med., 1983. №308. P. 1396-9.

7. Ancona K.G., Parker R.I. eds. Randomizied Trial of High-Dose Methylprednisolone Versus Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. // J. Pediatr., 2002. V.24. №7. P. 540–544.

8. Andrew M., Blanchette V.S., Adams M., Barnard D., DeVeber L.B. eds. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. // J. Pediatr., 1992. №120. P. 522-7.

9. Blanchette V., Imbach P., Andrew M., Adams M., McMillan J., Wang E. Eds. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. // Lancet, 1994. №344. P. 703-07.

10. Chong B.H. Drug-induced immune thrombocytopenia. // Platelets, 1991. №2. P. 173.

11. Christie D.J., Pulkrabek S., Putnam J.L., Slatkoff M.L., Pischel K.D. Posttransfusion Purpura Due to an Alloantibody Reactive With Glycoprotein Ia/IIa (Anti-HPA-5b). // Blood, 1991. V. 77. №12. P. 2785–2789.

12. Cohn R.J., Schwyzer R., Hesseling P.B., Poole J.E., Naidoo J., Heerden C. Alfa-Interferon Therapy for Severe Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. // Am J. Hematol., 1993. №43. P. 246–250.

13. Figueroa M., Gehlsen J., Hammond D., Ondreyco S., Piro L., Pomeroy T., Williams F., McMillan R. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. // N. Engl. J. Med., 1993. №328. P. 1226-9.

14. Fujimura K., Takafuta T., Kuriya S. Eds. Recombinant Human Interferon alpha-2b (rh IFN alpha-2b) Therapy for Steroid Resistant Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). // Am. J. Hematol., 1996. №51. P. 37–44.

15. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E., Wasser J.S., Aledort L.M., Blanchette V.S., Bussel J.B. eds. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. // Blood, 1996. №88. P. 3–40.

16. Jacobs P., Wood L., Novitzky N. Intravenous Gammaglobulin Has No Advantages Over Oral Corticosteroids as Primary Therapy for Adults With Immune Thrombocytopenia: A Prospective Randomized Clinical Trials. Am. J. Med., v. 97, 1994, p.55–59.

17. Kaplan C., Morinet F., Cartron J. Virus-Induced Autoimmune Thrombocytopenia and Neutropenia. Sem. Hematol., 1992. V. 29. №1. P.34–44.

18. Kavanaugh A. Danazol Therapy in Thrombocytopenia Associated with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. // Ann. Intern. Med., 1994. №121. P. 767–768.

19. Kayser W., Euler H.H., Schmitz N., Gassmann W., Loffler H., Asbeck F. Danazol in Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. // Blut., 1985. №51. P. 401–404.

20. Kelton J.G. Treatment of autoimmune thrombocytopenia. 26th Congress of ISH, Singapore, 1996.

21. Khalifa A.S., Tolba K.A., El-Alfy M.S., Gadallah M., Ibrahim F.H. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Egyptain Children. // Acta Haematol., 1993. №90. P. 125–129.

22. Kumakura S., Ishikura H., Tsumura H., Endo J., Tsunematsu T. A favourable effect of long-term alfa-interferon therapy in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. / / Br. J. Haematol., 1993. №85. P. 805–807.

23. Lokeshwar M.R., Shenoy R.U., Kanakia S., Manglani M. Controversies and progress in ITP in children. // P.H.O. Review, 1995. V. 8. №1. P. 3–6.

24. Madanes A.E., Farber M. Danazol. // Ann. Intern. Med., 1982. №96. P. 625-30.

25. Menitove J.E., Pereira J., Hoffman R., Anderson T., Fried W., Aster R. Cyclic Thrombocytopenia of Apparent Autoimmune Etiology. // Blood, 1989. V. 73. №6. P. 1561–1569.

26. Moser A. M., Shalev H., Kapelushkin. Anti-D exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic prpura. // P.H.O., 2002. V.19. P. 407–411.

27. Mueller-Eckhardt C., Kiefel V., Grubert A., Kroll H. eds. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. // Lancet, 1989. №1. P. 363.

28. Proctor S.J., Jackson G.J. Alpha-Iterferon Therapy for treatment of steroid resistant immune thrombocytopenia (ITP). // Blood, 1990. №76. P. 472.

29. Reid M.M. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. // Arch. Dis. Child., 1995. №72. P. 125.

30. Ruberto E., Espinola R. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with danazol. // Sangre, 1995. №40(4) . P. 307-10.

31. Scaradavou A., Woo B., Woloski B.M.R., Cunningham-Rundles S., Ettinger L.J.m Aledort L.M., Bussel J.B. Intravenous Anti-D Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura: Experience in 272 Patients. // Blood, 1997. V. 89. №8. P.2689–2700.

32. Schiavotto C. Eds. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. // Haematol., 1993. №78(6 Suppl 2) . P. 29–34.

33. Styrt B. Infection associated with asplenia: Risk, mechanism, and prevention. // Am. J. Med., 1990. №88. P. 5-33N.

34. Yoshida K., Yamazaki Y., Mizuno R., Yamadera H., Hara A., Yoshizawa J., Kanai M. Laparoscopic splenectomy in children. Preliminary results and comparison with the open technique. // Surgical Endoscopy, 1995. №9(12) . P. 1279-82.

Геморрагический васкулит

Геморрагический васкулит (ГВ) является наиболее распространенным у детей заболеванием, относящимся к группе первичных системных васкулитов.

В литературе фигурируют различные названия данной патологии: в англо-американской школе – анафилактоидная пурпура и болезнь Шенлейна–Геноха, в итальянской – синдром Шенлейна–Геноха, во французской – ревматоидная пурпура. В нашей стране с 1953 года по предложению В.А.Насоновой и М.П.Матвеева используется термин ГВ, отражающий суть морфологических изменений при данном заболевании: распространённый васкулит, поражающий артериолы, мелкие капилляры, а также периваскулярный отек с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и эритроцитами. В МКБ ВОЗ X пересмотра ГВ называют синдромом Шенлейна–Геноха и относят к «аллергической пурпуре».

ГВ чаще болеют дети в возрасте от 2 до 8 лет с частотой случаев 23–25 на 10000 детского населения, при этом мальчики болеют чаще девочек. В подростковом возрасте это преобладание нивелируется.

Существует определенная сезонность заболевания: пик заболеваемости приходится на холодное, сырое время года.

Этиология

ГВ это полиэтиологичное заболевание. Имеется определенная связь между развитием ГВ и инфекцией верхних дыхательных путей, которая предшествует началу заболевания у 65–80% больных. Описана манифестация ГВ на фоне стрептококковой, микоплазменной, хламидийной, иерсиниозной инфекций, а также вирусов герпеса 1–2 типов, Эпштейна–Барра, гепатитов В и С, аденовируса, цитомегаловируса и парвовируса В19. Провоцирующими ГВ факторами наряду с инфекциями служат также различные вакцинации (против кори, краснухи, тифа, паратифа А и В и др.), пищевая и медикаментозная аллергия, охлаждение, сенсибилизация эндогенными белками и метаболитами, укусы насекомых, стрессы. У взрослых болезнь может осложнять течение беременности, злокачественных новообразований, периодической болезни, цирроза печени и диабетической нефропатии.

Патогенез

Несмотря на то, что впервые ГВ был описан еще в начале XIX века, до сих пор до конца не изучены вопросы патогенеза.

В настоящее время доказана иммунокомплексная природа заболевания, при котором в микрососудах развивается асептическое воспаление с деструкцией стенок, тромбированием и образованием пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих низкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК) и активированных компонентов системы комплемен-

та. Патогенез заболевания связан с образованием комплексов антиген-антитело (АГ-АТ), которые откладываются в мелких сосудах, в результате возникает воспаление. В период криза в крови обнаруживаются IgA содержащие иммунные комплексы. Существует выраженная корреляция между уровнем IgA-ЦИК и клиническими проявлениями на коже и висцеральными поражениями. Патологические проявления лейкоцитокластического васкулита тесно связаны с феноменом Артюса, при котором взаимодействие АГ-АТ, сопровождается выбросом биологически активных веществ (вызывая повышение проницаемости сосудов), и следующая за ним активация всей системы комплемента, приводят к воспалительным изменениям в сосудах. В результате активации системы комплемента образуется белковый комплекс С5-С9, который является мембраноатакующим (МАК). МАК приводит к осмотическому лизису эндотелиальных клеток. Методом иммунофлюоресцентной микроскопии показана высокая частота отложения IgA и С3 фракции комплемента в сосудах кожи и клубочках почек. Вероятно эти иммунные комплексы, фиксированные на сосудистой стенке, локально активируют систему комплемента с высвобождением хемотаксических факторов для полиморфноядерных лейкоцитов. Последние вызывают повреждение сосудов за счёт активации своих лизосомальных ферментов. С другой стороны, комплемент оказывает прямое цитотоксическое действие на эндотелий сосудов.

В результате повреждения эндотелия сосудов МАК-ом обнажаются коллагеновые волокна, что способствует прикреплению тромбоцитов к поверхности субэндотелия и активации фактора Хагемана, то есть запускается механизм повышенного свертывания крови. Образование фибриновых и тромбоцитарных депозитов в сосудах на фоне их повышенной проницаемости резко ухудшает реологические свойства крови, усиливается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, что наряду с активацией системы коагуляции, способствует развитию 1 фазы ДВС – синдрома. Повышенная проницаемость сосудов, тромбоз и разрыв капилляров приводят к геморрагическому синдрому. Исследование гемостаза при ГВ у детей с использованием хромогенных субстратов выявляет изменения, которые свидетельствуют о развитии 1 фазы ДВС-синдрома с истощением антикоагуляционного звена. Причем более выраженные изменения отмечаются при смешанной форме ГВ и при нефрите.

Важное значение для оценки гемостаза и тяжести заболевания имеет уровень фактора Виллебранда (ФВ) в плазме. Известно, что эндотелий сосудов – практически единственное место синтеза ФВ, и, т.о., его уровень – своеобразный маркёр повреждения сосудистой стенки. Согласно последним исследованиям уровень ФВ при ГВ достоверно повышается только при распространённом поражении сосудов, то есть при смешанной форме и при тяжелом течении заболевания.

Повреждающее действие иммуноглобулинов в патогенезе ГВ изучено достаточно хорошо. Доказано, что форма и течение ГВ коррелируют с повышением того или иного класса иммуноглобулинов, хотя в остром периоде заболевания в крови увеличивается уровень всех классов иммуноглобулинов. Так в острой фазе при всех формах ГВ превалируют высокие уровни IgA, при смешанной форме с обязательным поражением почек – IgM, при волнообразном течении – IgE, по некоторым данным рецидивирующее течение кожно-суставного синдрома сопровождается высокими цифрами IgG.

Известно, что образование ЦИК имеет защитный механизм, направленный на элиминацию из организма чужеродных генетически антигенов. Концентрация ЦИК зависит от скорости их образования, количества поступающих антигенов, интенсивности синтеза антител и скорости их удаления системой мононуклеарных фагоцитов. Избыточное образование ЦИК может превысить способность фагоцитов к их удалению, что способствует длительной циркуляции их в кровотоке и повышенному отложению в органах и тканях. Важную роль играют размеры ЦИК. Так, крупные ЦИК (более 0,4 мкм в диаметре, формируются при избытке антител) в течение часа на 90% исчезают из кровотока, напротив, мелкие (при избытке антигена) длительно находятся в циркуляции и их 90% клиренс происходит в течение 4 суток. Многие авторы считают, что именно мелкие ЦИК обуславливают абдоминальные и почечные поражения при ГВ.

У части больных в патогенезе ГВ играют роль парааллергические реакции (не имеют иммунологической стадии развития), которые встречаются у больных с пищевой и лекарственной аллергией. Это необходимо учитывать в терапии, так как при этом механизме особую важность приобретают антигистаминные препараты и в ряде случаев кортикостероиды.

Не существует однозначного мнения по поводу изменений В- и Т-лимфоцитов при ГВ. Большинство исследователей считают, что при ГВ имеет место снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов и увеличение содержания В лимфоцитов, объясняя это тем, что ЦИК, взаимодействуя с иммунокомпетентными клетками, вызывают модуляцию их функций.

В настоящее время показана роль макрофагов в афферентном звене иммунологических реакций, в том числе при ГВ. Антигенные детерминанты (образуются в мезосомах в процессе фагоцитоза) образуют комплексы с РНК макрофагов, а затем информация в виде РНК или комплекса антиген-РНК передаётся лимфоцитам. Затем лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие антела, или срабатывает только клеточное звено иммунитета. Если антиген поддается полному перевариванию, то иммунная реакция не развивается. Некоторые авторы описывают при ГВ снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов.

Выраженность и напряженность иммунологических реакций при ГВ безусловно зависят от генетического контроля иммунного ответа. Структурное сходство между инфекционным агентом и антигенами гистосовместимости (HLA) способствует длительному персистированию антигена и непосредственному повреждающему действию на сосудистую стенку. Формируются перекрестно реагирующие антигенные детерминанты с тканями человека и возникают перекрестные реакции, то есть аутоиммунные повреждения. Более склонны к заболеванию ГВ те лица, чей HLA –фенотип содержит антигены B8,B18,Bw35. Риск развития нефрита при ГВ значителен у больных с HLA – Bw35 и B18. Более легкое течение связано с отсутствием HLA-B14 и наличием гаплотипов A2B12, A2B27, A9B8, A10B5, A10B8. К факторам резистентности принято относить HLA-A3, B52, A11, C2 и гаплотип A3B27.

Патоморфология ГВ

Мелкие сосуды дермы окружены воспалительным экссудатом, состоящим из нейтрофильных лейкоцитов; в экссудате могут присутствовать эозинофилы и эритроциты. Наиболее часто поражаются капилляры, однако патологический процесс может захватить также артериолы и венулы. Вокруг поражённых сосудов выявляются рассеянные скопления остатков ядерного вещества, отёк и набухание коллагеновых волокон. В местах поражения кожи у 2/3 больных с помощью иммунофлюоресцентного метода обнаруживаются иммунные комплексы с наличием IgA, реже IgM и, фибриногена, C3 комплемента. У всех больных в сосудах почек имеются отложения комплексов с IgA. По мере затихания процесса количество В-лимфоцитов с IgA в крови снижается, кроме больных нефритом. На начальных стадиях нефрита наблюдается очаговый пролиферативный гломерулонефрит, протекающий с распространёнными депозитами IgA и фибрина, в меньшей степени – IgG и C3 фракции комплемента. При тяжёлых прогрессирующих формах данные изменения имеют распространённый характер, захватывают капсулу, в клубочках формируются полулуния, а в афферентных артериолах и междольковых артериях развиваются некротические ангииты. В этих случаях развивается выраженная гематурия, протеинурия. Вплоть до нефротического синдрома и почечной недостаточности.

Классификация

Общепринятой классификации ГВ до настоящего времени нет.

С практической точки зрения и для обоснования схемы лечения следует выделять следующие клинические формы ГВ:

- простая (кожная изолированная) пурпура – встречается у 18,1% больных;
- кожно-суставной синдром (пурпура, полиартралгии, ангионевротические отеки) – у 23,7%;

- пурпура с абдоминальным синдромом – у 12,5%;
- пурпура с поражением почек – у 33,7%;
- смешанная форма (сочетание всех перечисленных вариантов) – у 10%;
- редкие варианты (кардит, неврологические расстройства и др.).

Частота клинических форм ГВ у детей изменилась за последние 2 десятилетия: уменьшилось в 2 раза число детей с абдоминальными кризами, изменился характер абдоминального синдрома – реже отмечается мелена. Но более чем в 2 раза увеличилось число больных нефритом при ГВ – с 16 до 34%, и увеличилась частота острой почечной недостаточности при нефрите.

Течение ГВ бывает острым (3–4 недели) ГВ, затяжным или волнообразным (до 12 недель) и рецидивирующем.

Возможны осложнения ГВ в виде кишечной непроходимости, перфорации кишечника, перитонита, панкреатита, тромбозов и инфарктов в органах, церебральных расстройств, невритов, ДВС-синдрома, постгеморрагической анемии.

Клиническая картина

Начало болезни чаще бывает острым с одновременным возникновением целого ряда симптомов.

Облигатным признаком ГВ является характерная сыпь **(пурпура)**. Пятнисто-папулезные, экссудативно- геморрагические элементы сыпи симметрично располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях нижних (реже верхних) конечностей, ягодицах, реже на ушных раковинах и других частях тела. Наряду с этим возможны везикуло-некротические, петехиальные, эритемоподобные элементы, вплоть до сливной сыпи. Отмечается этапность высыпаний: вначале сыпь бледнеет, затем элементы пигментируются и исчезают.

У 2/3 больных высыпания на коже сопровождаются ангионевротическими отеками (чаще встречаются у детей до 3 лет) с локализацией на веках, губах, тыльных поверхностях стоп и кистей, спины и промежности.

Суставной синдром обычно возникает через 2–7 дней после появления кожной пурпуры (предшествует ей у 1/5 больных). Чаще поражаются голеностопные, коленные или лучезапястные суставы. Пораженные суставы отечны, болезненны при пальпации и движении, что объясняется отёком периартикулярных тканей в результате нарушения микроциркуляции. Редко возникает выпот в суставную полость, он носит серозный характер и содержит лейкоциты. Изменения в суставах кратковременные, сохраняются от 1 до 7 дней. У 1/4 больных суставной синдром рецидивирует.

Абдоминальный синдром при ГВ обусловлен несколькими причинами: нарушением микроциркуляции в слизистой брыжейки, растяжением капсулы почки (и других органов), а также реактивным панкреатитом. Клинически абдоми-

нальный синдром проявляется коликообразными болями в животе, повторной рвотой, иногда с примесью крови, меленой. Длительность абдоминального синдрома составляет от 1 до 20 дней. У 11% больных детей с ГВ абдоминальный синдром может предшествовать кожному, что нередко приводит к ошибочной диагностике и необоснованному хирургическому вмешательству. На операционном столе у больного при этом обнаруживают перитонеальный экссудат и увеличение брыжеечных лимфоузлов. При рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного тракта в острый период заболевания можно выявить сниженную моторику кишечника и сужение отдельных его сегментов, связанные с отёком и кровоизлияниями в подслизистом слое. Рецидивы болей в животе отмечаются у 1/3 больных и являются следствием несоблюдения элиминационной диеты, нарушением охранительного режима или присоединением ОРВИ.

Самым грозным проявлением ГВ является **поражение почек.** Почечная симптоматика у 2/3 больных ГВ появляется в первые недели болезни, реже возникает после исчезновения других симптомов или при повторных волнах кожной пурпуры. Выделяют транзиторные изменения в почках и нефрит при ГВ (= капилляротоксический нефрит).

Транзиторный мочевой синдром проявляется микрогематурией и следовой протеинурией. Нарушений функционального состояния почек и экстраренальных проявлений не отмечается. Сохраняется транзиторный мочевой синдром от 1 до 4 недель, затем исчезает без какого- либо специального лечения и более не возобновляется.

Нефрит при ГВ характеризуется как ренальными, так и экстраренальными симптомами (протеинурией, микрогематурией у всех больных, макрогематурией от 3 дней до 2,5 месяцев у 1/3 больных, артериальной гипертензией в остром периоде нефрита – у 18%, олигоурией на протяжении 3–20 дней – у 13%, отечным синдромом длительностью от нескольких дней до 3 недель – у 16%, нарушением азотовыделительной функции почек с развитием почечной недостаточности острого периода у 1/7 больных).

Выделяют три варианта нефрита при ГВ у детей. Среди них доминирует гематурический вариант (84%), реже смешанный (11%) и нефротический (5%). Чаще наблюдается хроническое течение нефрита при ГВ и только у 1/6 больных детей – острое.

Неврологическая симптоматика возникает редко. Иногда отмечаются головные боли, вялость, сонливость. Судороги, субарохноидальные и внутримозговые кровоизлияния отмечаются крайне редко

Значительно реже встречается **кардиопатия**, в основном у больных с нефритом, и проявляется тахикардией, глухостью или приглушенностью тонов, нарастающим по интенсивности систолическим шумом на верхушке и вдоль

левого края грудины, при нормальных границах относительной сердечной тупости. На ЭКГ в этих случаях выявляется синусовая тахикардия. Увеличение QT на 0,04 сек, на ФКГ – шум функционального характера. При ЭхоКГ в острый период фиксируется нечеткость контуров межжелудочковой перегородки. Клинико-лабораторные показатели кардиопатии при ГВ сохраняются в течение 2–3 недель.

В острой фазе болезни у 1/3 детей возможна гепатомегалия, у 1/6 –реактивный панкреатит и кровоизлияния в яички. Формы с криоглобулинемией у детей встречаются редко, могут сочетаться с синдромом Рейно, холодовыми отёками и крапивницей.

Лабораторная диагностика, критерии тяжести и прогноза ГВ

Диагноз ГВ ставится по клинической картине. Лабораторные показатели необходимы для определения тяжести и прогноза заболевания.

1. Клинический анализ крови (1 раз в 10 дней).

В капиллярной крови могут быть тромбоцитоз и неспецифические изменения, характерные для воспалительного процесса (нормохромная анемия 1 степени, лейкоцитоз, ускорение СОЭ и др)

2. Биохимический анализ крови (в острый период, затем по необходимости).

У 1/3 больных в острый период отмечается транзиторное повышение печеночных проб, повышение $\alpha 2$- и снижение γ-фракций глобулинов. Выраженные изменения белковых фракций крови у больных с нефритом являются прогностически неблагоприятными в отношении течения ГВ. В острый период у больных с нефритом возможны также гипоальбуминемия и азотемия.

3. Определение уровней иммуноглобулинов, ЦИК, компонентов системы комплемента (в острый период, затем по необходимости).

Высокие уровни IgA и IgM являются маркерами высокой активности патологического процесса, а повышение IgM в дебюте заболевания – одним из маркеров развития нефрита при ГВ. Повышение IgE выявляется у 1/3 больных. Стойкость патологических сдвигов иммуноглобулинов, особенно высокий уровень IgE, является одним из признаков неполной ремиссии ГВ и угрозы его рецидива.

Достоверное повышение уровня ЦИК отмечается только у больных с поражением почек в острый период заболевания. В периоде ремиссии уровень ЦИК нормализуются у большинства больных и сохраняются повышенными у больных с рецидивирующим течением заболевания.

В острый период заболевания отмечается снижение С3 фракции комплемента и значительное его увеличение в период ремиссии, что объясняется фиксацией С3 фракции комплемента на мембране клубочков почек в острый период заболевания, а в периоде ремиссии – его активной элиминацией.

При поражении почек при ГВ несостоятельность иммунного ответа коррелирует с активностью процесса и проявляется: снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, формированием ЦИК малого размера и снижением С3 компонента комплемента у больных с нефритом.

4. Анализ крови на ревматоидный фактор, нативную ДНК и антинуклеарные антитела – отрицательный результат позволяет исключить дебют системного заболевания (особенно у детей пубертатного возраста), которое может скрываться под маской ГВ.

5. Коагулограмма (в острый период, затем по необходимости, проводится на фоне лечения без отмены медикаментов)

Гиперкоагуляция у всех больных ГВ. Более выраженная гиперкоагуляция отмечается у больных с нефритом (ускорение реакции освобождения 3 фактора тромбоцитов, повышение в 10 раз уровня активности Ха фактора свертывания, повышение фибриногена В, достоверное повышение только у больных с нефритом фактора Виллебранда, появление у 1/3 больных положительных тестов паракоагуляции).

Но, если у большинства больных гиперкоагуляция компенсирована, то у больных с нефритом отмечается истощение антикоагуляционного звена ((снижение активности плазмина и антитромбина 111(АТ-111), тогда как у больных без поражения почек эти показатели выше нормы)). У большинства больных без поражения почек уровень урокиназы повышен в 8-45 раз, а у больных с нефритом – примерно в 2 раза. То есть низкие уровни АТ-111 и урокиназы являются прогностически неблагоприятными.

6.Анализ крови на оппортунистические инфекции (герпес 1–2 типов, ЦМВ, ВЭБ, иерсиниоз, хламидиоз, токсоплазмоз, туберкулез). Проводится в острый период.

7.Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В и С.

8.Анализы мочи: клинический (всем больным), анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Зимницкому, клиренс по эндогенному креатинину (при почечном синдроме по мере необходимости)

9. УЗИ брюшной полости (по показаниям)

10.Узи почек (всем больным) у 20% больных с ГВ выявляются аномалии положения почек, у 25% – аномалии их развития; признаки нефрита – у больных с поражением почек.

11. Динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ) (проводится после стихания острого процесса в почках при злокачественном течении нефрита, при отсутствии эффекта от проводимой терапии) позволяет не только определить анатомотопографическое положение почек, но и функцию каждого сегмента почек, состояние входящего в почку сосудистого пучка.

В сосудистую фазу у части обследованных выявляются косвенные признаки сужения просвета почечной артерии в виде снижения минутного кровотока,

сосудистого объема и перфузии почек. Сочетание аномалий развития входящих в почки сосудов с аномалиями развития и положения почек создают благоприятную почву для развития нефрита.

У 90% больных обнаруживается очаговое и сегментарное поражение почечной паренхимы и только у 10% – диффузное. Именно очаговостью поражения у большинства больных объясняется относительная редкость экстраренальных симптомов и быстрая положительная динамика у большинства детей с нефритом при ГВ. У всех больных в острый период отмечается нарушение как фильтрационной, так и экскреторной функций почек. У 2/3 больных эти изменения носят двусторонний характер. У 54% – отмечается задержка выведения радионуклеида на уровне чашечно-лоханочной системы.

В активный период ведущим нарушением является снижение фильтрации, а в период ремиссии превалируют нарушения экскреторной функции почек.

В ремиссии у 2/3 больных накопительно-выделительная функция обеих почек нормализуется. У 1/3 сохраняется легкая степень нарушений с преобладанием нарушений процессов экскреции.

12. Анализ кала на гельминты, которые также могут быть причиной ГВ.

13. Конс. ЛОР, стоматолога (выявление и санация очагов хронической инфекции).

Лечение

Многие зарубежные исследователи считают течение ГВ доброкачественным, описывая самопроизвольное излечение у большинства больных, и допускают только симптоматическую терапию. Свои выводы они обосновывают также низкой эффективностью лечения, в особенности нефрита при ГВ, а при достижении ремиссии заболевания не исключают латентного течения нефрита и развития ХПН (через 2–15 лет при отсутствии признаков активности нефрита).

Большинство отечественных авторов считают лечение больных ГВ обязательным, приводящим к более быстрому купированию всех клинических симптомов, позволяющим отдалить развитие возможной ХПН и, следовательно, необходимость трансплантации почек.

Лечение строится на основе известных механизмов развития ГВ, должно быть комплексным, индивидуальным и направленным на уменьшение развившихся симптомов и реакций.

Выделяют базисную, альтернативную и симптоматические виды терапии ГВ (схема 1).

Под базисной терапией, представленной на схеме 1, понимают комплексное немедикаментозное и медикаментозное воздействие, позволяющее добиться ремиссии у большинства больных.

Двигательный режим должен быть ограничен на высоте проявлений кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах, составляя в среднем



Схема 1. Принципы терапии геморрагического васкулита

3–4 недели. Индивидуально постельный режим (ПР) устанавливается при капилляротоксическом нефрите. Возобновление геморрагических высыпаний требует возврата к ПР. Необходимо помнить, что необоснованное удлинение ПР может усиливать гиперкоагуляцию и поддерживать новые волны высыпания.

С целью исключения дополнительной сенсибилизации назначается **гипоаллергенная диета.** Из рациона питания исключаются облигатные аллергены (продукты с экстрактивными веществами, куриное мясо, яйца, шоколад, какао, кофе, бананы, цитрусовые, клубнику, землянику, красные яблоки, сдобу, продукты промышленного консервирования), а также все продукты и медикаменты, на которые когда-либо были аллергические или другие реакции. При абдоминальном синдроме в начале назначается модифицированный стол 1 по Певзнеру, до его полного купирования. При нефрите (3 группа) – стол №7 (без соли, мяса, творога) с постепенным переходом на гипохлоридную диету, добавляя соль в готовые блюда до 0,5 г/сут, через 1–1,5 месяца – 3–4 г/сутки.

С целью связывания биологически активных веществ и токсинов в просвете кишечника всем больным назначаются **энтеросорбенты**, длительность лечения которыми составляет при остром течении заболевания 2–4 недели, при волнообразном – 1–3 месяца (с перерывами на 1–2 недели). Циклы энтеро-

Таблица 85

Применение энтеросорбентов у детей при ГВ

Препараты	*Показания*	*Суточная доза*	*Курс лечения*
Полифепан	Все клинические формы ГВ	1 г/кг	2–4 недели при остром течении, 1–3 месяца – при волнообразном
Тиоверол		1/2–1 ч.л. 1–2 раза	2 недели
Активированный уголь, карболен		1 табл/год жизни(не более 10 табл.) перед ночным сном	
Смекта		1–3 пакетика в зависимости от возраста	

сорбции могут быть повторными при волнообразном и рецидивирующем течении ГВ (табл. 85).

Поскольку пусковым механизмом в нарушении микроциркуляции и последующей гиперкоагуляции являются тромбоциты, **дезагреганты** занимают первое место в медикаментозной терапии ГВ. Как видно из табл. 86, используются разные по механизму действия препараты. Курантил, тиклопедин, трентал, агапурин ингибируют фосфодиэстеразу тромбоцитов, аспирин же воздействует на синтез циклооксигеназы, тромбоксан – и простациклинсинтетазу тромбоцитов и сосудистой стенки. Трентал кроме того повышает фибринолитическую активность крови и подавляет повреждающий потенциал лейкоцитов. Поэтому в ряде случаев при неэффективности одной группы препаратов, возможно сочетание лекарственных средств из разных групп. Курс лечения составляет 3–4 недели, кроме больных нефритом, у которых он может пролонгироваться до 6 месяцев. У больных с волнообразным течением кожной пурпуры препараты используются до её полного купирования.

В качестве **антикоагулянтной терапии** используется антикоагулянт прямого действия – гепарин. Гепарин ускоряет нейтролизацию тромбина, активированных 1Х и Х факторов плазмы, угнетает активацию всей системы комплемен-

Таблица 86

Применение дезагрегантов у детей при ГВ

Препарат	*Суточная доза*	*Способ введения*	*Курс лечения*	
			Нефрит при ГВ	*Остальные клинич. варианты ГВ*
Курантил	3–5 мг/кг	per os	3–6 мес., с повторными курсами 1–3 месяца	3–4 недели
Трентал	5–10 мг/кг	per os		
Аспирин	5–10 мг/кг	per os		
Тиклопедин	0,25–2–3 раза	per os		
Агапурин	0,05–0,1 3 раза			

та по классическому типу, ингибирует переход фибриногена в фибрин. Гепарин проявляет своё действие только при взаимодействии с АТ-111 – главным ингибитором тромбина в плазме – который бывает снижен при ГВ. В связи с этим дозу гепарина корректируют в зависимости от уровня эндогенного гепарина и АТ-111. Суточная доза гепарина зависит от клинического варианта ГВ и колеблется от 200–500 ед/кг/сут: максимальная доза используется при абдоминальном синдроме, буллезно-некротических элементах кожной пурпуры, минимальная при нефрите (табл. 87). Большие дозы гепарина в комплексной терапии ГВ не требуются. Кроме того, большие дозы опасны геморрагическими осложнениями и требуют круглосуточного мониторинга уровня свободного гепарина. Длительность применения гепарина колеблется от 7–10 дней при простой пурпуре, до 4–6 недель при нефрите. Способы введения гепарина различные. Это может быть постоянная инфузия гепарина внутривенно, сочетание внутримышечных и подкожных инъекций или только подкожные введения вдоль прямых мышц живота. Изучение гемокоагуляции у детей с ГВ показало достаточный уровень гепарина в крови при всех способах его введения.

Контроль назначенной терапией дезагрегантами и гепарином должен осуществляться на фоне проводимого лечения с целью недопущения развития синдрома «рикошета» и псевдогиперкоагуляции из-за отмены медикаментов на время обследования. Клинико-лабораторными показаниями к снижению дозы гепарина или его отмене служат появление обширных кровоизлияний в местах инъекций и удлинение времени свёртывания венозной крови или частичного тромбопластинового времени в 2 раза по сравнению с исходным. В качестве контрольных могут быть использованы также следующие тесты: уровень свободного гепарина, протромбиновое время, уровень АТ-111, этаноловый и протаминсульфатный тесты.

При молниеносной пурпуре, глубоких некрозах, гипертромбоцитозе и снижении уровня АТ-111 в терапию добавляют АТ-111. АТ-111 назначается исходя из формулы: рекомендуемая доза (%) х масса тела (кг) х 5. Рекомендуемая доза АТ-111 = 80–120%. Инъекции препарата проводятся каждые 4–6 часов в течение 1–2 суток. Урокиназа вводится в дозе 4000 ед/кг за 10 минут, затем –

Таблица 87

Применение гепарина у детей с ГВ

Вариант ГВ	*Суточная доза*	*Курс лечения*	*Схема отмены*
Умеренная кожная пурпура	200–300 ед/кг, в/в, п/к	от 7–10 дней	по 100 ед/кг/сут п/к, в/м через 2–3 дня, при дозе 100–150 ед/кг – полная отмена
Распространенная кожная пурпура, кожно-суставной синдром	300–500 ед/кг, в/в, п/к	до 4 недель	
Абдоминальный синдром	до 500 ед/кг,в/в,п/к		
Нефрит при ГВ	100–150 ед/кг, в/в, п/к	4–6 недель	

Таблица 88

Применение антигистаминных средств у детей при ГВ

Препарат	Показания	Способ введения	Суточная доза	Курс лечения
Диазолин Тавегил Супрастин	Наличие в анамнезе пищевой и лекарственной аллергии	per os	2–4 мг/кг	7–10 дней
Терфен Кларитин Фенкарол			1/2–1 табл 1 раз	

4000 ед/кг за 6 часов. Стрептокиназа вводится также в дозе 4000 ед/кг за 10 минут, затем 2000 ед /кг/час в течение 6 часов.

Применение **антигистаминных препаратов** оправдано, учитывая гиперэргический и парааллергический механизм кожной пурпуры (отмечается повышение содержания гистамина и снижение гистаминпексической способности сыворотки крови). Показаны эти препараты больным с отягощенным аллергоанамнезом в возрастных дозах и не более 7–14 дней (табл. 88).

Инфузионная терапия используется для улучшения микроциркуляции, реологических свойств, нормализации ОЦК и снижения коагуляционного потенциала крови. В качестве инфузионных средств могут быть использованы растворы среднемолекулярных декстранов, ингибиторы протеаз, глюкозо-новокаиновая смесь (табл. 89). Кроме анальгезирующего действия, новокаин улучшает периферическое кровообращение, блокирует действие холинэстеразы, активность которой при ГВ повышена.

При тяжёлом состоянии больного в инфузионную терапию в течение 2–3 дней можно включать кортикостероиды (КС) в суточной дозе до 15 мг/кг, равномерно в течение суток.

В настоящее время пересмотрено отношение к применению свежезамороженной плазмы (СЗП) для лечения ГВ. Доказано, что кожный синдром на фоне

Таблица 89

Инфузионная терапия у детей с ГВ

Препарат	Показания	Суточная доза
Реополиглюкин	Выраженная кожная пурпура с тромбогеморрагическим компонентом, ангионевротические отеки, абдоминальный синдром	10–20мл/кг в/в капельно
Глюкозо-новокаиновая смесь 1:1 или 1:2	Абдоминальный синдром, признаки ОПН	10 мл/год жизни, но не более 100 мл в/в капельно
Контрикал	Абдоминальный синдром, клинико-лабораторные и УЗИ признаки реактивного панкреатита	20–40 тыс. ед/инфузия
Трасилол		50–100 тыс. ед/инфузия
Гордокс		10–20 тыс. ед/кг
АТ-111	Молниеносная пурпура, глубокие некрозы, дефицит АТ-111	см. текст стр 12

лечения СЗП продолжает рецидивировать или усиливается у большинства больных. Не отмечается положительной динамики и мочевого синдрома, который прогрессирует у всех в виде увеличения протеинурии, эритроцитурии и цилиндрурии. По данным коагулограммы у больных с нефритом гиперкоагуляция на фоне СЗП также усиливается, отмечается более глубокое снижение антикоагуляционной активности плазмы. Уровень АТ-111 не только не повышается, а продолжает снижаться, а у некоторых больных не определяется совсем. Отрицательная клинико-лабораторная динамика объясняется с одной стороны дополнительным введением со СЗП факторов свертывания, с другой – массивной одномоментной антигенной стимуляцией больного с последующей активацией всех патогенетических механизмов развития ГВ. По этим причинам введение СЗП больным с ГВ (а тем более с нефритом при ГВ) противопоказано.

Антибактериальная терапия показана при сопутствующей инфекции или при обострении хронических очагов инфекции с учетом переносимости препаратов, а также при упорном волнообразном течении кожного синдрома, как терапия ex uvantibus (табл. 90).

Необходимо помнить, что повышение температуры, лейкоцитоз и увеличение СОЭ могут быть обусловлены иммунным асептическим воспалением. Показаны антибиотики макролидного и пенициллинового ряда в возрастных дозах коротким курсом на 5–7 дней. При нефрите курс антибактериальной терапии может быть удлинен до 1 месяца. Назначение антибактериальных средств позволяет в 1,5–2,5 раза быстрее купировать кожную пурпуру у больных без поражения почек и в 2,5 раза – у больных с нефритом при ГВ.

Применение такой комплексной терапии (энтеросорбенты, дезагреганты, антикоагулянты, антигистаминные препараты, инфузионная терапия и антибактериальные средства) позволяет достичь терапевтического эффекта почти у половины всех больных ГВ. Из них – у 2/3 детей без поражения почек и у 1/3 – у больных с нефритом.

При неэффективности проводимой терапии показана терапия **кортикостероидами (КС).** Показаниями к КС являются также волнообразное течение кожной пурпуры, буллёзно-некротические элементы, упорный абдоминальный синдром, нефрит с макрогематурией, нефротический синдром (табл. 91). В результате противовоспалительного действия КС уменьшается экссудация плазмы и

Таблица 90

Антибактериальная терапия у детей с ГВ

Препараты (per os)	*Показания*	*Доза*	*Курс лечения*
Макролидный ряд	Сопутствующая инфекция, обострение хронических очагов инфекции, упорное волнообразное течение кожной пурпуры – как терапия ex uvantibus	Возрастная	5–7 дней
Пенициллиновый ряд			
Пенициллиновый ряд	Формирование нефрита при ГВ	Возрастная	до 1 месяца

Таблица 91

Применение кортикостероидов (преднизолона) у детей при ГВ

Клинический вариант ГВ	*Суточная доза*	*Курс лечения*	*Схема отмены*
Распространенная кожная пурпура, буллезно-некротические и экссудативные элементы	2 мг/кг per os	7–14 дней	По 5 мг через 1–2 дня
Абдоминальный синдром	2 мг/кг , в/в или per os	7–14 дней	По 5 мг через 1–2 дня
Волнообразное течение кожной пурпуры	2 мг/кг per os	7–21 дней	По 5 мг через 1–3 дня
Нефрит при ГВ с макрогематурией, нефротическим синдромом	2 мг/кг per os	21 дней	По 5 мг через 5–7 дня

диапедез форменных элементов крови, отмечается мембраностабилизирующее действие, угнетается активность биологически активных веществ, тормозится активность арахидоновой кислоты из тромбоцитов и образование тромбоксана. Назначать КС при нефрите можно только на ранних этапах развития патологического процесса, учитывая подавление ими клеточных иммунных реакций и предотвращение накопления мононуклеарных лейкоцитов в клубочках почек, поскольку при затихании острого иммуновоспалительного процесса и начале репарации или первых стадиях склероза более предпочтительны цитостатики, которые предотвращают бессистемное накопление внеклеточного матрикса и риск прогрессирования склероза. Учитывая, что **преднизолон** при длительном применении может повышать свёртываемость крови, его **назначают в комбинации с антикоагулянтами и/или дезагрегантами.**

Суточная доза преднизолона не должна быть менее 2 мг/ кг. Анализ эффективности различных доз преднизолона показал, что назначение его в суточной дозе 2 мг/кг (и более) позволяет в 3–5 раз быстрее, чем при меньших дозах, купировать кожный и абдоминальный синдромы, в 2 раза быстрее купировать эритроцитурию (в том числе макрогематурию) и нормализовать гемостаз. Доказано, что на фоне терапии преднизолоном в дозах 2 мг/кг/сут гиперкоагуляции не отмечается. Длительность применения и схемы отмены препарата зависят от клинического варианта ГВ и представлены в таблице 89.

Как правило, вышеперечисленная терапия **(различные сочетания дезагрегантов, гепарина и КС) при остром течении ГВ** является достаточной для достижения ремиссии у всех детей без поражения почек и у 2/3 детей с нефритом. **Остальные больные требуют индивидуального подхода и применения альтернативных методов лечения.**

Так при наличии противопоказаний к КС, неэффективности проводимой ранее терапии, возможно применение **нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).** НПВС ограничивают развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, ингибируют синтез циклооксигеназы тромбоцитов, тор-

Таблица 92

Применение НПВС у детей при ГВ

Препарат	*Показания*	*Суточная доза*	*Курс лечения*
Ортофен	Кожная пурпура волнообразное течение	1–2 мг/кг	4–6 недель
Индометацин		2–4 мг/кг	
Бурана			
Плаквенил	Хронический нефрит при ГВ	4–6 мг/кг 1 раз в 21 час	6–12 месяцев

мозят свободнорадикальные реакции и, таким образом, препятствуют повреждению клеточных мембран в очаге воспаления. Кроме того, они обладают фибринолитическими и антиагрегантными свойствами. Возможные препараты и дозы указаны в таблице 8. Необходимо помнить, что ортофен не назначается одновременно с аспирином, поскольку при этом его уровень в плазме значительно снижается за счёт вытеснения его из связи с белками крови и быстрого выведения желчью в кишечник. Курс лечения НПВС составляет от 4 до 6 недель (табл. 92).

Выраженным противовоспалительным действием обладает также производное хинолина – **плаквенил**, который показан при всех вариантах нефрита при ГВ. Установлено, что плаквенил обладает имммунокоррегирующим, антиоксидантным, антиагрегантным и др. эффектами. Терапевтический эффект плаквенила развивается через 6–12 недель от начала лечения. Суточная доза препарата составляет 4–6 мг/кг (дают один раз в 21 час), курс лечения 6–12 месяцев. Важным лечебным эффектом плаквенила является его «стероидосберегающее действие», поэтому его можно назначать при снижении дозы КС. Из-за опасности развития ретинопатии лечение проводится при контрольном осмотре окулиста 1 раз в месяц. Все авторы отмечают хорошую эффективность и переносимость препарата.

В качестве средств выбора при неэффективности всего предыдущего лечения, при быстропрогрессирующем нефрите и обострении нефрита с макрогематурией, при наличии противопоказаний к назначению КС могут быть использованы антиметаболиты и цитостатики. **Азатиоприн** обладает большим иммуносупрессивным и меньшим цитотоксическим эффектом (табл. 94). Лечебный эффект азатиоприна развивается медленно, через 10–12 недель, поэтому необходимо его длительное применение. Рекомендуемая стартовая доза препарата 2 мг/кг/сут. в течение 6 недель, затем поддерживающая – 1 мг/кг/сут., которую дают в течение 6 месяцев (под контролем анализов крови). Более высокие дозы не оправданы, так как сопровождаются лейкопенией и азотемией. При появлении цитопении препарат должен быть отменен. На фоне интеркуррентных заболеваний (ОРВИ и др) дозу азатиоприна временно снижают до 50%. Азатиоприн назначается на фоне продолжающегося лечения дезагреган-

Таблица 93

Применение мембраностабилизаторов у детей с ГВ

Препараты	Показания	Способ введения	Суточная доза	Курс лечения
Витамин Е	Выраженная кожная пурпура, волнообразное течение ГВ. Нефрит при ГВ (при стихании активности)	per os	5–10 мг/кг	1 месяц
Ретинол			1,5–2 мг/кг	2 недели
Рутин			3–5 мг/кг	1 месяц
Димефосфон			50–75 мг/кг	1 месяц

Таблица 94

Цитотоксическая терапия у детей при ГВ

Препарат	Суточная доза	Показания	Курс лечения
Азатиоприн	2 мг/кг	Противопоказания к КС, быстро-прессирующий нефрит, обострение нефрита с макрогематурией, неэффективность предыдущей терапии	6 мес.

тами и антикоагулянтами. При такой схеме лечения все авторы отмечают хорошие результаты, отсутствие побочных реакций и осложнений.

Известно, что ГВ сопровождается избыточной активацией процессов перикисного окисления липидов с последующей депрессией антиоксидантной защиты и дестабилизации клеточных мембран. В связи с этим большинству больным показаны **мембраностабилизаторы** (табл. 93). Больным с нефритом они назначаются после снижения степени активности процесса в почках.

Некоторые авторы описывают эффект на фоне применения **плазмафереза (ПФ).** С помощью ПФ элиминируются иммунные комплексы, медиаторы воспаления, взвешенные крупнодисперсные комплексы тканевого распада, фактор агрегации тромбоцитов, стимулируется фибринолиз. В результате восстанавливаются реологические свойства крови и функции системы фагоцитирующих мононуклеаров, нарушение которых обуславливает неблагоприятное течение любого иммунокомплексного заболевания. ПФ может быть эффективен при буллезно-некротической форме простой пурпуры ГВ, упорном волнообразном течении кожного или абдоминального синдромов, рефрактерных к базисной терапии. ПФ эффективен также при формах ГВ с высокой криоглобулинемией. Нефрит при ГВ длительностью более 3–4 месяцев к ПФ рефрактерен. Вопрос о проведении ПФ решается строго индивидуально. ПФ проводится в сочетании с гепаринотерапией: до, одновременно или после КС. Целесообразно проводить 1–2 сеанса (1 ОЦП) или 3–4 сеанса (2 ОЦП). Увеличение курсового объёма плазмотрансфузий до 3–4 ОЦП положительных результатов не даёт. С помощью ПФ удаётся уменьшить или купировать кожный и абдоминальный синдромы. При-

мерно у 1/5 больных на фоне применения ПФ положительного эффекта не отмечается.

Симптоматическая терапия ГВ включает: обязательную санацию хронических очагов инфекции, дегельминтизацию, применение антацидных и желчегонных препаратов во время лечения. При выраженном болевом синдроме возможно применение обезболивающих препаратов и спазмолитиков.

Реабилитация детей, перенесших ГВ, должны быть направлена на профилактику рецидивов заболевания и включает:

1. Диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца в течение не менее года после выписки из больницы;
2. Выявление и санацию хронических очагов инфекции;
3. Лечение сопутствующих заболеваний;
4. Профилактику охлаждений и интеркуррентных заболеваний;
5. Гипоаллергенную диету в течение года;
6. Отвод от профилактических прививок на 3 года;
7. Домашний режим и обучение на дому при нефрите;
8. При присоединении ОРВИ – назначение дезагрегантов и антибиотиков на 7–10 дней;
9. Контроль анализов мочи, в том числе проба по Зимницкому 1 раз в 1–3 месяца;
10. УЗИ почек – 1 раз в 6 мес. (при нефрите);
11. ДНСГ повторно через 6 мес. (при нефрите).

Литература

1. Баркаган З.С. // Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. с.448–463.
2. Баркаган Л.З. // Нарушения гемостаза у детей. М.: Медицина, 1993. 175 с.
3. Дзилихова К.М., Долгина Е Н., Кисляк Н.С. // Педиатрия, 1995. №2. С. 55–60.
4. Дзилихова К.М. Клинико-патогенетические особенности геморрагического васкулита у детей на современном этапе. // Дисс.. канд. мед наук. 1995. 115 с.
5. Зиновьева Г.А. Геморрагический васкулит у детей, клиника и лечение. // Росс. педиатр. журнал, 1998. № 1. С. 24–26.
6. Лаврентьева Н.Н. Изменения в почках при геморрагическом васкулите у детей. // Дисс.канд.мед.наук., 2000. С. 134.
7. Плахута Т.Г. Современные принципы лечения геморрагического васкулита у детей. // Педиатрия, 1999. № 2. С. 82–85.
8. Якунина Л.Н. Состояние гемостаза при геморрагическом васкулите у детей. // Педиатрия, 1992. № 2. С. 16–20.
9. Androw M. The relevance of developmental hemostasis of hemorrhagic disorder of newborns.// Sim. Perinatol., 1997. Vol. 21. P. 70–85.

10. Miller D. R. Platelet and vascular disorders. // Blood Disease of Inf. And Childhood, 1995. Chepter 20. Part 4. P. 910–915.

11. Nathwani D., Laing R.B., Smith C.C. // J.Infect., 1992. Vol.25. № 2. P. 205–210.

12. Petersen S., Taaning E., Solderstrom T. et al. Immunoglobulin and complement in children wich Henoch-Schonlein purpura. // Acta Paediatr. Scand., 1991. Vol. 80. №11. P. 1037–1043.

13. Saulsbery F.T. Hevy and light chain cjmposition of serum IgA reumatoid factor in HSP. // Artritis-Reum., 1992. Vol.35. №11. P. 1377–1380.

14. Wintorbe S. // Clinical hematology. 2b. 1993. 1375 p.

15. Wurm J., Engels M., Tulzer W., Syre C. // Paediatr. – Padol., 1992. Vol. 27. № 6. P. 183–186.

Миелодиспластические синдромы

Миелодиспластические синдромы (МДС) – это группа расстройств системы гемопоэза, развивающихся вследствие нарушений на уровне гемопоэтической стволовой клетки. В основе этих нарушений лежит феномен неэффективного гемопоэза, включая нарушения пролиферации, дифференцировки и процесса апоптоза. В результате клинические проявления обусловлены цитопенией в периферической крови при нормо- или гиперклеточном костном мозге с последующей высокой частотой трансформации в острый миелолейкоз.

Хотя МДС имеет четкую связь с возрастом (медиана возраста заболевших составляет 70 лет) и считается редкой патологией в детском возрасте, информация об этой группе непростых для понимания и диагностики состояний необходима, если принять во внимание исключительно плохой прогноз и высокую вероятность ошибочных диагнозов, прежде всего за счет наличия периферической цитопении, что влечет за собой неправильную тактику лечения.

У детей до 90% случаев МДС являются первичными, только 10–15% вторичными вследствие действия лучевой или цитостатической химиотерапии, а также некоторых факторов окружающей среды (радиация, бензолы, нитросоединения и др.). Целый ряд врожденных конституциональных заболеваний ассоциированы с высокой частотой развития МДС и моносомии 7 – анемия Фанкони, синдромы Швахмана–Даймонда и Дауна, нейрофиброматоз и митохондриальные цитопатии.

В 1976 г. ФАБ (Франко-Американо-Британская) группа по исследованию рака предложила классификацию МДС, основанную на морфологической оценке препаратов костного мозга и периферической крови. До внедрения этой классификации МДС были известны как малопроцентный лейкоз, тлеющая лейкемия и др. ФАБ классификация МДС представлена в таблице 95.

Таблица 95

Классификация миелодиспластических синдромов

ФАБ вариант:	*% бл.к.м.*	*% кольц. сидеробл.*	*Моноциты п.к.*	*Хромос. аномалии*		*Медиана OS мес*
				Частота	*Характер*	
РА (рефрактерная анемия)	<5	<15	<1	30%	5q-,-7/+8, 20q-	32
РАРс (РА с кольцевыми сидеробластами)	<5	<15	<1	20%	+8, 5q- 20q-	42
РАИБ (РА с избытком бластов)	5-20	Вариабельно	<1	45%	-7, 7q-. –5 5q-, +8	12
РАИБт (РАИБ в трансформации)	21–30	– « –	Вариаб.	60%	– « –	5
ХММЛ (хронический миеломоноцитарный лейкоз	1–20	– « –	>1	30%	7q-, 12q- -7,+8,t(5;12)	20

При обнаружении палочек Ауэра в миелоидных предшественниках д-з РАИБt должен быть поставлен, даже если число бластов в костном мозге ниже 20%.

С 1997 года согласно классификации ВОЗ в номенклатуру МДС внесены следующие изменения:

- при наличии >20% бластных клеток в костном мозге диагностируется ОМЛ;
- при наличии дисплазии в > чем 2-х ростках гемопоэза в сочетании с 5q- аномалией выделяется самостоятельный вариант МДС (у детей крайне редко);
- в зависимости от содержания бластных клеток в к.м. вариант РАИБ делится на подварианты с 5–9% (РАИБ1) или 10–19% или наличием палочек Ауэра (РАИБ2).

ХММЛ выделен в категорию миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, которая включает также атипичный ХМЛ и ювенильный ХММЛ.

Однако имеющиеся противоречия биологии разных вариантов МДС являются причиной продолжающихся споров и обсуждений, следовательно, не исключена возможность последующих вариантов классификаций.

Клинические проявления МДС

Клинические проявления МДС обусловлены костномозговой недостаточностью и включают анемический, тромбоцитопенический и лейкопенический синдромы.

Симптомы анемии варьируют от умеренной слабости и одышки при нагрузке до стенокардии и явлений сердечной недостаточности. У трети больных отмечаются частые локализованные или системные инфекционные эпизоды вследствие нейтропении или функциональных расстройств гранулоцитов и моноцитов. Результатом тромбоцитопении является геморрагический синдром различной степени выраженности – от петехий до тяжелых кровотечений (около 10% пациентов).

При ХММЛ выражен гиперпластический синдром, прежде всего гепатоспленомегалия, а также лимфаденопатия.

Лабораторные показатели при МДС

Анемия выявляется у большинства больных МДС, при наличии симптомоы гемоглобин бывает снижен <100 г/л, характер анемии нормоцитарный или макроцитарный, гипорегенераторный с ретикулоцитопенией. Типичны измения морфологии эритроцитов – пойкилоцитоз и анизоцитоз, можно обнаружить эллипто- и овалоциты, иногда стоматоциты. Нередко в периферической крови находят эритроциты с базофильной пунктацией и ядросодержащие эритроидные клетки (нормобласты).

Тромбоцитопения выявляется при инициальном обследовании примерно у трети пациентов с МДС, причем иногда предшествуя развернутой картине бо-

лезни за несколько лет. Характерно также изменение морфологии тромбоцитов – описывают гигантские формы (иногда при автоматической анализе они считаются как микроформы эритроцитов), различные включения (вакуолизация, атипичная гранулярность). Возможно наличие единичных микроформ мегакариоцитов.

Нейтропения выявляется у большинства больных МДС (не считая ХММЛ), часто находят псевдопельгеровские формы нейтрофилов (ядра с одним или двумя сегментами – «пенснеподобные»), типична гипогранулярность как проявления дисмиелопоэза. При ХММЛ число лейкоцитов повышено при абсолютном содержании моноцитов >1000/мкл.

При всех состояниях с признаками костно-мозговой недостаточности, в том числе при МДС, обязательным является исследование костного мозга – цитологическое (пунктат из нескольких точек) и гистологическое – трепанобиопсия. У подавляющего большинства больных МДС костный мозг нормо-/гиперклеточный, редко (~10% случаев) – гипоклеточный, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Основной характеристикой костного мозга является наличие дисмиелопоэза, хотя не обязательно во всех ростках кроветворения.

Дисмиелопоэз – мегалобластоидность эритроидных предшественников, наличие многоядерных форм, включение гранул железа при специальной окраске (при более 15% эритробластов с гранулами железа в виде кольца по периферии ядер диагностируется РА с кольцевыми сидеробластами). Дисмегакариоцитопоэз является важным признаком МДС, проявляется в наличии микроформ с однодольчатым ядром или несколькими мелкими ядрами и гипогранулярной цитоплазмой.

Бластные клетки миелоидного ряда – от 5 до 20%. Часто невозможно определить принадлежность бластов при МДС.

Описаны и другие аномалии – наличие ретикулиновых и коллагеновых волокон, явления фиброза в костном мозге. Из лабораторных находок следует отметить повышение лактат дегидрогеназы и мочевой кислоты в биохимических анализах, возможностьюобнаружения моноклональной гаммапатии, поликлональной гипо-/гипергаммаглобулинемии, что может сочетаться с развитием аутоиммунных синдромов и затруднять диагностику МДС.

Цитогенетические аномалии

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в 50–60% случаев первичных МДС и в более чем 70% вторичных – при использовании современных лабораторных технологий (табл. 96). Поскольку такого же вида аномалии могут быть и при других патологических состояниях гемопоэза, нельзя основывать диагноз только на этом показателе, при том, что, наличие типичных хромосомных аномалий, конечно же, серьезно свидетельствует в пользу МДС в контексте описанной выше клинико-лабораторной презентации. Наиболее ча-

сто встречаются моносомия 7 (7-) и 5 (5-/5q-), трисомия 8 (+8), 20q- и потеря Y-хромосомы. Комплексные хромосомные аномалии описаны ~ в 15% первичных МДС и 50% вторичных.

У детей самыми частыми вариантами МДС являются РАИБ и ХММЛ, реже РА, РА с кольцевыми сидеробластами – редкая находка у детей. Соответственно аномалия 5Q-, описанная в 70% случаев при этом варианте, у детей почти не встречается. В этом возрасте чаще всего (до 25% случаев) выявляется моносомия 7 как единственная поломка, а также +8, 7q-, t(5;12) (при ХММЛ).

Прогностические значение характера хромосомных аномалий при МДС имеет некоторые противоречивые трактовки, но всеми принимается факт очень плохого прогноза (по показателю выживаемости) при наличии комплексных поломок и моносомии 7, и более хорошего – при 5q- и 20q- аномалиях.

Дифференциальная диагностика, как правило, проводится с другими состояниями с явлениями костно-мозговой недостаточности (апластические анемии, ПНГ) и системными заболеваниями соединительной ткани, реже – первичными иммунодефицитными состояниями. Необходима комплексная оценка клинических и лабораторных данных и иногда только внимательное динамическое наблюдение и углубленное обследование позволяет с уверенностью диагностировать МДС у детей.

Таблица 96

Обследование при миелодисплазиях

Периферическая кровь:
- гемоглобин и эритроцитарные характеристики;
- лейкоциты – количество, формула, число тромбоцитов;
- содержание фетального Гб повышено, главным образом при ХММЛ;
- иммуноглобулины плазмы;
- цитогенетические исследования (включая тесты с кластогенами для исключения анемии Фанкони);
- цитохимическое исследование на содержание щелочной фосфатазы в нейтрофилах (для диф. диагностики ХММЛ и ХМЛ).

Костный мозг:
- пункционная (из нескольких точек) и трепанобиопсия;
- подсчет миелограммы, (на 500 клеток для точной оценки относительного числа бластных клеток);
- реакция с берлинской лазурью (на сидеробласты), другие цитохимические реакции для оценки бластов;
- цитогенетический анализ для выявления аномалий.

Дополнительные исследования:
- функция нейтрофилов (фагоцитоз, НСТ-тест);
- функция тромбоцитов (адгезия, агрегация);
- иммунофенотипирование лимфоцитов крови (исключение острых лейкозов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, первичных иммунодефицитов);
- антинуклеарные АТ (болезни соединительной ткани);
- культуральные исследования колониеобразующих единиц (КОЕ) нейтрофилов и макрофагов в крови и костном мозге.

Комплекс исследований, необходимых для диагностики МДС, представлен в табл. 96.

В заключение: диагностическими критериями МДС являются следующие симптомы:

1. Одно-, двух или трехростковая цитопения;
2. Повышение фетального гемоглобина;
3. Нормо/ гиперклеточный костный мозг с признаками дисмиелопоэза;
4. Характерные цитогенетические аномалии.

Прогноз у детей зависит от своевременности диагностики, варианта МДС и тактики терапии. Излечение возможно только при проведении аллогенной трансплантации в возможно более ранние сроки после постановки диагноза.

Лечение МДС

У больных МДС с определенным успехом используется высоко- или низкодозовая полихимиотерапия с включением цитозин-арабинозида и антрациклинов, а также ростовых факторов (Г- и ГМ-КСФ). Однако единственно излечивающим методом терапии является ТКМ с использованием интенсивных режимов кондиционирования (циклофосфан + тотальное облучение тела или высокодозный бусульфан (16 мг/м^2). ТКМ позволяет получить 3-хлетнюю выживаемость в пределах 50% у детей с МДС. Причиной неудач, кроме трансплантационной летальности, является высокая частота развития рецидива основного заболевания.

Литература

1. Клиническая онкогематология. / Под ред. М.А.Волковой. М.: 2001.
2. Gaffe E., Harris N., Stein H. World Health Organization Classification of Neoplastic Dissases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues.

Лимфаденопатия и спленомегалия у детей

Увеличение лимфатических узлов бывает в разные возрастные периоды у здоровых детей или как один из симптомов множества заболеваний – инфекционных и системных, ведущим проявлением патологии иммунной и гемопоэтической систем, а также в результате доброкачественной и злокачественной пролиферации клеток, составляющих лимфоузел. Диагностика характера лимфаденопатии является одной из самых частых клинических задач в педиатрии, от своевременности и адекватности решения которой зависит объем и успех необходимой терапии.

Локальная (региональная) лимфаденопатия определяется как увеличение анатомически близко расположенных групп л/у. Основные анатомические регионы: затылочные, околоушные, подчелюстные и подбородочные, шейные, надключичные, медиастинальные, подмышечные, паховые, бедренные, подвздошные, абдоминальные и тазовые. Локальные инфекции обычно вызывают увеличение л/у, дренирующих область инфекции: переднешейные л/у дренируют полость рта и глотки, почти каждая вирусная или бактериальная инфекция верхних дыхательных путей ведет к их увеличению. При поражениях кожи головы увеличены затылочные или заднешейные л/у. При оценке лимфаденопатии локализация увеличенных л/у имеет первостепенное значение.

Наличие пальпируемых переднешейных, подмышечных и паховых л/у < 2,5 см является физиологической нормой для здоровых детей, тогда как надключичная лимфаденопатия, часто ассоциированная с увеличением л/у средостения, в любом возрасте всегда должна рассматриваться как проявление патологии. Также серьезного внимания заслуживают увеличенные >2,5–3 см в любой области, кроме верхнешейной.

Кроме инфекций среди причин локального увеличения лимфоузлов необходимо исключить наличие опухоли, прежде всего лимфомы.

Генерализованная лимфаденопатия – увеличение л/у в анатомически несопряженных регионах, часто сочетается с гепатоспленомегалией. Причины генерализованной лимфаденопатии включают: системные инфекции, вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные, аутоиммунные болезни, болезни накопления, лекарственные реакции, болезни гистиоцитов и диссеминированные опухолевые заболевания (табл. 97).

Диагностика лимфаденопатий у детей проводится по общим принципам.

Анамнез: время появления увеличенных л/у, предшествующие заболевания, травмы, укусы грызунов, кошачьи царапины в регионе, дренируемом увеличенными л/у. Наличие лихорадки и её характер, симптомов интоксикации, снижения массы тела.

Локализация: увеличение тонзиллярных и паховых л/у чаще всего бывает реактивным в ответ на локальную инфекцию. Увеличение левых надключичных с высокой вероятностью свидетельствует о злокачественном заболевании, локализован-

Таблица 97

Причины лимфаденопатии у детей

Инфекции:
- *бактериальные:* кожные, вызванные стрептококками, стафилококками, атипичными микобактериями; при туберкулезе, сифилисе и др. венерических заболеваниях, туляремии, бруцеллезе, тифе; болезнь «кошачьей царапины» (Bartonella henselae);
- вирусные: *инфекционный мононуклеоз (ЭБВ), цитомегаловирус, ВИЧ, краснуха, корь, аденовирусные и герпетические инфекции, ветряная оспа;*
- *грибковые:* кокцидиомикоз, криптококкоз, дерматомикозы, аспергиллез, гистоплазмоз;
- *протозойные:* токсоплазмоз, лейшманиоз, малярия.

Аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани)
- ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка;
- вакцинации, сывороточная болезнь.

Первичные иммунодефицитные состояния:
- общевариабельная иммунная недостаточность, хроническая гранулематозная болезнь;
- дефицит адгезии лейкоцитов (LAD синдром);
- аутоиммунный лимфопролиферативный синдром;
- Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром;
- с-м Шедиака–Хидаси и др. ИДС.

Другие лимфопролиферативные расстройства:
- болезнь Кастлмана;
- синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (б-нь Розаи–Дорфмана);
- саркоидоз;
- болезнь Кавасаки.

Лекарственные:
- аллопуринол;
- изониазид;
- противолепрозные и антитиреоидные препараты.

Болезни накопления:
- Нимана–Пика;
- Гоше.

Гистиоцитозы и гемофагоцитарные синдромы:
- гистиоцитоз из клеток Лангерганса;
- семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- вторичные гемофагоцитарные синдромы.

Злокачественные заболевания:
- лейкемии, лимфомы, метастазы солидных опухолей.

ном в брюшной полости, по грудному протоку, распространяющемуся в эту область. Увеличение правых надключичных л/у указывает на поражение в грудной клетке, т.к. они дренируют верхные отделы легких и средостения. Злокачественные л/у в подавляющем большинстве случаев располагаются ассиметрично.

Характеристика: воспалительные л/у (лимфаденит) теплые, болезненные, может быть флюктуация; л/у при системных неопухолевых заболеваниях не отличаются по своим характеристикам от нормальных; злокачественные л/у плотные, чаще безболезненные, без признаков воспаления.

При наличии лимфаденопатии, прежде всего, необходимо оценить, является ли она вариантом нормы или проявлением какого-либо заболевания. Для этого может быть достаточным внимательный физикальный осмотр, сбор анамнеза и

стандартные лабораторные методики. Если при этом нет данных, указывающих на системное или злокачественное заболевание, рекомендуется наблюдение и повторное обследование.

При подозрении на бактериальное воспаление провести курс антибактериальной терапии с оценкой эффекта, решить вопрос о неоходимости хирургического лечения.

Более детальное и углубленное обследование необходимо для выявления и верификации причины лимфаденопатии как синдрома, сопровождающего другие локальные или системные заболевания, или собственно болезни лимфатической системы, доброкачественной или злокачественной (табл. 98).

Для получения максимально достоверных результатов исследования биопсийного материала необходимо выполнить следующие правила:

- если есть выбор, не следует биопсировать верхнешейные и паховые л/у, вероятность получить достоверный результат выше при исследовании л/у из нижнешейных, надключичных и аксиллярных регионов;
- следует биопсировать не самый доступный, но наиболее измененный и большой л/у. Выбор л/у решается коллегиально онкогематологом и хирургом;
- л/у должен удаляться целиком, в капсуле, не по частям;
- л/у следует отправить к патологу в питательной среде (возможно, в физ. р-ре) для предотвращения высыхания материала. Избегать прямого ин-

Таблица 98

Обследование ребенка с локализованной или генерализованной лимфаденопатией

1. Подробный анамнез, включая наличие инфекций, контакты с грызунами и кошками, системные жалобы, временные параметры развития симптомов;
2. Физикальное обследование с оценкой всех групп лимфоузлов и признаков гематологических заболеваний, таких как гепатоспленомегалия, геморрагический синдром;
3. Общий анализ крови– количественные и качественные показатели всех ростков кроветворения, СОЭ;
4. Кожные пробы на туберкулез, другие возможные кожные тесты в зависимости от предполагаемой инфекции;
5. Бактериологические исследования материала из места локальной инфекции (полость рта, зев);
6. Специфические серологические тесты на токсоплазмоз, ЦМВ, ЭБВ, ВИЧ;
7. Исследование иммуноглобулинов крови, по показаниям иммунофенотипирование лимфоцитов крови – исключение первичного ИД;
8. Рентгенография грудной клетки и – по показаниям – КТ; УЗИ и КТ брюшной полости – по показаниям;
9. При наличии воспаления и флюктуации аспирация и бак. анализ аспирационного материала для определения возбудителя и чувствительности к антибиотикам;
10. Тонкоигольная пункционная биопсия л/у не позволяет получить достаточно материала для целенаправленного исследования и может задержать процесс диагностики;
11. Исследование костного мозга при наличии изменений в анализах крови;
12. Открытая биопсия лимфоузла показана:
    - если проведенное обследование дает основание для диагноза злокачественного заболевания;
    - если размеры л/у > 2,5 см и проведенное обследование не позволило определить диагноз;
    - если заболевание персистирует или прогрессирует, несмотря на предпринимаемую антибактериальную терапию.

тенсивного освещения (не нагревать!), не заворачивать в сухую марлю (артефакты высыхания).

Биопсийный материал должен быть исследован следующими методами:

- окраска по Граму, бак. исследования, включая микобактериальные, вирусные, грибковые;
- цитология отпечатков опухоли;
- гистология с гистохимией и иммуногистохимией;
- электронная микроскопия – по показаниям;
- определение клональности лимфоидной пролиферации, реаранжировка Т-клеточного рецептора и гена иммуноглобулинов.

Несмотря на то, что большинство лимфаденопатий у детей носит доброкачественный характер и для верификации их причин бывает необходим широкий спектр исследований, основная задача – выявление детей с серьезными забо-

Таблица 99

Причины спленомегалии

I. Инфекции
- A. Острые:
  1. Бактериальные: тифы, септический эндокардит, туляремия, чума;
  2. Вирусные: инфекционный мононуклеоз, ЦМВ-инфекция;
  3. Простейшие: малярия, висцеральный лейшманиоз.
- B. Хронические:
  1. Бактериальные: бактериальный эндокардит, бруцеллез, туберкулез, сифилис;
  2. Протозойные: токсоплазмоз, малярия, амёбиоз;
  3. Грибковые: кокцидиоидомикоз, гепатолиенальный кандидиаз, гистоплазмоз.

II. Гематологические расстройства
- A. Гемолитические анемии – талассемические синдромы, наследственные мембранопатии и энзимопатии;
- B. Экстрамедуллярный гемопоэз при остеопетрозе, миелофиброзе;
- C. Миелопролиферативные заболевания: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия.

III. Инфильтративная спленомегалия
- A. Незлокачественные:
  1. Гистиоцитарные заболевания;
  2. Болезни накопления Гоше, Нимана–Пика, мукополисахаридозы.
- B. Злокачественные:
  1. Лейкемии, острые и хронические;
  2. Лимфомы Ходжкина и неходжкинские (НХЛ).

IV. Застойная спленомегалия
- A. Внутрипеченочная (портальная) гипертензия: цирроз печени, хронические гепатиты, болезнь Вильсона–Коновалова, муковисцедоз;
- B. Прегепатолиенальная обструкция или обструкция портальной вены – тромбоз, сосудистые аномалии.

V. Аутоиммунные заболевания и болезни соединительной ткани
- A. Сывороточная болезнь; аутоиммунная гемолитическая анемия;
- B. Системная красная волчанка, ревматоидный артрит – с-м Фелти.

VI. Заболевания селезенки
- A. Кисты;
- B. Доброкачественные опухоли – гемангиома, лимфангиома;
- C. Кровоизлияния;
- Д. Частичный перекрут селезеночной ножки – застойная спленомегалия, кисты, абсцессы.

Таблица 100

Обследование ребенка со спленомегалией

Подробный сбор анамнеза:

1. Лихорадка или озноб – инфекция (острая или хроническая);
2. Пупочный сепсис – тромбоз портальной вены;
3. Эпизоды желтушности – гемолитические анемии, болезни печени;
4. Геморрагический синдром;
5. Семейный анамнез – анемии, желтуха, случаи смерти в раннем возрасте (врожденные заболевания – гемолитические анемии, талассемии, гемофагоцитарные синдромы, лейкозы);
6. Посещения районов, эндемичных по редким заболеваниям (малярия, лейшманиоз, амебиаз, гельминтозы);
7. Травма (гематомы).

Физикальное обследование:

1. Наличие иннфекционных симптомов – лихорадка, интоксикация;
2. Оценка физического развития, костных аномалий (врожденные гемолитические анемии, талассемия);
3. Окраска кожи, наличие специфических сыпей, геморрагический синдром;
4. Лимфаденопатия;
5. Размеры селезенки: измеряется в сантиметрах ниже реберного края; консистенция, болезненность;
6. Гепатомегалия;
7. Стигмы системных заболеваний соединительной ткани.

Таблица 101

Методы обследования ребенка со спленомегалией

1. Анализ крови: эритроцитарные индексы, подсчет ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с формулой, просмотр мазков, который может выявить лейкемии, гемолитические синдромы, простейших.
2. Выявление инфекций: культуры крови, вирусологические исследования – серологические, молекулярно-биологические (ПЦР) на ЭБВ, ЦМВ, ВИЧ; тесты на токсоплазмоз, мазок на малярию; туберкулиновые пробы.
3. Выявление признаков гемолитичесой анемии: анализ крови с подсчетом ретирулоцитов, оценкой морфологии эритроцитов, определением билирубина, проба Кумбса, осмотическая резистентность, электрофорез гемоглобинов, ферментов эритроцитов.
4. Выявление болезней печени: функциональные печеночные пробы, сывороточная медь, церулоплазмин (б-нь Вилсона–Коновалова), по показаниям – биопсия печени.
5. Выявление портальной гипертензии: УЗИ печени, исследование сосудов портальной системы, энкоскопия для выявления расширения вен пищевода как признака портальной гипертензии.
6. Выявление болезней соединительной ткани: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, биохимические признаки почечной недостаточности, анализы мочи в динамике.
7. Выявление инфильтративных заболеваний (доброкачественных и злокачественных):
   - костно-мозговая пункция трепанобиопсия – исследование мазков для выявления лейкозов, клеток накопления;
   - специальные тесты для выявления болезней накопления.
8. Биопсия лимфатических узлов: при наличии лимфаденопатии.
9. Визуализирующие методики:
   - ультразвуковое исследование для определения размеров и консистенции селезенки, наличия включений, кист, диагностики опухолей;
   - КТ и магнитно-резонансная томография – характеристика органов и л/у брюшной полости;
   - по показаниям – сцинтиграфия.
10. Биопсия селезенки: **пункционная биопсия селезенки не проводится из-за большого риска жизненноопасных кровотечений**. При необходимости может быть сделана спленэктомия – с диагностической и терапевтической целью. Исследование полученного материала: окраска по Граму, цитологический и гистологический анализ, иммуногистохимия, цитогенетический анализ. При необходимости электронная микроскопия и исследование клональности.

леваниями, требующими безотлагательного начала адекватной терапии, должна быть решена в максимально короткое время. Очевидно, что важнейшим изначальным условием такой работы является взаимопонимание и сотрудничество педиатра, онкогематолога, хирурга, патолога, радиорентгенолога и наличие комплексной лабораторной и технической базы.

Спленомегалия

Как и лимфаденопатия, спленомегалия может развиться в результате множества причин, включая анатомические особенности строения и заболевания самого органа, гиперплазию вследствие инфекций или системных заболеваний, инфильтрацию опухолевыми клетками. Значение спленомегалии определяется тем заболеваниям, симптомом которого она является (табл. 99).

В норме край селезенки может пальпироваться у младенцев и детей раннего возраста (до 3–4-х лет). Если селезенка может быть пропальпирована у более старших детей, это расценивается как спленомегалия. Однако в этих случаях всегда надо провести объективную оценку размеров и положения селезенки, исключить висцероптоз.

Поскольку селезенка является лимфоидным органом при многих болезнях, спленомегалия часто сочетается с увеличением лимфоузлов, обследование ребенка со спленомегалией во многом повторяет указанный выше комплекс исследований при лимфаденопатиях, однако имеет свои особенности (табл. 100).

Объем необходимых методик определяется клиническими показаниями. Если ребенок кажется здоровым и требуется лишь подтверждение достаточно ясного диагноза, нет необходимости проводить все нижеуказанные исследования. В сомнительных ситуациях возможно наблюдение и определение комплекса методов обследования, необходимых для уточнения причин спленомегалии (табл. 101).

При наличии спленомегалии у ребенка задача клинициста состоит, прежде всего, в том, чтобы определить, является ли этот симптом составляющей синдромокомплекса системного заболевания, включая опухоли, прежде всего лейкемии и лимфомы, или результатом патологии самого органа. Решение этой проблемы состоит в грамотной оценке данных анамнеза и клинической картины и проведение комплекса исследований, в который всегда должны быть включены квалифицированная оценка гематологических и биохимических показателей и визуализация органов брюшной полости.

Литература

1. Румянцев А.Г. Клиническая иммуногематология. / В кн. Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищева «Иммунология и иммунопатология детского возраста». М.: Медицина. 1996. С. 281–316.

2. Гематология детского возраста. / Под ред. Н.А.Алексеева. С.-Пб.: Гиппократ, 1988.

Изменения гематологических показателей при системных заболеваниях

Системные заболевания различной этиологии, включающие в себя острые и хронические инфекции, опухолевые заболевания, аутоиммунные заболевания, болезни накопления, имеют характерные изменения гематологических показателей, которые являются результатом следующих процессов:

1. Дисфункция костного мозга:
   а. Анемия или полицитемия;
   б. Тромбоцитопения или тромбоцитоз;
   в. Лейкопения или лейкоцитоз.
2. Гемолиз.
3. Иммунные цитопении.
4. Изменения гемостаза:
   а. Приобретенные ингибиторы факторов коагуляции;
   б. Болезнь фон Виллебранда;
   в. Приобретенные дисфункции тромбоцитов.
5. Нарушения функции лейкоцитов.

Изменения гематологических показателей при заболеваниях различных органов

Сердце

Ниже представлены изменения гематологических показателей при заболеваниях сердца.

Гемолиз. Наблюдается при протезировании сосудов и постановке искусственных клапанов, применяющихся с целью коррекции заболеваний сердца (в частности, при нарушениях эндотелиализации).

Гемолиз является вторичным по отношению к фрагментации эритроцитов вследствие их соприкосновения с измененной поверхностью сосуда. Будучи внутрисосудистым, такой гемолиз может быть ассоциирован с гемоглобинемией и гемоглобинурией. Следствием выделения гемосидерина с мочой тубулярными клетками почек является вторичный дефицит железа.

В результате адгезии на патологически измененной поверхности развивается вторичная тромбоцитопения.

Лечение включает комплекс мероприятий:

- хирургическая коррекция;
- восполнение дефицита железа и фолатов;
- заместительная терапия эритроцитарной массой, при необходимости.

Нарушения коагуляции. Коагулопатия встречается у больных с синими пороками сердца.

Выраженные нарушения коагуляции (диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромбоцитопения, тромбоз, фибриногенолиз и фибринолиз) имеют место при хирургических вмешательствах (например, при шунтировании). В таких случаях показана строго мониторируемая гепаринизация.

Аномалии тромбоцитов. Количественные и качественные нарушения тромбоцитов нередко ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тромбоцитопения является вторичной по отношению к микроангиопатическому гемолизу, который может наблюдаться при протезировании сосудов.

При синих пороках сердца могут наблюдаться увеличение времени кровотечения и нарушения агрегации тромбоцитов.

Полицитемия. Компенсаторное повышение уровня эритропоэтина и вторичная полицитемия являются следствием гипоксемии, наблюдаемой при синих пороках сердца.

Такие пациенты имеют высокий риск развития острой цереброваскулярной патологии вследствие повышенной вязкости крови.

Желудочно-кишечный тракт

Желудок. Состояние слизистой оболочки желудка имеет огромное значение в процессе абсорбции витамина B_{12} и железа. Хронический атрофический гастрит приводит к дефициту железа, могут выявляться также признаки мальабсорции витамина B_{12}.

Резекция желудка может привести к дефициту железа вследствие кровопотери или недостаточности витамина B_{12}, которая является результатом недостаточности внутреннего фактора.

Дефицит железа при синдроме Золлингера–Эллисона (увеличение продукции соляной кислоты париетальными клетками желудка) возникает в результате образования пептических язв слизистой оболочки.

Тонкий кишечник. Целиакия и тропическая спру могут вызвать мальабсорбцию железа и фолатов, а хронические воспалительные заболевания кишечника могут привести к дефициту железа вследствие кровопотери.

Тяжелая диарея у детей может привести к развитию жизнеугрожающей метгемоглобинемии.

Нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Язвенный колит зачастую сопровождается железодефицитной анемией.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера–Вебера–Рэндю) может вызвать развитие дефицита железа, дисфункции тромбоцитов и нарушения гемостаза.

Поджелудочная железа. Синдром Швахмана–Даймонда характеризуется наличием врожденной недостаточности поджелудочной железы, патологическими изменениями метафизов костей и нейтропенией. Иногда выявляется умеренная анемия и тромбоцитопения.

При муковисцидозе (кистозном фиброзе) наблюдается мальабсорбция жирорастворимых витаминов (например, витамина К) и нарушение продукции протромбина с развитием коагулопатии.

Синдром Пирсона характеризуется недостаточностью экзокринной части поджелудочной железы и тяжелой сидеробластной анемией.

Заболевания печени

Анемия. При многих острых и хронических заболеваниях печени выявляется анемия различной этиологии. Характерен макроцитоз эритроцитов: средний объем эритроцитов (MCV) зачастую повышен до 100–110 mu. Также обнаруживаются мишеневидные клетки и акантоциты (шпоровидные клетки). Ниже представлены некоторые патогенетические механизмы развития анемии при болезнях печени:

1. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов и их фрагментация (шпоровидно-клеточная анемия) при циррозе;
2. Гиперспленизм с секвестрацией клеток в селезенке, сопровождающийся развитием вторичной портальной гипертензии;
3. Вторичная железодефицитная анемия вследствие кровотечения из расширенных вен пищевода при портальной гипертензии;
4. Хроническая гемолитическая анемия при болезни Вильсона–Коновалова как следствие накопления меди в эритроцитах;
5. Апластическая анемия постгепатитная, связанная с острым вирусным гепатитом, преимущественно серонегативным;
6. Мегалобластная анемия, являющаяся результатом дефицита фолатов у больных с нарушением питания.

Лечение. Терапия зависит от характера болезни и включает в себя:

1. Трансфузии компонентов крови при желудочно-кишечных кровотечениях;
2. Хирургическую коррекцию (порто-кавальные и сплено-ренальные шунты) (при портальной гипертензии, в случае необходимости);
3. Лечение апластической анемии согласно стандартным прицинам (глава «Врожденные и приобретенные апластические анемии»).

Нарушения коагуляции. Поскольку печень участвует в синтезе большинства факторов коагуляции, дисфункция печени приводит к развитию как гипо- так и гиперкоагуляции в результате возможного дефицита следующих факторов:

1) Фактор I (фибриноген)

   Обычно уровень фибриногена при заболеваниях печени остается в пределах нормы и снижение его наблюдается при молниеносно фатально протекающих заболеваниях печени.

2) Факторы II, VII, IX и X

   Обычно уровень факторов снижен в результате нарушения их синтеза, причем наиболее выражен дефицит фактора VII.

3) Фактор V
Изменение уровня данного фактора часто происходит параллельно с изменением факторов II и X. В случае развития холестатического поражения печени уровень фактора V, как острофазового показателя, повышается, приводя к гиперкоагуляции.

4) Фактор VIII
Прокоагулянтная активность при заболеваниях печени обычно не изменена.

5) Плазминоген
При заболеваниях печени уровень плазминогена снижен.

6) Антитромбин III
При острых и хронических заболеваниях печени уровень обычно снижен, следствием чего является гиперкоагуляция и повышение риска возникновения ДВС.

Наиболее удобным тестом, который проводится с целью мониторинга функции печени, является исследование протромбинового времени.

Лечение обусловлено клинико-лабораторными данными и включает использование свежезамороженной плазмы (10 мл/кг) для возмещения большинства про- и антикоагулянтов, вит. К (викасол).

Почки

Почечная патология может приводить к серьезным изменениям состояния гемопоэза и гемостаза.

Хроническая анемия (и иногда панцитопения) часто выявляется при тяжелой патологии почек, сопровождающейся почечной недостаточностью. Данный вид анемии характеризуется следующими признаками:

1. Степенью тяжести (гемоглобин ниже 40–50 г/л);
2. Нормохромная нормоцитарная морфология эритроцитов, если нет связи с микроангиопатической гемолитической анемией (как при гемолитико-уремическом синдроме), при котором выявляются шизоциты и тромбоцитопения;
3. Снижение уровня ретикулоцитов.

Механизмы, лежащие в основе анемии:

1. Недостаточность эритропоэтина, поскольку 90% всего эритропоэтина синтезируется в почках;
2. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов вследствие воздействия уремических токсинов или, при гемолитико-уремическом синдроме, в результате микроангиопатического гемолиза;
3. Уремия сама по себе ингибирует эритропоэз и, в сочетании с пониженным уровнем эритропоэтина, вызвает гипоплазию костного мозга;
4. Повышенная кровопотеря при гемолитико-уремическом синдроме и гемодиализ способствуют развитию дефицита железа и фолиевой кислоты.

Лечение. Заместительная терапия эритропоэтином.

I. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (rHuEPO)[1] (Рекормон, Эпрекс и др.).

Тактика терапии препаратами эритропоэтина:

a. Определить исходный уровень эритропоэтина и ферритина до начала терапии rHuEPO. Если содержание ферритина ниже 100 нг/мл назначают препараты железа.

b. Начальная доза EPO составляет 150 Ед/кг/сутки подкожно 3 раза в неделю.

c. Мониторинг артериального давления (у 30% больных повышенная вязкость крови способствует развитию гипертензии); полный клинический анализ крови следует проводить не реже 1 раза в неделю.

Модификация дозы проводится в следующих случаях:

1. При отсутствии эффекта следует увеличить дозу rHuEPO до 300 Ед/кг/сутки 3 раза в неделю подкожно;
2. Если уровень гематокрита составляет ≥40%, следует прервать терапию эритропоэтином до снижения его уровня (до 36%), а затем продолжить лечение, снизив дозу препарата;
3. Если отмечается быстрое повышение уровня гематокрита (> 4% за 2 недели), следует снизить дозу препарата (25–30% от исходной).

Результаты применения rHuEPO представлены в таблице 102.

II. Пациентам на диализе рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сутки.

Таблица 102

Результаты применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей с заболеваниями и почек

Устранение трансфузионной зависимости, в том числе:
– Уменьшение трансфузионно-ассоциированного риска;
– Устранение перегрузки железом;
– Снижение чувствительности к антигенам главного комплекса гистосовместимости;
– (HLA) – что важно для последующей трансплантации почки.
Обеспечение удовлетворительного качества жизни в результате:
– Повышение уровня активности;
– Улучшение аппетита и, соответственно, улучшение питания (необходимо следить за содержанием калия и фосфора в пище);
– Восстановление процесса роста;
– Улучшение когнитивных функций;
– Психосоциальное развитие;
– Улучшение сердечной деятельности

[1] Тромбоз сосудов отмечается в 10% случаев терапии rHuEPO.

III. Пероральные препараты железа назначают в дозе 6 мг/кг/сутки по элементарному железу с целью повышения уровня сывороточного ферритина до 100 нг/мл и уровня насыщения трансферрина до 20%.

IV. Необходимости в трансфузиях эритроцитарной массы, как правило, нет.

Эндокринные железы

Щитовидная железа. Анемия является частым симптомом гипотиреоидизма. Обычно она имеет нормохромный и нормоцитарный характер, иногда выявляется гипохромия эритроцитов в результате развития дефицита железа, и реже – макроцитарный характер в результате дефицита витамина B_{12}. Наличие макроцитарной анемии и мегалобластного костного мозга у детей с гипотиреоидизмом предполагает развитие аутоиммунной патологии с наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка и щитовидной железе, что приводит к недостаточности витамина B_{12} (ювенильная пернициозная анемия с полиэндокринопатией).

Надпочечники. Известно, что андрогены стимулируют эритропоэз.

Поэтому при избыточном содержании андрогенов развивается вторичная полицитемия (синдром Кушинга и вторичная гиперплазия надпочечников).

При болезни Аддисона наблюдается умеренная анемия, которая может маскироваться сопутствующей гемоконцентрацией. Сочетание болезни Аддисона и мегалобластной анемии повышает вероятность наличия наследственного аутоиммунного заболевания с аутоантителами против различных тканей и клеток, в том числе против париетальных клеток (ювенильная пернициозная анемия с полиэндокринопатией).

Легкие.

1. Гипоксия, возникающая при заболеваниях легких, приводит к вторичной полицитемии.
2. Идиопатический легочный гемосидероз является хроническим заболеванием, которое характеризуется рекуррентными легочными кровотечениями, приводящими к развитию железодефицитной анемии. Диагноз подтверждается на основании наличия сидерофагов в мокроте.

Терапия заболевания довольно противоречива и может включать в себя:

- кортикостероиды
- исключение из рациона коровьего молока
- по показаниям – трансфузии эритроцитарной массы

Хронические заболевания

Многие хронические заболевания, такие как рак, заболевания соединительной ткани, хронические инфекции сопровождаются развитием анемии, которая имеет следующие характеристики: нормохромная, нормоцитарная, реже микроцитарная, обычно средней степени тяжести, с пониженным содержа-

нием железа в плазме и нормальным или пониженным содержанием ферритина.

Терапия заключается в лечении основного заболевания. Назначение препаратов железа не обосновано, так как оно поглощается ретикулоэндотелиальной системой.

Аутоиммунные заболевания

Ревматоидный артрит:

- анемия, характерная для хронических заболеваний, чаще всего наблюдается в дебюте и при обострении заболевания, в сочетании с дефицитом железа;
- лейкоцитоз и нейтропения характерны для обострения ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), при котором наблюдается также повышение количества тромбоцитов особенно в дебюте или в периоды обострения, однако иногда отмечается транзиторная тромбоцитопения.

Синдром Фелти. Включает ревматоидный артрит, спленомегалию и нейтропению.

Для коррекции нейтропении показано использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (Граноцит, нейпоген).

Системная красная волчанка. Возможно развитие двух видов анемии – анемии хронических заболеваний и приобретенной аутоиммунной гемолитической анемии.

Часто выявляемая лейкопения является результатом подавления продукции лейкоцитов в костном мозге и их иммуноопосредованной деструкции.

Инфекции

Анемия. Хронические инфекции ассоциированы с анемией хронических заболеваний.

Острые инфекции, особенно вирусные, могут вызывать транзиторную костномозговую аплазию или селективную транзиторную эритроцитопению. Классической является инфекция, вызванная парвовирусом B19, у пациентов с хроническим наследственным гемолизом (например, при серповидно-клеточной анемии, наследственном сфероцитозе), которая может привести к состоянию гипопластического арегенераторного криза с резким быстрым падением уровня гемоглобина и ретикулоцитопении. Также может выявляться нейтропения.

Многие вирусные и бактериальные инфекции могут сопровождаться гемолизом.

Нарушения лейкоцитов. Вирусные и бактериальные инфекции могут сопровождаться лейкопенией и нейтропенией.

Нейтропения с повышением уровня палочкоядерных клеток и сдвигом формулы влево часто является результатом воздействия бактериальных инфекций.

Для новорожденных, особенно недоношенных, характерно увеличение количества лейкоцитов в ответ на инфекцию.

Эозинофилия может наблюдаться в ответ на паразитарную инфекцию, особенно при гельминтозах (токсокароз, трихинеллез и др.).

Нарушения коагуляции. Тяжелые инфекции, например, грам-негативный сепсис, могут сопровождаться развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), коррекция которого является важным компонентом терапии сепсиса.

Тромбоцитопения. Инфекции могут вызывать тромбоцитопению вследствие:
- снижения продукции тромбоцитов в костном мозге;
- иммунной деструкции;
- потребления при ДВС.

Вирусные инфекции, сопровождающиеся выраженными гематологическими нарушениями

Парвовирус B19

Парвовирусная инфекция ассоциирована с развитием транзиторного эритробластопенического криза, особенно у пациентов с гемолитическими анемиями. Кроме того, она может вызывать тромбоцитопению, нейтропению и гемофагоцитарный синдром. У иммунокомпроментированных пациентов инфекция, вызванная парвовирусом B19, может быть причиной длительной тяжелой аплазии.

Вирус Эпштейна–Барра (ЭБВ)

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барра, ассоциирована со следующими гематологическими нарушениями:
- атипичный лимфоцитоз;
- приобретенная гемолитическая анемия;
- агранулоцитоз;
- апластическая анемия;
- иммунная тромбоцитопения;
- лимфопролифераневный синдром – лимфаденопатия и спленомегалия.

Инфекция, вызванная ЭБВ, также задействована в этиопатогенезе следующих иммунологических и онкологических расстройств:

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (или синдром Пуртилло), – разновидность первичного иммунодефицита, для которого характерны фатальная ЭБВ-инфекция, приобретенная гипогаммаглобулинемия и высокий риск развития неходжкинских лимфом (НХЛ).

ЭБВ также ассоциирован с клональной Т-клеточной пролиферацией.

ЭБВ также вызывает вторичный гемофагоцитарный синдром.

ЭБВ ассоциирован с эндемической формой лимфомы Беркитта у жителей Африки.

Вирус иммунодефицита человека

Патофизиологической основой реализации инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является постоянное снижение числа лимфоцитов Т-хелперов (CD4+), что приводит к несостоятельности иммунной системы. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, вместе с CD4+ лимфопенией, происходит подавление других функций иммунитета и развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Для ВИЧ-инфекции характерны следующие гематологические проявления.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения встречается у 40% пациентов со СПИДом. Клинические проявления сходны с таковыми при иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП). Характерными признаками заболевания являются незначительная спленомегалия и наличие антитромбоцитарных антител в крови в форме иммунных комплексов, которые могут содержать анти-ВИЧ специфичные антитела. Количество мегакариоцитов в костном мозге нормально или повышено, а продукция тромбоцитов понижена.

Возможно развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), что обычно имеет место на продвинутых стадиях СПИДа.

Анемия и нейтропения

У больных ВИЧ-инфекцией развивается прогрессирующая цитопения, как проявление иммуносупрессии. Анемия встречается примерно у 70– 80% больных, нейтропения – у 50%. Цитопении имеют смешанную этиологию:

- наиболее часто имеется – нарушение продукции клеток;
- могут выявляться антитела и иммунные комплексы, связанные с поверхностью эритроцитов и лейкоцитов. Почти у 40% больных выявляются антиэритроцитарные антитела. Примерно у 70% больных СПИДом выявляются антинейтрофильные антитела.

Миелосупрессия часто является результатом воздействия инфекционных агентов, типичных для больных СПИДом (например, микобактерий, цитомегаловируса, парвовируса, грибов и, реже, *Pneumocystis carinii*), на костный мозг пациента.

Возможной причиной могут быть неоплазии: неходжкинские лимфомы при СПИДе в 30% случаев связаны с инфильтрацией костного мозга и развитием цитопении.

Противовирусные лекарственные препараты, применяемые при СПИДе, обладают миелотоксическим эффектом. Например, зидовудин (AZT) вызывает анемию у трети пациентов, ганцикловир и триметоприм/сульфаметоксазол вызывают нейтропению. В целом, степень костномозговой супрессии зависит от дозы препарата и стадии ВИЧ-инфекции. Необходимо отметить, что аналоги нуклеозида (дидеоксицитидин, [ddC], дидеоксинозид [ddI], ставу-

дин [d4T] или ламивудин [3TC]), как правило, не обладают выраженной миелотоксичностью.

Питание: Нарушение усвоения питательных веществ, часто наблюдаемое у ВИЧ-инфицированных больных, обычно сопровождается нарушением абсорбции. Уровень витамина B_{12} может быть значительно снижен, однако лечение соответствующими препаратами оказывается неэффективным. Снижение уровня сывороточного витамина B_{12} происходит в результате мальабсорбции и нарушений со стороны витамин B_{12}-связывающих белков, приводя к соответствующим нарушениям гемопоэза.

Нарушение коагуляции

Наблюдаются нарушения следующего характера.

Патологическая продукция иммуноглобулинов может затрагивать весь каскад коагуляции, но иногда оказывает благотворное влияние, например, может происходить разрушение антител к фактору VIII у ВИЧ-инфицированных больных гемофилией.

У 82% больных вырабатываются волчаночно-подобные антикоагулянты (антифосфолипидные антитела) или антикардиолипидные антитела. Однако тромбозы у больных СПИДом связаны не с этим, а являются результатом недостаточности протеина S, которая наблюдается в 73% случаев, обуславливая тромбофилию.

Влияние гемопоэтических ростовых факторов при синдроме приобретенного иммунодефицита

Эритропоэтин. Назначение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (rHuEPO) приводит к улучшению показателей гематокрита и снижению потребности в трансфузиях у больных на фоне приема зидовудина. Терапия rHuEPO должна назначаться при уровне эритропоэтина ниже 500 IU/l.

Факторы роста нейтрофилов. Наиболее широко применяемым ростовым фактором при нейтропениях является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, который назначается в начальной дозе 5 мг/кг/сутки подкожно.

Гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) повышает количество нейтрофилов в случае развития нейтропении, индуцированной лекарственными препаратами, причем эффект от применения даже низких доз препарата (0,1 мг/кг/сутки) выявляется уже через 24–48 часов.

Рак у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Злокачественные новообразования у детей с ВИЧ-инфекцией развиваются не так часто, как у взрослых. В таблицах 103 и 104 представлены основные виды злокачественных заболеваний у взрослых и детей с ВИЧ-инфекцией.

Неходжкинская лимфома. (НХЛ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у ВИЧ-инфицированных детей. Обычно она

имеет В-клеточную природу, как при лимфоме Беркитта или иммунобластной (крупноклеточной) лимфоме.

Средний возраст выявления злокачественного новообразования при ВИЧ-инфекции, передающейся от матери к плоду, составляет 35 месяцев (от 6 до 62 месяцев). При ВИЧ-инфекции, передающейся трансфузионным путем, длительность латентного периода до выявления лимфомы составляет 22–88 месяцев, при этом уровень CD4+ лимфоцитов.

Клиническая картина характеризуется лихорадкой, снижением веса, экстранодулярными проявлениями (например, гепатомегалия, желтуха, асцит, вовлечение костного мозга или центральной нервной системы).

Таблица 103

Основные злокачественные новообразования у взрослых, больных СПИДом

Саркома Капоши.
Неходжкинская лимфома.
Аногенитальный рак:
– Рак шейки матки;
– Эпителиодный анальный рак.
Болезнь Ходжкина.
Лейомиосаркома.
Опухоли яичек.
Опухоли конъюнктивы.
Меланома.
Опухоли почек.
Рак кожи:
– Базально-клеточная карцинома;
– Сквамозно-клеточная карциномаю
Рак легких:
– Аденокарцинома

У некоторых больных к моменту постановки диагноза уже имеются лимфопролиферативные заболевания, такие как лимфоцитарный интерстициальный пневмонит или лимфоидная гиперплазия легких. Обычно у таких детей на момент постановки диагноза определяется уже III или IV стадия НХЛ.

Лимфомы центральной нервной системы. Для детей с лимфомами ЦНС характерны: отставание в развитии или утрата приобретенных навыков, энцефалопатия (деменция, парез черепно-мозговых нервов, судорожный синдром, гемипарезы).

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с инфекционными поражениями ЦНС (токсоплазмоз, туберкулез). С помощью контрастной компьютерной томографии (КТ) головного мозга удается выявить участки повышенной плотности, расположенные мультицентрально или перивентрикулярно. Лимфомы ЦНС при СПИДе быстро прогрессируют, характеризуются наличием центрального некроза. Стереотактическая биопсия позволяет установить правильный диагноз.

Таблица 104

Основные злокачественные новообразования у детей, больных СПИДом

Неходжкинская лимфома:
– Лимфома Беркитта;
– Иммунобластная лимфома (В-клеточная, крупноклеточная);
– Лимфома центральной нервной системы (В-клеточная);
– MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) тип.
Лейомиосаркома и лейомиома.
Саркома Капоши.
Лейкозы

Лечение лимфом у ВИЧ-инфицированных больных состоит в проведении стандартных протоколов химиотерапии, описанных в главе (для неходжкинских лимфом). Терапия лимфом ЦНС более проблематична. Весьма существенную роль в лечении больных с вовлечением в патологический процесс ЦНС играет лучевая терапия.

Благоприятные прогностические факторы НХЛ у больных СПИДом:

- уровень CD4+ лимфоцитов выше 100/мм^3;
- нормальный уровень ЛДГ в сыворотке крови;
- отсутствие предыдущих симптомов, характерных для СПИДа;
- удовлетворительные показатели по шкале Karnofsky (80–100).

Очаги пролиферации мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT). При MALT выявляются реактивные лимфоидные фолликулы с выступающими маргинальными зонами, содержащими центроцитоподобные клетки, лимфоцитарной инфильтрацией эпителия (лимфоэпителиальные участки) и плазматическими клетками на поверхности эпителия. Эти участки могут быть связаны со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, кольца Вальдейера, слюнных желез и тимуса. Пролиферативные очаги MALT могут быть как доброкачественными, так и злокачественными (например, при лимфомах).

Участки пролиферации MALT включают как реактивные, так и злокачественные очаги. Последние обычно низко дифференцированы, но могут прогрессировать до высоко дифференцированных MALT лимфом (табл. 105). Эти лимфомы, как правило, локализованы, хотя иногда наблюдается их диссеминация; обычно они ограничены региональными лимфоузлами и другими очагами MALT. Очаги MALT представляют собой категорию детских ВИЧ-ассоциированных заболеваний, которые могут иметь смешанную вирусную этиологию, включая ВИЧ, ЭБВ и ЦМВ.

Таблица 105

Очаги МАЛТ при СПИДе

Фолликулярная гиперплазия (лимфатические узлы, желудочно-кишечный тракт)
Лимфоидные фолликулы / нодулярные (печень, тимус)
Тимическая и мультилокулярная киста тимуса
PLH / LIP комплекс, типичный и атипичный
Поликлональный полиморфный В-клеточный лимфопролиферативный синдром
Миоэпителиальный сиалоаденит
Миоэпителиальный сиалоаденит с лимфомой
MALT лимфома (включая легкие, миндалины и слюнные железы)
Не-MALT лимфома (включая нодальную и экстранодальную локализацию)

PLH/LIP – лимфоидная гиперплазия легких/лимфоидный интерстициальный пневмонит; MALT – мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань.

From McClain KL, Joshi W. Cancer in children with HIV infection. Hematol/Oncol Clin N Amer 1996; 10:1189.

Лечение низко дифференцированных MALT лимфом

α-интерферон в дозе 1000000 ЕД/м², подкожно, 3 раза в неделю (до наступления регрессии заболевания или появления признаков выраженной токсичности)

Ритуксимаб (Mabthera, анти-CD20 моноклональные антитела) в дозе 375 мг/м² внутривенно, 1 раз в неделю, в течение 4 недель (при необходимости проводят повторный курс).

Некоторые пациенты не требуют лечения ввиду вялотекущего характера течения заболевания.

Лейомиосаркома и лейомиома. Злокачественные или доброкачественные опухоли гладкой мускулатуры, лейомиосаркома (LS) и лейомиома (LM), занимают второе место среди опухолей у ВИЧ-инфицированных детей, частота встречаемости составляет 4,8% (при отсутствии ВИЧ инфекции у детей частота их встречаемости составляет лишь 2 случая на 1 000 000). Наиболее характерными локализациями принято считать легкие, селезенку и желудочно-кишечный тракт. У больных с эндобронхиальной LM или LS в паренхиме легких выявляются множественные узлы. Диарея с кровью, абдоминальные боли, признаки обструкции свидетельствуют о внутрикишечном очаге поражения. Данные опухоли имеют четкую связь с ЭБВ-инфекцией. Методом гибридизации in situ (FISH) и полимеразной цепной реакции (PCR), при LS и LM, выявляют большое количество копий ЭБВ в каждой опухолевой клетке. На поверхности опухолевых клеток отмечается высокая концентрация рецепторов к ЭБВ (CD21/C3d), в то время как на поверхности клеток нормальной гладкой мускулатуры или клеток LS и LM, не содержащих ДНК ЭБВ, их концентрация низка. У больных СПИДом рецепторы к ЭБВ изменены, что позволяет вирусу проникать в мышечные клетки и вызывать их трансформацию.

Лечение. Химиотерапия, включающая доксорубицин и α-интерферон.

Облучение. Полная хирургическая резекция (по возможности) до проведения химиотерапии.

Несмотря на проведение химиотерапии и хирургических вмешательств, заболевание часто рецидивирует.

Саркома Капоши. Саркома Капоши (KS) встречается достаточно редко и занимает третье место среди злокачественных заболеваний у детей, больных СПИДом; при этом у взрослых частота встречаемости при СПИДе составляет 25%. KS выявляется только у тех детей, которые были рождены от ВИЧ-инфицированных матерей. Лимфоаденопатическая форма KS чаще встречается у жителей Африки и Гаити и может представлять собой так называемую «эпидемическую» форму заболевания, не связанную со СПИДом. Кожная форма говорит о наличии СПИДа, тогда как висцеральная форма KS у детей, больных СПИДом, не отмечалась.

Лейкозы. Практически все лейкозы при СПИДе имеют В-клеточную природу. Клиническая картина и биологически признаки заболевания аналогичны таковым, встречающимся у неинфицированных детей. Лечение заключается в проведении химиотерапии для В-клеточных лимфом и лейкозов.

Таблица 10б

Заболевания, сопровождающиеся вовлечением в процесс костного мозга

A. Болезни накопления: 1. Болезнь Гоше; 2. Болезнь Ниманна – Пика; 3. Болезнь накопления цистеина.
B. Остеопетроз.
C. Гистиоцитозы.

Вовлечение костного мозга

Вовлечение костного мозга наблюдается как при доброкачественных (например, болезни накопления), так и при злокачественных заболеваниях. В первом случае диагноз ставится на основании клинической картины, ферментном анализе лейкоцитов или культивируемых фибробластов, исследовании аспирата костного мозга, содержащего характерные для данных заболеваний клеток. В таблице 10б представлены основные незлокачественные болезни, при которых наблюдается инфильтрация костного мозга.

Болезнь Гоше

Наиболее часто встречающаяся болезнь накопления, болезнь Гоше, является результатом недостаточной активности в-глюкоцереброзидазы. Для данного заболевания характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

Патогенез. Дефицит β-глюкоцереброзидазы вызывает накопление глюкоцереброзидов в лизосомах макрофагов. Их накопление в макрофагах селезенки и Купфферовских клетках печени способствует развитию спленомегалии и гепатомегалии.

Анемия и тромбоцитопения являются результатом гиперспленизма.

Аккумуляция глюкоцереброзидов вызывает разрушение костной ткани, появление литических очагов поражения, патологических переломов, хронических болей в костях, остеонекроза и т.д.

Различают три основных типа болезни Гоше, которые классифицируются на основании наличия и степени тяжести неврологических поражений (табл. 107).

Диагностика. Наиболее эффективным диагностическим методом является исследование в-глюкоцереброзидазы лейкоцитов или культивируемых фибробластов кожи с последующим исследованием гена в-глюкоцереброзидазы больного, родителей и сиблингов.

Миелограмма (для постановки диагноза не является необходимой) проводится с целью выявления клеток Гоше и исключения лейкоза.

Лечение. До появления энзимотерапии единственным радикальным методом коррекции заболевания являлась аллогенная трансплантация костного

Таблица 107

Классификация болезни Гоше

	Тип I (взрослый)	*Тип II (инфантильный)*	*Тип III (ювенильный)*
Тип	Хронический, нейропатия	Острый, нейропатия	Подострый, нейропатия
Возраст	Дети старшего возраста	Первые 6 месяцев жизни	Дети старшего возраста
Клиническая картина	Вариабельная (от асимптоматичной до выраженной)	Гибель в раннем детском возрасте	Вяло текущая
Гепатоспленомегалия	Имеется	Имеется	Имеется
Костный мозг	Клетки Гоше	Клетки Гоше	Клетки Гоше
Боли в костях / переломы	Имеются	Отсутствует	Имеются
Неврологические поражения	Отсутствуют	Тяжелые	Имеются
Этническая группа	Чаще евреи ашкенази		Норвежцы, шведы
Частота	Достаточно редко	Редко	Очень редко

мозга (ТКМ) с миелоаблативным кондиционированием. Однако ее эффективность ограничена известными посттрансплантационными осложнениями – ТКМ-ассоциированная токсичность, отторжение трансплантата, реакция трансплантат-против-хозяина, инфекционные осложнения, недостаточная коррекция заболевания и т.д. Поэтому ТКМ при болезни Гоше зачастую оказывалась либо неэффективной, либо нецелесообразной.

Также, в прошлом, для коррекции выраженной спленомегалии и контроля тяжелой панцитопении проводилась спленэктомия.

В настоящее время при болезни Гоше рекомендуется проведение заместительной ферментной терапии. Первоначально применялась плацентарная β-глюкоцереброзидаза (аглюцераза, Цередаза); в последние годы используется рекомбинантная β-глюкоцереброзидаза (имиглюцераза, Церезим – производство Genzyme, Cambridge, MA).

Результаты терапии. Ранним признаком ответа на заместительную терапию является улучшение гематологических показателей, прогрессирующее уменьшение размеров печени и селезенки.

Положительная динамика со стороны костного скелета наблюдается гораздо позднее (спустя 2–4 года), равно как и уменьшение костных болей и костных кризов.

Болезнь Ниманна–Пика

При болезни Ниманна – Пика происходит накопление сфингомиелина в макрофагах в результате недостаточности сфингомиелиназы и появления таких пенистых клеток в различных тканях организма.

Клиническая картина. Зависит от варианта течения заболевания, однако классическими проявлениями болезни Ниманна – Пика являются:

– гепатоспленомегалия;

Таблица 108

Классификация болезни Ниманна–Пика

	Тип		
	A (острый инфантильный с вовлечением ЦНС)	*B (хронический висцеральный)*	*C/D (хронический нейропатический)*
Возраст	3–6 месяцев	Дети младшего/ старшего возраста	Дети младшего возраста/подростки
Этническая группа	В основном евреи ашкенази		Шотландия (D)
Неврологические проявления	Отставание в развитии, неврологическая деградация	Отсутствуют	Психомоторные нарушения, атаксия
Гепатоспленомегалия	Имеется	Имеется	Имеется/отсутствует
Вишнево-красные пятна	50% случаев	Отсутствуют	Отсутствуют
Вакуоли лимфоцитов	Имеются	Отсутствуют	Имеются
Тканевая активность сфингомиелиназы	Значительное снижение (менее 10% от контроля)	Значительное снижение (менее 10% от контроля)	В пределах нормы

– вишнево-красные пятна в области желтого пятна глазного дна;
– психомоторные нарушения;
– сетчатые инфильтраты в легких;
– пенистые клетки (клетки Пика) в костном мозге.

В таблице 108 представлены клинические признаки болезни Ниманна–Пика.

Диагностика. Диагностика заболевания заключается в исследовании активности сфингомиелиназы лейкоцитов и культивируемых фибробластов.

Пенистые клетки костного мозга. Пенистые клетки в костном мозге выявляются при следующих заболеваниях и состояниях:

1. Болезнь Ниманна – Пика (тип A, B, C, D);
2. Болезнь Гоше (тип 1, 2, 3);
3. Gm1 ганглиозидоз;
4. Gm2 ганглиозидоз;
5. Лактозилкерамидоз;
6. Сиалидоз;
7. Сиалидоз, поздний инфантильный тип;
8. Муколипидоз II типа;
9. Муколипидоз III типа;
10. Муколипидоз IV типа;
11. Фукозидоз;
12. Маннозидоз;
13. Нейрональный цероидолипофусциноз;
14. Болезнь Фарбера;
15. Болезнь Вольмана;

16. Болезнь накопления холестерола;
17. Ксантоматоз;
18. Хроническая гиперлипидемия;
19. Длительная кортикостероидная терапия;
20. Гематологические заболевания – злокачественные (лейкозы, лимфомы, миелома);
21. Гематологические заболевания – незлокачественные (например, апластическая анемия, ИТП).

Для постановки диагноза болезни накопления проводят тщательное изучение истории развития и истории болезни (включая этническую принадлежность и наследственность), физикальное обследование, исследование костного мозга с использованием электронной микроскопии и специальных методов окрашивания, биопсию печени, ферментный анализ лейкоцитов или культивируемых фибробластов кожи.

Инфантильный злокачественный остеопетроз

Остеопетроз является наследственным заболеванием, протекающим в среднетяжелой или тяжелой форме.

Тяжелая форма (аутосомно-рецессивная), при котором костномозговое пространство облитерировано избытком клеток костной ткани. Одним из диагностических признаков является трудность в заборе аспирата костного мозга. На рентгенограмме отмечаются признаки остеосклероза. Происходит сужение черепно-мозговых отверстий, что приводит к развитию слепоты в результате атрофии зрительного нерва, глухоты и других поражений черепно-мозговых нервов.

Выявляются следующие изменения со стороны гематологических показателей:

1. Прогрессирующая панцитопения в результате замещения кроветворных клеток костного мозга костной тканью;
2. Компенсаторный экстрамедуллярный гемопоэз с развитием лейкоэритробластной анемии (циркулирующие нормобласты, каплевидный пойкилоцитоз и ранние миелоциты), гепатоспленомегалия и лимфоаденопатия;
3. Гипоплазия костного мозга;
4. Гемолиз в результате секвестрации эритроцитов в селезенке и, возможно, повышения общей активности макрофагальной системы.

Лечение. Аллогенная ТКМ является единственным методом коррекции заболевания. Приживление трансплантата обеспечивает продукцию нормальных остеокластов из плюрипотентных стволовых клеток донора. По мнению экспертов Рабочей группы по трансплантации костного мозга при первичных иммунодефицитах и других врожденных заболеваниях, целесообразно проведение ТКМ как от HLA-идентичного родственного донора, так и от альтернативно-

го донора (HLA-идентичного неродственного и HLA-неидентичного родственного), с применением соответствующих протоколов предтрансплантационного кондиционирования. Целесообразность проведения ТКМ при остеопетрозе определяется также отсутствием признаков необратимой неврологической деградации.

Среднетяжелая форма (аутосомно-доминантная). Как правило, при данной форме заболевания случаются патологические переломы склерозированной кости, а также наблюдаются изменения со стороны черепно-мозговых нервов.

Литература

1. Гематология детского возраста. / Под ред. Н.А. Алексеева. С.-Пб.: Гиппократ, 1998.
2. Клиническая онкогематология. / Под ред. М.А. Волковой. М.: 2001.

Классификация опухолей у детей

Современные классификации онкологических заболеваний у детей отличаются крайним разнообразием. Это связано как с многочисленностью видов злокачественных опухолей у детей, так и с тем, что вследствие развития диагностических технологий происходит постоянное накопление прогностически значимых факторов, которые необходимо учитывать в классификациях.

Используемые в настоящее время классификации призваны решать две различные задачи. В первую очередь, это унификация статистической регистрации с целью объединения национальных канцер-регистров, что позволяет не только полностью учитывать заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях, но также оценивать качество и доступность онкологической помощи. Для этого используется Международная классификация болезней (МКБ-10, ICD) и ее вариант для онкологических заболеваний (МКБ-О, ICD-O). В МКБ злокачественным опухолям присвоен буквенно-цифровой код от С00 до D48; например, С-91.0 соответствует острому лимфобластному лейкозу, С-65.0 – злокачественному новообразованию почечных лоханок, С-40.1 – злокачественному новообразованию коротких костей и суставных хрящей конечностей [1]. Как видно из приведенных примеров диагноз кодируется на основании локализации опухоли без учета стадии процесса. Многие принципиальные особенности опухолей детского возраста в МКБ не учитываются, что затрудняет ее использование в детской онкологии. Последний, десятый пересмотр МКБ, принятый в 1992 году, также не отвечает потребностям классификации опухолей у детей.

Кодирование онкологического заболевания в МКБ-О производится с помощью десятизначного кода: первые 4 знака соответствуют локализации опухоли, остальные шесть знаков – морфологическому варианту [2]. Это делает более удобным применение данной классификации в онкологической практике.

Другой задачей классификации является распределение заболевания по стадиям для клинических целей (определение прогноза, тактики терапии и др.). Многочисленные классификации, имеющие клиническое значение, охватывают все опухоли детского возраста, однако в большинстве случаев они не имеют унифицированного характера. В разных странах и даже в разных клиниках одной страны иногда используются трудно сопоставимые виды классификаций.

В 2001 году Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была представлена классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [3], которая построена на новейших данных патоморфологии, иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии. Ниже приведены основные группы и наиболее часто встречающиеся в детском возрасте виды опухолей, описанные в данной классификации.

1. Хронические миелопролиферативные заболевания. Хронический миелоцитарный лейкоз.
2. Миелодиспластический/миелопролиферативные заболевания. Хронический миеломоноцитарный лейкоз Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.
3. Миелодиспластические синдромы.
4. Острый миелобластный лейкоз.
5. Опухоли из предшественников В- и Т-клеток:
   - Лейкоз/лимфома из предшественников В-лимфоцитов;
   - Лейкоз/лимфома из предшественников Т-лимфоцитов.
6. Опухоли из зрелых В-клеток:
   - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Лимфома/лейкоз Беркитта
7. Опухоли из зрелых Т- и НК-клеток.
   - Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Анапластическая крупноклеточная лимфома.
8. Лимфома Ходжкина.
9. Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с иммунодефицитами.
10. Гистиоцитарные опухоли и опухоли из дендритных клеток. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса.
11. Мастоцитоз.

При наиболее часто встречающейся опухоли детского возраста – остром лейкозе – классификация базируется на морфологии опухолевых клеток – бластов и их различных характеристик (иммунофенотипических, цитохимических, цитогенетических, молекулярно-биологических) Более подробно эти аспекты рассматривается в соответствующих главах. Принципиальным является отсутствие стадирования острого лейкоза, который рассматривается как первично генерализованное заболевание. Для хронического миелобластного лейкоза выделяются фазы опухолевой прогрессии, в частности, хроническая фаза, фазы акселерации и бластного криза.

Следует особо отметить, что современная классификация лейкозов все больше представляет собой отражение субклеточного патоморфоза и имеет четкое прогностическое и клиническое значение. Так, острый нелимфобластный лейкоз согласно вышеупомянутой классификации ВОЗ подразделяется в зависимости от наличия или отсутствия определенных (неслучайных) хромосомных аберраций -1 (8;21). t (15;17), inv (16), t (16:16). 11q23 (MLL). Это имеет определяющее клиническое значение при выборе тактики лечения. При этом морфологические особенности постепенно утрачивают первостепенное значение.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) классифицируется на основании морфологического варианта – нодулярный склероз, лимфоцитарное преобладание, лифоцитар-

ное истощение, вариант со смешанной клеточностью. В зависимости от распространенности поражения по одну или обе стороны диафрагмы и вовлечения различных органов ЛХ разделяется на четыре стадии (Котсволдский пересмотр классификации Ann Arbor) [4]. При этом учитываются признаки биологической активности опухоли (клинические симптомы в виде снижения массы тела, лихорадки, потливости). Более подробно данная классификация приведена в главе, посвященной ЛХ.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) отличаются крайним разнообразием морфологических вариантов, что обусловило многочисленность классификации этого вида опухоли. Наиболее часто используются классификация REAL (Revised Euro-American Lymphoma Classification) Международной группы по изучению лимфом [5], Рабочая формулировка для клинического применения Национального Института Рака (США) [6], и в меньшей степени Кильская классификация [7]. Из перечисленных классификаций в детской онкологии наиболее удобной представляется использование Рабочей формулировки, согласно которой НХЛ разделяются по степени злокачественности. Как известно, подавляющее большинство НХЛ у детей являются высокозлокачественными (лимфобластная, Беркитоподобная и анапластическая крупноклеточная лимфомы). В 1997 году была предпринята попытка унификации существующих классификаций лимфом под эгидой ВОЗ и в настоящее время отмечается постепенный переход ведущих клиник мира на новую классификацию, наиболее полно учитывающую современные представления о природе опухолей лимфоидной ткани. Базовыми принципами классификации НХЛ ВОЗ является разделение опухоли в соответствии с клеточной линейностью (В- и Т-клеточные НХЛ), степенью дифференцировки и анатомическим расположением опухолевых клеток.

Для классификации солидных опухолей широко используется международная система TNM. Она базируется на анатомических характеристиках опухолевого процесса. T (tumor) характеризует размер первичной опухоли, N определяет вовлечение регионарных лимфоузлов, M – наличие метастазов. Однако TNM-классификация недостаточно полно отражает особенности солидных опухолей детского возраста и ее использование для определения тактики лечения ограничено. Более того, в зависимости от вида опухоли показатель T может отражать различные объемы (диаметр менее/более 1 см или 5 см и др.). Также различна трактовка вовлечения регионарных лимфоузлов при той или иной локализации процесса. Прогностическая значимость данной классификации в детской онкологии ограничена. Тем не менее, она используется как основа для распределения пациентов по группам риска.

Ниже приведена общая TNM классификация Международного противоракового союза.

TNM классификация Международного Противоракового Союза (International Union Against Cancer)

T1 – опухоль ограничена органом (или тканью), из которого она происходит.
T2 – опухоль выходит за пределы органа (ткани):
а – < 5 см в диаметре;
б – > 5 см в диаметре N0 – регионарные лимфоузлы не поражены N1 – поражение регионарных лимфоузлов NX – недостаточно данных для оценки вовлечения лимфоузлов M0 – отдаленные метастазы отсутствуют M1 – имеются отдаленные метастазы.

В детской онкологии предпочтение отдается классификациям, учитывающим специфические особенности опухоли и облегчающим выбор терапии. Так, классификация Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group, используемая для стадирования мягкотканных опухолей у детей, служит основой для определения группы риска, в которой учитываются гистологический вид, локализация, объем остаточной опухоли после операции, наличие метастазов, отношение к различным анатомическим структурам (подробнее см. в соответствующем разделе). В соответствии с группой риска определяется объем лечения.

Наиболее широко используемая классификация нейробластомы INSS по стадиям учитывает распространение опухоли по отношению к срединной линии тела. Особенностью классификации нейробластомы является включение возраста ребенка как критерия при определении стадии (4S). При разделении на группы риска помимо стадии обязательно учитывается ряд биологических характеристик, определяющих прогноз и интенсивность терапии. В частности наличие амплификации N myc онкогена требует отнесения пациента к высокой группе риска, что подразумевает более агрессивные подходы в лечении.

Степень злокачественности и расположение опухоли в пределах органа имеет особое клиническое значение в классификации опухолей головного мозга. Локализация процесса в непосредственной близости от жизненно важных структур диктует время проведения и выбор лечебных мероприятий.

Особенностью классификации нефробластомы является выделение V стадии при билатеральном поражении. При ретинобластоме также существует VI стадия заболевания (наличие остаточной опухоли в орбите или инфильтрация зрительного нерва) [8].

Ярким примером сложности классификации в детской онкологии служит группа герминогенноклеточных опухолей (ГКО). Определение гистологического типа ГКО с учетом эмбриогенеза обязательно дополняется распределением по стадиям. Опухоль одного и того же гистологического вида может располагаться в различных анатомических областях (ЦНС, яичники, забрюшинное пространство и др.) [9]. Соответственно этому необходимо использование различных классификаций в зависимости от локализации опухоли.

Таким образом, в современной детской онкологии четко прослеживается тенденция отказа от простых «анатомических» классификаций и включения ре-

зультатов высокотехнологичных методов диагностики. Все современные классификации опухолей у детей строятся не только на морфологическом типе и характере распространения опухоли, но обязательно включают целый ряд специфических показателей. Исследование иммунофенотипа и иммуногистохимических характеристик опухолевых клеток резко повысили точность диагностики злокачественных опухолей. Возможность обнаружения субклеточных изменений в виде цитогенетических и молекулярно-биологических аномалий позволяет наиболее точно определить прогноз, как это было четко показано в отношении опухолей гемопоэтической природы. В дальнейшем прогнозируется приход новейших методов нанотехнологии, позволяющих определять физические параметры на молекулярном уровне, что может в корне изменить наше представление об онкогенезе.

Литература

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision. Geneva: World Health Organisation, 1992. Vol. 1.
2. Percy E.C, van Holten V., Muir C. International Classification of Diseases for Oncology. Second Edition. Geneva: World Health Organization, 1990.
3. Jaffe E.S, Harris N.L, Stein H., Vardiman J.W. (Eds.) World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
4. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., Rosenberg S.A., Coltman C.A., Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. // J Clin Oncol. №7. P. 1630–1636.
5. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A Revised Euro-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. // Blood, 1994. Vol. 84. №5. P.1361–92.
6. NCI Non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of Major Classification System. // Cancer, 1985. №55, 91.
7. Lennert K. Pathologisch-anatomische Klassifikation der malignen Lymphome. // Strahlentherapie, 1969, Vol. 69 (Sonderband), P. 1–7.
8. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство рабочей группы ВОЗ по лучевой терапии рака. London: Chapman and Hall Medical, 2000.
9. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. / Под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцевой, А.В. Фурманчука. Минск: 2002.

Современные подходы и принципы морфологической диагностики опухолей у детей

Тот факт, что лечение ребенка с опухолью не начинают до получения патогистологического заключения, делает работу патологоанатома и результаты его исследования крайне важными и ответственными. На сегодняшний день ни одна клиника, занимающаяся проблемами детской онкологии, не может обойтись без хорошо подготовленного морфолога, имеющего опыт работы в детской онкопатологии. Патологоанатом является центральной фигурой в составе большой «команды» специалистов, участвующих в диагностическом процессе. Особенности работы детского патологоанатома-онкоморфолога мы разберем на примере наиболее часто встречающихся в детском возрасте опухолей мягких тканей и лимфом.

Опухоли мягких тканей

Опухоли мягких тканей у детей составляют довольно неоднородную группу поражений, что определяется мультипотентной природой мезенхимальной клетки. В таблице 109 приводится список мягкотканных опухолей, с разделением на доброкачественные и злокачественные варианты, однако, это деление для опухолей мягких тканей у детей не всегда соответствует их вероятному клиническому поведению. Так, к примеру, доброкачественная опухоль может быть полностью и навсегда удалена (как в случае гемангиомы) или рецидивировать с все возрастающей частотой (в случае фиброматоза типа десмоида). Подобно группе доброкачественных опухолей, злокачественные опухоли могут быть представлены саркомами низкой степени злокачественности, к примеру, инфантильной фибросаркомой, которая имеет низкую склонность к метастазированию, и крайне злокачественными саркомами, например, альвеолярной рабдомиосаркомой, которая на момент постановки диагноза часто уже имеет множественные метастазы с поражением костного мозга. Некоторые из опухолей правильнее было бы считать реактивными поражениями, а не истинными опухолями. Это, в частности, касается узловатого фасциита и воспалительной миофибробластической опухоли.

Саркомы у детей имеют выраженные отличия по сравнению с теми же гистологическими вариантами сарком у взрослых. Наиболее показательным примером может быть злокачественная фиброзная гистиоцитома, которая по данным литературы является самой частой саркомой у взрослых и крайне редко встречается у детей. Исключение составляет ангиоматоидный вариант злокачественной фиброзной гистиоцитомы, который относится к саркомам с низким злокачественным потенциалом или к пограничным саркомам и хорошо знаком большинству детских патологоанатомов. Подобные отличия в частоте встречаемос-

Таблица 109

Опухоли мягких тканей у детей

Тип ткани	*Доброкачественные*	*Злокачественные*
Жировая ткань	Линобластома (встречается относительно часто)	Липосаркома (встречается редко)
Кровеносные и лимфатические сосуды	Гемангиома, лимфангиома и их варианты (очень часто)	Ангиосаркома (редко); Гемангиоперицитома, инфантильный и взрослый варианты (относительно редко)
Фиброзная ткань	Посттравматический рубец (часто); различные варианты фиброматозов (часто); узловатый фасциит (относительно часто)	Фибросаркома инфангильный и взрослый варианты (относительно редко)
Фиброгистиоцитарное происхождение	Фиброзная гистиоцитома и ее варианты (часто)	Злокачественная фиброзная гистиоцигома (редко)
Скелетные мышцы	Рабдомиома (редко)	Рабдомиосаркома (часто)
Гладкомышечная ткань	Лейомиома (редко)	Лейомиосаркома (редко)
Ткань периферических нервов	Нейрофиброма (относительно часто); неврилеммома (относительно часто)	Злокачесгвенная опухоль из оболочек периферических нервов и ее варианты (относительно часто); Периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) (относительно часто)
Синовиальная ткань	Пигментный вилонодулярный синовит и родственные поражения (относительно редко)	Синовиальная саркома (относительно часто)
Костная ткань	Оссифицирующийся миозит (относительно часто)	Экстраоссальная остеосаркома (очень редко?)
Хрящевая ткань	Хондромы мягких тканей (редко)	Внескелетная хондросаркома, миксоидный и мезенхимальный варианты (относительно редко)
?	?	Эпителиоидная саркома (относительно редко)
Меланоцитарная	?	Светлоклеточная саркома сухожилий и апоневрозов (редко)
Миофибробласты	Воспалительная миофибробластическая опухоль (относительно редко)	Миофибросаркома (редко)

ти характерны также для липосарком и лейомиосарком. Рабдомиосаркома, наоборот, является самой часто встречающейся злокачественной опухолью мягких тканей у детей и крайне редко диагностируется у взрослых, у которых типично обнаружение плеоморфного варианта рабдомиосаркомы, в то время как существование такого гистологического варианта рабдомиосарком у детей оспаривается большинством исследователей.

Необходимо еще раз сказать о пограничной природе многих сарком у детей. Так, крайне редкое метастазирование уже упоминавшейся выше ангиоматоид-

ной злокачественной фиброзной гистиоцитомы привело к тому, что многи торы предлагают опускать слово «злокачественная» в ее названии. Другие меры пограничных опухолей включают эпителиоидную гемангиоэндотел веретеноклеточную гемангиоперицитому и выбухающую дерматофибро му. Однако нельзя забывать, что в редких случаях эти опухоли могут мета ровать и гистологическая картина опухоли не помогает предугадать их во ное поведение.

Существует несколько вариантов опухолей мягких тканей, которые я ся относительно доброкачественными, когда возникают у младенцев и де возрасте до 5 лет, и ведут себя агрессивно у более старших детей. Напр инфантильная фибросаркома имеет строение опухоли с высокой степень качественности и формирует на момент постановки диагноза обширное жение конечностей, при этом крайне редко метастазирует и поэтому тр только хирургического лечения. Подобные особенности поведения свойс ны инфантильной гемангиоперицитоме, которая у младенцев является до качественной сосудистой опухолью, но потенциально злокачественной у б старших детей и подростков.

Из-за трудностей в прогнозировании биологического поведения была п ложена классификация опухолей мягких тканей у детей в соответствии со с нью их злокачественности (табл. 110). Классификация построена на тех же фологических принципах, которые используются в онкоморфологии у взро но с учетом особенностей опухолей у детей. В этой классификации фибросар ма относится к опухоли с низкой степенью злокачественности, если возник детей до 5-летнего возраста, вне зависимости от митотической активности, на

Таблица

Классификация сарком мягких тканей у детей по степени злокачественности, исключая рабдомиосаркому

Группа 1. Низкой степени злокачественности	Миксоидная и высокодифференцированная липосаркома. Глубоко расположенная выбухающая дерматофибросаркома. Высокодифференцированная или инфантильная (возраст <5 лет) фибросаркома Высокодифференцированная или инфантильная (возраст <5 лет) гемангиоперицитома. Высокодифференцированная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. Ангиоматоидный вариант злокачественной фиброзной гистиоцитомы
Группа 2. Средней степени злокачественности	Саркомы, не включенные в 1 и 2 группы, при площади некроза в опухоли <15% или при митотическом индексе <5 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа
Группа 3. Высокой степени злокачественности	Плеоморфная или круглоклеточная липосаркома. Мезенхимальная хондросаркома. В нескелетная остеосаркома. Злокачественная тритон-опухоль. Альвеолярная саркома мягких тканей

Таблица 111

Международная классификация рабдомиосарком с учетом гистологического варианта строения и предполагаемого прогноза

- Самый хороший прогноз:
  - Ботриоидная рабдомиосаркома;
  - Веретеноклеточная рабдомиосаркома.
- Промежуточный прогноз:
  - Эмбриональная рабдомиосаркома.
- Плохой прогноз:
  - Альвеолярная рабдомиосаркома;
  - Недифференцированная саркома

чия некроза и цитологических особенностей. У старших детей фибросаркома относится к опухолям со средней или высокой степенью злокачественности, в зависимости от показателей митотической активности (низкая – <5 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа или высокая – >5 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа); наличия мелких (<15% ткани опухоли) или обширных (>15%) полей некроза. Цитологические особенности, такие как полиморфизм и клеточность, используются дополнительно в сомнительных случаях. Классификация по степени злокачественности не применяется в случаях рабдомиосарком и примитивных нейроэктодермальных опухолей. Эти опухоли всегда относятся к опухолям высокой степени злокачественности и требуют системного подхода с использованием комбинированного хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения. Группа по изучению рабдомиосарком предложила классификацию, в которой гистологическое строение опухоли имеет прогностическое значение (табл. 111).

Фиброматозы – гетерогенная группа поражений, которые могут оказаться потенциально летальными и поэтому требуют широкого иссечения и последующего наблюдения. Фибробласты являются основным и постоянным клеточным элементом всех фиброматозов. Фиброматозы отличаются по времени возникновения, гистологическим особенностям строения, типичной локализации, тенденции к образованию множественных очагов, способности к хондроидной дифференцировке и вероятности рецидива. Один из вариантов фиброматозов – фиброзная гамартома младенцев возникает на первом году жизни, состоит из жировой, зрелой и незрелой фиброзной ткани и обычно локализуется на спине и плече. Фиброзная гамартома младенцев обычно не рецидивирует, в отличие от инфантильного фиброматоза типа десмоида, который представлен более гомогенной тканью, состоящей из зрелых фибробластов, характеризуется инфильтрирующим характером роста, часто локализуется в трудных для полного хирургического удаления местах и может приводить к смертельному исходу при прорастании окружающих анатомических структур. Инфантильный фиброматоз типа десмоида отличается от инфантильной фибросаркомы отсутствием клеточного полиморфизма, низкой митотической активностью и неспособностью к метастазированию. У более старших детей и подростков может возникать мышечно-апоневротичес-

кий фиброматоз типа десмоида, имеющий сходную гистологическую картину и биологическое поведение. Еще один вариант фиброматозов – инфантильный миофиброматоз может возникать в виде солитарного или множественных очагов, которые при висцеральном поражении могут привести к смерти больного.

Хотя патогистологический диагноз опухолей мягких тканей может быть поставлен по препаратам, окрашенным гематоксилином и эозином, в большинстве случаев может потребоваться применение дополнительных методов исследования, включающих иммуногистохимическое исследование, электронную микроскопию, цитогенетику, проточную цитометрию, гибридизацию in situ и полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой (RT-PCR).

В основном из-за своей примитивной недифференцированной природы опухоли из круглых клеток требуют более углубленного изучения, в то время как опухоли из веретенообразных клеток более вероятно могут быть диагностированы с помощью обычной световой микроскопии и окраске препаратов гематоксилином и эозином, при условии достаточной по объему ткани, присланной для исследования. В то же время для пункционной биопсии опухоли из круглых клеток являются более подходящими, в то время как более плотные веретеноклеточные опухоли часто не могут быть диагностированы из-за получения неадекватного или недостаточного для постановки диагноза материала. Стоит еще раз подчеркнуть необходимость тесного сотрудничества онкологов, хирургов и патологоанатомов для постановки максимально точного и правильного диагноза. В редких угрожающих жизни больного ситуациях может потребоваться постановка предварительного диагноза по не отвечающему всем требованиям материалу. В этих случаях клиницисты должны понимать, что необходимость быстрой диагностики может частично или полностью помешать выполнению дальнейшей оценки материала. На сегодняшний день время, необходимое для получения результатов иммуногистохимического исследования при наличии хорошо оборудованной лаборатории и высококвалифицированных лаборантов, составляет несколько дней. Возможность проведения исследований и их результаты во многом зависят от характера исследуемого материала, способа и времени его доставки и фиксации.

Первоначальная морфологическая оценка материала сводится к решению вопроса о доброкачественной или злокачественной природе опухоли и решению вопроса об отнесении ее в группу круглоклеточных или веретеноклеточных опухолей. Затем определяется дифференциально-диагностическая группа и выбирается панель исследований, необходимых для подтверждения или исключения предполагаемых диагнозов. Диагностический алгоритм, используемый при исследовании опухолей из мелких круглых клеток, представлен на рисунке 46. В случае мелко-круглоклеточных опухолей дифференциально-диагностический список включает нейробластому, лимфому, рабдомиосаркому и примитивную ней-

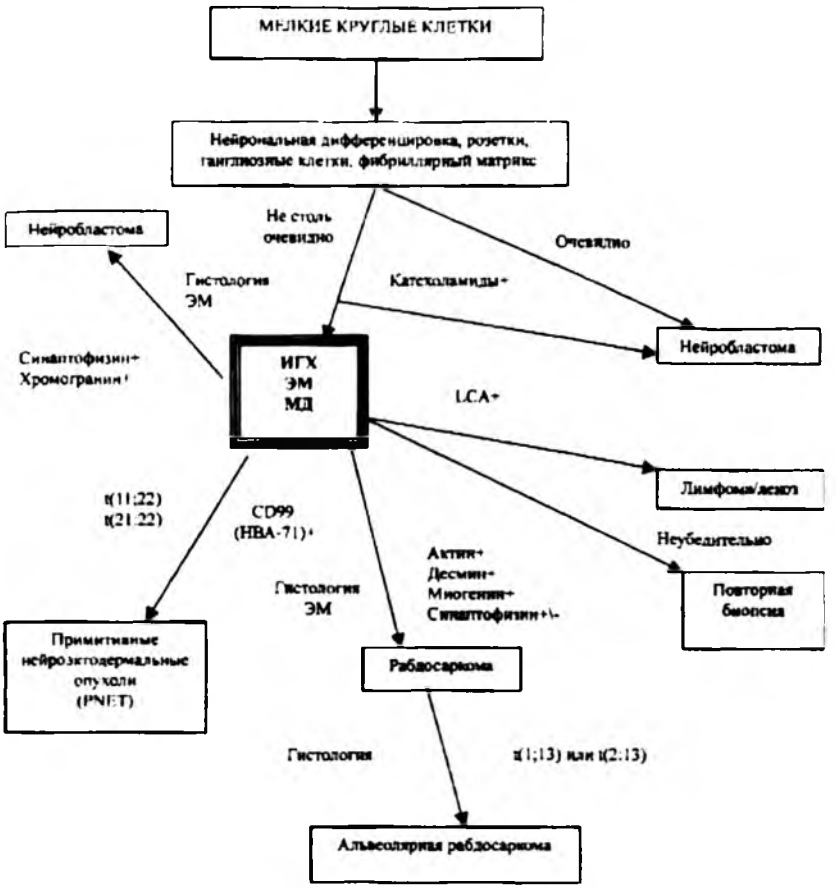


Рис. 46. Дифференциальная диагностика мелко-круглоклеточных опухолей
Обозначения к диагностическому алгоритму:
ИГХ - иммуногистохимия; ЭМ - электронная микроскопия; МД – молекулярная диагностика

роэктодермальную опухоль. Иммуногистохимическое исследование в этих случаях проводится с нейрональными маркерами (нейрон-специфическая энолаза и синаптофизин), CD45 и другими лимфоидными маркерами, с десмином и актином (маркеры мышечной дифференцировки), виментином и CD99 (примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли семейства Юинга).

Комбинация полученных результатов может иметь достаточную диагностическую ценность, но существует большое количество возможных сложностей и не-

соответствий. Так, например, нейрон-специфическая энолаза, являющаяся специфичным нейрональным маркером, может оказаться позитивной в рабдомиосаркоме, поэтому ее обнаружение более специфично при негативных результатах с использованием маркеров мышечной ткани. CD99 является очень чувствительным и относительно специфичным маркером для примитивной нейроэктодермальной опухоли, но часто обнаруживается и в Т-клеточных лимфомах. Нейрональные маркеры могут обнаруживаться как в примитивных нейроэктодермальных опухолях, так и в нейробластомах, но последние CD99 негативны. Отдельные опухоли, например, такие как примитивная эктомезенхимома и злокачественная тритон-опухоль, часто характеризуются разнонаправленной дифференцировкой. В этих случаях следует учитывать результаты дополнительных методов исследования – RT-PCR, электронной микроскопии и цитогенетики.

Злокачественные лимфопролиферативные процессы

Лимфопролиферативные процессы у детей являются наиболее распространенной патологией. Несмотря на бурное развитие клинических и морфологических методов диагностики, проблема дифференциальной диагностики лимфопролиферативных процессов представляет немалую сложность и требует соблюдения определенных условий как врачами-патологами, так и клиническими врачами.

Распространенная в зарубежной медицине практика присутствия врачей-патологов при инвазивных диагностических вмешательствах, к сожалению, не нашла должного отражения в работе отечественных врачей. Присутствие патолога при заборе материала позволяет избежать ряда ошибок и тем самым повышает достоверность последующего морфологического исследования.

Лимфоидная ткань имеет довольно сложное гистологическое строение и клеточный состав, нарушение или изменение которых лежат в основе идентификации патологического процесса. В связи с этим недопустимо разделение биопсийного материала, а если это необходимо (например, при приготовлении мазков-отпечатков для цитологического исследования), то разделение должно производиться с учетом зон строения лимфоидной ткани. Забранный материал должен быть направлен на исследование в кратчайшие сроки, поскольку лимфоидная ткань легко подвергается механическим повреждениям и развитию процессов аутолиза за короткое время.

Начало исследования биоптата заключается в его макроскопическом изучении, определяются размеры, форма, цвет образования, состояние капсулы, наличие некрозов или кровоизлияний. Макроскопическая характеристика материала необходима для выбора наиболее адекватных фрагментов ткани и во многом позволяет судить о характере патологического процесса.

При микроскопическом исследовании образования в первую очередь решаются вопросы гистогенетической принадлежности исследуемой ткани, нали-

чия или отсутствия патологических изменений и производится их анализ с применением необходимых и достаточных методов.

При наличии пролиферации лимфоидной ткани дифференциальный диагноз проводится между реактивной гиперплазией лимфоидной ткани, специфическими неопухолевыми поражениями лимфоидной ткани, неопластическими лимфопролиферативными изменениями и метастатическими поражениями лимфоидной ткани. Разделение описанных изменений зачастую невозможно на гистологическом уровне, в этих случаях необходимо применение специальных, в том числе и иммуногистохимических методов исследования. Один из возможных алгоритмов представлен на рис. 47.

Опухолевые поражения лимфоидной ткани, как правило, характеризуются утратой её классического гистологического строения. Однако расширение паракортикальной зоны при сохраненном фолликулярном строении должно настораживать в плане наличия опухолевого поражения. Наличие же гранулематозных структур в первую очередь подразумевает неопухолевый специфический процесс.

Говоря о злокачественных лимфопролиферативных процессах, речь идет, прежде всего, о неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют гетерогенную группу опухолевых заболеваний, характеризующихся различными гистологическими и им-

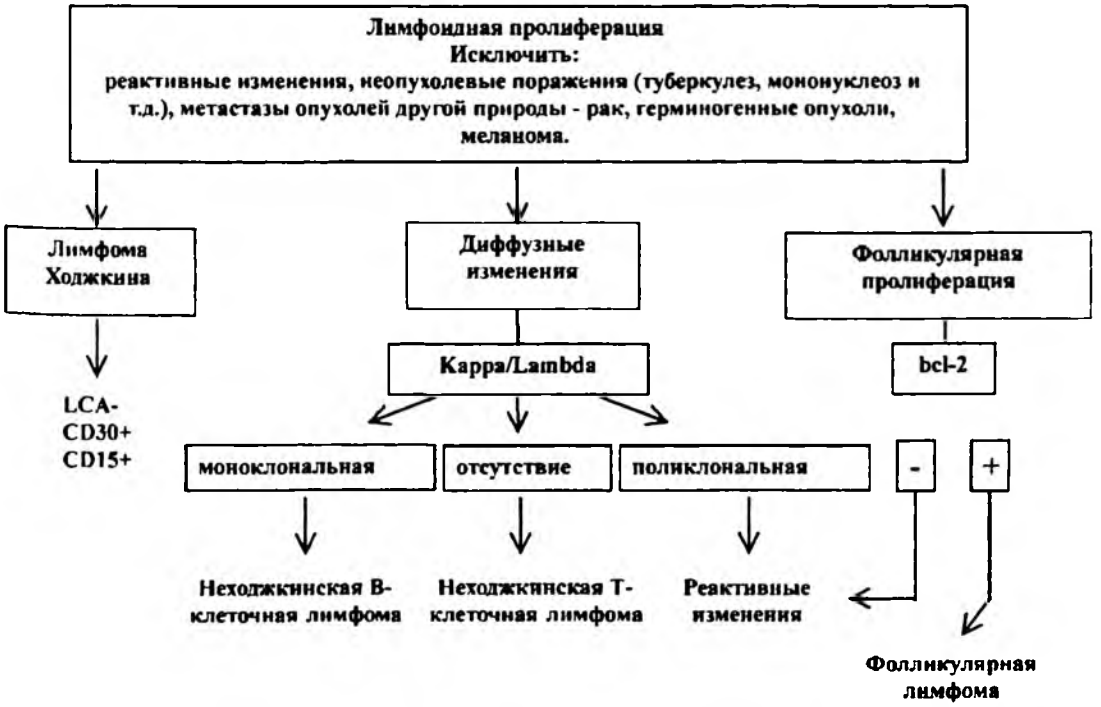


Рис. 47. Алгоритм первичного иммуногистохимического исследования злокачественных лимфом

мунологическими признаками, первично возникающих в центральных органах иммуногенеза, лимфатических узлах или экстранодально. Группа неходжкинских лимфом включает много отдельных нозологических форм, но в детском возрасте число их ограничено.

Термин был предложен в 1871 г. Т. Бильротом – известным хирургом и одним из первых специалистов, начавших систематическое микроскопическое исследование хирургически удаленного материала.

Исторически принцип морфологической классификации лимфом базировался на определении характера роста, размера клеток, формы и строения ядра. Развитие методов диагностики и клинические успехи в терапии лимфом потребовали четкого определения степени дифференцировки элементов опухоли и её линейной принадлежности. В последующем эти критерии, наравне с гистологическими, легли в основу современной классификации лимфопролиферативных процессов.

Принципы первичной морфологической дифференцировки злокачественных лимфопролиферативных процессов представлены на рис. 48.

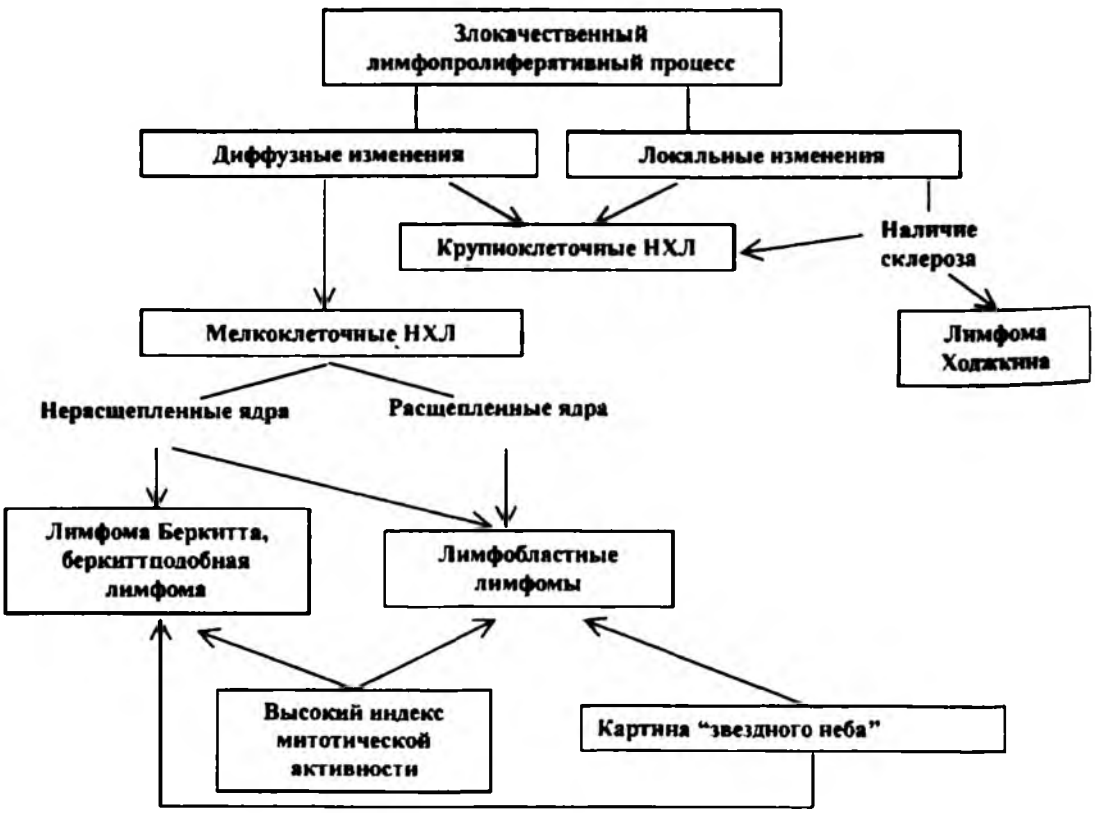


Рис. 48. Принципы морфологической дифференцировки злокачественных лимфопролиферативных процессов

Мелкоклеточные лимфомы

Лимфобластные лимфомы

Лимфобластная лимфома – опухоль из наименее зрелых тимических или костномозговых лимфоидных клеток-предшественников.

Морфологически для строения лимфобластной лимфомы характерен диффузный рост мономорфного клеточного инфильтрата со стиранием структуры лимфатического узла. При частичном поражении лимфатического узла опухолевые инфильтраты располагаются в паракортикальной зоне, оттесняя исходную лимфоидную ткань и фолликулы к капсуле. Часто процесс выходит за пределы лимфатического узла и можно наблюдать прорастание капсулы и окружающих тканей и жировой клетчатки. Характерна инвазия стенок крупных сосудов с формированием вокруг них концентрических муфт.

Опухолевые клетки лимфобластной лимфомы мелкого или среднего размеров, мономорфны, тесно прилежат друг к другу. Ядерно-цитоплазматическое отношение высокое, цитоплазма слабобазофильная, в виде узкого ободка. Ядра округлой или овальной формы с четко просматриваемой ядерной мембраной, могут иметь несколько неровную или многодольчатую, расщепленную форму. Хроматин мелкодисперсный, распределен равномерно, ядрышки не определяются или определяются нечетко. Митотическая активность лимфобластной лимфомы высокая, в стандартном поле зрения микроскопа при увеличении Х400 насчитывается более 10 фигур митозов. Среди опухолевых элементов могут обнаруживаться функционально активные клеточные элементы макрофагально-гистиоцитарного звена, что создает в препарате картину «звездного неба» и затрудняет дифференциальную диагностику с другими мелкоклеточными лимфомами. Другие реактивные клеточные элементы либо не определяются вовсе, либо присутствуют в минимальном количестве и не играют диагностической роли.

Для дифференциальной диагностики, определения линейной принадлежности лимфобластной лимфомы используется стандартный ряд маркеров, который начинается с терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы (TdT), позволяющей отделить лимфобластную лимфому от других мелкоклеточных лимфом. Линейная принадлежность определяется по экспрессии Т- и В-ассоциированных маркеров. В большинстве случаев лимфобластные лимфомы имеют Т-клеточную природу и вариабельно экспрессируют антигены CD2, CD7, CD3, CD4, CD8, CD5 в различных комбинациях. В 10–15% случаев лимфобластные лимфомы принадлежат В-клеточной линии, что выявляется по экспрессии клетками опухоли антигенов CD19, CD20, CD21, CD24, CD79a. Опухолевые клетки не экспрессируют поверхностные иммуноглобулины.

Лимфобластные лимфомы с фенотипом натуральных киллеров (CD16, CD56, CD57), также как опухоли с одновременным наличием Т-клеточной и миелоидной дифференцировкой встречаются редко.

Во всех случаях определяется высокий уровень экспрессии пролиферативных антигенов (Ki-67 и pcna),который, однако, не превышает уровня 95%, что типично только для лимфомы Беркитта.

В общем, клетки лимфобластной лимфомы морфологически и иммуногистохимически идентичны клеткам лимфобластного лейкоза (L1 и L2 варианты по ФАБ-классификации), что требует определения зоны первичного поражения и определения количества бластных клеток в костном мозге для постановки адекватного диагноза.

Лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами

Лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами – группа высокозлокачественных очень быстрорастущих опухолей В-клеточной природы. Морфологически характеризуются диффузным ростом клеток мелких и средних размеров с высокой пролиферативной активностью.

Лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами подразделяются на два морфологических типа – лимфому Беркитта и атипичную лимфому Беркитта или беркиттоподобную лимфому. Последний термин считается предпочтительным, т.к. обозначенные процессы являются отдельными нозологическими формами и разнородны по этиологическим, молекулярно-биологическим и эпидемиологическим критериям.

По гистологическому строению лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами представляют диффузную пролиферацию клеток мелких и средних размеров, плотно прилежащих друг к другу. Ядерно-цитоплазматическое соотношение высокое, цитоплазма в виде интенсивно базофильного ободка. При большом увеличении микроскопа можно увидеть наличие вакуолей в цитоплазме опухолевых клеток. Ядро округлой формы, структура ядерного хроматина грубосетчатая, с просветленным парахроматином. Ядрышки в количестве 2–4, отчетливые.

Опухоль характеризуется чрезвычайно высокой митотической активностью, в стандартном поле зрения микроскопа (X400) насчитывается более 20 фигур, преимущественно атипичных, митозов. Следствием высокой митотической активности является наличие полей некроза в ткани опухоли различного размера.

Типично среди клеток опухоли обнаруживаются активные макрофагально-гистиоцитарные клеточные элементы, что создает характерную картину «звездного неба».

Морфологически беркиттоподобная лимфома отличается бо́льшим полиморфизмом и гетерогенностью клеточного состава.

Иммуногистохимически клеточные элементы данного типа опухоли экспрессируют большинство общих В-клеточных маркеров (CD19, CD20, CD22, CD79a). На поверхностных мембранах выявляется наличие Ig. Моноклональный характер опухолевой пролиферации подтверждается преобладанием иммуноглобу-

линов одного типа легких цепей (либо каппа, либо лямбда). В половине случаев возможна экспрессия CD10-антигена клетками опухоли. В отличие от лимфобластных лимфом, TdT в клетках этих лимфом не определяется (рис. 49).

Клеточные элементы лимфомы Беркитта/беркиттоподобной лимфомы морфологически соответствуют клеткам L3 варианта острого лейкоза по ФАБ-классификации.

В качестве дифференциально-диагностического критерия может быть использован уровень экспрессии пролиферативных антигенов клетками лимфомы из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, который достигает 100%, что не встречается при других вариантах НХЛ.

Крупноклеточные неходжкинские лимфомы

Крупноклеточные лимфомы представляют собой неоднородную группу опухолей из крупных клеток лимфоидной природы с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением и диффузным ростом. Определяющим диагностическим критерием для отнесения опухоли к крупноклеточной являются размер и структура ядра клеток. В группе крупноклеточных лимфом среди опухолевых клеток в значительном количестве могут быть обнаружены реактивные неопухолевые клеточные элементы.

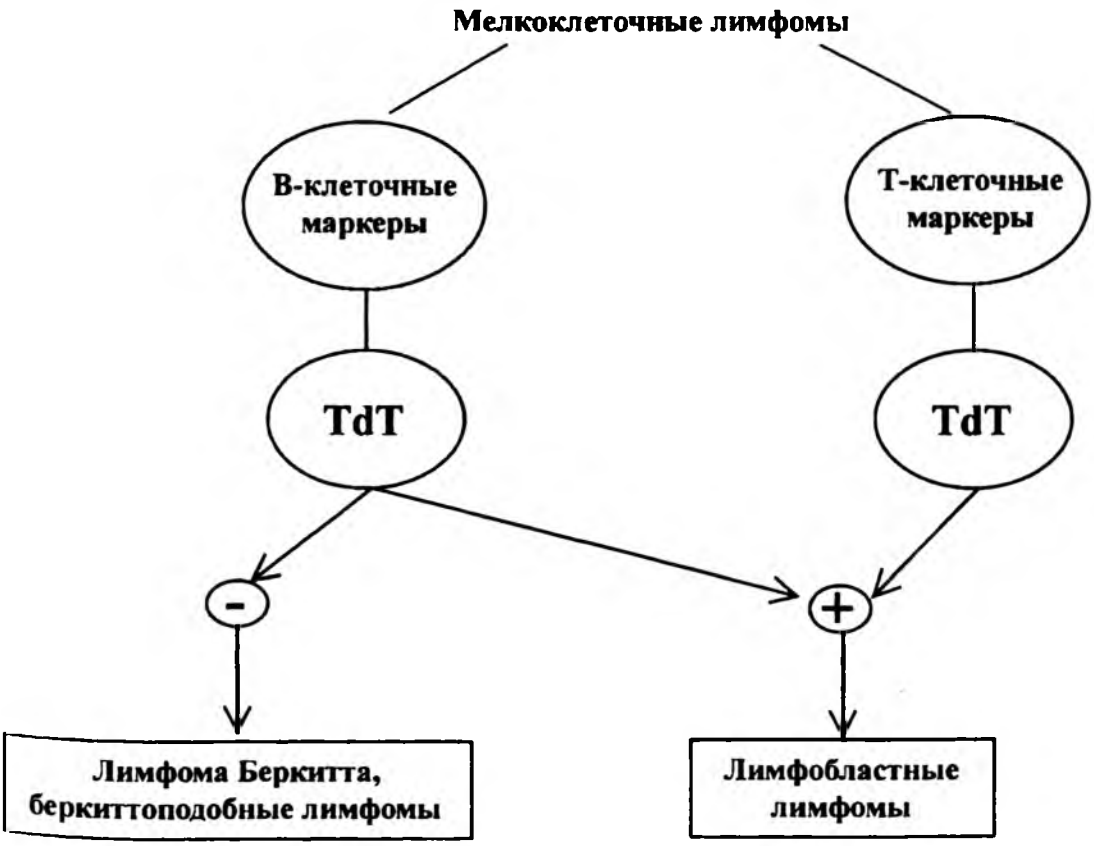


Рис. 49. Дифференциальльная диагностика мелкоклеточных лимфом

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома включает в себя четыре гистологических подтипа и характеризуется диффузной пролиферацией крупных (в 3–4 раза превышающих размер нормального лимфоцита) опухолевых элементов. Общим для клеток всех гистологических подтипов диффузной крупноклеточной

В-клеточной лимфомы является экспрессия CD45 и пан-В-клеточных маркеров. Митотическая активность и уровень экспрессии пролиферативных антигенов весьма вариабелен и не имеет диагностического значения.

Разделение на гистологические подтипы произведено в соответствии с морфологическими особенностями опухолевых клеток, количеством и составом реактивного фона и некоторыми иммуногистохимическими характеристиками.

Иммунобластный вариант диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Клеточные элементы при данном варианте содержат широкий ободок сероватой или базофильной цитоплазмы. Ядра крупные, округлой или овальной формы, расположены эксцентрично. В большинстве клеток в центре ядра содержится одно или несколько (реже) отчетливых крупных ядрышка.

Центробластный вариант диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Состоит из клеток крупных или средних размеров с округлыми или овальными ядрами, клетки с расщепленным ядром выглядят клиновидными или угловатыми. Хроматин мелкодисперсный, часто конденсирован по периферии ядра. Ядра содержат 2–3 небольших ядрышка, расположенных вблизи ядерной мембраны. Цитоплазма в виде неширокого базофильного ободка. В клеточном составе всегда определяются мелкие клетки с расщепленными ядрами, иммунобласты и гистиоциты. Опухолевый инфильтрат имеет диффузный характер роста и часто разделен прослойками коллагеновых волокон на своеобразные септы.

Вариант богатый Т-клетками и гистиоцитами. Представляет диффузную пролиферацию крупных В-линейных опухолевых лимфоидных клеток с вариабельной морфологией и богатым реактивным фоном, преимущественно Т-клеточной и гистиоцитарной дифференцировки.

Анапластический вариант диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Характеризуется наличием крупных клеточных элементов В-линейной дифференцировки с выраженным полиморфизмом по форме и строению, и морфологии ядра. Наличие гигантских многоядерных клеток является характерным для анапластического варианта. Часто определяется богатый реактивный клеточный фон. Клетки этого варианта НХЛ демонстрируют вариабельность экспрессии различных иммуногистохимических маркеров, таких как цитокератины, эпителиальный мембранный антиген, CD30, p53 (TP53).

Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Данная опухоль встречается у детей редко. Клеточные элементы опухоли крупные, типа центробластов с круглыми или овальными расщепленными или нерасщепленными ядрами. Ядра иногда имеют почкообразную или многодольчатую форму. Цитоплазма выражена неравномерно, иногда преобладают клетки с широкой бледной цитоплазмой. Могут встречаться гигантские многоядерные клетки. Наряду с опухолевыми клетками определяются мелкие зрелые лимфоциты и реактивные гистиоциты. Морфологической особенностью этой опухоли является своеобразные фиброваскулярные коллагеновые разрастания стромы, разделяющие поля неопластических клеток.

При иммуногистохимическом исследовании можно обнаружить экспрессию общего лейкоцитарного антигена и основных В-клеточных маркеров. Также могут быть выявлены остатки тимического ретикулоэндотелия с использованием антител к цитокератинам, что должно быть использовано в дифференциальной диагностике.

Анапластическая крупноклеточная Т-клеточная лимфома

Гистологическое строение анапластической крупноклеточной Т-клеточной лимфомы очень вариабельно и во многом зависит от первичной локализации процесса и степени поражения лимфатического узла. Процесс может иметь локализованный в паракортикальной зоне характер или быть диффузным. Клеточные элементы опухоли вариабельны по морфологическим признакам, полиморфны, часто содержат несколько ядер. Ядра с выраженным полиморфизмом, различных размеров и строения.

Иммуногистохимически клетки анапластической крупноклеточной Т-клеточной лимфомы экспрессируют CD30 и эпителиальный мембранный антиген (EMA). CD45 выявляется в большинстве случаев, но этот признак непостоянный. Более достоверным диагностическим признаком является отсутствие экспрессии CD15 на клетках опухоли, что наблюдается почти всегда, однако, и это нельзя однозначно считать достаточным. На сегодняшний день в качестве диагностического стандарта используется моноклональное антитело к продукту гена ALK, который является составляющей специфической генетической аномалии t(2;5), лежащей в основе генеза этой опухоли. Помимо описанных маркеров, в большинстве случаев клетки опухоли экспрессируют Т-линейные маркеры (CD3, CD4, CD8, CD45RO, TCR). В случае отсутствия экспрессии маркеров линейной дифференцировки на клетках опухоли её относят к 0-клеточному фенотипу.

Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

К этой группе относят крупноклеточные лимфомы с различной морфологией, но с едиными фенотипическими характеристиками. Эта группа характеризуется экспрессией только основных Т-линейных маркеров

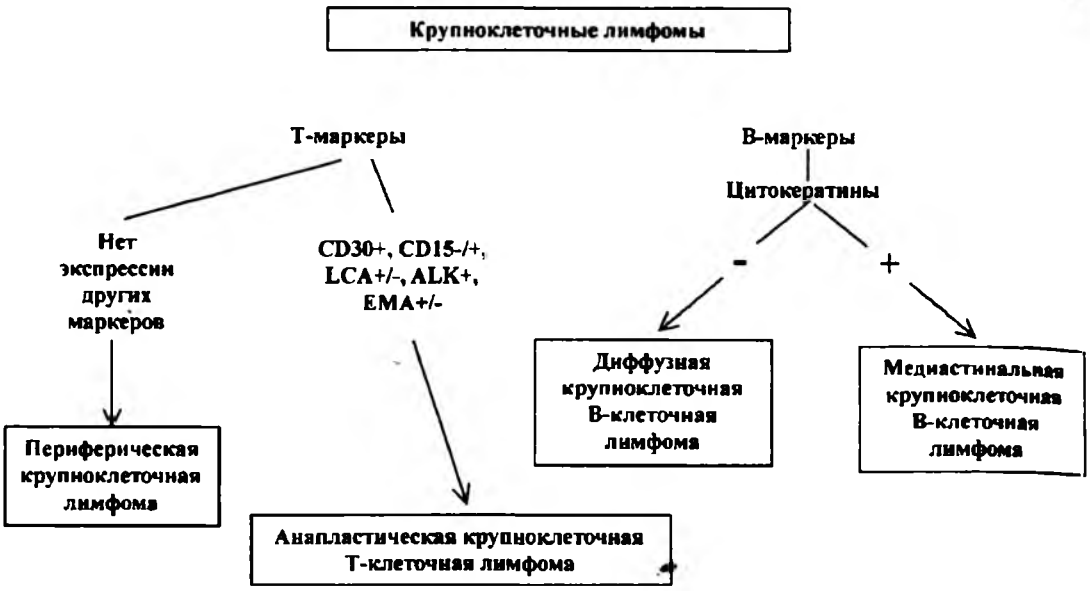


Рис. 50. Дифференциальная диагностика крупноклеточных лимфом

Общий принцип дифференцирования крупноклеточных лимфом представлен на рис. 50.

Лимфомы Ходжкина

Литературные данные последних лет предлагают считать термин лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина) собирательным термином для двух нозологических единиц: нодулярной лимфомы Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани и классической лимфомы Ходжкина. Обе лимфомы имеют характерные особенности – на фоне гетерогенной смеси неопухолевых воспалительных и реактивных клеток выявляются единичные клетки Ходжкина и имеющие неоднородную морфологию клетки Рид–Штернберга, составляющие субстрат опухоли; опухолевые клетки обычно окружены Т-лимфоцитами. Классическая лимфома Ходжкина и нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани отличаются друг от друга эпидемиологией, клиническими проявлениями, иммунофенотипом и иммуноглобулиновой транскрипцией опухолевыми клетками, имеют ряд генетических несоответствий, связью и частотой инфицированности вирусом Эпштейн–Барр.

Опухоль была впервые обнаружена в первой половине XIX века сэром Томасом Ходжкиным и Самюэлом Вилксом, последний назвал ее болезнью Ходжкина. Заболевание также носило название лимфогранулематоз, но из-за отсутствия этиологической связи с иными гранулематозными заболеваниями этот термин утратил свое значение. Учитывая лимфоидное (преимущественно В-клеточное) происхождение опухолевых клеток термин лимфома Ходжкина является предпочтительным по отношению к термину болезнь Ходжкина. Лимфомы

Ходжкина составляют примерно 30% всех лимфом. Современная гистологическая классификация лимфомы Ходжкина основана на схеме Lukes and Butler, предложенной в 1965 г.

Нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани

Нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани – моноклональная В-клеточная опухоль, характеризующаяся нодулярной или нодулярной и диффузной, полиморфной пролиферацией крупных опухолевых клеток. Эти клетки носят название «попкорн» или L&H-клетки и являются лимфоцитарным и/или гистиоцитарным вариантом клеток Рид–Штернберга. Нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани составляет приблизительно 5% всех ходжкинских лимфом. Болеют преимущественно лица мужского пола и часто в возрасте старше 30 лет, однако, известны случаи заболевания у детей. При этом заболевании обычно вовлекаются шейные, подмышечные или паховые лимфатические узлы, средостение, селезенка и костный мозг вовлекаются редко.

При гистологическом исследовании обнаруживается полное или частичное стирание рисунка лимфатического узла с узловым или узловым и диффузным замещением инфильтратом с преобладанием мелких лимфоцитов, гистиоцитов, эпителиоидных гистиоцитов и наличием L&H-клеток. Последние клетки большие и, обычно, одноядерные со скудной цитоплазмой. Ядра часто сморщенные или многодольчатые, иногда настолько сильно, что получили название «попкорн». Хроматин преимущественно везикулярный, с тонкой ядерной мембраной. Ядрышки обычно многочисленные, со сложной структурой, базофильны и меньше по размеру, чем в классических клетках Рид–Штернберга. Тем не менее, некоторые L&H-клетки могут иметь крупные ядрышки и более чем одно ядро, что делает их схожими с классическими клетками Рид–Штернберга. По краю лимфатических узлов могут быть обнаружены гистиоциты и поликлональные плазматические клетки. Нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты не определяются как в диффузных, так и в нодулярных зонах. Часто отмечается сохранение зон фолликулярной гиперплазии с прогрессивной трансформацией герминативных центров.

При иммуногистохимическом исследовании L&H-клетки обнаруживают экспрессию CD20, CD79a, CD45, bcl-6 в подавляющем большинстве случаев. Часто отмечается экспрессия CD75 и J цепи, положительное связывание с эпителиальным мембранным антигеном наблюдается в 50% случаев. L&H-клетки теряют рецепторы к CD15 и CD30, однако, редко экспрессия CD30 встречается. В большинстве случаев присутствуют реактивные CD30-позитивные клетки, не связанные с L&H-клетками. Для L&H-клеток не определен постоянный пролиферативный коэффициент, но часто определяется экспрессия ядерных маркеров Ki67/pcna. Вокруг опухолевых клеток можно обнаружить кольцо мелких

клеточных элементов с Т-фенотипом, преимущественно CD3-позитивных, реже CD57-позитивных. Для дифференциальной диагностики с классической лимфомой Ходжкина может быть использован индуцирующий синтез иммуноглобулинов транскрипторный фактор Oct2 и его ко-активатор BOB1, так как обе молекулы присутствуют в L&H-клетках, тогда как или 1 (20%) или 2 (80%) молекулы обычно отсутствуют в клетках Рид–Штернберга.

Морфология и иммунологические особенности этого варианта лимфомы Ходжкина требуют особой бдительности в ракурсе дифференциальной диагностики с крупноклеточными, преимущественно В-клеточными, неходжкинскими лимфомами.

Классическая лимфома Ходжкина

Классическая лимфома Ходжкина – моноклональная лимфоидная опухоль, состоящая из одноядерных клеток Ходжкина и многоядерных клеток Рид–Штернберга, которые постоянно присутствуют в гетерогенном инфильтрате, состоящем из мелких неопухолевых лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов и волокон коллагена. Основываясь на характеристиках реактивности инфильтрата и морфологии клеток Рид–Штернберга, было выделено 4 субтипа: с преобладанием лимфоидной ткани, нодулярный склероз, смешанно-клеточный вариант и вариант с подавлением лимфоидной ткани. Иммунологические и генетические характеристики одноядерных и многоядерных клеток всех гистологических вариантов классической лимфомы Ходжкина одинаковы, тогда как их клиническое течение различно.

Общая морфологическая характеристика классической лимфомы Ходжкина. При гистологическом исследовании определяется утрата структуры лимфатического узла за счет наличия полиморфного воспалительного и реактивного инфильтрата, среди которого определяются клетки Рид–Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина. Классические диагностические клетки Рид–Штернберга – крупные, с необильной цитоплазмой и имеющие, по крайней мере, 2 ядерные доли или два ядра. Ядра большие и часто контурированы четкой ядерной мембраной. Хроматин бедный, ядрышко, как правило, одно, крупное, эозинофильное. При определении клеток Рид–Штернберга должно выявляться, по крайней мере, 2 ядрышка в 2-х изолированных ядерных долях. Некоторые клетки Рид–Штернберга могут иметь конденсированную цитоплазму и пикнотичное ядро. Такие варианты известны как мумифицированные клетки. При нодулярном склерозе определяется лакунарный вариант клеток Рид–Штернберга. Опухолевые клетки всегда составляет меньшую часть инфильтрата, типичная частота присутствия от 0,1 до 10%. Состав гетерогенного реактивного клеточного инфильтрата обязательно соответствует гистологическому подтипу.

Иммуногистохимическая характеристика. Экспрессия клетками Рид–Штернберга антигенов CD30 (практически во всех случаях) и CD15 (в 75–80%) является

основным постоянным диагностическим иммуногистохимическим признаком. Однако отсутствие экспрессии этих антигенов, при классической морфологии не дает повода постановки другого диагноза. Часто клетки Рид–Штернберга негативны к LCA (CD45), что упрощает их определение в препарате. Экспрессия таких маркеров как CD75, специфических макрофагальных маркеров (CD68) не выявляется. Приблизительно в 40% случаев на опухолевых клетках обнаруживаются В-клеточные маркеры, в частности CD20, правда, экспрессия В-клеточных маркеров на клетках опухоли при классической лимфоме Ходжкина непостоянна и представлена на малом количестве клеток. В-клеточную природу опухоли более ярко иллюстрирует определение специфического В-клеточного белкового активатора (BSAP), регистрируемого в 90% случаев. Может встречаться обычно слабая экспрессия Т-линейных маркеров клетками Рид–Штернберга, но регистрация и оценка уровня экспрессии затруднена за счет окружающих Т-клеточных элементов. Экспрессия эпителиального мембранного антигена встречается крайне редко и не превышает 5%. Описывается отсутствие транскрипторного фактора Oct2 и/или его ко-активатора BOB1. Большинство клеток Рид–Штернберга экспрессируют пролиферативно-ассоциированные ядерные антигены Ki67/pcna.

Морфология опухолевых клеток при классической лимфоме Ходжкина может быть схожей с клетками анапластической крупноклеточной лимфомы. Идентификацию этих заболеваний производят на основе определения BSAP, который не определяется при АКЛ, и уровню экспрессии EMA и белка ALK. Определение вирус-трансформированного LMA1 так же характеризует классическую лимфому Ходжкина. Наибольшей сложностью представляется дифференциальная диагностика с крупноклеточной В-клеточной лимфомой, проявляющей анапластическую морфологию. Описаны цитологические совпадения строения опухолевых клеток при этих вариантах.

Классическая лимфома Ходжкина связана со сверхэкспрессией и экспрессией ненормальных вариантов цитокинов и хемокинов и/или их рецепторов на опухолевых клетках. Эти клетки могут экспрессировать различные варианты биологически активных веществ, включая IL2, IL5, IL6, IL7, IL9, IL10, IL13 и рецептор IL13, гранулоцито-макрофагальный колонистимулирующий фактор, лимфотоксин-а, трансформирующий фактор роста b, эутоксин и CC-хемотоксин. Сверхэкспрессия эутоксина коррелирует со степенью эозинофилии в инфильтрате. Экспрессия TGFb может рассматриваться как признак фиброза.

Нодулярный склероз

Нодулярный склероз – вариант классической лимфомы Ходжкина с характерным разрастанием фиброзной ткани в виде тяжей, по крайней мере, с формированием одного узла и наличием лакунарного типа клеток Рид–Штернберга.

Морфологическая характеристика. Микроскопически лимфатические узлы представляют собой классическую ЛХ с узловым характером роста, коллагеновыми тя-

жами и лакунарными клетками. Свободные тяжи коллагена окружают, по крайней мере, один узелок. Этот фиброзный процесс обычно связан с утончением капсулы. Опухоль состоит из различного количества клеток, мелких лимфоцитов и других неопухлевых воспалительных клеток. Клетки Рид–Штерберга при этом варианте имеет тендецию к более дольчатому строению ядра с маленькими долями и менее контурированными ядрышками. Лакунарные клетки могут формировать клеточные агрегаты, которые случайно связаны с некротическими участками ткани лимфатического узла. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты единичны.

Иммунологические характеристики опухолевых клеток обычны для классической ЛХ, однако, вирус-трансформированный LMP1 экспрессируется менее часто (10–40%), чем при других субтипах.

Прогноз при нодулярном склерозе немного лучше, чем при смешанно-клеточном варианте или варианте с подавлением лимфоидной ткани. Вовлечение в процесс средостения резко снижает прогноз.

Смешанно-клеточный вариант

Смешанно-клеточный вариант – подтип с диффузно расположенными классическими клетками Рид–Штернберга в диффузных или узловых смешанных воспалительных клеточных элементах. Наиболее часто встречающийся вариант, для которого характерны полиморфно-клеточный состав инфильтрата, поля некроза и редкие участки склероза. Этот подтип составляет около 20–25% от классической лимфомы Ходжкина.

Морфологическая характеристика. Структура лимфатического узла часто утрачена, хотя может присутствовать интерфолликулярный характер роста. Могут наблюдаться интестинальный фиброз. Морфология клеток Рид–Штернберга типична. Характерно наличие в инфильтрате разнообразных клеточных элементов с возможным преобладанием отдельных групп. Гистиоцитарные клеточные элементы могут иметь тенденцию к эпителиоидной дифференцировке и могут формировать гранулемоподобные кластеры.

Иммунофенотипической особенностью является высокий уровень экспрессии вирус-транформированного LMP1.

Вариант с преобладанием лимфоидной ткани

Лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани – подтип классической лимфомы Ходжкина с наличием единичных клеток РШ и с большим количеством малых лимфоцитов и отсутствием нейтрофильных и эзинофильных лейкоцитов.

Морфологическая характеристика. Встречаются два типа роста: узловой и диффузный. Узловой встречается значительно чаще и характеризуется разрежением или отсутствием Т-клеточных зон между узлами опухоли. Узлы состоят из мелких лимфоцитов, располагающихся и в герминативных центрах, которые

имеют относительно меньшие размеры или редуцированы. Клетки РШ обычно располагаются внутри распространенной мантийной зоны. Морфология клеток РШ может напоминать L&H-клетки или лакунарные клетки. Этот вариант часто ошибочно диагностируется как нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани. Эозинофильные и/или нейтрофильные лейкоциты обычно отсутствуют или представлены единичными экземплярами. При диффузном типе роста лимфоциты могут быть смешаны с большим количеством гистеоцитов с или без эпителиоидных признаков.

Иммунногистохимической особенностью является высокий уровень экспрессии IgM и IgD на клетках мантийной зоны. Фолликулярные дендритические клетки позитивны к CD21. При диффузном характере роста большинство лимфоидных клеток имеют Т-клеточное происхождение. Иммунофенотип РШ-клеток аналогичен всем вариантам классической ЛХ.

Вариант с подавлением лимфоидной ткани

Лимфома Ходжкина с подавлением лимфоидной ткани – диффузная форма классической ЛХ с большим количеством клеток РШ и/или малым количеством неопухолевых лимфоцитов. Много случаев с предварительно поставленным диагнозом ЛХ с подавлением лимфоидной ткани сейчас известны как неходжскинские лимфомы с анапластической или плеоморфной крупноклеточной морфологией.

Морфологические проявления характеризуются относительным преобладанием клеток РШ по сравнению с лимфоцитами. В некоторых случаях плеоморфные клетки РШ преобладают, симулируя проявления саркоматоза. Эти случаи трудно дифференцировать от анапластических форм неходжскинских крупноклеточных лимфом. Встречаются случаи с диффузным склерозом, пролиферацией фибробластов и единичными клетками РШ.

Иммунофенотип такой же, как при других подтипах классической ЛХ.

Литература

1. Неходжинские лимфомы у детей. / Серия «Детская гематология/онкология». М.: Оптимум-Пресс, 1994.
2. Болезнь Ходжкина (лимфогранулемаз) у детей. / Серия «Детская гематология/онкология». М.: Алтус, 1997.
3. А.Г. Румянцев, А.Г. Талалаев. Опухоли иммунной системы у детей. / В кн. «Лекции по актуальным проблемам педиатрии». 2000. С. 403–428.
4. Клиническая онкогематология. / Под ред. М.А. Волковой. М.: 2001.
5. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds:) WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetic of Hematopoetic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
6. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. / Под ред. Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцевой, А.В. Фурманчука. Минск: 2002.

Генетическая диагностика опухолей

Изменения генетического материала могут наблюдаться на хромосомном уровне, при этом они визуализируются с помощью микроскопа. Изменения могут затрагивать как целые хромосомы, так и их сегменты. Именно эти изменения впервые были описаны как способные ассоциироваться с определенными видами онкологических заболеваний, а также создавшие основу для дальнейших исследований в области изучения молекулярных характеристик многих мутаций. До настоящего времени цитогенетический метод играет важнейшую роль в диагностике онкологических и гематологических заболеваний. Многие изменения кариограммы имеют диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение.

Многие мутации не оказывают влияния на визуальные характеристики хромосом и не могут быть обнаружены цитогенетическим методом. Чаще всего это отмечается при изменении области ДНК размером менее 1 Мегабазы. В этом случае применяются молекулярно-генетические методы исследования. В клинической практике необходимо сочетание как цитогенетического (обзорного) метода, так и молекулярно-генетических методов для наиболее точной характеристики нарушений структуры ДНК и, соответственно, определения диагноза, прогноза и тактики лечения.

Методы генетической диагностики опухолей

Классическая цитогенетика. Наиболее старым, базовым методом является исследование метафаз с применением различных методов окраски хромосом. Обнаружение опухолеспецифической кариограммы – наиболее старый метод исследования, но он остается базой любой генетической диагностики опухоли. Метод позволяет определить значительные структурные изменения хромосомы размером в несколько мегабаз, что в ряде случаев позволяет определить повреждение конкретных генов. В последние годы разрешающая способность указанного метода получила значительное развитие за счет разработки гибридизационных технологий.

Молекулярная цитогенетика. Методики, объединенные под указанным термином, включают в себя гибридизационные технологии с применением ДНК-зондов, предназначенных как для хромосом в метафазе, так и в интерфазе.

Для так называемой технологии FISH (Fluorescence-in-situ-hybridization, флюоресцентная гибридизация in situ) используются один или несколько окрашенных флюоресцентными красителями ДНК-зондов. Связывание зондов с нуклеотидной последовательностью-мишенью интерфазной хромосомы позволяет проводить исследование независимо от возможности получения клеток, находящихся в митозе. С помощью технологии FISH, предназначенной для ДНК интерфазных ядер, можно получать информацию, как о количественных, так и о структурных изменениях, в том числе, о реаранжировке генов. При использо-

вании разнообразно окрашенных зондов становится возможной визуализация специфического окрашивания рада отделов хромосом, и в ряде случаев идентификация некоторых инверсий. С развитием этой технологии разработан метод окраски хромосомы в определенный цвет, и как максимально возможный результат – 24-цветная FISH (каждая из 22 аутосом, X и Y хромосомы окрашиваются в свой цвет). Таким образом, легко определяется практически любой обмен хромосомного материала.

Одним из последних достижений в этой области стало развитие метода CGH (comparative genome hybridization, сравнительная гибридизация генома). Метод позволяет обнаружить приобретение или потерю геномного материала, а также локализацию перемещений даже в тех случаях, когда очень сложно визуализировать кариотип опухоли. Метод основан на конкурентной гибридизации равным количеством различно окрашенной ДНК опухолевых и здоровых клеток ДНК нормального метафазного ядра. Качество окраски определенных регионов хромосомы является результатом смешивания цвета нормальной и опухолевой ДНК. Регионы, комплементарные нормальной ДНК, окрашиваются в цвет, представляющий норму. При наличии генетических аномалий, связанных с опухолевым процессом, окраска соответствует измененной ДНК.

Молекулярная биология. Молекулярные методы направлены на прицельный поиск специфических, зачастую минимальных изменений ДНК или м-РНК в опухолевых клетках. Наиболее часто используемые методы для диагностики опухолей в настоящее время – ПЦР (полимеразная цепная реакция), ДНК-секвенирование и Southern-blot. С помощью двух первых методов становится возможным наиболее точное определение наличия даже минимальных изменений последовательности нуклеодидов, включая точечные мутации в небольших фрагментах ДНК размером до нескольких килобаз. С помощью метода ПЦР возможно определение присутствия единичных опухолевых клеток среди здоровых. Это позволяет проводить как первичную диагностику заболевания, так и осуществлять мониторинг минимальной резидуальной болезни в целях определения тактики лечения и прогноза.

Метод Southern-blot основан на фиксации специфически разрезанных фрагментов ДНК на плотном матриксе с последующей гибридизацией со специфическими зондами и детекцией изменений. С помощью этого метода можно изучать достаточно большие фрагменты ДНК (до 20 килобаз) на наличие амплификаций, делеций и ряда реаранжировок.

Цитогенетические аномалии

Добавление или потеря хромосом или их части. Изменение численного количества хромосомного набора ряда клеток может затрагивать как весь хромосомный аппарат (гипердиплоидии при ОЛЛ, анеуплоии, в частности, трипло-

идии, при нейробластомах), так и отдельные хромосомы (анеусомии, например моносомия 7 при ОМЛ, трисомия 12 при ХЛЛ). Онкогенное действие при увеличении количества хромосом может быть связано с увеличением дозы онкопротеина. Потеря хромосомы или ее региона способна приводить к одной из копий гена, осуществляющего онкосупрессорную функцию.

Изменения, затрагивающие ген, унаследованный по отцовской или материнской линии, обозначаются как потеря гетерозиготности (Loss of Heterozygosity – LOH) и могут играть важную роль в развитии онкологических процессов вследствие нарушения равновесия межу генами, осуществляющими супрессорное воздействие. Очень часто такие цитогенетические изменения сочетаются с обнаруживаемыми молекулярно-генетическими методами мутациями второй копии гена, таким образом, приводя к отсутствию образования функционально активного протеина. Примерами могут служить LOH 13q с инактивацией гена ретинобластомы при ретинобластоме, LOH 17p13 с инактивацией гена p53 при глиомах.

Транслокации и инверсии. В ряде случаев может происходить обмен генетического материала между двумя различными хромосомами (реципрокная транслокация), которая носит название сбалансированной, если при этом не происходит потери генетического материяла. Разновидностью транслокации является инверсия, когда участок генетического материала подвергается развороту на 180°, но остается на той же хромосоме. Многие из указанных изменений распознаются на цитогенетическом уровне, т.к. меняется расположение полос окрашивания хромосом. В результате транслокаций могут быть перемещены целые гены, и в этом случае они выпадают из-под контроля супрессорных элементов. Последствием является аномально высокая продукция соответствующего протеина (например, дизрегуляция MYC-онкогена вследствие t[8;14] при лимфоме Беркитта). Значительно чаще отмечается слияние генов, поврежденных на разных уровнях (реаранжировка генов), с образованием патологических комбинаций, так называемых гибридных, химерных генов, с новыми онкогенными свойствами. К числу последних относятся большинство известных неслучайных транслокаций при различных опухолевых процессах.

Амплификация. Увеличение количества копий одного гена в пределах сегмента хромосом может быть определено при окрашивании хромосомы за счет образования гомогенно окрашиваемого региона. В ряде случаев амплифицированные копии могут располагаться в виде экстрахромосомных телец в цитоплазме. В большинстве известных случаев амплификации подвергаются протоонкогены, например MYCN-протоонкоген при нейробластоме. Онкогенное действие этой аномалии связано с увеличением количества функционально активного гена.

Молекулярно-генетические аномалии

Реаранжировки генов. Большинство транслокаций приводят только к минимальным морфологическим изменениям хромосом, поэтому выявление их с помощью классических методов цитогенетики практически невозможно (например, реципрокная транслокация t[12;21] при ОЛЛ). Наибольшей популярностью для выявления реаранжировок генов пользуется метод ПЦР, что связано с его высокой чувствительностью и достаточной быстротой исполнения, что необходимо для клинической практики.

Субмикроскопические делеции и вставки генетического материала. Небольшие потери (например, делеция $p16^{INK4A}$-гена при ОЛЛ и саркоме Юинга) и вставки ДНК (единичные нуклеотиды, приводящие к нарушению рамки считывания, и вследствие этого выпадению функции генов Rb1 или p53 при остеосаркоме) выявляются только с помощью молекулярно-генетических методов. Эти мутации могут приводить как к потере функции генов-супрессоров, так и активации онкогенов.

Точечные мутации. Представляют собой минимальные изменения структуры ДНК и связаны с заменой единичных нуклеотидов в последовательности ДНК. Точечная мутация в кодирующей области может привести к замене одной аминокислоты на другую в процессе построения белка, либо к укорочению соответствующего протеина. Точечные мутации могут приводить как к потере функции (ген p53), так и активации гена (Ras-онкоген).

Эпигенетические феномены. Важным механизмом регуляции активности генов является метилирование отдельных генов и участков хромосом. Присоединение метильных групп приводит к выключению транскрипции ДНК на участке отдельных генов или регионов хромосом. В опухолевых клетках часто наблюдается изменение степени метилирования различных генов, что является причиной измененной их экспрессии.

Активность теломеразы. В опухолевых клетках нередко отмечается увеличение активности теломеразы, предотвращающей укорочение концевых участков хромосом – теломер, тем самым, увеличивая длительность жизни злокачественной клетки. Исследование метилирования ДНК и активности теломеразы возможно также молекулярно-генетическими методами.

Генетические изменения при гемобластозах

При гематологических новообразованиях генетические изменения играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Наиболее часто отмечаемые изменения – реципрокные транслокации с формированием химерных генов, функционирующих как активированные онкогены. В ряде случаев определенные реаранжировки генов являются строго специфичными, формируя спектр биологических и клинических характеристик патологического процесса. Специфические мутации имеют диагностическое, а во многих случаях прогностическое

значение и служат маркерами присутствия злокачественных клеток при определении ответа на проводимую терапию, в том числе оценке минимальной резидуальной болезни. Также прогностическое значение имеет определение изменения плоидии. Другие изменения, часто встречающиеся при развитии солидных опухолей, такие как делеции с потерей супрессорных генов, встречаются в детской онкогематологии значительно реже. Среди охарактеризованных изменений указанных генов действительно связаны с развитием Т-линейных лейкозов делеции и точечные мутации генов p15 и p16. Повреждение гена p53 по результатам исследований, известных на сегодня, не играет роли в развитии лейкемического процесса, а также не оказывает влияния на химиорезистентность бластных клеток.

Острый лимфобластный лейкоз. Клональные хромосомные аномалии встречаются в 90% случаев ОЛЛ у детей. Приблизительно половина из определяемых изменений представляют собой реципрокные транслокации, сопровождающиеся формированием химерных генов и синтезом патологических протеинов. Большое количество затронутых генов кодируют белки, играющие роль транскрипционных факторов. Считается, что трансформирующее действие фузионных белков реализуется путем дизрегуляции транскрипции. Однако до сих пор остается не до конца выясненным, оказывают ли фузионные белки дизрегуляционное влияние на их гены, которые в физиологическом состоянии находятся под контролем неизмененной формы, либо химерные протеины активируют совершенно другие гены. Наиболее частые реаранжировки генов представлены в таблице 112.

Транслокация t[12;21] и реаранжировка генов TEL/AML1. Данная мутация была описана достаточно недавно, т.к. ее формирование не проявляется на цитогенетическом уровне – не изменяются ни длины хромосом, ни расположение окрашенных областей (криптическая – скрытая, спрятанная). Обнаружение аномалии стало возможным только с развитием молекулярно-генетических методов. Реаранжировка генов TEL/AML1 встречается в 25% случаев ОЛЛ является на сегодня наиболее частой из известных мутаций при ОЛЛ, а также ассоциируется с благоприятным прогнозом. Гены TEL и AML1 кодируют транскрипционные факторы, и описано участие каждого из них во многих транслокациях, описанных при гематологических новообразованиях. Отмечено, что в большинстве случаев присутствия транслокации t[12;21] ген TEL на двенадцатой хромосоме оказывается делетированным. Это свидетельствует, что ген TEL является супрессорным геном, и потеря его нормальной функции находится в прямой зависимости с патогенезом лейкемического процесса. Считается также что потеря функции гена TEL усиливает трансформирующее действие фузионного гена TEL/AML1. Однако точную роль фузионного протеина TEL/AML1 в лейкемогенезе предстоит установить. Прогностическое значение аномалии TEL/AML1

Таблица 112

Наиболее часто встречающиеся аномалии хромосом при лейкозах у детей

Вид лейкоза	*Хромосомная аномалия*	*Реаранжировка генов*	*Частота, %*
Острый лимфобластный лейкоз			
Гипердиплоидия		25–35	
Гиподиплоидия		7–8	
В-линейный ОЛЛ	t[12;21]	TEL/AML1	20–25
	t[11q23]	MLL/другие	всего 5–8
	t[4;11]	MLL/AF-4	2–5
	t[11;19]	MLL/ENL	1
	t[1;19]	E2A/PBX1	5–6
	t[9;22]	BCR/ABL	3–5
В-ОЛЛ	t[8;14]	MYCC/IgH	1–3
	t[2;8]	MYCC/IgK	<1
	t[8;22]	MYCC/IgL	<1
Т-ОЛЛ	14q11; 7p15;7q35	Гены TCR, TAL1; HOX11 и др.	Всего 10
Острый миелобластный лейкоз			
FAB-вариант: M2	t[8;21]	AML1/ETO	10–15
M3	t[15;17]	PML/RARa	8–15
	t[11;17]	PLZF/RARa	<1
M4Eo	inv(16), t[16;16]	CBFb/MYH11	6–11
M4/M5	t[11q23]	MLL/другие	8–10
	t[9;11]	MLL/AF9	5
	t[6;11]	MLL/AF6	4–5
	t[8;16]	MOZ/CBP	1
M2/M4	t[6;9]	DEK/CAN	1
M7	t[1;22]	?	1
	t[6;21]	TLS(FUS)/ERG	?
Различные	+8	–	5–10
	del(7q), -7	–	5–7

находится в стадии исследования. Отмечено, что у детей с ОЛЛ чаще зарегистрирован хороший ответ на терапию, большая длительность первой ремиссии. Тем не менее, рецидивы встречаются с одинаковой частотой, несмотря на присутствие указанного генетического изменения.

Транслокация 11q23 и реаранжировки MLL-гена. Повреждение указанной области 11 хромосомы отмечаются приблизительно у 8% детей с ОЛЛ. Значительно чаще мутации указанной области регистрируются у детей с ОМЛ, а также при вторичных лейкозах, ассоциированных с применением ингибиторов топоизомеразы II во время лечения первичного процесса. В указанной области 11 хромосомы располагается ген MLL (multi lineage leukemia). Ген кодирует белок, связывающийся с ДНК, оказывающий регуляторное действие во время процесса дифференцировки клеток. Ген MLL является наиболее часто повреждаемым онкогеном при лейкозах у человека, возможны его комбинации более

чем с 30 другими генами. Однако образующиеся фузионные протеины обладают различным механизмом повреждающего действия.

При ОЛЛ наиболее часто отмечается транслокация t[4;11] с образованием фузионного гена (химерного) MLL/AF4, причем эта аномалия встречается преимущественно у пациентов первого года жизни и определяет у них очень плохой прогноз. Данный вариант лейкоза характеризуется гиперлейкоцитозом, CD10-негативностью и частой коэкспрессией миелоидных маркеров. Частота этого варианта ОЛЛ у детей первого года жизни составляет 70%, и патогенез процесса связывают с внутриутробной экспозицией к веществам, обладающим свойствами ингибиторов топоизомеразы II (врожденные лейкозы).

Пациенты ОЛЛ с мутациями MLL-гена имеют плохой прогноз, поэтому детекцию фузионного гена необходимо проводить при постановке диагноза, для чего применяют методы Southern-blot, определение транскрипта м-РНК методами FISH или RT-ПЦР.

Транслокация t[1;19] и реаранжировка E2A/PBX1. Частота указанной аномалии среди всех вариантов ОЛЛ занимает третью позицию, а среди пре-В ОЛЛ частота обнаружения аномалии составляет 25%. Оба вовлеченных гена являются транскрипционными факторами, а фузионный протеин оказывает лейкемогенное действие путем дизрегуляции транскрипции различных, еще не до конца охарактеризованных генов. С внедрением высокодозных протоколов химиотерапии прогностическое значение транслокации в значительной степени нивелировалось. Наличие этой аномалии используется как маркер резидуальной болезни, для чего применяются чувствительные методы, преимущественно RT-ПЦР.

Транслокация t[9;22] и реаранжировка BCR/ABL. Транслокация t[9;22](q34;q11) приводит к формированию филадельфийской хромосомы (Ph) – самого первого известного цитогенетического маркера злокачественных гематологических новообразований, патогномоничного признака хронического миелолейкоза. Данная аномалия встречается в 3–5% случаев ОЛЛ у детей и 25–30% у взрослых, ассоциируясь с наиболее неблагоприятным прогнозом. Цитогенетически транслокация t[9;22] при ОЛЛ и ХМЛ выглядит идентично, однако место повреждения гена BCR на 22 хромосоме различно. Поэтому химерный ген и, соответственно, фузионный протеин при ОЛЛ короче (190 кД), чем при ХМЛ (210 кД). В моделях клеточных культур белок BCR/ABL/P 190 кД оказывает более выраженное трансформирующее действие, однако неясно, играет ли это роль в формировании фенотипа лейкемических клеток. При слиянии с геном BCR происходит активация гена ABL, представляющего собой тирозинкиназу. Более короткий белок обладает большей ферментной активностью, что может быть связано с быстрым формированием клинических проявлений острого лейкоза. Белок BCR/ABL участвует в процессе передачи сигналов

различными путями, и в связи с этим проводятся исследования, позволяющие выяснить механизмы реализации развития хронического или острого лейкемического процесса.

При наличии этой аномалии у детей с ОЛЛ не зарегистрировано специфических клинических черт, однако, прогноз заболевания резко неблагоприятный. В связи с этим выявление химерного гена строго необходимо на этапе постановки диагноза с последующим отнесением пациента в группу высокого риска развития рецидива. Маркер также используется для наблюдения за минимальной резидуальной болезнью, при этом цитогенетический метод вытесняется более чувствительными: Southern-blot, FISH, RT-ПЦР.

Транслокация t[8;14] и реаранжировка MYC/IgH. Аномалия характерна для лимфомы Беркитта. Частота В-ОЛЛ с этой аномалией у детей составляет 1–3% случаев, ассоциируется с подростковым возрастом и поражением ЦНС. Кроме реаранжировки протоонкогена MYC с генами тяжелых цепей иммуноглобулинов, возможна его реаранжировка с генами легких цепей каппа или лямбда t[8;22],[2;8]. При указанной патологии не происходит разрыва генов с образованием фузионных генов, а весь онкоген MYCC выходит из-под контроля соответствующих генов, кодирующих «сборку» иммуноглобулинов. Под воздействием повышенной экспрессии MYC-гена клетки постоянно находятся в цикле деления.

Транслокация с реаранжировкой генов Т-клеточного рецептора. Т-линейный ОЛЛ представляет собой гетерогенную группу лейкозов с разнообразными генетическими аномалиями. Наиболее часто отмечаются транслокации генов Т-клеточного рецептора. Реаранжировки между сегментами генов Т-клеточного рецептора – нормальное явление в процессе созревания иммунной системы. При патологических реаранжировках генов Т-клеточного рецептора происходит образование фузионного продукта с генами, имеющими общую функцию – кодирование факторов транскрипции. Экспрессия патологических белков в незрелых Т-клетках может привести к формированию Т-линейного лейкоза.

Гипердиплоидия. Увеличение количества хромосом свыше 50 встречается в 25–30% случаев ОЛЛ у детей. При значительном увеличении количества хромосом в них редко регистрируются структурные изменения, а клинические характеристики заболевания ассоциируются с хорошим прогнозом. Количество хромосом в пределах 47–49 встречается у 8–15% пациентов с ОЛЛ, при этом часто отмечаются неблагоприятные генетические аномалии, такие как t[1;19], t[9;22], t[11q23] или Т-фенотип лейкемических клеток, а также другие плохие прогностические факторы (подростковый возраст, высокий лейкоцитоз, высокая ЛДГ).

Неблагоприятный прогноз также отмечен у пациентов ОЛЛ с гиподиплоидией.

Острый миелобластный лейкоз

Клональные аномалии встречаются у 80–85% пациентов с ОМЛ. Отмечена ассоциация конкретных структурных аномалий хромосом с определенными FAB-типами ОМЛ, что позволяет выделять подгруппы среди лейкемий с одинаковыми морфологическими характеристиками (например, ОМЛ-М2 с и без t[8;21]).

Транслокация t[8;21] и реаранжировка генов AML1/ETO. Данная аномалия встречается в 10–15% случаев ОМЛ у детей, ассоциируется с FAB-подтипом М2; у 40% пациентов с указанным типом ОМЛ отмечается t[8;21](q22;q22). Часто наличие этой транслокации сопровождается потерей половых хромосом. Если наличие транслокации ассоциируется с делецией длинного плеча 9 хромосомы, то прогноз для таких пациентов значительно ухудшается. Прогностическое значение t[8;21] у детей с ОМЛ не столь выражено, как у взрослых пациентов, где наличие аномалии признается положительным прогностическим признаком. На молекулярном уровне t[8;21] приводит к реаранжировке транскрипционного фактора AML1 с 21 хромосомы с геном ETO, который, скорее всего, также кодирует факторы транскрипции. Белок AML1 обладает действием, сходным с транскрипционным фактором CBF (core binding factor, фактор связывания с ядром), ответственным за транскрипцию специфических генов, регулирующих дифференцировку миелоидных клеток. Нарушение нормальной функции этого гена приводит к блоку дифференцировки, а под воздействием трансформирующего действия фузионного белка развивается неконтролируемая пролиферация. Наличие t[8;21] для диагностических целей и наблюдения за сохранением лейкемического клона при проведении терапии может подтверждаться высокочувствительными методами диагностики, в первую очередь RT-ПЦР.

Транслокация t[15; 17] и реаранжировка генов PML/RARa. Указанная транслокация встречается практически у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (FAB-M3), и не обнаруживается ни при одной другой форме лейкозов. Наличие других мутаций (трисомия 8, iso(17q) приводит к ухудшению прогноза для пациентов с ОМЛ М3.

Транслокация приводит к образованию химерного гена, состоящего из гена рецептора к ретиноевой кислоте а (RARa) с 17 хромосомы (q21) и транскрипционного фактора PML (хромосома 15). В связи со значительным количеством мест поломок гена PML, образуются различные фузионные варианты PML/RARa. Существует также вариант транслокации t[11; 17] (q23;21), при этом формируется химерный ген, состоящий из RARa и геном PLZF. Наличие этой аномалии представляет собой отдельный вариант промиелоцитарного лейкоза, рефрактерный к применению All-транс-ретиноевой кислоты (ATRA).

У пациентов с наличием PML/RARa исчезновение молекулярной аномалии на терапии ATRA свидетельствует об эрадикации опухолевого клона, а появле-

ние вновь фузионного транскрипта является маркером развития рецидива заболевания. Таким образом, выявление транслокации в период диагностики, лечения и последующего наблюдения пациента становится крайне актуальным.

Миелодиспластические синдромы

У детей с указанными расстройствами отмечаются множественные аномалии хромосом, которые приводят к нарушению нормальной структуры и функции генов, ответственных за контроль соотношения пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников. Описан значительный спектр заболеваний, предрасполагающих к развитию МДС, в частности, врожденные хромосомные аномалии – трисомия 21 (с-м Дауна), трисомия 8, семейная моносомия 7, нейрофиброматоз, врожденные нейтропении (с-мы Швахмана и Костмана), синдромы нарушения репарации ДНК (анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума, пигментная ксеродерма).

Аномалии кариотипа регистрируются более чем у 60–80% детей с МДС, при этом делеции отмечаются значительно чаще, чем транслокации и точечные мутации.

- Полная или частичная потеря 7 хромосомы – одна из наиболее частых аномалий, затрагивающих отдельную хромосому. При МДС доминирует моносомия 7, тогда как при ОМЛ преобладает делеция длинного плеча 7 хромосомы. Сегменты 7q21-22 и 7q32-34, в которых расположены гены эритропоэтина и апоптозрегулирующий ген NEDD2, повреждаются наиболее часто.
- Делеция 5 хромосомы встречается как у детей, так и у взрослых. В регионе 5q31.1 расположен ген интерферонрегулирующего фактора 1 (IRF1), физиологическая функция которого – обрыв клеточного цикла в случае повреждения ДНК.
- Делеции короткого плеча 12 хромосомы в области полосы p13 повреждают целый ряд генов, локализованных в этом сегменте, оказывающих позитивное и негативное регуляторное влияние на клеточный цикл. К этим генам относятся ген KIP1, кодирующий киназу p27, GDI-D4 ген (ингибитор диссоциации гуанозин дифосфата), негативно регулирующий Ras-протеины, cyclin D2, ген TEL.
- Мутации и аномальная экспрессия N-ras и K-ras онкогенов встречается у 15–30% пациентов с МДС. Активация Ras-обусловленных внутриклеточных путей передачи сигнала усиливает клеточную пролиферацию и клональную экспансию, что является важным фактором патогенеза МДС/ОМЛ.
- Мутации гена p53 встречаются не более чем в 10% случаев первичного МДС, тем не менее, аномалии этого гена могут иметь важное значение для трансформации МДС в ОМЛ или при развитии МДС/ОМЛ как вторичного состояния.

Исследования минимальной резидуальной болезни

Для проведения контроля за эрадикацией лейкемического клона пригодны далеко не все методы генетического исследования. Так, классическая цитогенетика, Southern blot, FISH позволяют проводить исследования с очень низкой чувствительностью (приблизительно $1:10^2$, т.е. количество бластных клеток менее 1 на 100 здоровых обнаружено не будет). Надежды могут быть связаны с оптимизацией метода FISH, разработкой его автоматизации для увеличения объема анализируемых клеток.

Наиболее пригодными для исследования минимальной резидуальной болезни являются молекулярно-генетические методы, особенно с учетом разработки количественных методов. Чувствительность методов составляет $1:10^4$–$1:10^6$, т.о. возможно определение единичных опухолевых клеток, а также динамики их присутствия.

Вторичные лейкозы (ВЛ) являются серьезным осложнением противо-опухолевой терапии, проводимой по поводу первичного заболевания. Частота развития ВЛ, подавляющее количество которых представлено острыми миелобластными лейкозами, от 2 до 8%. Наибольшим потенциалом формирования ВЛ обладают алкилирующие агенты (циклофосфамид и др.) и ингибиторы топоизомеразы II (эпиподофиллотоксины и антрациклины). Цитогенетические аномалии сопровождают до 90% ВЛ, при этом в 70% случаев отмечаются аномалии, вовлекающие 5-ую и 7-ую хромосомы, чаще всего демонстрируя клональные делеции 5q или 7q. Это наиболее типично для применения алкилирующих агентов. В случае воздействия препаратов-ингибиторов топоизомеразы II наиболее часто обнаруживаются транслокации с вовлечением MLL-гена, расположенного на хромосоме 11q23, и реже аберрации хромосом 21q22 или 17q21. Встречаются также поломки и других локусов, включая 16p13 и 11p15. ВЛ, протекающие с аберрациями MLL-гена, чаще всего имеют монобластную или миеломонобластную морфологию. Следует отметить, что аберрации MLL-гена встречаются при многих формах гематологических новообразований у детей и взрослых, но наиболее часто наблюдаются у пациентов с ОЛ раннего возраста (до 1 года). Исследования места реаранжировки MLL гена у пациентов с ВЛ и первичными лейкозами показали, что при первом варианте поломки сконцентрированы в теломерной области, характеризующейся присутствием высокоаффинных сайтов связывания с топоизомеразой II. Напротив, при первичном заболевании поломки чаще всего обнаруживаются в центромерной или 5'области региона частых поломок (Breakpoint Cluster Region (bcr)). На основании упомянутых наблюдений сделано предположение, что механизм формирования транслокаций при первичном заболевании и ВЛ, обусловленном применением ингибиторов топоизомеразы II, может быть различным. Показано, что в bcr MLL-гена очень часто формируются двойные разрывы ДНК под влиянием ингибито-

ров топоизомеразы II, различного происхождения, в том числе биофлавоноидов, входящих в состав пищи. Более того, это сайт-специфическое повреждение MLL индуцируется in vivo многочисленными стимуляторами апоптоза, а in vitro с помощью ДНКазы I. На сегодняшний день окончательно неизвестно, является ли подобное повреждение ДНК в данном сайте инициирующим моментом для формирования хромосомных аномалий. Однако, существуют указания, что аберрации MLL-гена формируются с участием механизма, когда разрывы ДНК в вышеупомянутом месте сопровождаются делецией порядка 200 нуклеотидных оснований с обоих концов хромосомы и негомологичным религированием (связыванием) с последовательностями 9 хромосомы, образуя сбалансированную транслокацию t(9;11). Влияние химиотерапевтических средств на формирование хромосомных транслокаций подтверждается также наблюденем in vitro, демонстрирующим индукцию хромосомных аномалий в лимфоцитах периферической крови под влиянием этопозида.

Тот факт, что ВЛ формируются у небольшого процента индивидуумов, получавших противоопухолевые препараты, а также то, что хромосомные аномалии при ВЛ и острых лейкозах, возникающих на фоне генетической предрасположенности, идентичны, предполагает существование генетически детерминированных основ развития ВЛ. Убедительные доказательства геномной нестабильности были получены при исследовании микросателлитной нестабильности, обнаруженной у 94% пациентов с ВЛ/МДС. Часто отмечаются мутации гена p53 (нестабильность p53 локуса). Это сопровождается дефектами репарации ДНК, что представляет собой фактор риска развития ВЛ или является следствием повреждения ДНК в результате ранее проведенной химиотерапии.

Литература

1. Клиническая онкогематология. / Под ред. М.А. Волковой. М.: 2001.
2. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры. Молекулярно-генетические, иммунохимические, биохимические анализы. М.: Макс-Пресс, 2003. 91 с.
3. Mendelsohn J., Howley P.M. Israel M.A., Liotta L.A. The molecalar basis of cancer. 2001. 691 p.

Врожденные опухоли

Внутриутробный период развития плода и период раннего ребенка характеризуются уникальными, присущими только им, процессами приспособления и компенсации. Это обусловлено эволюционной задачей развивающегося организма и особенностями взаимодействия с изменяющимися условиями внешней среды. Внутриутробно наиболее активно протекают процессы формообразования органов и дифференцировки различных тканей организма, что определяет одномоментное наличие огромного количества клеточных элементов, находящихся на различных стадиях биологически обусловленной пролиферации. Таким образом, организм плода и новорожденного ребенка является своеобразной мишенью для воздействия как эндогенных, так и экзогенных факторов, способных вызвать срыв процессов дифференцировки. Это же самое обстоятельство, в дальнейшем, должно объяснять ассоциацию неопластического процесса с наличием пороков развития. С другой стороны, известно, что малигнизации клеточного элемента необходимо накопление в его геноме критического количества точечных повреждений, а для развития опухоли – формирование определенной "массы" трансформированных клеток, на что требуется время и, в некоторых случаях, весьма значительное. Данный механизм абсолютно правомочен для детей старшего возраста и взрослых; внутриутробно и в первые месяцы жизни ребенка развитие опухоли происходит по тому же принципу, но многократно умноженному: наличие большого количества клеток в *различных* фазах пролиферативного процесса с параллельной дифференцировкой определяет одновременное возникновение значительного количества поврежденных клеточных элементов. Отсутствие сформированных контактных межклеточных взаимодействий, незрелость клеточного звена иммунного ответа, несовершенство биологически активных сигналов и феномен "иммунного усиления" в совокупности приводят к резкому сокращению времени накопления клинически реализуемого пула опухолевых клеток.

Становление части злокачественных опухолей во внутриутробном периоде реализуется через предсуществующий "малый" тканевой порок развития (метанефрогенная бластема, эктопия нейробластов в мозговое вещество надпочечников и так далее). Такой механизм реализации опухоли не характерен для старших возрастных категорий.

Врожденной опухолью, по определению Pizzo P.A. и Poplack D, следует считать новообразование, имеющие то или иное клиническое проявление к моменту рождения, или новообразование, реализовавшее клинические проявления в возрасте до 6 месяцев включительно. Эти сроки жестко регламентированы исследованиями в области кинетики опухолевых клеток, достоверно свидетельствующими о внутриутробном инциденте, связанном с индукцией опухоли.

Ряд авторов находят, что 80–90% опухолей у детей до 1-го года являются врожденными, а всего врожденный характер имеют до 25% опухолей у детей в возрасте до 14 лет. Однако большинство работ посвящено либо описанию отдельных случаев врожденных опухолей, либо генетическим механизмам, обусловливающим возникновение врожденных опухолей. Обе ситуации представляются интересными и могут дать некоторое представление о структуре и распространенности врожденных опухолей.

Среди врожденных опухолей присутствует большинство характерных для детского возраста доброкачественных и злокачественных опухолей. Суммарно, девочки в 1,5 раза болеют чаще. Количество доброкачественных опухолей почти втрое превосходит количество злокачественных. Резкое преобладание доброкачественных опухолей можно объяснить диссонансом процессов пролиферации и дифференцировки во внутриутробном периоде.

Врожденные опухоли целесообразно разделять по принципу единства гистогенеза, а также по частоте встречаемости. Такое разделение позволяет объективно представить клинически значимую структуру врожденных опухолей с распределением по нозологическим формам и оценкой возрастной динамики.

Опухоли лимфоидной и гемопоэтической ткани у плодов и детей представлены гетерогенной группой злокачественных и доброкачественных заболеваний, отличающихся источником развития, зрелостью и линейной дифференцировкой. Острый лейкоз – самая частая злокачественная опухоль детского возраста. Частота возникновения острого лейкоза у детей в различных странах и у представителей различных рас колеблется, но по сводным статистическим данным составляет 37,5 на 1 млн. детей в возрасте до 15 лет. Около 10% от всех детей с лейкозом заболевают в возрасте до 1-го года. Врожденные острые лейкозы представлены всеми классификационными формами, но, в отличие от известной схемы распределения форм острого лейкоза у детей старшего возраста, в этот возрастной период отмечается преобладание нелимфобластного острого лейкоза. Нелимфобластный лейкоз у плодов и детей до 6-ти месяцев суммарно занимает до 63% от всех острых лейкозов.

Врожденный острый лейкоз характеризуется практически равным соотношением мальчиков и девочек - 1,13:1 соответственно. Характерным является наличие экстрамедуллярных поражений: более 80% детей с врожденным острым лейкозом имели экстрамедуллярные поражения к моменту постановки диагноза.

Миелодиспластический синдром у детей встречается намного реже, чем у взрослых, однако, существуют публикации, описывающие врожденные формы миелодиспластического синдрома, причем большинство случаев ассоциировано с делецией длинного плеча 5 хромосомы (5q-синдром). Во всех публикациях врожденные поражения описаны исключительно у мальчиков. Гистологи-

ческая картина костного мозга при врожденном миелодиспластическом синдроме характеризуется высокой клеточностью, наличием признаков структурной дезорганизации в виде нарушения взаиморасположения различных клеточных линий с изменением топографических зон гемопоэза, гиперплазией моноцитарно-гранулоцитарного ряда и, как следствие, эозинофилии костного мозга. Клетки мегакариоцитарного ряда многочисленные, без признаков отшнуровки, ядра имеют специфический "слоистый" вид.

Неходжкинские лимфомы составляют 5–8% от общего числа злокачественных опухолей у детей. Заболевание редко встречается у детей в первые два года жизни. Описаны немногочисленные случаи неходжкинских лимфом у детей на первом году жизни, сочетающихся с первичными формами иммунодефицита. При этом отмечено преобладание лимфобластных форм неходжкинских лимфом в обозначенном возрасте. Мальчики болеют в три раза чаще, чем девочки. По нашим данным неходжкинские лимфомы занимают 1,78% от всех врожденных злокачественных опухолей. Помимо описанных мелкоклеточных форм неходжкинских лимфом (лимфобластные лимфомы и лимфомы беркиттовского типа) мы наблюдали два случая крупноклеточных вариантов В-клеточных лимфом. К ним относились – иммунобластный вариант диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и медиастинальная (тимическая) крупноклеточна В-клеточная лимфома. Следует отметить, что Т-клеточные варианты крупноклеточных лимфом у плодов и детей не встречаются.

Заболеваемость классической лимфомой Ходжкина отличается неравномерным распределением частоты в разных возрастных группах. Дети составляют до 10% всех больных лимфомой Ходжкина. В грудном возрасте и первые два года жизни лимфома Ходжкина встречается исключительно редко. Среди детей с лимфомой Ходжкина только 13% моложе 4 лет. В младшей возрастной группе лимфома Ходжкина встречается в несколько раз чаще у мальчиков, чем у девочек. Среди всех врожденных злокачественных опухолей классическая лимфома Ходжкина занимает менее 1%. Большинство случаев приходятся на вариант с лимфоидным преобладанием. Нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоидной ткани у детей младшего возраста не описана.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса является одним из наиболее характерных злокачественных заболеваний для детей в первый год жизни. По частоте встречаемости это заболевание стоит на втором месте среди всех злокачественных опухолей лимфоидной и гемопоэтической ткани. В структуре заболеваемости гистиоцитозом из клеток Лангерганса преобладают мальчики. В большинстве случаев процесс носит мультисистемный характер и к моменту постановки диагноза отмечается поражение более чем 3 органов, часто с нарушением функции. С точки зрения морфологической диагностики заболевание характеризуется постоянством основных гистологических и иммуногистохими-

ческих признаков, а так же, в отличие от других врожденных опухолей, низкой или умеренной степенью пролиферативной активности опухолевых клеток.

Опухоли центральной нервной системы у детей занимают второе место по частоте встречаемости после лейкозов и составляют, по разным данным, до 25% среди всех злокачественных новообразований. Популяционная частота возникновения опухолей центральной нервной системы составляет 2,4 на 100000 населения в возрасте от 0 до 14 лет. По топографии опухоли центральной нервной системы в детском возрасте распределяются следующим образом: инфратенториальные – 43,1%, супратенториальные – 40,9%, спинномозговые – 4,9%, первично-множественные – 11%. Интересным представляется преобладание опухолей с супратенториальной локализацией у больных до 1-го года. Это объясняется высокой частотой герминоклеточных опухолей описанной локализации и большим количеством папиллом хориоидального сплетения. У плодов и детей до 6-ти месяцев количество опухолей центральной нервной системы значительно ниже и составляет, по разным оценкам, около 2%. Преобладают доброкачественные опухоли хориоидального сплетения и доброкачественные астроцитарные опухоли. Злокачественные опухоли представлены медуллобластомой и злокачественными эпендимарными опухолями. Поражение детей различных полов неодинаково для доброкачественных и злокачественных опухолей центральной нервной системы. В группе доброкачественных опухолей мальчики поражаются в 5 раз чаще, в то время как в группе злокачественных опухолей, противоположно, в 3 раза реже. Для злокачественных опухолей центральной нервной системы свойственна более поздняя клиническая реализация, по сравнению с общей группой врожденных опухолей. Данный факт, вероятно, обусловлен тем обстоятельством, что формообразование головного мозга заканчивается на последних неделях внутриутробного развития, а процессы интенсивной дифференцировки отстают от таковых в других органах.

Ретинобластома является одной из наиболее частых опухолей у детей. Среди опухолей глаз она занимает первое место. Популяционная частота возникновения ретинобластомы составляет 1:14000 детей. Средний возраст больных составляет примерно 13 месяцев, до 70% случаев диагностируется в возрасте до 1-го года. В большинстве случаев ретинобластома односторонняя (65–80%). Поражение обоих глаз отмечается в 20–35% и может возникать разновременно. Двусторонние формы ретинобластомы могут иметь семейный характер и при аутосомно-доминантном типе наследования передаваться непосредственно к последующему поколению. Среди всех злокачественных врожденных опухолей на ретинобластому приходится 6,7%. Девочки поражаются в 1,5 чаще. Отмечена положительная зависимость выявляемых случаев ретинобластомы от возраста ребенка, в каждом следующем месяце жизни первично регистрируется больше случаев, чем в предыдущем. По гистологическому строению среди

врожденных форм ретинобластомы встречаются почти исключительно недифференцированные формы.

Структура опухолей симпатической нервной системы определяется, в основном, за счет высокой частоты встречаемости нейробластомы. Однако эта группа представлена широким спектром патологии, как злокачественного, так и доброкачественного характера. Среди всех детских опухолей на долю нейробластомы приходится 7–10%, а среди всех злокачественных опухолей у детей до 50%. Мальчики болеют несколько чаще девочек, соотношение составляет 1,2:1. Средний возраст детей на момент постановки диагноза – 22 месяца. Наиболее уязвимый возраст по вероятности развития нейробластомы – с момента рождения до 4 лет. Это объясняется важностью процессов эмбриональной миграции нейробластов и эффективностью их адекватной дифференцировки в условиях необходимого микроокружения. К клинико-морфологическим особенностям нейробластомы традиционно относят способность опухолевых элементов к созреванию, то есть к опухолевой реверсии. На долю этого заболевания приходится 3% всех врожденных новообразований и 12,5% злокачественных новообразований – у детей до 1 года. Для нейробластомы средний возраст первичной регистрации составляет 2,3 месяца. При этом типе опухолей описан минимальный возраст плода, пораженного опухолевым заболеванием. Нейробластома часто обнаруживалась как случайная находка по ходу вскрытия мертворожденных и новорожденных, погибших от других причин. Нами наблюдались два случая нейробластомы, обнаруженной у плодов на сроке гестации 28 и 32 недели. В обоих случаях опухоль локализовалась в надпочечниках, в одном из случаев наблюдались метастатические поражения лимфатических узлов ворот печени, ткани печени и мягких мозговых оболочек. Гистологическое строение врожденных нейробластом характеризуется отсутствием ганглионейроматозного и промежуточного компонентов в составе опухоли, т.е. отсутствием признаков дифференцировки опухоли.

Феохромоцитома является редкой опухолью у детей раннего возраста, тем не менее, существует ряд публикаций, описывающих феохромоцитому у детей 5-ти и 9-ти месяцев жизни.

Доброкачественные опухоли симпатической нервной системы и периферических нервов составляют меньше 1% всех врожденных опухолей, большинстве опухолей нейрофибромы. Описаны немногочисленные случаи возникновения ганглионейром.

Опухоли мягких тканей традиционно определяются как опухоли, развивающиеся из всех неэпителиальных экстраскелетных тканей за исключением ретикулоэндотелиальной ткани, глии и стромы паренхиматозных органов. Опухоли нейроэктодермальной ткани, периферической и автономной нервных систем также отнесены в группу мягких тканей из-за клинического, диагностического

и терапевтического сходства. В настоящее время это определение утратило свою актуальность из-за неполного и неточного отражения сути процесса. Всемирная организация здравоохранения предлагает рассматривать опухоли мягких тканей не по принципу их гистогенеза, а по степени дифференцировки в ту или иную ткань, т.к. их гистогенетический предшественник навсегда совпадает конечной дифференцировкой образования. Важная роль в классификации опухолей мягких тканей принадлежит определению продуктов тканеспецифичных генов. Опухоли мягких тканей у детей встречаются довольно часто. Точные данные о числе доброкачественных процессов отсутствуют. По данным американских авторов, саркомы у детей составляют 7% от всех злокачественных новообразований. По статистике Германского регистра детских опухолей, мягкотканные опухоли составляют 11% от всех злокачественных опухолей у детей.

Доброкачественные опухоли мягких тканей широко распространены в раннем детском возрасте. Группу фибробластических и миофибробластических процессов представляют инфантильный миофиброматоз, фиброзная гамартома младенцев, инфантильный дигитальный фиброматоз и некоторые другие. Особенностями этих заболеваний является то, что они манифестируют либо непосредственно после рождения, либо в первые месяцы жизни.

Врожденные фиброгистиоцитарные опухоли представлены незначительным количеством нозологических форм. Наиболее часто встречающаяся опухоль из этой группы – юношеская ксантогранулема. Две трети всех случаев юношеской ксантогранулемы наблюдаются у детей в возрасте до 6-ти месяцев, а пятая часть – врожденная. Дети различных полов поражаются с одинаковой частотой.

Также описаны немногочисленные случаи врожденной ксантомы и доброкачественной фиброзной гистиоцитомы.

Сосудистые опухоли у плодов, новорожденных и детей до 6-ти месяцев встречаются наиболее часто, на их долю приходится до 25% всех мягкотканных опухолей детского возраста, причем преимущественно за счет доброкачественных форм. Наиболее частой и наиболее "ранней" сосудистой опухолью является гемангиома. Количество гемангиом у плодов и детей до 6-ти месяцев во много раз превосходит количество любых иных опухолей. По нашим данным частота гемангиом составляет до 65% от всех врожденных опухолей. Гемангиомы у детей до года представлены, в основном, ювенильной гемангиомой, остальные формы встречаются значительно реже. Венозные гемангиомы у детей встречаются крайне редко и описаны при синдроме Тернера. Среди всех врожденных опухолей гемангиомы занимают приблизительно 65%, а частота встречаемости среди доброкачественных опухолей достигает 88%. Имеется отчетливая тенденция к преимущественной локализации этого вида опухолей. Наиболее частая локализация гемангиом – кожа (72% от всех гемангиом), вторая по частоте

локализация – печень (18%), третья – легкие 6%. Характерной биологической особенностью врожденных гемангиом является высокая митотическая и пролиферативная активность клеточных элементов опухоли. Девочки поражаются почти в 2 раза чаще (1,8:1).

Лимфангиомы встречаются реже. Большинство лимфангиом (50–60%) существуют с рождения, остальные манифестируют к 2-у году жизни. Лимфангиомы составляют менее 2% всех врожденных доброкачественных опухолей. Врожденные лимфангиомы представлены двумя формами – простой и кавернозной лимфангиомой. При схожести гистологического строения, кавернозные лимфангиомы локализуются в более глубоких отделах и некогда не определяются в коже. Дети различных полов болеют с частотой, характерной для гемангиом.

Врожденные сосудистые опухоли с промежуточной степенью злокачественности представлены, в основном, инфантильной гемангиоперицитомой. Однозначных сведений о частоте этого заболевания, по литературным данным нет. В наших исследованиях инфантильная гемангиоперицитома составляет до 30% всех злокачественных врожденных опухолей. Состав злокачественных сосудистых опухолей несколько более разнообразен по количеству нозологических форм, нежели доброкачественные опухоли. У детей раннего возраста встречаются веретеноклеточные эндотелиомы, злокачественные эндоваскулярные папиллярные гемангиоэндотелиомы и низкодифференцированные ангиосаркомы. Эти опухоли встречаются примерно с равной частотой и, суммарно, составляют до 7% всех врожденных злокачественных опухолей. Девочки в 1,5 раза поражаются чаще.

Опухоли мышечной ткани у детей раннего возраста представлены исключительно опухолями поперечнополосатых мышц. Фетальная рабдомиома является редкой опухолью детского возраста и возникает только в первые три года жизни. Нередко обнаруживается сразу после рождения. По нашим данным частота данного вида опухоли, среди врожденных доброкачественных опухолей составляет 0,31%. Эта опухоль имеет один из самых маленьких временных промежутков для клинической манифестации.

Врожденные злокачественные опухоли мышечной ткани составляют треть всех злокачественных опухолей и представлены различными гистологическими вариантами рабдомиосаркомы. Большинство рабдомиосарком у младенцев имеют эмбриональный характер. Для данного возраста характерно возникновение рабдомиосарком с нетипичной локализаций – шейка матки, мочевой пузырь, паратестикулярная область.

Синовиальные опухоли у плодов и детей представлены исключительно монофазной синовиальной саркомой. Гистологической особенностью строения врожденных синовиальных сарком является абсолютное преобладание вере-

теноклеточного компонента. Данные опухоли составляют до 5% всех злокачественных опухолей этого возраста.

Группу опухолей фиброзной ткани составляют фибромы различных гистологических типов и инфантильная фибросаркома. Последняя имеет гистологические особенности строения, позволяющие дифференцировать эту опухоль от фибросаркомы взрослого типа.

Герминоклеточные опухоли составляют 5,5% всех врожденных опухолей у детей. Герминоклеточные опухоли встречаются у детей всех возрастов, 50% случаев обнаруживаются после рождения. Герминоклеточные опухоли в раннем детском возрасте представлены, в основном, тератомами, тогда как в более старшем возрасте отмечается преобладание злокачественных форм герминоклеточных опухолей. Пик заболеваемости тератом приходится на возраст до 1-го года. Девочки поражаются в два раза чаще мальчиков, это соотношение наиболее характерно для врожденных тератом. Это объясняется тем, что процесс дифференцировки яичников продолжается 39–50 суток, тогда как процесс дифференцировки яичек – 31–34 суток, таким образом, половые клетки девочек имеют более длительный период, в течение которого может произойти их эктопия. Доброкачественные герминоклеточные опухоли представлены зрелыми формами тератом. По гистологическому строению 73% всех зрелых тератом является органоидными, 11% – организмоидными и 16% – гистиоидными.

К злокачественным герминоклеточным опухолям относят тератомы с малигнизированным компонентом, недифференцированные интратубулярные неоплазии и дисгерминомы. Следует отметить, что недифференцированные интратубулярные неоплазии и дисгерминомы у детей до 6-ти месяцев встречаются крайне редко и, как правило, ассоциированы с пороками развития (полиорхизм, эктопия гонад и т.д.).

Опухоли почки составляют 5–11% всех злокачественных опухолей у детей. Популяционная частота – 9 на 1 млн. детского населения, 85% приходится на нефробластому, остальные встречаются значительно реже. Встречаются все гистологические варианты нефробластомы. Наиболее часто опухоль имеет классическое трехфазное строение, частота бластемных и преимущественно эпителиальных форм значительно ниже. Опухоли почки, за исключением почечноклеточного рака и светлоклеточной саркомы почки могут встречаться в любом возрасте, в том числе сразу после рождения. К характерным опухолям новорожденных относятся классическая врожденная мезобластическая нефрома и злокачественная рабдоидная опухоль почки, врожденный характер нефробластомы установлен в 1,2%. Нефробластома и классическая врожденная мезобластическая нефрома встречаются одинаково часто у мальчиков и у девочек, тогда как злокачественная рабдоидная опухоль почки чаще встречается у мальчиков.

Опухоли печени у детей составляют 0,5–2% всех детских новообразований. Злокачественные опухоли печени у детей встречаются в 2,5 раза чаще по сравнению со взрослыми. До 90% всех опухолей печени у детей приходится на гепатобластому и гепатоцеллюлярный рак. Вместе с тем структура опухолей печени существенно изменяется с возрастом. Так, в первые два года жизни наиболее частыми опухолями являются гепатобластома (41,1%), инфантильная гемангиоэндотелиома (39,5%) и мезенхимальная гамартома (13,4%), а у более старших детей – гепатоцеллюлярный рак (38%), фокальная узловая гиперплазия (18,3%) и недифференцированная (эмбриональная) саркома (14,1%). При этом гемангиоэндотелиомы обычно встречаются в первые 6 месяцев жизни, составляя 50–60% опухолей печени в этой возрастной группе. Гепатобластома, как правило, наблюдается в возрасте до 5 лет. Описаны случаи, когда гепатобластома являлась причиной внутриутробной гибели плода и источником метастазов в плаценту. Среди больных преобладают мальчики в соотношении 1,6:1.

Опухоли жировой ткани редко бывают врожденными, на их долю приходится до 0,58% всех врожденных опухолей. Данный вид опухолей представлен липомами и гиберномой. Врожденные липомы в большинстве случаев имеют глубокую, межмышечную или периневрaльную локализацию. Типичная для старших возрастов кожная локализация липом у младенцев встречается крайне редко.

Литературные данные о врожденном характере опухолей костей крайне скудны и противоречивы. По нашим данным злокачественные опухоли костей у плодов и детей до 6-ти месяцев не встречаются. Частота врожденных доброкачественных поражений костей составляет менее 0,1%. Все описания доброкачественных опухолей костей посвящены остеохондроме.

Врожденные опухоли кожи представлены папилломами, различнами гистологическими вариантами невусов, нейро-кутанным меланобластозом и меланомами. Суммарно врожденные опухоли кожи составляют около 1,5% всех врожденных опухолей. Интересным представляется тот факт, что меланомы у детей до 6-ти месяцев описываются исключительно у мальчиков.

Таким образом, как уже говорилось ранее, количество врожденных доброкачественных опухолей значительно превышает количество злокачественных. Однако это преобладание следует рассматривать как относительное, так как оно обусловлено наличием одного, наиболее часто возникающего заболевания, определяющего количественные отношения в группах доброкачественных и злокачественных опухолей. По набору нозологических форм, представленных в соответствующих группах, злокачественные опухоли представлены большим количеством отдельных заболеваний. Более того, если рассматривать группу доброкачественных опухолей без учета случаев, принадлежащих гемангиоме, то количество злокачественных опухолей втрое превосходит количество доброкачественных опухолей.

С другой стороны, в качественной структуре всех новообразований у плодов и детей отмечается одна общая тенденция. Наибольшее количество гистогенетически единых опухолей развивается из активно дифференцирующихся тканей, чем можно объяснить различия в качественной структуре врожденных опухолей и опухолей у детей старшего возраста. В качестве примера можно привести опухоли головного мозга.

Отсутствие определенных групп опухолей (злокачественные опухоли костей, опухоли гладкомышечного происхождения, эпителиальные опухоли) связано, как представляется, с необходимостью участия в их развитии факторов и условий, неосуществимых внутриутробно и/или в первые месяцы жизни.

Относительная морфологическая однородность опухолей внутри гистогенетических групп, вероятно, обусловлена ***относительной*** однородностью повреждающего действия, так как повреждающее действие в большинстве случаев осуществляется внутриутробно, а это означает, что действие повреждающего агента преформируется ***универсальными*** реакциями взрослого организма.

Выраженная пролиферативная активность всех групп врожденных опухолей, в том числе и доброкачественных, определяется высоким биологическим потенциалом недифференцированных клеток. С другой стороны, рассматривая дифференцировку клетки как эволюционный процесс, становится очевидным, что функция пролиферации, размножения, является наиболее ранней, а поэтому утрачивается в последнюю очередь.

Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток является, несомненно, важной, определяющей клиническое течение и прогноз, биологической и морфологической особенностью врожденных опухолей.

Проведенный анализ зависимости количества регистраций (условной вероятности возникновения) врожденных опухолей от возраста ребенка показал, что данное распределение неравномерно, т.е. в разные месяцы жизни вероятность заболевания различна. Для подавляющего большинства всех заболеваний и групп заболеваний зависимость их количества от возраста обнаруживает одинаковый начальный эффект, который заключается в том, что имеется отчетливо выраженный локальный максимум в начальной точке отсчета, соответствующей моменту рождения, за ним следует интервал, соответствующий возрасту от 0 до 1 месяца, на котором отмечается малое количество зарегистрированных случаев заболеваний. Начиная с возраста 1 месяц, наблюдается медленное увеличение количества заболеваний. Таким образом, во временном интервале от момента рождения до возраста 1 месяца первично регистрируется наименьшее количество опухолевых заболеваний. Второй локальный максимум "заболеваемости" регистрируется к возрасту 3–4 месяцев, за которым следует некоторое снижение тренда. Третий локальный максимум наступает к возрасту 6 месяцев.

Особенности зависимости вероятностных характеристик от возраста определяются особенностями кинетики опухолевых клеток при различных опухолях, моментом индукции опухоли, условиями внешней среды и случайными индивидуальными их комбинациями.

Генетические аспекты врожденных и/или наследственных опухолей

Научные достижения последних десятилетий убедительно показывают, что злокачественные опухоли – это результат множественных мутаций в ДНК неопухолевых клеток. В отличие от преобладания соматических мутаций, удельный вес злокачественных опухолей у детей, имеющих только наследственный компонент, мал. Под термином "наследственные" изменения подразумеваются генетические изменения, переданные к ребенку от родителей или вновь возникшая конституциональная мутация, которая происходит в половых клетках перед оплодотворением. Следовательно, ребенок может иметь наследственную предрасположенность к развитию злокачественных опухолей в семье с отсутствием онкологического анамнеза в результате конституциональных хромосомных нарушений, таких как синдром Дауна или мутации, возникшие *de novo* в гене, детерминирующем развитие опухоли, например ретинобластомы.

Оценка наследственной предрасположенности отдельных опухолей основана на эпидемиологическом изучении семейных случаев, опухоль-ассоциированных синдромов и молекулярных исследованиях, если специфический ген конкретной опухоли известен. Процент случаев, связанных с наследственными факторами, весьма вариабелен среди различных опухолей, например адренокортикальная карцинома, глиома глазного нерва, ретинобластома имеют значительную наследственную составляющую, тогда как для реализации многих других опухолей значимость наследственных факторов попадает в интервал от 1% до 10%. Генетические нарушения разделяются в зависимости от механизма наследования: конституциональные хромосомные нарушения, прямое менделевское наследование или Х-сцепленные схемы наследования. Последняя категория включает наследственные нарушения, вызванные мутациями во множестве генов или митохондриальной ДНК, или мутацией, воздействующей на импринтинговые гены. Для любого вида опухоли полная наследственная составляющая – это сумма нескольких различных генетических механизмов. Например, повышенный риск возникновения опухоли Вильмса связан с множеством генетических синдромов, включавших хромосомные делеции и синдромы, возникающие при нарушениях импринтинга.

Существуют определенные изменения в наследственном аппарате, предрасполагающие макроорганизм к развитию определенной формы опухоли. Так нейробластома относится к опухолям с низкой семейной встречаемостью. Текущие

исследования сосредоточены на идентификации измененного гена, который ответственен за развитие нейробластомы в этих семьях.

Немаловажная роль отводится конституциональным хромосомным нарушении. Развитие злокачественных опухолей часто ассоциировано с пороками развития, вне зависимости от уровня и степени повреждения. Интересным представляется возрастное ограничение для реализации опухоли через порок развития, подобные явления наблюдаются только в раннем детском возрасте.

Редко конституциональные нарушения могут возникать, когда один из родителей является носителем сбалансированной транслокации. Конституциональные хромосомные нарушения являются результатом количественных или структурных реорганизаций нормального кариотипа (то есть 22 пар соматических хромосом и пары половых хромосом). Было признано, что при обнаружении синдромов, обусловленных конституциональными нарушениями, возрастает связь этих нарушений с развитием злокачественных новообразований. Одной из наиболее ярких предрасположенностей к злокачественным опухолям, вызванным конституциональными хромосомными нарушениями, является высокий риск по развитию лейкоза у детей с трисомией в 21-ой паре хромосом. Трисомия 21 также обычно обнаруживается в кариотипе лейкозных клеток от пациентов, не страдающих синдромом Дауна. Таким образом, наличие лишней хромосомы в 21 паре может иметь лейкозогенный эффект и может возникать как герминативно, так и соматически. Точной локус на 21 хромосоме, ответственный за высокий риск развития лейкоза не известен. Недавние публикации полной цепи человеческой 21 хромосомы должны облегчить исследования в этой области. Наиболее важным в развитии типа лейкоза среди детей, страдающих синдромом Дауна, является развитие острых миелоидных лейкозов. Приблизительно у 30% процентов детей с синдромом Дауна, страдающих острым миелоидным лейкозом, развивается острый мегакариоцитарный лейкоз (острый мегакариоцитарный лейкоз, М7 вариант по ФАБ классификации). Это является почти 400 кратным превышением этой формы ОМЛ у детей с синдромом Дауна по сравнению с детьми, не страдающими синдромом Дауна. С биологической точки зрения, дети с синдромом Дауна и М7 имеют отличный фенотип. В одном из исследований 116 детей до года, страдающих М7 вариантом ОМЛ, 16 детей, не страдающих синдромом Дауна, имели характерную транслокацию t(1:22)(p13;q13), по сравнению с детьми, не страдающими синдромом Дауна. Дети без синдрома Дауна имеют тенденцию к проявлению заболевания в раннем детстве с наличием выраженной гепатомегалии, в то время как дети с синдромом Дауна, в среднем, имеют клинические проявления заболевания к 23 месяцам и в большем проценте случаев имели миелофиброз.

Другим необычным фенотипом детей с синдромом Дауна является развитие миелопролиферативного синдрома, который может проявиться подобно лей-

козу, но быть самоограниченным. Однако 25% детей с синдромом Дауна и транзиторным миелопролиферативным синдромом позднее развивают острый миелоидный лейкоз. Мозаичная форма трисомии 21 также является предрасполагающим фактором к развитию миелодиспластического синдрома в раннем детском возрасте.

Количественные нарушения половых хромосом играют значительно меньшую роль в формировании картины онкологической заболеваемости и, более того, могут быть не обнаружены до момента полового созревания. Однако наличие количественных хромосомных нарушений, в особенности, синдромов Тернера и Клайнфельтера, предрасполагают к развитию некоторых видов опухолей, в том числе и в раннем детстве. Данные хромосомные нарушения можно рассматривать исключительно как прогностические в отношении развития онкологического заболевания, при этом его риск прямо пропорционален возрасту. Соответственно, данные хромосомные нарушения не могут быть отнесены к определяющим структуру онкологической заболеваемости в раннем возрасте, несмотря на их распространенность.

Термин WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genital abnormalities, mental retardation) является сокращением для следующих нозологий: опухоль Вильмса, аниридия, верилизация и задержка умственного развития. Riccardi и Francke показали, что у некоторых детей с AGR имеется также опухоль Вильмса и трое из них имели цитогенетически определяемые делеции на 11p13 (наоборот – хромосома 11, локус – 13 короткого плеча). Наблюдения за детьми с врожденной опухолью Вильмса в Великобритании и во Франции показали, что соответственно 3% и 1% детей с опухолью Вильмса страдают аниридией. Дети, у которых имеются опухоль Вильмса и анаридия, одновременно страдают верилизацией, включая гипоспадию, и отстают в психомоторном развитии.

Соматические мутации в *WT1* (Wilms Tumor I) гене при спорадической опухоли Вильмса были обнаружены только в 10% случаев. Точно также, семьи с предрасположенностью к злокачественным опухолям по аутосомно-доминантному типу не имели мутаций в гене *WT1*. Исследования семейных случаев опухоли Вильмса, предполагают наличие более одного вовлеченного локуса, что определяет раннюю манифестацию опухоли.

Неудивительно, что уже длительное время признается связь между нарушениями роста и предрасположенностью к злокачественным опухолям. С существенным увеличением риска развития абдоминальных опухолей, включая опухоль Вильмса и гепатобластому, связаны два синдрома: синдром Беквита–Видемана (СБВ) и гемигипертрофия (ГГ). Из 183 детей, у которых был обнаружен СБВ, 13 имели опухоли к возрасту 1 года. СБВ характеризуется чрезмерным внутриутробным и послеродовым ростом, органомегалией, макроглоссией и наличием эпиканта. Органомегалия может привести к омфалоцеле и пупочной гры-

же. ГГ у детей характеризуется асимметричным ростом. Это может касаться части или целого лица или всей стороны. Синдром ГГ может являться частью СБВ или существовать отдельно. Для детей с ГГ риск развития опухоли Вильмса приблизительно равен 3%. Некоторые исследования показали, что дети с СБВ и ГГ одновременно имеют более высокий риск развития опухоли Вильмса, чем дети с одним из указанных синдромов, причем в более ранние сроки.

Еще одним представителем опухолей с четкой семейственностью и генетической предрасположенностью является параганглиома. Параганглиома представляет собой необычное сочетание опухолей, которое называют по-разному: гломусные опухоли, хемодектомы и опухоли каротидного тела. Они фактически включают в себя семейство опухолей, возникающих из параганглиальной ткани – хеморецепторных органов, распределенных в организме. Приблизительно 20% параганглиом схожи в своих проявлениях, а те, которые проявляют индивидуальные особенности, могут быть либо унилатеральными, либо билатеральными. Полагают, что механизм наследования является аутосомно-доминантным с неполной пенетрацией и различными проявлениями, выражающимися вариабельно. Предполагают, что материнский импринтинг также может быть объяснен генеалогическим анализом, однако его молекулярный механизм неизвестен. С наследственной параганглиомой связаны, по крайней мере, 3 гена, в том числе ген PGL1 в хромосоме 11q23, который был недавно клонирован. Ген PGL2 локализован в хромосоме 11q13. Ген PGL3 пока не локализован. Для этих генов схема материнского импринтинга не показана. Подобно другим генам, связанным с семейной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям, PGL1 проявляет свойства опухолевой супрессии на клеточном уровне. Этот ген кодирует митохондриальную дыхательную цепь, оканчивающуюся цитохромом b. Полагают, что это играет роль в дыхательной системе ткани параганглиомы. Их потеря может привести к стимуляции клеточной пролиферации.

Большая роль в развитии опухолей у детей, в том числе манифестирующих в раннем детском возрасте принадлежит повреждениям с аутосомно-доминантным типом наследования. Аутосомно-доминантные синдромы охватывают большинство семей с повреждениями единственного гена, и это приводит к повышенному риску развития злокачественных заболеваний.

Большая часть знаний о семейных аутосомно-доминантных злокачественных опухолях была получена в результате исследования ретинобластомы. В серии зарубежных публикаций в начале 70-ых годов Кнудсон и Стронг провели статистический анализ детей с ретинобластомой и другими детскими опухолями. В 1971 году Кнудсон высказал гипотезу о том, что двусторонняя ретинобластома является семейной формой. Наилучшая модель, согласующаяся с этими данными, показывает, что двусторонняя форма требует только одной дополнитель-

ной мутации, в то время как односторонняя форма требует двух мутаций. При известной эпидемиологической стороне исследований физическая основа второй мутации не была известна, а первая предположительно являлась мутацией, обусловленной наследственностью. Еще до этой работы в 1968 году Николс предположил, что повреждения кожи при нейрофиброматозе I типа представляют собой две мутации в одном и том же гене. При этом первая является наследственной, а вторая возникает соматически. Возможно, что ретинобластома является исключительным заболеванием, в том смысле, что требует для своего развития столь мало мутаций. Большинство опухолей у взрослых требуют большего количества мутаций. Наиболее существенными являются характеристики, которые наблюдал Кнудсон: семейные формы ретинобластомы проявлялись раньше и с большей вероятностью развития двусторонней формы или первично-множественных опухолей. Важно, что некоторые пациенты (приблизительно 15%) с односторонним поражением являются носителями конституциональной мутации. Даже более мягкая форма опухолей глаз, ретинома, которая регрессирует спонтанно, может обнаруживаться только у незатронутых взрослых. Приблизительно у 10% людей с герминативной предрасположенностью к ретинобластоме, ретинобластома не развивается, (т.е. имеет место неполная пенетрация). Пенетрация различна для разных семей, однако, при наличии мутаций, повышающих риск развития односторонней ретинобластомы, возникает менее злокачественный вариант. Для семей с ретинобластомой, в которых обнаружена длительная детская выживаемость, обнаружен дополнительный фенотип, общий с аутосомно-доминантными состояниями. Лица, являющиеся носителями герминогенных мутаций в Rb-гене, имеют также повышенный риск развития других первичных опухолей. В частности, существует повышенный риск развития остеосаркомы и злокачественной меланомы. Мутантный ген при ретинобластоме был идентифицирован с помощью определения цитогенетических делеций. Молекулярные исследования позволили подтвердить теорию Кнудсона о наличии двух мутаций. Для развития ретинобластомы требуется наличие двух мутаций Rb-гена. Нормальное воспроизводство Rb-гена заключается в отрицательном регулировании цикла деления клетки. Утрата этой функции, которая называется опухолевой супрессией, связана с потерей управления клеточным циклом. Для семейной формы мутация Rb-гена является наследственной и, следовательно, все клетки организма имеют только одну нормальную аллель. Если в процессе развития нормальная копия подверглась мутации или была потеряна, то нарушается управление клеточным циклом и как следствие может возникнуть ретинобластома. Наиболее распространенные механизмы утраты второй копии заключаются в утрате целой хромосомы, больших отклонений и генных перестроек. Они обычно приводят к потере гетерозиготности вблизи Rb локуса. При спорадической форме мутация или потеря обоих

Rb генов должны произойти в одной и той же соматической клетке сетчатки для развития ретинобластомы.

Хотя все пациенты с врожденным двусторонним поражением являлись носителями конституциональной мутации в Rb-гене, 80% из них не имели семейного анамнеза по ретинобластоме. Это является следствием сильного влияния самой поздней мутации в Rb-гене. Таким образом, для родителей с нормальной функцией глаз, у которых первый ребенок имел двустороннюю ретинобластому, остается 6%-ый риск иметь второго больного ребенка. Это происходит вследствие того, что новая мутация может произойти в течение периода гаметогенеза у отца и проявиться в герминативном мозаицизме. Недавний анализ здоровых родителей 156 детей с врожденной двусторонней ретинобластомой подтвердил наличие мутаций в процессе гаметогенеза, по крайней мере, в 10% случаев.

Развитие врожденных опухолей представляется сложным и непредсказуемым процессом. Известные индукторные и триггерные механизмы не имеют очевидной роли при развитии врожденных опухолей. Таким образом, идентификация врожденных опухолей должна производиться с определением гистогенеза новообразования, степени его дифференцировки и биологических свойств с целью адекватной классификации образования и определения тактики ведения больного. Морфологические и биологические особенности врожденных опухолей должны учитываться как прогностические факторы при разработке и выборе программ терапии.

Литература

1. Алексеев Н.А. (ред.). Гематология детского возраста. Руководство для врачей. Спб.: Гиппократ, 1998.
2. Колыгин Б.Л. Лимфогранулематоз у детей. Л.: Медицина, 1990. 208 с.
3. Коновалов Д.М. Структура врожденных опухолей у детей. Канд. дисс. М., 2004.
4. Коновалов Д.М, Талалаев А.Г, Румянцев А.Г. Эпидемиологическая характеристика опухолей у детей до 6-ти месяцев. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии, 2003. Том 2, №3. С. 44–47.
5. Коновалов Д.М, Тертычный А.С., Талалаев А.Г. Морфология и частота встречаемости врожденных опухолей // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Материалы III конференции молодых ученых России с международным участием. Сборник тезисов. М.: Издательский дом «Русский врач», 20–24 января 2004 года. Москва. С. 234.
6. Кравцова В.И. // Болезни плода, новорожденного и ребенка /Под. Ред. Е.Д.Чернтого, И.В.Кравцовой. 2-е изд. Мн.: Выш. Шк., 1996.
7. Черствой Е.Д. и др. (ред.) Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. Мн.: Асар, 2000.

Острый лимфобластный лейкоз

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это группа клинически гетерогенных клональных злокачественных новообразований из клеток – лимфоидных предшественников, которые обычно имеют определенные генетические и иммунофенотипические характеристики. Вторичные аномалии клеточной дифференцировки, пролиферации или того и другого приводят к увеличению продукции и накопления лимфобластов в костном мозге и инфильтрации лимфатических узлов и паренхиматозных органов. При отсутствии лечения ОЛЛ быстро становится фатальным заболеванием. Более 80% всех лейкемий у детей имеют лимфоидное происхождение, из них 80% составляют опухоли из предшественников В-лимфоцитов, 1% – состоят из зрелых В-клеток, около 15% происходят из Т-лимфоцитов и менее 5% имеют неопределенное клеточное происхождение.

Лейкемия была впервые выделена как отдельное заболевание еще в 1845г. Нейман обнаружил, что именно костный мозг отвечает за продукцию красных и белых клеток крови, а Эрлих открыл технологию цитологического окрашивания, что позволило начать исследования как нормальных, так и опухолевых клеток костного мозга. Первые клинические наблюдения до начала эры химиотерапии показали, что все пациенты с острым лейкозом погибают в течение первых двух лет от постановки диагноза.

ОЛЛ является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста и составляет приблизительно 25% от всех злокачественных новообразований в педиатрии. Заболеваемость в развитых странах составляет примерно 30 детей на миллион населения. Меньшая распространенность ОЛЛ отмечается в странах Африки и Средней Азии, чаще он встречается в Китае, Японии, США, Европе. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на возраст 2,5–5 лет, чаще заболевают мальчики (соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ). К факторам, возможно способствующим вероятности развития ОЛЛ, можно отнести высокий социоэкономический статус, старший возраст матери к моменту беременности, гибель плода в анамнезе матери (возможные неблагоприятные факторы среды или генетическая предрасположенность), пренатальную и постнатальную экспозицию к ионизирующей радиации, наличие онкологических заболеваний в семье или лейкемии у сиблинга, синдромы нестабильности хромосом (табл. 113). Однако, отсутствие жестких связей с генетическими факторами и влиянием окружающей среды привело к предположению о том, что развитие ОЛЛ происходит в результате спонтанной мутации нормальных гемопоэтических клеток-предшественников, после чего факторы среды приводят к злокачественной пролиферации.

Диагноз

Диагноз ОЛЛ ставится на основании данных анамнеза, физикального обследования, и лабораторных показателей (анализ периферической крови, оценка миелограммы).

Клинические признаки

К основным клиническим признакам ОЛЛ относятся слабость, лихорадка, недомогание, боли в костях и/или суставах, кровоточивость со слизистых полости рта, геморрагический синдром на коже, бледность. Лихорадка обычно связана с наличием бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной (реже) инфекцией, особенно у детей с глубокой нейтропенией (менее 500 нейтрофилов в мкл). Слабость возникает в результате анемии и интоксикации.

Геморрагический синдром связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) и приводит к появлению петехий, экхимозов, кровоизлияний, мелене, рвоте с кровью. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обычно вызвано тромбоцитопенией, коагулопатией или токсическим воздействием химиотерапии на слизистую ЖКТ.

Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты кости и опухолевое увеличение объема костного мозга приводят к появлению болей. При этом на рентгенограммах обнаруживаются характерные изменения, особенно в трубчатых костях, возле крупных суставов. Боли могут возникать и позже, в результате остеопороза или асептического некроза. При диагностике или в процессе длительного лечения преднизолоном, метотрексатом могут возникать патологические переломы, особенно позвоночника. Боли и отеки суставов могут быть приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний.

Распространение бластов в лимфатические узлы и паренхиматозные органы приводит к *лимфаденопатии, увеличению печени и селезенки,* проявляющихся болями в животе, расширению средостения, с развитием синдрома сдавления, увеличению яичек у мальчиков. Инициальное увеличение яичек отмечается в 5–30% случаев первичного ОЛЛ, это безболезненные, плотные, одно- или двусторонние инфильтраты. Настоящая частота поражения яичников неизвестна, но по данным некоторых исследований она составляет от 17 до 35%. Особенно часто это бывает при гиперлейкоцитозе и Т-клеточном варианте ОЛЛ.

Таблица 113

Факты, способствующие развитию ОЛЛ

Синдромы нестабильности хромосом, ассоциированные с повышенным риском развития ОЛЛ
Синдром Дауна
Атаксия-телеангиэктазия
Нейрофиброматоз
Дефицит Ig A
Вариабельный иммунодефицит
Синдром Швахмана
Врожденная Х-сцепленная агаммаглобулинемия
Анемия Фанкони

Известны случаи значительного увеличения *почек* в результате лейкемической инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек могут отсутствовать. В процессе терапии почки могут увеличиваться из-за повышения уровня мочевой кислоты и других продуктов метаболизма пуринов, которые закупоривают почечные канальцы.

Редким осложнением является *инфильтрация миокарда* и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. *Кардиомиопатия* может развиваться позже в результате инфекционных осложнений и применения кардиотоксичных антрациклиновых антибиотиков.

Нарушения со стороны дыхательной системы могут быть связаны с увеличенными лимфоузлами средостения или тимусом (характерными для Т-клеточной лейкемии), лейкемической инфильтрацией легочной ткани или кровоизлияниями в нее. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом.

Наиболее частым признаком *поражения глаз* при ОЛЛ является кровоизлияние в сетчатку, инфильтрация сосудов, отек соска зрительного нерва в результате нейролейкемии, тромбоцитопении, коагулопатии.

Проявлениями нейролейкемии могут быть симптомы поражения черепно-мозговых нервов, общемозговые, менингеальные симптомы.

Возможно наличие синюшных плотных безболезненных инфильтративных элементов (*лейкемид*) на коже. Любое повреждение кожных покровов является входными воротами инфекции, поэтому обычной находкой при диагностике могут быть паронихии, панариции, целлюлит или инфицированные укусы насекомых и следы инъекций.

Обследование

1. *Общий анализ крови*: количество лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным. Часто, но не всегда обнаруживаются бластные клетки, как правило, отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения.
2. *Миелограмма*: костномозговая пункция должна проводиться минимум из двух точек для забора достаточного количества диагностического материала (как правило, у детей это гребни задних и передних подвздошных костей, у детей до 2 лет – пяточные кости или бугристости большеберцовых костей), желательно под общей анестезией. Для диагностики необходимо сделать 8–10 мазков из каждой точки, а также набрать материал для иммунофенотипирования, цитогенетического, молекулярно-генетического исследования бластных клеток.
3. *Спинномозговая пункция*: обязательное диагностическое мероприятие, которое должно проводиться специалистом в условиях седации, и при наличии в периферической крови тромбоцитов не менее 30 тыс./мкл (при

необходимости – перед пункцией провести трансфузии тромбовзвеси). Для приготовления цитопрепарата необходимо не менее 2,0 мл ликвора. Желательно, а при наличии показаний (неврологическая симптоматика) обязательно, проведение компьютерной томографии головного мозга.

4. *УЗИ* брюшной полости и забрюшинного пространства (размеры инфильтрированных паренхиматозных органов и увеличение лимфатических узлов брюшной полости), областей увеличенных лимфоузлов, яичек, органов малого таза
5. *Рентгенография* грудной клетки (увеличение средостения, выпотной плеврит), рентгенография костей и суставов (при наличии показаний).
6. *Биохимический анализ крови* (увеличение лактат-дегидрогеназы (ЛДГ), функция почек, печени).
7. ЭКГ, ЭхоКГ.
8. Осмотр окулиста, ЛОР-врача (глазное дно, придаточные пазухи носа).

Диагностика основана на оценке опухолевого субстрата – костного мозга, ликвора.

При ***цитологическом исследовании*** миелограммы обнаруживается, как правило, гиперклеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками – от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью.

Морфологическое сходство злокачественных лимфобластов и нормальных клеток-предшественников требует определения процентного соотношения лимфобластов в мазках костного мозга, окрашенных по Романовскому–Гимза. Морфологическая классификация ОЛЛ согласно группе ФАБ (Франко-Американо-Британская кооперативная Группа) на основании размеров, строения ядра, наличия включений и других признаков подразделяет бласты на группы L1, L2 и L3. Более 90% случаев ОЛЛ у детей относится к варианту L1, 5–15% к L2 и менее 1% к L3. В настоящее время острый лейкоз со зрелым В-фенотипом (L3) относится к группе неходжкинских лимфом, и в данном разделе не рассматривается.

Следующий обязательный этап диагностики – ***цитохимическое исследование***, которое определяет с помощью цитохимического окрашивания принадлежность клеток к определенной линии дифференцировки. Обязательно используют окрашивание на миелопероксидазу, отрицательную в клетках, принадлежащих к лимфоидной линии дифференцировки. ШИК – реакция на гликоген помогает дифференцировать лимфоидные бласты вследствие характерного гранулярного окрашивания цитоплазмы бластных клеток. Окраска на судан черный положительна в миелоидных клетках с типичным расположением гранул, а кислая фосфатаза может выявляться при Т-клеточной лейкемии.

Одним их основных исследований, определяющих клеточную принадлежность бластной популяции и прогноз заболевания, является ***иммунофенотипирова-***

ние. Специфические особенности наличия поверхностных и цитоплазматических антигенов Т- и В-лимфоцитов используются в качестве маркеров для идентификации и классификации происхождения и стадии дифференцировки лимфопролиферативных заболеваний. Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции, позволяет указать к какой (Т или В) линии относится лейкемический клон у данного больного. В таблицах 114 и 115 приводятся основные кластеры дифференцировки (claster designation, CD), характерные для костномозговых клеток-предшественников Т и В линии. По результатам иммунофенотипирования бластных клеток строится диагноз ОЛЛ согласно современной классификации (таблица 116). Разделение лимфобластов при ОЛЛ на гетерогенные группы соответственно стадиям созревания и иммунологическим поверхностным маркерам и в настоящее время остается важным прогностическим фактором.

Иммунологическое исследование традиционно применялось для определения клеточной линии при ОЛЛ. Со временем стало возможно на основании данных иммунофенотипирования выделять подгруппы ОЛЛ с разным клиническим поведением. Для ОЛЛ В-линии факторами определения тактики лечения являются возраст, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические аномалии. Для Т-клеточного ОЛЛ нет признаков, влияющих на выбор терапии, он сам по себе является прогностически неблагоприятным и требует более интенсивного ле-

Таблица 114

Экспрессия маркеров и реаранжировка генов, характеризующая онтогенез В-клеток (Vietti T, 1993)

	В-линейные предшественники	Про-В клетки	Незрелые В-клетки	Зрелые В-клетки покоя
Реаранжировка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов	———	———	———	———
Реаранжировка генов легких цепей иммуноглобулинов		———	———	———
Цитоплазматические мю-цепи		———		
Поверхностные иммуноглобулины			———	———
HLA-DR	———	———	———	———
CD 10			———	———
CD 2		———	———	———
CD 19	———	———	———	———
CD 10	———	———		
CD 20		———	———	———
CD 24		———	———	———
CD 9	———	———	———	———

Таблица 115

Экспрессия маркеров, характеризующая онтогенез Т-клеток (Vietti T, 1993)

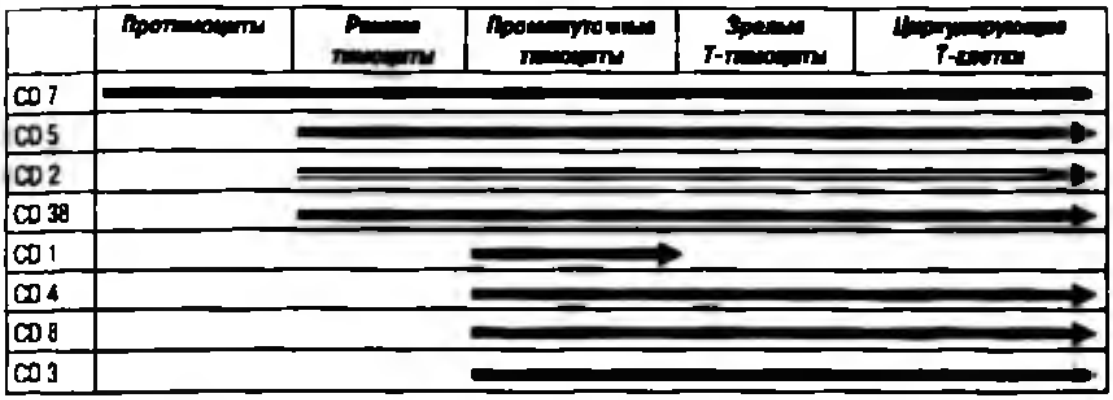


Таблица 116

Иммунологическая классификация ОЛЛ (Egil,1995)

ОЛЛ В-линии: CD 19+ и/или CD 79a+ и/или CD 22+ цитоплазматические Экспрессия не менее, чем двух из трех пан-В-клеточных маркеров Большинство случаев TdT+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ часто TdT-	
Про-В-ОЛЛ (BI) «общий»-ОЛЛ (BII) Пре-В-ОЛЛ (BIII) Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Нет экспрессии других маркеров CD 10+ Цитоплазматический IgM+ Цитоплазматические или поверхностные каппа+ или лямбда+
ОЛЛ Т-линии: CD 3+ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: TdT+, HLA-DR-, CD 34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
Про-Т-ОЛЛ (TI) Пре-Т-ОЛЛ (TII) Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII) Зрелый Т-ОЛЛ (TIV) Альфа/бета+ Т-ОЛЛ (а) Гамма/дельта + Т-ОЛЛ (б)	CD 7a+ CD 2+ и/или CD 5+ и/или CD 8+ CD 1a+ CD 3+ мембранный CD 1a- Анти TCR альфа/бета+ Анти TCR гамма/дельта+

чения. Как правило, для него характерны более старший возраст, наличие экстрамедуллярного поражения и высокий лейкоцитоз. У некоторых больных возможно присутствие на опухолевых клетках и Т и В-клеточных маркеров одновременно (CD2+ и CD19+). При изучении этого явления группа CCG показала, что такие пациенты имеют хорошие прогностические показатели, выход в ремиссию и бессобытийную выживаемость. «Общий» антиген (CALLA, CD10+) экспрессируется на нормальных лимфоидных предшественниках и на нейтрофилах. Наличие его на бластных клетках при ОЛЛ является относительно благоприятным признаком, особенно в случаях коэкспрессии с CD19 и CD34 или у детей до 1 года с лейкоцитозом менее 100000/мкл. Отсутствие CD10 у детей до 1 года часто ассоциируется с t[11q23] аномалией и плохим прогнозом. Некоторые авторы отмечают значение наличия CD45 – общего лейкоцитарного анти-

гена (LCA), состоящего из группы высокомолекулярных протеинов, которые селективно экспрессируются на поверхности всех гемопоэтических клеток, кроме плазматических, тромбоцитов и эритроцитов. Последние исследования показали, что CD45 вовлечен в регуляцию клеточного роста и дифференцировки, В-клеточной активации и апоптоза. Отсутствие его экспрессии на бластах больных ОЛЛ является прогностически благоприятным признаком. Клетки 5–20% детей с ОЛЛ также экспрессируют и антигены миелоидной линии дифференцировки. Это является отражением либо линейного разнообразия при неопластической трансформации редких билинейных лимфо/миело-предшественников либо трансформации мультипотентной клетки-предшественницы гемопоэза. Клиническое значение этого феномена остается спорным. Исходы лечения оказались одинаковы при использовании современных протоколов лечения и по выходу в ремиссию и по EFS.

Разделение ОЛЛ по клеточным линиям имеет и фармакологическое значение. При изучении в клеточных культурах и на бластных клетках пациентов метаболизма одного из ключевых препаратов терапии ОЛЛ-метотрексата оказалось, что лейкемические лимфобласты изначально имеют повышенный уровень дигидрофолатредуктазы – фермента, инактивирующего метотрексат в клетке, причем при Т-ОЛЛ это повышение значительно больше, чем при В-линейном. Более того, способность аккумулировать полиглютаматы метотрексата, которые продлевают его цитотоксическое действие, больше выражена при В-линейном ОЛЛ, а при Т-ОЛЛ отмечается дефицит полиглютаматсинтетазы. С другой стороны, наличие при ОЛЛ В-линии менее 50 хромосом или транслокации с вовлечением 12-ой хромосомы приводит к снижению способности лимфобластов аккумулировать метотрексат. Как следствие в современных протоколах рекомендуется применение высокодозного метотрексата при Т-ОЛЛ, так как считается, что это может помочь преодолеть резистентность к нему.

В последние годы для изучения лейкемических клеток применяются ***цитогенетические и молекулярно-генетические методы***, позволяющие оценить состояние хромосомного аппарата – количество хромосом и их структурные изменения (транслокации, инверсии, делеции). Наличие цитогенетических аномалий и ДНК-индекс (соотношение количества ДНК в лейкемических клетках и в клетках с нормальным диплоидным кариотипом) оказались значимым прогностическим фактором. Выявление клональных аномалий, характерных для клеток опухоли данного пациента, позволяет отслеживать эти клетки в динамике заболевания на молекулярно-генетическом уровне и определять минимальную резидуальную клеточную популяцию. Идентификация и молекулярная характеристика генов, регуляция или функция которых может быть повреждена в результате хромосомных изменений, приводит к пониманию молекулярных основ злокачественной трансформации.

Филадельфийская хромосома (Ph-хромосома) – цитогенетическая аномалия, характеризующаяся делецией или транслокацией 22q11. Чаще всего она обнаруживается в виде транслокации t[9;22] и впервые была описана 40 лет назад при хроническом миелолейкозе. Ph-хромосома встречается у 3–5% детей и у 25% взрослых больных ОЛЛ. В результате транслокации возникает слияние протоонкогена abl с 9-й хромосомы и основного пункта разрыва bcr 22 хромосомы и образование протеина p210 (210 kD). Может произойти транслокация abl к малому пункту разрыва, в результате чего образуется белок p190 (190 kD). Если первый протеин встречается, как правило, при хроническом миелолейкозе и редко при ОЛЛ, то второй – только при ОЛЛ. 90% детей с t[9;22] имеют этот тип протеина с активностью тирозинкиназы. Оба белка можно определить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ph+ ОЛЛ имеет плохой прогноз, выживаемость составляет 25–30% у детей и менее 20% у взрослых. Чаще это дети старшего возраста, с гиперлейкоцитозом, ОЛЛ В-линейного фенотипа (CD10+, CD19+, CD34+). Выход в ремиссию может произойти так же, как и у Ph-, но затем возникает ранний рецидив. Многие авторы подчеркивают гетерогенность данной группы пациентов. Дети младше 10 лет, с лейкоцитозом менее 25 тыс./мкл и хорошим ответом на 7 день лечения имеют 50% шанс на выживаемость. Одной из причин плохого прогноза является медленный ответ на терапию индукции почти у половины (46%) больных и высокая частота рецидивов. В плане лечения таких пациентов предпочтение отдается аллогенной ТКМ от совместимого родственного донора в первые 6 месяцев заболевания, что снижает риск токсической смерти и рецидива. Ауто ТКМ или ТКМ от неродственного донора не имеют преимуществ перед интенсивной химиотерапией из-за высокой частоты токсических летальных исходов.

Еще одним известным неблагоприятным фактором является наличие транслокации t[1;19]. Она, как правило, встречается у детей старше 10 лет с В-линейным фенотипом (CD10+, CD19+, CD34-). Несмотря на интенсивную терапию выживаемость этих больных составляет около 40%.

Особенностью ОЛЛ у детей до 1 года является наличие такого неблагоприятного фактора как реарранжировка MLL гена. Локализующийся на хромосоме 11q23 участок MLL гена связывается с различными протеинами, образуя транслокации t[4;11], t[11;19], t[9;11]. Транслокация t[4;11] выявляется у 68–81% детей до 1 года с помощью молекулярно-биологических методов (Southern blot, reverse-transcriptase PCR) и является неблагоприятным признаком.

ДНК индекс или плоидия измеряется методом проточной цитофлюориметрии. Гиперплоидия или ДНК индекс >1,16 [более 50 хромосом в опухолевой клетке] встречается у 20% пациентов старше 1 года независимо от инициального лейкоцитоза и возраста и ассоциируется с хорошим прогнозом. Определение ДНК индекса проще, чем проведение полного цитогенетического анали-

за, поэтому этот показатель учитывается практически во всех современных протоколах лечения ОЛЛ. Предполагают, что при этом значительно больше клеток находится в S фазе, и они более чувствительны к цитостатическим препаратам. Возможно, такие клетки лучше аккумулируют полиглютаматы метотрексата и отвечают на терапию антиметаболитами и L-аспарагиназой, поэтому для этих больных можно исключить токсическую терапию (антрациклины).

Еще одним благоприятным цитогенетическим признаком является наличие транслокации t(12;21), в результате чего образуется ген TEL/AML1. Эта транслокация встречается у 25% детей, как правило, с common-вариантом ОЛЛ. Присутствие TEL/AML1 не связано с повышением чувствительности клеток к лекарственным препаратам in vitro, кроме L-аспарагиназы, применение которой может оказать положительное влияние на редукцию опухоли. Экспрессия TEL/AML1 при ОЛЛ – показатель хорошего прогноза и высокой вероятности длительной ремиссии. Безрецидивная выживаемость таких пациентов может достигать 100%. Однако, есть работы по обнаружению этого гена при рецидивах ОЛЛ – как правило, при поздних рецидивах. Цитогенетические характеристики включены в критерии современной классификации ВОЗ (табл. 117).

Важным прогностическим фактором является оценка **минимальной резидуальной болезни (MRD)**, что означает наличие остаточных лейкемических клеток у пациента в ремиссии. Техника выявления MRD заключается в определении клеток с аномалиями кариотипа с помощью цитогенетических методов (можно обнаружить 1 аномальную клетку на 100 нормальных), или полимераз-

Таблица 117

Прогностические факторы, влияющие на исход терапии ОЛЛ (Pinkel D., 1995)

Фактор риска	*Благоприятный*	*Неблагоприятный*
Возраст	Старше 1 г и младше 9 лет	Младше 1 г и старше 9 лет
Пол	Женский	Мужской
Лейкоцитоз при диагнозе	Менее 50000/мкл	Больше или равно 50000/мкл
ДНК индекс	Больше 1,16	Меньше или равно 1,16
Количество хромосом в бластах	Более 50	Менее 45, особенно 24–38
Ответ на 8 день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС 1*	ЦНС 2 или ЦНС 3**
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t(4;11), t(9;22)
Молекулярная генетика	TEL/AML1	Реаранжировка MLL
Иммунофенотип	В-предшественники	Т-клеточный

* ЦНС 1 – отсутствие бластных клеток в ликворе

**ЦНС 2 – бластные клетки в ликворе при отсутствии цитоза (< 5 клеток/мкл)

ЦНС 3 – бластные клетки и цитоз в ликворе 5 и более клеток в микролитре

ной цепной реакции – ПЦР (позволяет обнаружить 1 на 10^5 нормальных клеток). Очень чувствительным методом является проточная цитофлюориметрия, позволяющая обнаружить клетки с аномальным иммунофенотипом. Определение высокого уровня MRD после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом.

Нейролейкемия

Еще в 1944г Эванс указал на наличие явной менингеальной опухолевой инфильтрации у детей с ОЛЛ. В 1945г микроскопическое подтверждение лейкемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) было обнаружено на аутопсии у 83% пациентов с ОЛЛ, хотя симптомы его отмечались только в 35% случаев. После внедрения эффективной ранней профилактики нейролейкемии частота ее клинического проявления снизилась до 10% и ниже.

Лейкемические клетки могут попадать в ЦНС через системный кровоток, путём миграции через венозный эндотелий и в местах петехиальных геморрагий (глубокая тромбоцитопения в момент диагноза ассоциируется с высокой частотой нейролейкемии). Альтернативная гипотеза заключается в том, что лейкемические клетки могут распространяться напрямую из КМ костей черепа по адвентиции венул и оболочкам нервов в субдуральное пространство и далее в ЦНС. Знание конкретного механизма проникновения клеток может иметь клиническое приложение: в случаях прямого проникновения клеток из КМ костей черепа в ЦНС наиболее эффективной является локальная терапия, причём не только краниальное облучение, но и интратекальное введение химиопрепаратов, в случаях распространения лейкемии через системную циркуляцию большее значение имеет применение системной полихимиотерапии. Конкретный механизм проникновения опухолевых клеток в ЦНС, по всей видимости, зависит от типа лейкемических клеток, от присутствия их в системном кровотоке и наличия геморрагического синдрома, от возраста пациента и зрелости гематоэнцефалического барьера. Именно в ЦНС подавляющее большинство опухолевых клеток находится вне митотического цикла, и эти клетки могут персистировать в ликворе очень долго – в течение десятков лет. Наличие всего одной бластной клетки в $1мм^3$ ликвора означает, что, по меньшей мере, 10^4 этих клеток присутствуют во всём ликворном пространстве.

Способность лейкемических клеток ЦНС к повторному заселению КМ является важным звеном в концепции нейролейкемии. При отсутствии профилактики нейрорецидив является наиболее частой причиной неудач терапии и ведет за собой появление костномозгового рецидива и уменьшение выживаемости. При современной терапии изолированные рецидивы ЦНС встречаются с частотой 5–11%. Стандартно раньше с целью профилактики нейропоражения у детей применялась интратекальная терапия вместе с краниальным (краниос-

тинальным) облучением. Высокая частота побочных эффектов лучевой терапии, включающих задержку роста, нарушения когнитивных функций, развитие опухолей мозга привело к разработке четких критериев поражения ЦНС и тактики профилактики нейролейкемии. Многие работы демонстрируют, что интенсификация интратекальной терапии без облучения предотвращает возникновение нейрорецидивов у детей стандартного и среднего риска ОЛЛ. Для интратекальной терапии применяются комбинации 3-х препаратов (метотрексата, цитозара и преднизолона) в возрастных дозировках. Большое значение придается и применению в системной химиотерапии препаратов, хорошо проникающих в ЦНС – среднедозовому и высокодозовому метотрексату, дексаметазону, длительному применению L-аспарагиназы. Однако для пациентов высокого риска краниальное облучение остается актуальным, так как даже, несмотря на него, у этих больных могут развиваться нейрорецидивы. При включении в группу высокого риска и соответствующем лечении детей с инициальной нейролейкемией, этот фактор перестал быть одним из решающих в исходе заболевания.

Важным принципом современной педиатрической онкогематологии является разделение пациентов на группы по интенсивности применяемой терапии, в зависимости от ожидаемого прогноза. Пациенты, которые могут быть вылечены с помощью умеренной химиотерапии, не должны получать более тяжелое и токсичное лечение, а для тех, чья вероятная выживаемость невысока, интенсификация терапии может быть шансом на излечение. Разделение больных на группы происходит исходя из прогностических характеристик, выделенных на основании предшествующего опыта и внесенных в системы классификации терапевтических протоколов, что определяет стратегию терапии и ее интенсивность. При всем многообразии исследовательских групп и, соответственно, классификаций, существует общее соглашение по разделению пациентов на группы риска. Так, например, возраст и инициальный лейкоцитоз – легко определяемые инициальные факторы – оказывают сильное влияние на прогноз пациентов с В-линейным ОЛЛ. Известно, что худший прогноз имеют дети в возрасте до 1 года и старше 10 лет, а также пациенты с инициальным гиперлейкоцитозом более 50 000/мкл. Бессобытийная выживаемость (EFS) для этой группы не превышает 65%.

Еще один параметр, который должен исследоваться у всех пациентов – скорость первичного ответа на химиотерапию, определяемая по количеству бластов в костном мозге и/или крови на 14 (8) день лечения.

В возрасте до 1 года ОЛЛ представляет крайне агрессивную форму (около 4% вновь диагностированных случаев) заболевания, характеризующуюся высоким лейкоцитозом, нейролейкозом, увеличением паренхиматозных органов, пре-В-иммунофенотипом бластных клеток, CD10-. В более 50% случаев эти клет-

ки имеют специфические хромосомные аномалии, связанные с длинным плечом 11 хромосомы в регионе q23. Исходы терапии у них гораздо хуже, чем в общей популяции больных, (выживаемость всего 20–30%), поэтому в лечении этих больных используют высокодозную терапию цитозаром, при возможности аллогенную ТКМ в первой ремиссии.

Лечение

Основные принципы лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей были разработаны еще в конце 60-х годов в США. По сути, они не претерпели изменений до сих пор: комплекс терапии всегда включает индукцию ремиссии, где базовыми препаратами являются винкристин и преднизолон; использование эндолюмбального введения МТХ и краниального облучения с целью профилактики нейролейкемии; применение 6-меркаптопурина (6-МП) и метотрексата для поддерживающей терапии в ремиссии. Эти принципы использовались в большинстве программ химиотерапии ОЛЛ. У всех больных применялись четко определенные дозы и комбинации химиопрепаратов в жестко установленные сроки, согласно соответствующему протоколу лечения, подробно регламентирующему детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии.

К концу 70-х годов стало ясно, что с помощью такой терапии можно вылечить около 50% детей с ОЛЛ. Дальнейший прогресс был связан с определением биологической гетерогенности ОЛЛ и введением международной системы цитологической классификации (FAB); с введением системы прогностических факторов, разделением больных на группы риска и разработкой дифференцированных программ терапии; с организацией мультицентровых исследований и кооперативных клинических групп; с развитием исследований в области фармакокинетики различных цитостатических препаратов с целью создания более эффективных режимов химиотерапии; с интенсивным развитием сопроводительной терапии.

Все это привело к созданию следующего поколения программ химиотерапии ОЛЛ. Большинство современных протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей строится на принципах интенсивной индукционной ПХТ для максимального разрушения пула лейкемических клеток. В основе идеологии их создания лежит использование цитостатических препаратов в виде сменяющих друг друга комбинаций (ротации), применение высокодозных режимов химиотерапии, а также интенсивной профилактики нейролейкемии с краниальным облучением для большинства больных. Эти достижения позволили в США и странах Западной Европы к концу 80-х годов преодолеть 70% барьер 5-летней безрецидивной выживаемости при ОЛЛ у детей. К лучшим протоколам, применяемым в настоящее время, относятся протоколы, созданные группами BFM и COALL (Германия), а также целый ряд протоколов американских исследовательских групп – DFCI 81–01, POG, CCSG.

Основываясь на результатах лечения по этим программам, а также из опыта, накопленного группой БФМ, в России (НИИ ДГ) был разработан новый протокол лечения ОЛЛ у детей, который был назван Москва–Берлин 91 (ALL-MB 91). Основной идеей данной программы химиотерапии являлось представление о ключевой роли оккультной (скрытой) нейролейкемии в происхождении рецидивов и, следовательно, неудач в лечении ОЛЛ у детей. В связи с этим преднизолон был заменён на дексаметазон, введён режим длительного (в течение нескольких месяцев) применения аспарагиназы и локальная химиопрофилактика нейролейкемии тремя препаратами в течение 1-го года терапии. Специальными требованиями к новому протоколу был отказ от применения высокодозной интенсивной химиотерапии и, как следствие этого, лечение пациентов в амбулаторных условиях, уменьшение потребности в сопроводительной терапии и в трансфузиях компонентов крови, а также отказ от краниального облучения у большей части пациентов.

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 3 и более агентов, вводимых в течение 4–6 недель, мультиагентная консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2–3 лет. Обязательным компонентом является профилактика и лечение нейролейкемии. Еще в 1965г D.Pinkel предложил обязательное проведение специфической терапии, направленной на санацию ЦНС, учитывая то, что антилейкемические препараты в основном плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Дети с Т-клеточным вариантом ОЛЛ, высоким лейкоцитозом, дети в возрасте до 1 года относятся к группе высокого риска по развитию нейролейкемии. Основными методами профилактики и лечения нейролейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат, цитозар, преднозолон) в возрастных дозировках и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. Эндолюмбальное введение метотрексата имеет и системное воздействие, поэтому раннее проведение первой лечебной люмбальной пункции обязательно для сокращения массы опухоли. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому современные исследования по оптимизации лечения ОЛЛ направлены на снижение дозы облучения и точное выделение пациентов низкого риска, для которых лучевая терапия необязательна.

Применение нескольких препаратов в течение одного промежутка времени более эффективно, чем монотерапия, так как цитостатики действуют на различные фазы клеточного цикла, удаляя разные субпопуляции лейкемических клеток и предотвращая развитие лекарственной устойчивости.

Теоретически, терапия должна длиться до тех пор, пока не будет разрушена вся популяция лейкемических клеток, но не дольше. К сожалению, до настоящего времени нет надежного метода определения остаточной опухоли, но с

помощью рандомизированных клинических исследований было показано, что терапия должна длиться 2–3 года. Необходимость длительной поддерживающей терапии была показана еще в 1950-х годах. Как правило, эта терапия состоит из ежедневного приема 6-меркаптопурина и еженедельного введения метотрексата, дозы модифицируются в зависимости от количества лейкоцитов. Переносимость такого режима обычно удовлетворительная, необходимость проведения на этом фоне реиндукционных курсов (например, дексаметазон + винкристин) дискутируется. Показано, что выполнение поддерживающей терапии в объеме менее 80% от требуемого (при вынужденных перерывах из-за осложнений или неадекватной дозировке) достоверно увеличивает риск развития рецидива.

При назначении цитотоксических агентов очень важно определить отношения между пациентом и лекарством, что включает как фармакокинетику препарата, так и способность больного принять его. Примером таких вариаций является метаболизм 6-меркаптопурина и метотрексата. Эти препараты являются основой поддерживающей терапии при ОЛЛ. Многие исследователи определяли корреляцию EFS с концентрацией антиметаболитов (тиогуанин-нуклеотидов и полиглютаматов метотрексата) в эритроцитах периферической крови. Оказалось, что дети с повышенным образованием этих метаболитов имеют лучший прогноз.

Основные проблемы в лечении ОЛЛ это: 1) появление все большего числа пациентов с мутантными клонами опухолевых клеток, резистентными к химиотерапии, 2) поздние побочные эффекты терапии – нарушения роста, нейроэндокринные проблемы, вторые опухоли, 3) высокая стоимость лечения. Неудачи индукционной терапии связаны с ранней гибелью больных из-за токсических осложнений или с резистентной опухолью. Подходы к лечению больных, не ответивших на терапию ограниченны, в качестве альтернативного режима используют высокодозовый цитозар, вепезид, тенипозид.

Состояние ремиссии определяется как отсутствие бластных клеток в крови, менее 5% бластов в костном мозге с признаками восстановления нормального гемопоэза и менее 5 мононуклеаров в микролитре при анализе спинномозговой жидкости. Быстрое достижение ремиссии обязательно для успеха терапии. У 90% пациентов лейкемические клетки высоко чувствительны к химиотерапии, и ремиссия достигается в 85–90% случаев. Главной задачей терапии является излечение пациента и возвращение его к нормальной социальной жизни и хорошему самочувствию при минимуме побочных эффектов, связанных с лечением. Это трудная задача, так как до сих пор все используемые антилейкемические препараты токсичны и недостаточно селективны. Однако достижения в области понимания основ биологической и клинической гетерогенности ОЛЛ, молекулярно-биологические исследования обещают расшифровать молекулярный патогенез

этого заболевания. Тогда знание о механизме злокачественной трансформации позволит найти более эффективные и менее токсические формы лечения.

Рецидивы ОЛЛ

Победную точку в лечении ОЛЛ у детей можно будет поставить только после значительного улучшения результатов терапии рецидивов. По сравнению с результатами лечения первичных больных, выживаемость детей с рецидивами ОЛЛ остается низкой. В общем, пятилетняя выживаемость этих пациентов не превышает 35%–40%. Шансы на выздоровление напрямую зависят от разработки новых подходов в полихимиотерапии, вариантов проведения трансплантации костного мозга и т.д. Выделяют изолированные и комбинированные костномозговые и экстрамедуллярные (ЦНС, тестикулярные, с инфильтрацией других органов), очень ранние (в течение 6 мес. от постановки диагноза), ранние (до 18 мес. от постановки диагноза) и поздние (через 18 мес. от постановки диагноза). Проблема заключается в том, что в отличие от терапии первичного ОЛЛ, мировой опыт лечения рецидивов с помощью химиотерапии крайне ограничен. В немногочисленных публикациях анализируются группы не более 50–100 пациентов. Единственным исключением является серия исследований германской группы BFM, которые начались с 1983 года. К марту 1997 года в рамках этих исследований было проанализированы результаты лечения свыше тысячи больных с первым рецидивом ОЛЛ. Пациенты распределялись на группы риска только в зависимости от локализации рецидива. Программы химиотерапии для лечения рецидивов ОЛЛ были разработаны с учётом знаний, полученных в ходе лечения первичных больных с ОЛЛ как по протоколам серии ALL-BFM, так и по другим международным протоколам, а также с учётом мирового опыта проведения интенсивной химиотерапии в онкологии. В основе лечения лежало применение двух различных высокодозных комбинаций цитостатиков – терапевтических элементов (блоков), чередующихся друг с другом с интервалом в 2–3 недели от начала одного до начала другого. Каждый блок химиотерапии включал в себя высокие дозы метотрексата (HD MTX) в сочетании с 4–5 другими химиопрепаратами, так называемые терапевтические элементы R1 и R2. В исследовании ALL-REZ BFM 90 был добавлен новый терапевтический элемент R3 с использованием высоких доз цитозара. Основные результаты этих исследований опубликованы. Было установлено следующее:

1. Важнейшими факторами, определяющими прогноз, при первом рецидиве ОЛЛ являются временнбя точка возникновения рецидива по отношению к инициальному диагнозу ОЛЛ и к моменту окончания поддерживающей терапии (очень ранний, ранний и поздний), локализация (изолированный костномозговой, экстрамедуллярный и комбинированный) и иммунофенотип, лейкемических клеток.

2. В зависимости от момента возникновения 10-летняя выживаемость составляет: при позднем рецидиве – 38%, при раннем – 17%, при очень раннем – 10%.
3. В зависимости от локализации 10-летняя выживаемость составляет при экстамедуллярном рецидиве – 44%, комбинированном – 34%, изолированном костномозговом – 15%.
4. При рецидиве Т-клеточного ОЛЛ долгосрочная выживаемость составляет 9%, при рецидиве ОЛЛ с любым другим иммунофенотипом – 26%.
5. Различий в результатах лечения при использовании разных режимов применения HD MTX (1грамм/м² за 36 ч. против 5 грамм/м² за 24 часа) не обнаружено.
6. Введение терапевтического элемента R3 (высокие дозы цитозара) в исследовании ALL-REZ BFM 90 не улучшило результаты лечения.
7. Профилактическое краниальное облучение при изолированных поздних костномозговых рецидивах достоверно увеличивает выживаемость на 20–25%.
8. В исследовании ALL-REZ BFM 90 впервые было достоверно показано влияние интенсивности проведения химиотерапии, а именно длительности перерывов между блоками (между началом одного и началом следующего за ним терапевтического элемента согласно протоколу не должно проходить более 21 дня). У 66 пациентов с перерывом между первым и вторым блоками менее 21 дня выживаемость составила 40%, а у 65 больных с перерывом более 25 дней – 20%. Таким образом, интенсивность химиотерапии определяется не только модификацией доз, но и плотностью проведения терапевтических элементов.

Мультивариантный анализ результатов лечения более 1000 пациентов по протоколам ALL-REZ BFM 83-ALL-REZ BFM 90 показал, что стратификация на группы риска и, соответственно, варианты терапии должны быть пересмотрены. Прежде всего, можно выделить небольшую группу больных с хорошим прогнозом. Это – пациенты с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами, которые составляют не более 5–6% от всех больных (60 из 1188) с первым рецидивом ОЛЛ. Выживаемость в этой группе больных составила 77%. Это так называемая группа S1 в новом исследовании ALL-REZ BFM 95. С другой стороны, примерно 15% (175 из 1188) составляют пациенты группы неблагоприятного прогноза с ранними изолированными костномозговыми рецидивами (группа S3). От них необходимо отличать группу больных с особенно неблагоприятным прогнозом с очень ранними костномозговыми (изолированными и комбинированными) рецидивами и костномозговыми рецидивами Т-клеточного лейкоза (25% всех пациентов – 301 из 1188). Это – группа S4. Выживаемость в группах S3 и S4 составляет всего 1–4%. Хотя результаты лечения – одинаково

плохие в обеих группах, значительные различия между двумя группами существуют в уровне достижения ремиссии и терапевтически обусловленной летальности в периоде индукции. Если для группы S3 ремиссия достигается у 80% пациентов, то в группе S4, только у 50%. Помимо высокой частоты рефрактерных случаев и рецидивов очень много больных в группе S4, в отличие от группы S3, погибает от токсичности, связанной с терапией. В то же время в группе S3 низкая выживаемость связана с высоким уровнем повторных рецидивов и, соответственно, с короткой дительностью 2-ой ремиссии, редко превышающей 8 месяцев. Наиболее многочисленную группу представляют больные с промежуточным прогнозом, с поздними изолированными и комбинированными костномозговыми рецидивами, с ранними экстрамедуллярными рецидивами и с экстрамедуллярными рецидивами Т-клеточного лейкоза (652 из 1188 или 55% от всех пациентов). Это группа S2. Выживаемость больных в этой группе составляет в среднем 36%, но может колебаться от 30% до 50%.

Эта стратификация на группы риска лежит в основе протокола ALL-REZ BFM 95. Основной терапевтической идеей данного исследования для пациентов групп S3 и S4 является более интенсивный тайминг химиотерапии в периоде индукции и уменьшение токсичности за счёт снижения суммарных дозовых нагрузок цитостатических препаратов. С этой целью была произведена замена первых двух терапевтических элементов R1 и R2 на менее интенсивные блоки F1 и F2 и отказ от терапевтического элемента R3. Основной идеей терапии пациентов с особо неблагоприятным прогнозом (S4) является попытка преодоления резистентности опухолевых клеток у части этих больных с помощью новых тестовых комбинаций цитостатиков, включающих такие препараты, как идарубицин и тиотепа. Высокодозная интенсивная химиотерапия у этих пациентов исключается полностью. Решение о целесообразности продолжения химиотерапии после каждого терапевтического элемента принимается индивидуально в каждом конкретном случае.

Стратификация больных с рецидивами ОЛЛ на группы риска в соответствии с протоколом ALLREZ-BFM 95 представлена в таблице 118.

Таблица 118

Определение терапевтических групп S1–S4, в соответствии с терапевтическим протоколом ALL-REZ BFM 95 (Henze G. 1995)

Иммунофенотип	*не Т-клеточный*			*(пре) Т-клеточный*		
Время\локализация	ЭМ	КМ	ЭМ+КМ	ЭМ	КМ	ЭМ+КМ
Очень ранние	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранние	S2	S3	S3	S2	S4	S4
Поздние	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Проводятся исследования по внедрению новых подходов к терапии рецидивов ОЛЛ – ТКМ, иммунотерапия и т. д. Исследования группы БФМ показали, что для детей с поздним рецидивом оптимальным решением является полихимиотерапия, а ТКМ лучше проводить при раннем (суперраннем) или повторном рецидиве, при условии чувствительности опухоли к терапии, так как хорошие результаты при лечении поздних рецидивов полихимиотерапией имеют преимущество перед токсичностью режимов кондиционирования при ТКМ.

Перспективы

Каждый из современных протоколов лечения ОЛЛ ставит свои задачи, решение которых вливается в общее международное течение по оптимизации терапии этого заболевания. Так, например, в итальянской версии протокола группы БФМ – AIEOP – исследователи оставили краниальное облучение только для детей с гиперлейкоцитозом более 100 000/мкл и с Т-клеточным вариантом ОЛЛ, добившись при этом адекватного контроля над возникновением нейрорецидивов. Германо-австрийская группа БФМ обнаружила принципиальное значение раннего ответа (сокращения массы опухоли) на предфазу преднизолоном и интратекальным метотрексатом и ввела этот показатель в качестве одного из наиболее информативных прогностических факторов. Основным достижением терапии группы Children's Cancer Group (CCG) США явилось то, что интенсификация лечения для пациентов среднего риска значительно улучшила результаты терапии – бессобытийная выживаемость – event-free survival (EFS) – возросла с 75 до 84%($p<0,01$), а замена преднизолона на дексаметазон снизила количество нейрорецидивов и повысила общую выживаемость. В протоколах группы Dana–Farber Cancer Institute [DFCI] США внимание уделяется замене обычного краниального облучения на гиперфракционированное, что позволит уменьшить вероятность поздних осложнений. Также эта группа занимается проблемой ангиогенеза лейкемии и возможности применения антиангиогенных агентов в терапии. В настоящей версии протокола в качестве одного из факторов риска исследуется тест на лекарственную чувствительность in vitro (метилтиазол-тетразолиум – МТТ тест) к основным антилейкемическим препаратам – преднизолону, винкристину, даунорубицину и L-аспарагиназе, который показал свое прогностическое значение. Французские последователи протоколов группы БФМ (FRALLE) показали одинаковую эффективность применения высокодозного и среднедозного метотрексата для пациентов стандартного и среднего риска и отсутствие влияния применения колониестимулирующих факторов на выживаемость. Северное Общество по детской гематологии и онкологии (Норвегия, Дания, Швеция – NOPHO) исследует прогностическое и клиническое значение определения минимальной резидуальной болезни в процессе лечения ОЛЛ, а также оптимизацию поддерживающей терапии по фармакологическим параметрам – измерению концентрации метаболитов 6-меркаптопу-

рина и метотрексата. Pediatric Oncology Group (POG) (США) фокусирует свое внимание на минимализации терапии у детей с хорошими инициальными прогностическими факторами – лейкоцитозом менее 50 000/мкл, возрастом от 1 до 9 лет, ДНК–индексом >1,16, трисомией 4 и 10 хромосом – которые составляют 20% от В-линейного ОЛЛ и имеют выживаемость 95%. St. Jude Children's Research Hospital (SICRH) (США) предлагает индивидуализировать терапию в зависимости от клиренса цитотоксических препаратов. Общей тенденцией является уменьшение токсичности проводимой терапии, например, сокращение группы пациентов, нуждающихся в краниальном облучении за счет интенсивной интратекальной и системной терапии. Все исследователи предлагают свои варианты лечения пациентов высокого риска: от введения высокодозного цитозара у детей до 1 года, до аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) для всех детей с неблагоприятными прогностическими характеристиками

Литература

1. Карачунский А.И. Современная стратегия терапии ОЛЛ у детей. Докт. дисс. М., 1999.
2. Мякова Н.В. Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ-БФМ-90М у детей с ОЛЛ. Докт. дисс., М., 2002.
3. Тимаков А.М. Отдаленные результаты терапии ОЛЛ у детей. Докт. дисс. М., 2003.
4. Pinkel D, Selecting treatment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996, 14(1):4-5.
5. Pui CH, Acute lymphoblastic leukemia in children. Curr Opin Oncol 2000, 12(1):3–12.
6. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD et al, Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. J Clin Oncol 1994, 12(4): 740-747.
7. Schrappe M, Reiter A, Henze G et al, Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: results with reduced radiotherapy combined with CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM trials. Klin Padiatr 1998, 210(4):192–199.
8. Schrappe M, Reiter A, Ludwig MD et al, Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM-90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. Blood 2000, 95(11):3310–3322.

Острый миелобластный лейкоз

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) составляет около 1/5 всех острых лейкозов у детей. Распространенность ОМЛ у детей в мире приблизительно одинакова и составляет 5,6 случаев на миллион детского населения.

Клиническая картина. Дебют ОМЛ почти лишен специфических черт: наиболее часто присутствуют лихорадка, геморрагический синдром, анемия, вторичные инфекции; несмотря на инфильтрацию костного мозга, боль в костях не является постоянным симптомом. Инфильтрация печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30%–50% пациентов. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечается у 5–10% детей, при этом у большинства детей симптомы со стороны ЦНС отсутствуют.

Поражение кожи наиболее характерно для моноцитарного варианта ОМЛ (классификацию см. в табл. 119); крайне редко изолированная кожная инфильтрация является первичной манифестацией ОМЛ, чаще отмечаются экстрамедуллярные хлоромы в сочетании с типичной инфильтрацией костного мозга. Кроме того, в дебюте ОМЛ у 3–5% детей может быть гиперлейкоцитоз, наиболее характерный для миело-моноцитарного и моноцитарного вариантов ОМЛ; проявлениями гиперлейкоцитоза могут быть респираторный дистресс вслед-

Таблица 119

FAB-классификация ОМЛ (по Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT 1985)

AML-M0	Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой. Отсутствие созревания, MPO<3%, но есть иммунологические маркеры миелоидной дифференцировки
AML-M1	Острый миелоидный лейкоз без созревания. Бласты >90% от незритроидных клеток, MPO>3%
AML-M2	Острый миелоидный лейкоз с созреванием. > 10% миелоидных клеток имеют черты созревания до промиелоцитов, моноциты <20%
AML-M3	Острый промиелоцитарный лейкоз. Доминирующие клетки – промиелоциты с выраженной атипией
AML-M3v	Острый промиелоцитарный лейкоз. Доминирующие клетки – промиелоциты с микрогранулярностью и резко положительной MPO
AML-M4	Острый миеломоноцитарный лейкоз. Миеломоноцитарные бластные клетки с моноцитарным компонентом >20%, но <80%
AML-M4Eo	Острый миеломоноцитарный лейкоз. Вариант M4 с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M5a	Острый монобластный лейкоз. >80% монобластов в костном мозге
AML-M5b	Острый монобластный лейкоз. >80% монобластов и моноцитов в костном мозге
AML-M6	Острый эритроидный лейкоз. >50% нуклеаров в костном мозге – эритробласты и более 30% от незритроидных клеток – бласты
AML-M7	Острый мегакариоцитарный лейкоз. Морфологические черты мегакариобластов, CD41+, CD61+

Примечание: MPO – миелопероксидаза

ствие нарушения перфузии легочных капилляров и прогрессирующая неврологическая симптоматика (головная боль, сонливость, кома) вследствие гипоксии ЦНС. При промиелоцитарном варианте клиническая манифестация лейкоза может выглядеть как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с развитием массивных кровотечений и тромбозов.

Морфология и классификация. Исторически диагноз ОМЛ является цитоморфологическим, так как это заболевание представляет собой морфологически гетерогенную группу.

До настоящего времени общепризнанной является классификация, основанная на критериях FAB (French-American-British Cooperative Group); эта классификация представлена в таблице 119. Основой этой классификации служит соответствие морфологического субстрата лейкоза определенному ряду и уровню дифференцировки нормального гемопоэза.

Морфологической находкой, высокоспецифичной для ОМЛ, являются так называемые палочки Ауэра; так, при отрицательной реакции на миелопероксидазу, что характерно для М0 варианта, обнаружение палочек Ауэра обусловливает вариант М1. При вариантах М1 и М2 с t(8;21) часто встречаются длинные, нежные, нитеподобные палочки Ауэра; при варианте М3 в цитоплазме можно увидеть пучки этих палочек.

Иммунология. Иммунологические характеристики миелоидной дифференцировки следующие: нелинейные маркеры гемопоэтических предшественников CD34 и HLA-DR; панмиелоидные маркеры CD13, CD33, CD65; маркеры, ассоциированные с моноцитами и гранулоцитами CD14 и CD15; линейные мегакариоцитарные маркеры CD41 и CD61; внутриклеточная миелопероксидаза MPO.

Наиболее важные характеристики большинства иммунологических маркеров, используемых при диагностике ОМЛ, представлены в таблице 120.

Значение проточной цитофлюорометрии в диагнозе ОМЛ является наиболее существенным в случаях, когда требуется верификация вариантов М0 и М7, и в диагностике бифенотипического лейкоза. Кроме того, этот метод позволяет разграничить М0 и М1 варианты, а также варианты с гранулоцитарной дифференцировкой – М2 и М3.

Важным для определения стратегии терапии представляется выделение так называемого острого бифенотипического лейкоза (biphenotypic acute leukemia, BAL). Критерии BAL основаны на оценке соотношения специфических лимфоидных и миелоидных маркеров, экспрессируемых бластными клетками. Различают истинный бифенотипический лейкоз и миелоидный и лимфобластный лейкозы с коэкспрессией маркеров «параллельной» линии дифференцировки. В таблице 121 приведены маркеры миелоидной и лимфоидной дифференцировки, необходимые для дефиниции бифенотипического лейкоза. В левой колонке представлены баллы, которыми оценивается каждый маркер. Острым би-

Таблица 120

Кластеры дифференцировки (CD) антигенов, используемые при диагностике ОМЛ

Антиген	Клетки	Диагностика ОМЛ
CD13	Ранние общие предшественники гранулоцитов и моноцитов и созревающих клеток этой линии	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ
CD14	Зрелые моноциты (выраженная экспрессия), макрофаги, гранулоциты (умеренная экспрессия)	Экспрессия преимущественно при «зрелых» миеломоноцитарных вариантах (M4, M5b)
CD15	Зрелые гранулоциты и моноциты, миелоидные и моноцитарные клетки, клетки Лангерганса	Экспрессия в 50% ОМЛ, может быть в 5%–10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD33	Миелоидные и моноцитарные клетки, ранние эритробласты, мегакариобласты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, коэкспрессия в 20–30% ОЛЛ
CD36	Мегакариоциты, тромбоциты, зрелые моноциты и макрофаги, эритроидные предшественники	Экспрессия преимущественно при M5, M6, M7
CD41	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD42	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD61	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD64	Моноциты и макрофаги, незрелые грануломоноцитарные предшественники, дендритические клетки	Экспрессия преимущественно при M5
CD65	Зрелые гранулоциты, миелоидные клетки, моноциты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, может быть в 5%– 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD2	Тимические и зрелые Т-клетки, большинство NK-клеток	Экспрессия в 70–80% ОЛЛ (предшественники Т-клеток) и в 10% ОМЛ (особенно при M3 и M4Eo)
CD4	Тимоциты и зрелые Т-клетки (хелперы/индукторы), моноциты, макрофаги	Вариабельная экспрессия у пре-Т и зрелых предшественниках Т-клеток при ОЛЛ, при ОМЛ – в случае моноцитарных вариантах
CD7	Т-клетки, NK-клетки (натуральные киллеры), гемопоэтические стволовые клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках Т-клеток при ОЛЛ и в 15% ОМЛ
CD19	Все стадии лимфоидной В-линейной дифференцировки – от минимальной до зрелых В-клеток, фолликулярные дендритические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ (особенно при M2 с t(8;21))
CD24	Предшественники и зрелые В-клетки, нейтрофильные гранулоциты	Экспрессия более, чем у 90% предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD79	Предшественники и зрелые В-клетки, плазматические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD56	NK-клетки	Экспрессия в некоторых случаях ОМЛ с t(8;21) и t(15;17)
CD34	Стволовые гемопоэтические клетки	Экспрессия на 60–70% предшественниках В-клеток при ОЛЛ, менее 10% Т-клеточных предшественников при ОЛЛ и в 40–50% ОМЛ
CD45	Практически все гемопоэтические клетки	Экспрессия у 90% предшественниках В-клеток при ОЛЛ и почти при всех ОМЛ

Таблица 121

Система оценки иммунологических маркеров в отношении острого бифенотипического лейкоза

Балл	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CD79, cy IgM, (cy) CD22	CD3(cy/m), anti-TCR б/в, anti-TCR г/д	MPO
1	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0,5	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

Сокращения: cy – цитоплазматический, m – мембранный, TCR – Т-клеточный рецептор, MPO – миелопероксидаза, TdT – терминальная деоксинуклеотидил-трансфераза

фенотипическим лейкозом является тот, при котором сумма баллов миелоидных маркеров превышает 2, а сумма лимфоидных превышает 1 балл.

Известно, что бифенотипический лейкоз встречается редко и прогноз у таких пациентов плохой; ОМЛ с коэкспрессией лимфоидных маркеров наблюдается существенно чаще и его доля составляет 10–30% всех ОМЛ.

Коэкспрессия маркера незрелых предшественников CD7 ассоциируется с плохим прогнозом, тогда как роль других (CD34, CD117, HLA-DR) не столь однозначна. Кроме того, существует взаимосвязь между коэкспрессией определенных лимфоидных маркеров и цитогенетическим вариантом ОМЛ: так, характерно присутствие CD19 при t(8;21) и CD2 при остром промиелоцитарном лейкозе с транслокацией t(15;17).

Цитогенетика и прогноз. Значение современных лабораторных исследований в диагностике ОМЛ многократно возросло в течение двух последних десятилетий. Наибольшую важность приобрели цитогенетические характеристики, поскольку именно они в последнее время признаны решающими прогностическими факторами. До начала 90-х годов прошлого века эти исследования происходили на клеточном уровне, то есть оценивалась структура и число хромосом, и наличие хромосомных аберраций в опухолевых клетках. Позднее они были дополнены молекулярно-биологическими методами, при которых объектом изучения является химерные гены, появившиеся в результате аберраций хромосом, и белки – продукты их экспрессии. Цитогенетические изменения в лейкемических клетках присутствуют у 55–78% взрослых больных и у 77–85% детей. Ниже приведены описания наиболее частых и значимых в клиническом отношении хромосомных аберраций при ОМЛ и их прогностическое значение. Современные представления о прогнозе ОМЛ выглядят следующим образом: в группе «хорошего прогноза» вероятность 5-летней выживаемости составляет 70% и больше, а вероятность рецидива меньше 25%; для группы «промежуточного прогноза» выживаемость 40–50%, рецидив происходит у 50% больных; категория «плохого прогноза» характеризуется высокой вероятностью рецидива (более 70%) и низкой вероятностью 5-летней выживаемости – менее 25%.

1. Самой частой хромосомной аберрацией является t(8;21)(q22;q22), идентифицированная в 1973 году. 90% случаев t(8;21) ассоциированы с вариантом М2 и 10% – с М1. В кластере 21q22 находится регион гена AML1, являющегося важным элементом транскрипции в нормальных гемопоэтических клетках. При транслокации с кластером 8q22 гена ETO образуется химерный транскрипт AML1-ETO; показано, что этот транскрипт может достаточно долго обнаруживаться у пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии. По данным результатов исследований у мышей, несущих AML1-ETO, предполагается, что экспрессия этого гибридного гена не только нейтрализует нормальную биологическую активность AML1, но и непосредственно индуцирует аберрантную пролиферацию гемопоэтических клеток. Транслокация t(8;21) относится к числу аберраций «благоприятного прогноза». Она встречается у 10–15% всех детей с ОМЛ. При этом в США и Европе t(8;21) регистрируется у 7–10% пациентов, в Японии – у 37,% и в Южной Африке – у 62,5%. Среди взрослых t(8;21) чаще встречается у молодых больных и очень редко – у пациентов старше 50 лет.
2. Транслокация, ассоциированная с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) – t(15;17)(q22;q12) с образованием химерного гена PML-RARб; частота ее обнаружения 6–12% среди всех детей с ОМЛ и до 100% при варианте М3. Впервые изменения 17 хромосомы при ОПЛ описаны в 1976 году, а в 1977 году появились сообщения о реципрокной транслокации (взаимообмене) между длинным плечом 15 и 17 хромосом. В этом процессе задействованы ген б-ретиноевого рецептора (RARб), расположенный на 17 хромосоме и ген промиелоцитарного лейкоза PML 15 хромосомы, в результате чего происходит образование гибридного гена PML-RARб. Исследования с трансгенными мышами, экспрессирующими PML-RARб, указывают на то, что этот химерный транскрипт не участвует напрямую в лейкемогенезе, но его экспрессия изменяет характер дифференцировки миелоидных предшественников. Транскрипт PML-RARб является маркером присутствия лейкемии – то есть у пациентов, достигших ремиссии, он не обнаруживается и его повторное обнаружение во время морфологической ремиссии является предшественником клинического рецидива ОПЛ. Также, как и t(8;21), наличие t(15;17) является благоприятным прогностическим признаком.
3. Инверсия 16-й хромосомы – inv16(p13;q22) или ее вариант t(16;16), характерна для миеломоноцитарного варианта с эозинофилией М4Eo, но встречается и при других вариантах ОМЛ. При этой аномалии образуется ген CBFв-MYH11. На молекулярном уровне происходит слияние гена тяжелой цепи миозина гладких мышц (MYH11), расположенного на хромо-

соме 16p13 с геном CBFв (core binding factor), расположенным на длинном плече той же хромосомы; среди всех детей с ОМЛ inv16 встречается у 8–15%. Инверсия inv16 и ее вариант t(16;16) завершает перечень транслокаций, благоприятных в отношении прогноза.

4. 11q23/MLL-реаранжировка. Регион 23 длинного плеча одиннадцатой хромосомы достаточно часто является участком структурных реаранжировок у детей с острым лейкозом – как с острым лимфобластным, так и с ОМЛ. При первичных ОМЛ аномалия 11q23 встречается у 6–8% больных, при вторичном – до 85%, что связывают с воздействием эпиподофилотоксинов – ингибиторов топоизомеразы. Наиболее часто эта аномалия встречается у детей младше года и новорожденных. Ген MLL (Mixed Lineage Leukemia) 11q23, участвует более чем в 40 различных хромосомных транслокаций, описанных в последнее время при острых лейкозах. Реципрокные транслокации происходят между регионом q23 одиннадцатой хромосомы и коротким плечом какой-либо из следующих хромосом: первой, шестой, девятой, десятой, шестнадцатой, семнадцатой, девятнадцатой и двадцать второй. Наиболее часто встречаются транслокации (9;11)(p21;q23), t(6;11)(q27;q23) и t(11;19)(q27;q23). Химерный транскрипт, получившийся в результате транслокации, обычно более чем на две трети состоит из MLL, остальная часть представлена геномом реципрокного участка. Кроме транслокаций с обменом участками хромосом, возможна внутренняя реаранжировка в пределах гена MLL. Чаще всего речь идет о внутренней тандемной дупликации – то есть о полном линейном повторении последовательности генов в одном из кластеров. Роль интактного MLL-протеина до сих пор окончательно неизвестна. У пациентов с 11q23/MLL-реаранжировкой прогноз расценивается как «промежуточный» и плохой; уровень ремиссии у этих больных достаточно высокий, но выживаемость низкая. В отдельных исследованиях показано, что прогноз у взрослых пациентов и детей с (9;11)(p21;q23) достоверно лучше, чем у больных с другими транслокациями, в которые вовлечена аномалия 11q23.
5. Инверсия inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26). Эта аберрация описана при всех вариантах ОМЛ, за исключением M3/M3v и M4Eo. Несмотря на то, что нет связи между определенным FAB-вариантом и инверсией 3 хромосомы, у большинства больных в костном мозге имеются общие морфологические признаки: увеличение числа мегакариоцитов и многочисленные микромегакариоциты. В периферической крови часто присутствует нормальное или слегка повышенное число тромбоцитов. Прогноз у этих пациентов очень плохой.
6. Транслокация t(6;9)(p23;q34). В литературе описано более 50 больных с ОМЛ, у которых обнаружена эта транслокация, в большинстве случаев это

единственная хромосомная аномалия. Несколько чаще t(6;9) отмечена у пациентов с М2 и М4 вариантами, хотя встречается при всех вариантах ОМЛ. У половины пациентов с t(6;9) число базофилов в костном мозге увеличено. Функция гибридного гена DEK-CAN, образующегося в результате этой транслокации, в настоящее время не ясна. Аномалия t(6;9)(p23;q34) чаще встречается у молодых взрослых и детей (средний возраст 38 лет); прогноз у больных неблагоприятный, но следует иметь в виду, что оценка проведена на небольшой группе пациентов.

7. Транслокация t(8;16) (p11;p13) описана у 30 больных с ОМЛ, преимущественно с вариантами М4 и М5. В основном это юные пациенты, в том числе дети до 1 года.

Транслокация t(8;16) у большинства из этих больных – это единственная цитогенетическая находка. Морфологически часто отмечался эритрофагоцитоз. Прогноз у этих больных плохой.

8. Моносомия 5 и делеция 5q-. Потеря участка длинного плеча или всей пятой хромосомы не связана с каким-либо определенным вариантом ОМЛ, и часто является дополнительной при сложных аберрациях. Чаще эта аберрация встречается при вторичных лейкозах и ассоциируется с плохим прогнозом.
9. Моносомия (-7) и делеция 7q-. Моносомия в седьмой паре хромосом является второй по частоте (после моносомии 8) аберрацией среди количественных транслокаций – то есть таких, при которых происходит изменение числа хромосом. В 3% случаев моносомия 7 является единственным цитогенетическим изменением, и более, чем у 10% больных является одной из нескольких аберраций, особенно часто в сложных аберрантных кариотипах. Моносомия 7 и 7q- может быть при любом варианте ОМЛ, но чаще при вторичных ОМЛ, особенно после лечения алкилирующими агентами. Наличие этой аномалии ассоциируется с плохим прогнозом.
10. Трисомия (+8). Это наиболее частая количественная аберрация, которая наблюдается в 5% всех цитогенетических изменений при ОМЛ. Трисомия 8 является частой дополнительной аберрацией при t(8;21), inv(16), t(15;17)и t(9;11). Добавочная восьмая хромосома может служить прогностическим фактором, если она является дополнительной в сложных аберрантных кариотипах. Так, у пациентов с +8 в качестве единственной аномалии прогноз является промежуточным; в случае сочетания с благоприятными аберрациями – прогноз хороший и в комплексе с неблагоприятными – наихудший.
11. Делеция 9q-. Потеря длинного плеча девятой хромосомы часто сопровождает благоприятные t(8;21), реже inv(16) и t(15;17), не оказывая влияния на прогноз.

12. Трисомия (+11). Подобно другим трисомиям, +11 может быть солитарной аномалией, но чаще встречается совместно с другими численными или структурными хромосомными аберрациями. В качестве единственной аномалии +11 ассоциирована с пожилым возрастом больных, вариантами M1 и M2, плохим ответом на терапию и общим неблагоприятным прогнозом. В последнее время появились данные о том, что парциальная тандемная дупликация гена MLL обнаруживается в качестве постоянного молекулярного дефекта в 40–90% ОМЛ с трисомией 11. Механизм участия парциальной тандемной дупликации в лейкемогенезе в настоящее время не ясен.
13. Трисомия (+13) в 25% бывает солитарной аберрацией, которая чаще встречается у пациентов в возрасте около 60 лет, и хотя ассоциируется с хорошим ответом на терапию, в этих случаях часто отмечаются рецидивы и общая выживаемость является невысокой.
14. Трисомия (+21) представлена у 5% всех пациентов с ОМЛ и менее, чем в 1% является солитарной; связи с каким-либо вариантом FAB не прослеживается.
15. Редкие транслокации. Существуют описанные у очень небольшого числа больных транслокации, прогностическое значение и роль которых не ясны. Это и количественные аберрации четвертой, девятой и двадцать второй пар хромосом и структурные транслокации, такие как: t(1;3)(p36;q21), t(1;22)(p13;q13), t(3;21)(q26;q22), t(7;11)(p15;p15), t(11;17)(q23;q25) и t(16;21)(p11;q22).
16. У 10–20% больных присутствует так называемый сложный аберрантный кариотип, который ассоциируется с очень плохим прогнозом. Определение сложного аберрантного кариотипа варьирует в разных исследованиях. Обычно речь идет об одновременном присутствии как минимум трех цитогенетических аномалий. Это определение представляется недостаточным, так как пациенты с такими транслокациями, как t(8;21) или inv(16) и дополнительными аберрациями отвечают этим критериям, но биологически не относятся к больным со сложными кариотипами. В «настоящем» сложном аберрантном кариотипе участвуют численные аберрации. Доля больных со сложным аберрантным кариотипом увеличивается с возрастом, особенно часто он выявляется у пациентов старше 60 лет. Прогноз неблагоприятен во всех возрастных группах; менее 10% больных с такими цитогенетическими аномалиями живут более года.

Биологические маркеры. Современные исследования биологии ОМЛ, посвящены, прежде всего, молекулярным механизмам жизнедеятельности опухолевых клеток. Исследования последнего десятилетия показали, что наиболее важным молекулярным объектом, имеющим большое практическое значение,

является FLT-3 (FMS-like tyrosine kinase 3) – рецептор тирозин-киназы III класса. FLT-3 в норме экспрессируют незрелые гемопоэтические клетки, клетки плаценты, гонад и мозга. Исследования гемопоэтических колоний показали, что FLT-3 участвует в процессах пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников. Лейкемические клетки экспрессируют FLT-3 в 70–100% ОМЛ и во многих случаях ОЛЛ. Существуют сообщения, что на клетках больных ОМЛ и В-ОЛЛ экспрессия FLT-3-компетентной РНК выше, чем в клетках нормального костного мозга. Известно, что в культуре лейкемических бластов, полученных от больных ОМЛ, лиганд FLT-3 рецептора вызывает дозозависимую пролиферацию и синергичен в этом с гранулоцитарным и грануломакрофагальным ростовыми факторами G-CSF и GM-CSF. Наиболее важным в клиническом отношении моментом является мутация FLT-3-генома в бластных клетках. Существуют 2 варианта этого процесса – так называемая внутренняя тандемная дупликация и простая точечная мутация.

По всей видимости, оба варианта играют важную роль в лейкемогенезе, поскольку их результатом является сигнал к пролиферации; чаще встречается внутренняя тандемная дупликация (FLT-3/ITD). Мутация FLT-3 встречается существенно реже, чем экспрессия интактного гена FLT-3 и его продукта – рецептора; при ОМЛ у взрослых частота экспрессии мутантного FLT-3 составляет 20–30%, у детей 10–15%. Хотя мутация описана при всех вариантах ОМЛ, наиболее часто она встречается при М3- варианте, несколько реже – при М2; несмотря на небольшое число данных о больных с транслокацией t(6;9)(p23;q34), у них отмечена частая экспрессия FLT-3/ITD. В ходе клинических исследований установлено, что экспрессия FLT-3/ITD является весьма неблагоприятным прогностическим признаком. В мультицентровых исследованиях показано, что уровень достижения ремиссии, неосложненная (event-free survival, EFS) и безрецидивная выживаемость (disease-free survival, DFS) у детей и взрослых с ОМЛ, клетки которых экспрессируют мутантный FLT-3, достоверно ниже, чем у больных без этой мутации. В исследовании американской группы CCG (Children's Cancer Group) с применением мультивариантного анализа показано, что экспрессия FLT3/ITD является отдельным достоверным независимым прогностическим фактором плохого прогноза при ОМЛ у детей. Таким образом, даже при наличии благоприятных прогностических цитогенетических факторов, присутствие мутантного FLT-3 означает плохой прогноз. Вероятно, для взвешенной оценки влияния FLT-3/ITD при наличии таких аберраций, как t(8;21), inv(16) и t(15;17), необходимы дополнительные исследования.

В таблице 122 приведена цитогенетическая классификация групп риска ОМЛ.

Другие прогностические факторы. Исторически к благоприятным прогностическим факторам у детей относились следующие (критерии немецкой исследовательской группы BFM): возраст старше 2 лет; FAB-варианты M1/M2 с

Таблица 122

Цитогенетическая классификация групп риска ОМЛ (по Giles с соавт. 2002)

Цитогенетические аберрации	*Частота у детей*	*Частота у взрослых*	*Химерный ген*	*Генетическая и биологическая модификация прогноза*
Благоприятный прогноз				
t(8;21)(q22;q22)	12%	До 55 лет 5–8%, старше 55 лет – реже	AML/ETO	FLT-3/ITD 9% + Del(9q) + сложные транслокации
inv(16)(p13;q22) t(16;16)(p13;q22)	8–15%	До 45 лет 10%, старше 45 лет – реже	CBFα-MYH11	FLT-3/ITD 7%
t(15;17)(p21;q11) Варианты t(11;17)(p23;q11) t(5;17)(p32;q11) t(11;17)(p13;q11)	7%	До 45 лет 15%, старше 45 лет – реже	PML-RARα PLZF- RARα NPM- RARα NuMA- RARα	FLT-3/ITD 37%
«Промежуточный» прогноз				
+8	редко	10%		FLT-3/ITD 28%
Нормальный кариотип	10–15%	15–20%		FLT-3/ITD 34% MLL-PTD 10%
Другие аберрации, не являющиеся «благоприятными» и «неблагоприятными»				FLT-3/ITD 20–30%
Неблагоприятный прогноз				
11q23 Варианты t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(q22;q23) t(11;19)(q23;q13)	>50% у детей до года, в 7% – t(9;11)	5–7%	MLL MLL/AF4 MLL/AF9 MLL/ELL/ENL	FLT-3/ITD 0%
t(6;9)(q23;q34)	редко	<1%	DEK-CAN	Inv(3)(q21;q26)
t(3;3)(q21;q26)	3%	3–5%	EV11	FLT-3/ITD 17%
-5/5q-	редко	До 45 лет <10%, старше 45 лет – чаще		FLT-3/ITD 0%

палочками Ауэра, М3 и М4Eo; инициальный лейкоцитоз менее 100 x10⁹/л и клиренс бластов из костного мозга в ответ на индукционную терапию. Однако, эти параметры имеют прогностическое значение только при унивариантном анализе. Мультивариантные исследования всех перечисленных инициальных признаков показывают, что не все они имеют значение для прогноза. Так, инициальный гиперлейкоцитоз ассоциирован с большей вероятностью ранней смерти из-за геморрагического синдрома и/или лейкостаза, особенно у пациентов

с М5-вариантом; но в случае достижения ремиссии различий в уровне безрецидивной выживаемости у пациентов с инициальным гиперлейкоцитозом и всех остальных нет. Последующие исследования группы BFM показали статистически достоверную корреляцию «исторических» благоприятных факторов морфологии ОМЛ (FAB-варианты М1 – М4Eo и палочек Ауэра) с современными цитогенетическими факторами: t(8;21), t(15;17) и inv(16). Ведущие исследовательские группы в детской гематологии благоприятными прогностическими признаками считают те же транслокации и ответ на терапию индукции. Таким образом, кроме основных инициальных факторов – хромосомных аберраций и дополнительных, таких как экспрессия мутантного FLT-3, достоверным прогностическим признаком у детей, больных ОМЛ, является только ответ на терапию индукции.

Общая стратегия терапии. Необходимо отметить, что в современной гематологии терапия лейкозов, в том числе и ОМЛ, должна проводиться по строгим программам в специализированных стационарах. Программа (или протокол) включает перечень необходимых для диагностики исследований и жесткий график их проведения; после завершения диагностического этапа пациент получает то лечение, которое предусмотрено этим протоколом, также с жестким соблюдением сроков и порядка элементов терапии. В настоящее время в мире существуют несколько ведущих исследовательских групп, которые анализируют диагностику и терапию ОМЛ у детей в мультицентровых исследованиях. Это американские исследовательские группы Children's Cancer Group, или CCG и Pediatric Oncology Group, POG; английская Medical Research Council, MRC; немецкая группа Berlin-Frankfurt-Mьnsteff, BFM; японская Children's Cancer and Leukemia Study Group, CCLG; французская Leucбmie Aiqul Myйlonde Enfant, LAME; итальянская Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica, AIEOP и другие. Результаты их исследований являются основными источниками современных знаний о диагностике, прогнозе и терапии ОМЛ у детей.

Основная цель терапии – это эрадикация лейкемического клона с последующим восстановлением нормального гемопоэза.

Первым этапом на этом пути является индукция ремиссии. Важным в отношении прогноза является оценка чувствительности к терапии после проведения индукционного курса. Окончательная оценка достижения ремиссии в большинстве протоколов оценивается после 2 курсов терапии. Критерии ответа на терапию и ремиссии при ОМЛ согласно последним рекомендациям Международной Рабочей Группы (International Working Group) приведены в таблице 123.

Постремиссионная терапия должна состоять не менее чем из 3 блоков; это может быть только химиотерапия или химиотерапия с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Некоторые терапевтические режимы включают поддерживающую терапию.

Таблица 123

Критерии ответа при ОМЛ согласно International Working Group

	Срок оценки, дни	*Уровень гранулоцитов в крови, $x10^9$/л*	*Уровень тромбоцитов в крови, $x10^9$/л*	*Бластоз костного мозга, %*	*Дополнительные данные*
Ранняя оценка ответа на терапию	7–10	не имеет значения	не имеет значения	<5	Не имеют значения
Морфологическая ремиссия	В зависимости от протокола	>1,0	>100	<5	Независимость от трансфузий, отсутствие экстрамедуллярных очагов
Цитогенетическая ремиссия	В зависимости от протокола	>1,0	>100	<5	Нормальная цитогенетика, отсутствие экстрамедуллярных очагов
Молекулярная ремиссия	В зависимости от протокола	>1,0	>100	<5	Отсутствие химерного транскрипта и экстрамедуллярных очагов
Парциальная ремиссия	В зависимости от протокола	>1,0	>100	Сокращение, по крайней мере, вдвое по сравнению с исходным уровнем, до значений 5–25%	<5% бластов, но есть палочки Ауэра

Важным элементом терапии является профилактика и лечение поражения центральной нервной системы (ЦНС) – интратекальные введения цитостатических препаратов, системная высокодозная терапия и в некоторых случаях краниальное облучение. При ОМЛ основным препаратом для интратекальной терапии является цитозин-арабинозид, в некоторых протоколах дополнительно используются преднизолон и метотрексат.

Современная терапия ОМЛ должна быть дифференцированной, то есть ее интенсивность (а значит, и обусловленная ею токсичность) должна быть различной в зависимости от группы риска. Кроме того, терапия должна быть настолько специфичной, насколько это возможно. Так, для лечения острого промиелоцитарного лейкоза необходима патогномоничная терапия, которой будет посвящен отдельный раздел.

Терапия индукции. Цитотоксическая терапия ОМЛ приводит к транзиторной, но тяжелой миелосупрессии с высоким риском инфекций и геморрагического синдрома. Спектр цитостатических препаратов, эффективных в отношении ОМЛ, достаточно невелик. Базовыми препаратами являются цитозин-ара-

бинозид (Ara-c), антрациклины (даунорубицин Dnr, митоксантрон Mit, идарубицин Ida), этопозид (Vp), 6-тиогуанин (6TG).

Классическая индукция ремиссии ОМЛ является семидневным курсом. В течение всех 7 дней пациент получает Ara-c (100–200 мг/м^2/сутки); в течение трех дней – в комбинации с Dnr (45–60 мг/м^2/сутки). Большинство протоколов базируется на этой классической схеме "7 + 3", к которой в зависимости от протокола могут быть добавлены 6TG, Vp или другие препараты. До 90% больных достигают ремиссии при применении таких терапевтических схем.

До начала 90-х годов прошлого века терапия индукции состояла из одного курса химиотерапии, который продолжался несколько дней без перерывов. В 1991 году группа POG провела рандомизированное исследование применения в индукции высоких доз Ara-c (3 г/м^2 на введение) против стандартных у 285 детей. Показано, что хотя частота достижения ремиссии в обеих группах была 85%, в группе высокодозной терапии достоверно выше была 3-летняя EFS (34% против 29%) и DFS (42% против 34%).

В 1989–1993 годах группа CCG провела исследование у 589 детей с ОМЛ, в котором показано преимущество индукции в режиме интенсивного тайминга. Суть этого режима заключается в том, что больные получают индукционную терапию, состоящую из 2 одинаковых 4-дневных курсов с интервалом в 6 дней. Каждый курс терапии включает цитозин-арабинозид, даунорубомицин, этопозид и 6-тиогуанин. Необходимость повторения курса терапии строго через фиксированный интервал, не взирая на показатели гемопоэза, заключается в следующем: те лейкемические клетки, которые находились во время первого курса вне митотической фазы, войдут в нее ко второму курсу и подвергнутся цитотоксическому воздействию химиопрепаратов. Преимущества интенсивного тайминга – в достоверном увеличении EFS с 27% у больных, получавших ту же терапию в стандартном режиме, до 42% в режиме интенсивного тайминга. В настоящее время группа CCG опубликовала данные о пилотном исследовании индукции интенсивного тайминга с использованием идарубицина, которые показывают возможные преимущества этого препарата в терапии индукции у детей.

Группа MRC в исследовании AML-9 1986 года показала преимущества продленной терапии индукции – 5-дневная индукция, основанная на Dnr, Ara-c и 6TG, против 10-дневной. Несмотря на более высокий уровень смертности от токсичности терапии (21% против 16%), уровень достижения ремиссии был выше в группе продленной терапии. Следующее исследование этой группы – AML-10, в которое включен 341 ребенок. Индукционная терапия в AML-10 основана на стандартных дозах Ara-c + Dnr, третьим препаратом был этопозид либо 6-тиогуанин, в зависимости от группы рандомизации. Индукция в AML-12 состояла из ADE (Ara-c + Dnr + Vp) и в другой группе рандомизации из AME (Ara-

с + Mit + Vp); в этот протокол включены 529 детей. Ремиссия в обоих исследованиях составила 92%, смерть в индукции и резистентные ОМЛ – по 4%. Уровень ремиссии в обеих ветвях протокола AML-12 (ADE и AME) был практически одинаковым – 90% и 92%. В начале 90-х годов уровень DFS при ОМЛ увеличилась с 30 до более 50%, а после 1995 года (протокол AML-12) составляет 66%.

Индукция по протоколу исследовательской группы LAME состоит из стандартных доз Ara-c + Mit (суммарная доза 60 мг/м^2), ремиссия достигнута у 90% больных.

В России наиболее хорошо известны протоколы группы BFM. До 1993 года индукционная терапия состояла из курса ADE (Ara-c, Dnr и Vp). Протокол AML-BFM-93 объединил 471 ребенка, индукция в одной группе рандомизации была прежней – ADE, в другой группе – из Ara-c, Vp и Ida. Уровень достижения ремиссии среди всех пациентов составил 82,2%. Показано, что введение идарубицина достоверно увеличило редукцию бластов у пациентов к 15 дню от начала индукции, однако это не повлияло на частоту достижения ремиссии и DFS, которая в этих группах была сходной.

Постиндукционная терапия. Большинство протоколов в качестве постремиссионной терапии предполагает 2 или больше курсов цитостатиков. Как правило, не менее 1 курса полихимиотерапии основаны на высоких дозах цитозин-арабинозида (1–3 г/м^2 на введение). Дополнительными препаратами чаще всего являются этопозид и/или антрациклины – идарубицин или митоксантрон.

Наиболее успешными являются те протоколы, которые предусматривают 3 постремиссионных блока химиотерапии, часть которых проводится в режиме интенсивного тайминга и/или основаны на высоких дозах цитозин-арабинозида.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Современная терапия ОМЛ предусматривает ТГСК для определенных категорий пациентов. Существуют 2 принципиально различных вида ТГСК – аллогенная и аутологичная.

Аллогеиная ТГСК является эффективной, но высокотоксичной антилейкемической терапией. Антилейкемический эффект алло-ТГСК обеспечивается с одной стороны, кондиционированием с аблативной химиотерапией, и с другой стороны – иммунологическим эффектом «трансплантат против лейкемии», являющейся оборотной стороной синдрома «трансплантат против хозяина». С 1990 года отмечено улучшение результатов терапии у детей, получивших стандартную индукцию ремиссии, основанную на цитозин-арабинозиде и антрациклинах, консолидирующую терапию и в случае наличия родственного HLA-идентичного донора – аллогенную ТГСК. Многие, но не все группы, в которых прошли такие «биологически рандомизированные» исследования, отмечали, что долгосрочные результаты терапии существенно лучше в группах детей, полу-

чивших трансплантацию. Впоследствии многие исследовательские группы предприняли сравнительные исследования для выяснения возможных преимуществ алло-ТГСК по сравнению с химиотерапией у детей и юных взрослых в первой ремиссии ОМЛ. Было показано, что результаты имеют тенденцию к ухудшению с увеличением возраста пациентов.

Группа POG в 1988–1993 годах провела исследование 8821, где присутствовала «биологическая рандомизация» вне зависимости от группы риска. После достижения ремиссии, 89 больных получили родственную алло-ТГСК, 117 детей были рандомизированы на получение ауто-ТГСК и 115 - на получение химиотерапии. Трехлетняя EFS у этих детей составила 52%, в то время как у детей, получавших консервативную химиотерапию или ауто- ТГСК – всего 37%.

Группа CCG продемонстрировала сходные результаты в исследовании 2891, проведенном в 1989–1995 годах, в котором оценивались результаты терапии 887 детей. Так же, как и в предыдущем исследовании, пациенты, у которых имелся HLA-идентичный родственный донор, получали ауто-ТГСК. Долгосрочная безрецидивная выживаемость в этой группе составила 60%, в группе ауто-ТГСК 48% и в группе химиотерапии 53%, различия в уровне выживаемости в группах алло- и ауто-ТГСК были достоверными. Это исследование показало также преимущества интенсивного тайминга во всех группах: результаты выживаемости составили 70% в группе алло-ТГСК, 54% в группе ауто-ТГСК и 57% в группе химиотерапии.

Группа EORTC (Europeen Organisation for the Research and Treatment of Cancer) в исследовании A8, в котором участвовали молодые взрослые пациенты, показало более высокую долгосрочную DFS у пациентов, получивших алло-ТГСК, по сравнению с остальными (46% против 33%).

Наиболее интересными представляются выводы, которые сделали исследователи британской группы MRC10. Исследование MRC10 предусматривало «биологическую рандомизацию» в отношении алло-ТГСК. Все больные получали 4 курса химиотерапии, после чего те, для которых была возможной алло-ТГСК, получали ее, а остальные рандомизировались на ауто-ТГСК или окончание терапии. Результаты исследования продемонстрировали весьма высокие показатели общей выживаемости (56%) и EFS (48%) в течение 7 лет во всей группе. Показано, что аллогенная трансплантация является наиболее надежным методом предотвращения рецидива – рецидивы в группе алло-ТГСК отмечены у 36% больных, в то время как у остальной группы – у 52%; безрецидивная выживаемость соответственно 50% и 42%. При этом достоверных различий EFS у пациентов после алло-ТГСК (61%) и остальными (50%) не выявлено; исследователи пришли к выводу, что 2 курса интенсивной химиотерапии являются надежной терапевтической стратегией, особенно если учитывать то, что смертность, обусловленная алло-ТГСК, является достаточно высокой. Вследствие этого, количе-

ство алло-ТГСК в Великобритании у детей с ОМЛ уменьшилось до уровня 1 пациента из 100 и в основном это дети из группы высокого риска. Исследователи MRC считают важнейшим при выборе стратегии терапии руководствоваться необходимостью снижения уровня смертности, обусловленной терапией, особенно алло-ТГСК. В следующее исследование MRC12 были включены 564 ребенка, из которых аллогенную трансплантацию получили только 60 детей; различий в долгосрочной выживаемости между трансплантированными пациентами и теми, кто получал химиотерапию, не найдено.

Анализ приведенных данных делает понятным тот факт, что хотя аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является наиболее эффективным методом профилактики рецидива, ее необходимость в первой ремиссии ОМЛ безусловна только для пациентов, относящихся к группе высокого риска.

По сравнению с алло-ТГСК, роль **аутологичной трансплантации** в качестве профилактики рецидива не представляется столь очевидной. Уже упоминавшееся исследование CCG 2891 показало, что долгосрочная безрецидивная выживаемость в группе ауто-ТГСК ниже, чем в группах аллогенной трансплантации и химиотерапии, хотя применение интенсивного тайминга наилучшим образом повлияло на долгосрочные результаты именно для пациентов, получающих ауто-ТГСК. POG 8821 и MRC10 показали одинаковую эффективность химиотерапии и ауто-ТГСК. Несмотря на то, что в MRC10 7-летняя DFS у пациентов в группе ауто-ТГСК выше, чем в группе химиотерапии (69% против 48%), общая выживаемость в этих группах была одинаковой. Отчасти это объяснялось тем, что в группе ауто-ТГСК был более высокий уровень смертности, обусловленной терапией (9% против 1%) а также тем, что в этой группе выживаемость после рецидива была существенно ниже (7% против 26%). Сходные результаты показаны в исследовании AIEOP, в котором 5-летняя DFS у пациентов в группе ауто-ТГСК и химиотерапии были весьма низкими и практически одинаковыми (21% и 27%), в то время как в группе алло-ТГСК безрецидивная выживаемость составила 51%. Таким образом, место аутологичной трансплантации в терапии ОМЛ в настоящее время до конца не ясно и в будущем, возможно, этот вид терапии будет зарезервирован для второй ремиссии в случае отсутствия донора.

Третий вид трансплантации – от неродственного донора, является усугубленным вариантом родственной алло-ТГСК как в отношении эффективности, так и уровня токсичности и связанной с ней смертностью. Безусловно, в настоящее время этот терапевтический метод может быть использован только в экспериментальных протоколах для больных очень плохого прогноза и в протоколах для рецидивов и рефрактерных ОМЛ.

Роль поддерживающей терапии. Исторически терапия ОМЛ у детей копировала принципы лечения острого лимфобластного лейкоза, для которого дли-

тельная непрерывная поддерживающая терапия (ПТ) является обязательным условием излечения.

В настоящее время при ОМЛ у детей только группа BFM применяет поддерживающую терапию; она продолжается в течение полутора лет, отсчитываемых от начала индукции, и состоит из ежедневного приема 6MP и ежемесячных 4-дневных блоков низких доз Ara-c. Исследование группы CCG-213, проведенное в 1985–89 годах, показало, что после 2 курсов терапии интенсивного тайминга в консолидации ПТ не дает преимуществ в 5-летней EFS (68% в группе без поддерживающей терапии против 44%, результаты статистически достоверны). Группа LAME провела исследование эффективности протоколов 89/91, согласно которым пациенты получали индукцию и 2 курса консолидации, один из которых – в режиме интенсивного тайминга, после чего одна группа получала поддерживающую терапию, а другая заканчивала лечение. Пятилетняя общая выживаемость была достоверно выше у пациентов, не получавших ПТ (60% и 44%), в безрецидивной выживаемости различия не столь отчетливы – 60% против 50%. Отмечено, что в группе больных, не получавших ПТ, выше эффективность противорецидивной терапии; природа этого феномена пока неясна, однако можно предположить, что постоянная экспозиция низких доз цитостатических препаратов способствует возникновению лекарственной резистентности.

Терапия острого промиелоцитарного лейкоза. Вариант M3 по FAB – особый вид острого миелолейкоза, который встречается во всех регионах мира, но в некоторых существенно преобладает. Так, среди всех случаев ОМЛ в США и Европе острый промиелоцитарный лейкоз занимает 10–15%, в то время как в Китае он составляет около трети всех ОМЛ, а среди латиноамериканской популяции – до 46%. Основным звеном патогенеза и диагностическим признаком ОПЛ является транслокация t(15;17)(q22;q12) с образованием химерного гена PML-RARб. В клинике лидирует коагулопатия (в равной степени вероятны диссеминированное внутрисосудистое свертывание и гиперфибринолиз), которая может усугубляться на фоне химиотерапии, что является причиной высокого уровня смертности (до 20%) в начале лечения от геморрагического синдрома. Неблагоприятными в отношении прогноза факторами являются инициальный лейкоцитоз > 10 x 10^9/л и экспрессия CD56 на лейкемических промиелоцитах.

До начала 90-х годов терапия ОПЛ, как и других вариантов ОМЛ, базировалась на цитозин-арабинозиде и антрациклинах. Показано, что применение антрациклинов (150–210 мг/м^2) в индукции обеспечивает уровень ремиссии до 85–90%. Более того, в некоторых исследованиях было показано, что индукция, в которой антрациклин (Dnr или Ida) применяется в качестве монотерапии (в высокой суммарной дозе), не менее эффективна, чем классическая – Ara-c + антрациклин. Вероятно, столь высокий уровень ремиссии при использовании

монотерапии антрациклинами обусловлен тем, что при ОПЛ экспрессия p53 существенно ниже, чем при других вариантах ОМЛ. Основной проблемой терапии (как с цитозин-арабинозидом, так и без него) являлся высокий уровень смертности в начале лечения от геморрагического синдрома; кроме того, 10–12% пациентов были рефрактерными к терапии, у многих развивается кардиотоксичность. Среди тех пациентов, которые достигали ремиссии, EFS составляла 35–60%.

В течение последних 20 лет прогноз пациентов с ОПЛ изменился с «фатального в высокой вероятности» на «выздоровление в высокой вероятности». Наибольший вклад в эти перемены внесло введение в терапию all-транс-ретиноевой кислоты (ATRA). ATRA является патогномоничным дифференцирующим агентом, который подавляет транскрипцию PML-RARб, обрывает путь лейкемогенеза и инициирует дозревание атипичных промиелоцитов до гранулоцитов in vivo и in vitro. Применение ATRA в индукции позволяет достичь ремиссии у 80–90% пациентов с de novo ОПЛ. При этом ATRA нивелирует проявления коагулопатии и не вызывает аплазии кроветворения, что снижает вероятность кровотечений и сепсиса в раннем периоде лечения. Стандартные дозы ATRA – 45 мг/м^2/сутки, однако показана возможность ее снижения без изменения эффективности.

Несмотря на то, что большинству пациентов для достижения ремиссии достаточно применения ATRA в качестве монотерапии, основная их часть без дополнительной терапии рецидивирует в течение первого полугодия. Наилучшей стратегией является комбинированное применение ATRA с химиотерапией в индукции. Большинство исследовательских групп показало, что ATRA в комбинации с индукцией, основанной на антрациклинах, несколько курсов основанной на антрациклинах консолидации и поддерживающая низкодозная терапия с или без ATRA обеспечивает 75–85% EFS в течение 5 лет у взрослых. В исследованиях показано, что: применение ATRA в индукции одновременно с химиотерапией дает более высокую безрецидивную выживаемость, чем последовательное (ATRA > химиотерапия); применение поддерживающей терапии также уменьшает вероятность рецидива; и что увеличение дозы антрациклинов в индукции и ATRA в консолидации сможет улучшить результаты для больных группы риска.

Результаты больших исследований у детей до настоящего времени не опубликованы, однако природа ОПЛ и принципы терапии одинаковы во всех возрастах.

Литература

1. Pui Ch.P. Treatment of acute leukemia. New directions for clinical research. // Humana Press, 2003.

2 Gonn N.C., Estey E., Jones R.J. et all. New evelopments in the Therapy of Acute Myelocytic Leukemia. // Hematology, 2000.

3. Giles F.J., Keating A., Goldstone A.H., Avivi I. et all. Acute Myeloid Leukemia. // Hematology, 2002.

4. Liwenberg B., Griffin J.D., Tallman M.S. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia. // Hematology, 2003.

5. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.-T. et all. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. // Ann. Intern. Med., 1985. №103. P. 620–625.

6. Cheson B.D., Bennett J. M., Kopecky K.J. et all. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. // J. Clin. Oncol., 2003. №21. P. 4642–4649.

Неходжкинские лимфомы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) собирательное название группы системных злокачественных опухолей иммунной системы, происходящих из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани.

Эпидемиология

Распространенность детских НХЛ в странах Европы и Северной Америки составляет 6–10 случаев на 1 млн. детей, в России этот показатель, по данным существующей статистики, находится в таких же пределах. Среди всех злокачественных опухолей у детей НХЛ составляют 5–7%, пик заболеваемости в возрасте 5–10 лет, дети до 3-х лет болеют НХЛ крайне редко. Среди больных до 14 лет значительно преобладают мальчики: соотношение мальчики/девочки составляет (по данным отечественных авторов) 3,2:1; у подростков этот показатель меняется вследствие большей частоты НХЛ у девочек и составляет 1,4:1,0. Резко повышен риск развития НХЛ у детей с генетическими заболеваниями иммунной системы (ТКИН, с-м Вискотта–Олдрича, б-нь Брутона, АЛПС и др.), болезнями нестабильности хромосом (атаксия-телеангиоэктазия, с-м Блума, с-м Ниймеген), а также у пациентов после трансплантации органов и тканей вследствие ятрогенной иммуносупрессии, у больных ВИЧ-инфекцией, у инфицированных вирусом Эпштейна–Барра.

Биология и классификация

НХЛ – опухоли из лимфоидных клеток различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, включают более 25 видов. Различия биологии видов НХЛ обусловлены особенностями образующих их клеток и определяют их клиническое оформление, чувствительность к терапии и долгосрочный прогноз. Для большинства лимфом известны специфические неслучайные хромосомные траслокации и реаранжировки рецепторов, имеющие ключевое значение в патогенезе.

Согласно принятой в 1999 г. ВОЗ Классификации опухолевых заболеваний гемопоэтической и лимфоидной тканей виды НХЛ определены на основании морфологии, иммунофенотипа, генетических особенностей опухолевых клеток и клинического оформления болезни.

Классификация построена на основании предложений Группы по исследованию лимфом, объединившей основные позиции Кильской (преимущественно Европейской) классификации и т. наз. Рабочей Формулировки, используемой в США и Канаде.

НХЛ разделены на основные группы в зависимости от принадлежности к Т- или В-линиям лимфопоэза, дальнейшая детализация определяется степенью

дифференцировки опухолевых клеток, локализацией и гистологической структурой опухоли, особенностями течения.

Основные виды НХЛ у детей

У детей спектр гистологических вариантов НХЛ относительно узок, доказано, что они всегда являются генерализованными уже на самых ранних этапах презентации, в 95% случаев высокозлокачественными, преимущественно развиваются из клеток-предшественников Т- и В-линий лимфопоэза, имеют диффузное гистологическое строение. На основании морфологических и гистологических характеристик детские НХЛ можно разделить на 3 основные группы – лимфомы Беркитта (и Беркитто-подобные), лимфобластные и крупноклеточные, что соответствует практически разделам Рабочей Формулировки. Это кажется удобным и с точки зрения терапии, поскольку используемые в России протоколы лечения детских НХЛ, разработанные группой БФМ, предполагают похожее подразделение на 3 основные терапевтические группы. Однако такой подход явился причиной ошибки в определении тактики лечения детей с крупноклеточными лифомами в первые годы использования этих протоколов в России, когда все такие больные лечились по протоколу для анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), тогда как для вариантов диффузных В-клеточных ККЛ предназначен более агрессивный протокол. В настоящее время диагностика НХЛ должна проводиться соответственно международному протоколу B03. Варианты НХЛ, присущие детскому возрасту, их аналоги привычному детским онкогематологам подразделению и основные клинико-патологические характеристики представлены в табл. 124 и 125.

Таким образом, для детей до 15 лет типичны следующие гистологические варианты НХЛ: **лимфобластные (ЛБЛ)**, в подавляющем большинстве из Т-, редко (~10%) В-клеток-предшественников; диффузные В-клеточные, 70% которых составляет **лимфома Беркитта и Беркиттоподобная (ЛБ)** со зрелоклеточным В-иммунофенотипом, обязательным элементом которого является наличие поверхностного IgM (или легких цепей), высокий пролиферативный показатель Ki 67 (до 100% клеток), наличие реаранжировки C –mic, специфические транслокации 8;14, 8;22, 2;8. Около 15–20% детских лимфом составляют **крупноклеточные** преимущественно принадлежащие **В-линии** лимфопоэза, среди которых выделяют несколько вариантов, что не влияет на выбор тактики терапии (табл.1); ~треть среди детских крупноклеточных составляет **анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)** с Т-иммунофенотипом (очень редко В-клеточным или из клеток, не несущих ни Т-, ни В-клеточных маркеров), наличием активационного маркера СД 30 и специфической хромосомной транслокации между участками 2-й и 5-й хромосом (t (2;5) с участием гена киназы анапластической лимфомы (alk). Редко, не более чем у 5% больных, диагностируются

Таблица 124

Классификация ВОЗ, относительная частота, преимущественная локализация детских НХЛ

Тип и вариант НХЛ	*Локализация*	*Частота*	
В-клеточные НХЛ Лимфомы из В-клеток-предшественниц, лимфобластные	Периферические лимфоузлы, другие	- 10% от лимфобластных	
Диффузные крупноклеточные В- Центробластная Иммунобластная Медиастинальная обогащенная гистиоцитами/Т-клетками анапластическая Лимфома Беркитта/Беркиттоподобная	Периферические лимфоузлы, брюшная полость, ЦНС, экстранодальная Средостение ЖКТ Брюшная полость +/- асцит Л/у Вальдейерова кольца	60% всех крупноклеточных 90% 10%	В- и Т крупноклеточные - 10–20% всех детских НХЛ 40–50% всех детских НХЛ
Лимфомы из Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеточные) из Т-клеток-предшественниц, лимфобластные Анапластическая крупноклеточная лимфома, первично системная Периферические Т-клеточные	Переднее/среднее средостение, тимус, плевральный экссудат, периферические л/у, Кожа, легкие, ЦНС, др. экстранодальная Периферические л/у, Периферические л/у, Любая	90% лимфобластных детских НХЛ брюшная полость редко 40% крупноклеточных детских НХЛ до 5% всех детских НХЛ до 5% всех детских НХЛ	Лимфобластные Т- и В-клеточные 25–30% всех детских НХЛ Т- и В-крупноклеточные - 10–20% всех детских НХЛ

Таблица 125

Характеристика основных видов детских НХЛ

Тип и вариант НХЛ	*Преимущественная локализация*	*Иммунофенотип*	*Цитогенетика*	*Комментарий*
Лимфобластные НХЛ	Средостение, тимус, периферические лимфоузлы	Т-клеточный TdT+, претимические и тимические маркеры cCД3, СД7, СД5, СД4, СД1а, СД8. В-клеточный СД10, СД19, СД20, СД22, IgM	t (1;14) t (11;14) t (12;14) t (7;10) t (7;11) t (7;19)	Часто – поражение костного мозга, ЦНС В-лимфобластные без увеличения средостения, локализация в периферических лимфоузлах, характерны костные поражения, подкожные инфильтраты
В-клеточные НХЛ-тип Беркитта и Беркттоподобные	Лимфоузлы брюшной полости Вальдейерова кольца	В-клеточный: СД19+, СД20+, СД10+/– sIgM+, легкие цепи IgK/л (каппа/лямбда)	t (8,14) (q24;q32) или t (8;22) или t (2;8) реаранжировка C-myc Ki-67>99%	Высокая пролиферативная активность; типичная гистология («звездное небо») и цитология (L3 по ФАБ). Часто поражение костного мозга, ЦНС. При ≥ 25% опухолевых клеток (L3 морфология) в к.м. – В-ОЛЛ
Крупноклеточные НХЛ **Диффузные В-клеточные:** Центробластная Центроцитарная Богатая гистиоцитами/ Т-клетками медиастинальная Анапластическая крупноклеточная	 Любая Нодальная и экстранод. Любая	 Маркеры В-линии, SIg – СД30+ Т-клеточный редко ранний В-клеточный О-клеточный	 Нет специфических аномалий t (2;5) редко t (1;5) или t (2,3) ген Alk+	 Редко поражение костного мозга часто – симптомы цитокиновой активности (В-симптомы). Дифференциальный диагноз с лимфомой Ходжкина.

другие варианты НХЛ – периферическая крупноклеточная, фолликулярная, истинная гистиоцитарная, неклассифицируемая.

Очень высокий пролиферативный потенциал обуславливает быстрый рост детских лимфом, у большинства пациентов (80%) диагноз ставится в продвинутых стадиях болезни, при том, что она уже на ранних этапах развития является первично генерализованной, что определяет стратегию терапии.

Клиника НХЛ у детей. Анамнез недлителен, симптомы биологической активности отмечаются не более чем у 10–15% больных. Клинические проявления обусловлены преимущественно локализацией и массой опухоли.

40–50% НХЛ у детей инициально локализуются в **брюшной полости**: в илиоцекальной области, аппендиксе, восходящей кишке, мезентериальных и других группах внутрибрюшных лимфоузлов. Иногда первым симптомом является увеличение живота при общем удовлетворительном состоянии ребенка. При осмотре можно пропальпировать опухоль или выявить асцит, гепатоспленомегалию. Нередким инициальным симптомокомплексом является картина острого живота: боли, тошнота и рвота, симптомы кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации кишки. Эта локализация характерна для очень быстрорастущей лимфомы Беркитта/Беркиттоподобной, поэтому динамическое прогрессирование симптомов сжато во времени и требует немедленной диагностики и срочного начала комплекса терапии.

Локализация опухоли **в средостении и тимусе** (20–25% детских НХЛ) приводит к развитию симптомов сдавления: навязчивый кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, головные боли, расширение вен и отек шеи, лица. Часто наличие опухоли сочетается с плевральным выпотом, что усиливает симптомы дыхательной недостаточности, выпот в перикард может привести к тампонаде сердца. Быстро развивается поражение костного мозга с цитопенией и ЦНС-поражение с судорогами, нарушением сознания. Учитывая стремительный рост опухоли (в основном Т-клеточной лимфобластной) эти симптомы быстро становятся жизнеугрожающими.

10–15% НХЛ у детей локализуются **в области Вальдейерова кольца**, головы и шеи, с вовлечением слюнных желез, отеком нижней челюсти, односторонним увеличением глоточной миндалины с соответствующей симптоматикой, включая развитие пареза черепно-мозговых нервов как первой презентации болезни.

Другие инициальные локализации: любые группы периферических лимфоузлов – ассиметричное увеличение и уплотнение без признаков воспаления; поражение почек с развитием почечной недостаточности, костей; эпидуральное пространство, орбита, кожа (редко) с соответствующей симптоматикой.

Диагностика

Необходимые диагностические исследования при предположении о наличии у больного НХЛ включают:

Данные анамнеза и подробный осмотр с оценкой размеров и консистенции всех групп лимфоузлов.

Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов чаще всего не имеет отклонений, может быть цитопения.

Биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек, определением лактат дегидрогеназы (ЛДГ), повышение которой имеет не только диагностическое значение, но и характеризует величину массы опухоли.

Исследование костного мозга для выявления наличия опухолевых клеток – пункция из 3-х точек с подсчетом миелограммы. Определяется процентное содержание злокачественных клеток, их иммунофенотип.

Люмбальная пункция с морфологическим исследованием цитопрепарата ликвора для определения поражения ЦНС при наличии в нём опухолевых клеток.

Обязательным ключевым элементом диагностики НХЛ является получение субстрата опухоли. Стандартно проводится хирургическая биопсия опухоли с получением достаточного количества материала. Верификация характера опухоли делается на основании цитологического и гистологического исследования с оценкой морфологии и иммуногистохимии, цитогенетического и молекулярного анализов.

При наличии выпота в плевральной или брюшной полости торако/лапароцентез с комплексным исследованием клеток полученной жидкости может позволить избежать хирургической биопсии.

Для определения локализации и распространенности поражения необходимыми являются:

Рентгенография органов грудной клетки (в 2-х проекциях) – позволяет обнаружить увеличение тимуса и лимфоузлов средостения и их локализацию; наличие плеврита, очагов в легких. Более точно это определяется с помощью КТ.

УЗИ органов брюшной полости и таза проводится немедленно при подозрении на объемное образование брюшной полости, позволяет выявить опухоль, асцит, наличие очагов в печени, селезенке. Для получения более детальной информации показано проведение КТ брюшной полости.

По показаниям – наличие симптомов поражения ЦНС, костей – КТ головы, МРТ головы, костей, сканнирование с технецием 99, с галлием.

Консультации отоларинголога, офтальмолога, других специалистов – по показаниям.

При подозрении на НХЛ проведение биопсии опухоли (торако/лапароцентеза) рассматривается как ургентная операция, получение и анализ субстрата

опухоли должны быть сделаны в первые 2, максимально 3 дня после госпитализации ребенка в специализированный стационар. Хирургическое вмешательство должно быть максимально щадящим, чтобы позволить начать специфическую противоопухолевую терапию безотлагательно.

Исследования проводят до начала специфической терапии за исключением редких жизненноугрожающих ситуаций вследствие синдрома сдавления.

Стадирование

Клиническая стадия определяет распространенность опухолевого процесса, устанавливается в соответствии со следующими критериями (S.Murphy, 1978):

I стадия. Одиночный лимфоузел или экстранодальная опухоль без локального распространения.

Исключаются медиастинальная, абдоминальная, эпидуральная локализации.

II стадия. Несколько лимфоузлов или экстранодальных опухолей по одну сторону диафрагмы с/без локального распространения. При макроскопически полном удалении опухоли определяется как рецезированная (II R), при невозможности полного удаления как нерезицированная (II NR). Эти градации учитывают при определении терапевтической программы.

Исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации.

III стадия. Опухолевые образования по обе стороны диафрагмы, внутригрудная, параспинальная и эпидуральная локализации опухоли, обширная нерезектабельная внутрибрюшная опухоль.

IV стадия. При любой локализации первичной опухоли с вовлечением ЦНС, костного мозга и/или при мультифокальным поражении скелета.

Поражением костного мозга большинство онкогематологов считают наличие в миелограмме <25% опухолевых клеток; при более 25% бластов в миелограмме ставится диагноз острого лейкоза с последующей верификацией диагноза (цитохимия, иммунофенотип, цитогенетический и молекулярный анализы).

Лечение

Принципиально важным является адекватная терапия инициальных синдромов, обусловленных локализацией и массой опухоли (синдромы сдавления) и метаболическими нарушениями в связи с её распадом (синдром лизиса опухоли, СОЛ). Больному НХЛ терапевтические мероприятия начинаются немедленно при поступлении в стационар с обеспечения венозного доступа, решения вопроса о необходимости и характере инфузионной и антибактериальной терапии. Начальная терапия осуществляется через периферический катетер, катетеризацию центральной вены производят одновременно с диагностическими процедурами под общей анестезией. Обязательным является контроль биохимических показателей для своевременного выявления начинающихся метаболических нарушений.

Внутригрудная локализация

Следует воздержаться от проведения общего наркоза, необходимого для открытой биопсии, до уменьшения симптомов сдавления и нарушений дыхания. Используется циторедукция кортикостероидами (30 мг/кв.м/д р.о.) и/или циклофосфаном (100–200 мг/кв.м/д в/в) в течение 2–3 дней (не дольше) с быстрым разрешением обструкции и последующими немедленными необходимыми инвазивными диагностическими (костномозговые и люмбальная пункции, биопсия опухоли) и лечебными (постановка ЦВК) процедурами.

Синдром опухолевого лизиса

При большой массе опухоли независимо от её локализации показана профилактика СОЛ назначением аллопуринола (10 мг/кг в сутки р.о.) и адекватной инфузионной терапии: 3 л/кв.м жидкости, состоящей из 0,9% р-ра NaCl и 5% р-ра глюкозы в соотношении 1:1 с защелачиванием р-ром соды (40–80 ммол/л) под контролем диуреза, плановом назначении фуросемида (1–10 мг/кг/сутки).

При нарушении функции почек, нарастании калия /фосфатов крови, развитии мочекислой нефропатии – увеличить объем инфузии до 5 л/кв.м с обеспечением режима форсированного диуреза; при гиперкалиемии, развитии олигурии, полной обструкции мочевыводящих путей определить показания/проводить гемодиализ (др. методы экстракорпоральной очистки).

Другие осложнения – кишечная непроходимость, кровотечения и перфорация органов ЖКТ могут потребовать квалифицированного немедленного хирургического вмешательства.

При развитии параплегий и парезов в случае эпидуральной и/или паравертебральной локализации НХЛ также показана циторедуктивная терапия (кортикостероиды и циклофосфан, при наличии технических возможностей допускается низкодозовое локальное облучение), иногда с целью декомпрессии может потребоваться нейрохирургическое вмешательство.

Основой эффективной терапии детских НХЛ является полихимиотерапия (ПХТ), режимы и интенсивность которой определяется вариантом и стадией лимфомы. При всех детских НХЛ обязательна профилактика нейролейкоза. Не используется локальная (на место поражения) лучевая терапия за редким исключением (уменьшение массы опухоли при синдроме сдавления).

В разных странах предложены программы лечения НХЛ у детей с приблизительно одинаковой эффективностью. В Европе это, прежде всего протоколы группы БФМ (Германия–Австрия) и СФОП (Франция). В России широко применяются программы, основанные на протоколах группы БФМ 1990 и 1995 года, к сожалению, не всегда унифицированно и корректно используемые.

Программы лечения различны для разных вариантов НХЛ, главным образом, в зависимости от гистологической структуры и иммунофенотипа НХЛ. Принципиально, что лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц должны ле-

читься одинаково независимо от иммунологической принадлежности, преимущественно это опухоли из лимфоидных клеток-предшественниц Т-, реже В-линии. Другая тактика терапии применяется для большинства детских НХЛ с более зрелоклеточным В-клеточным иммунофенотипом – лимфомы Беркитта и В-крупноклеточных. Отдельный протокол предложен в рамках БФМ для анапластической крупноклеточной и для периферической Т-клеточной НХЛ. Таким образом, большинство детей с НХЛ (~ 80%) получают терапию по одному из 2-х базовых протоколов "для В-клеточных НХЛ и В-ОЛЛ" и "для не-В-клеточных (лимфобластных) " НХЛ. Лечение последней группы опухолей представляет непростую задачу и пока не может считаться достаточно успешным. Необходима разработка новых программ возможно с использованием других, чем сейчас, групп препаратов, иммунотерапии.

Основные элементы программной ПХТ детских НХЛ

Лимфобластные из клеток-предшественниц, преимущественно Т-клеточные, реже В-линейные НХЛ:

- длительный непрерывный курс, полихимиотерапии, подобный программам лечения ОЛЛ с использованием глюкокортикоидов, винкристина, циклофосфана, метатрексата и др.; продолжительность суммарно 24–30 месяцев;
- базовый препарат – антрациклины;
- непрерывная поддерживающая терапия 6МП и Mtx – до 1,5–2-х лет;
- интенсивность инициальной фазы терапии определяется стадией НХЛ;
- профилактика и лечение ЦНС поражения включает обязательные эндолюмбальные введения цитостатиков (цитозар и метатрексат) и глюкокортикоидов в возрастных дозах; краниальное облучение 12–24 Gy больным с III–IV стадиями лимфомы.

В-клеточные НХЛ: лимфома Беркитта/беркиттоподобная, диффузные В-крупноклеточные.

- 5–6-дневные курсы высокодозной ПХТ в жестко определенном режиме;
- основные препараты – высокодозовый метотрексат и фракционированно циклофосфамид;
- цитостатическая нагрузка (число курсов) определяется стадией и массой (ЛДГ) опухоли, возможностью полной её резекции;
- поддерживающая терапия не применяется;
- общая продолжительность лечения – 2–6-курсов, от 1 до 6 месяцев;

Профилактика ЦНС поражения – эндолюмбальными введениями цитостатиков. При лечении ЦНС поражения показано использовать резервуар Омайо. Для больных группы высокого риска – IV стадия и В-ОЛЛ в отсутствие полной ремиссии в определенные протоколом сроки – решение вопроса о возможности

аллогенный или ауто- ТГСК, использование направленной иммунотерапии, др. экспериментальные подходы.

Появившийся в последние годы препарат «Мабтера» содержащий гуманидированные антиСД20 антитела, показал хорошие результаты при лечении агрессивных В-клеточных лимфом взрослых, позволяя преодолеть рефрактерность опухоли без выраженной токсичности для больного. Проводятся исследования с включением Мабтеры в программы ПХТ у детей с В-клеточным ОЛЛ, с рефрактерным течением и рецидивами В-НХП.

Протокол лечения анапластической крупноклеточной лимфомы практически повторяет вышеперечисленные элементы курсовой полихимиотерапии без последующей поддержки. Интенсивность ПХТ ниже, чем в протоколе для В-НХЛ, в основном за счет меньшей дозы метотрексата – за исключением больных с 4-й стадией (встречается редко при этом виде лимфомы).

Большинство американских протоколов используют те же принципы лечения НХЛ, однако, протоколы разных клинических коллективов отличаются стратификацией на группы риска, подходами к использованию локального облучения, ЦНС профилактике, показаниями к ТГСК.

В ряде случаев, особенно у подростков, где появляются «взрослые» варианты лимфом или при неклассифицируемых вариантах, определить тактику лечения бывает затруднительно. Наихудшие результаты пока получены при терапии периферических Т-клеточных НХЛ и лечении лимфом у детей с врожденными заболеваниями вследствие рефрактерности к терапии и тяжелых инкурабельных осложнений. Для улучшения терапии этих немногочисленных групп пациентов необходимы дальнейшие разработки, возможно, с привлечением новых терапевтических принципов – иммунотерапии, генноинаправленных методов.

Излечение (5-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) у детей с основными вариантами НХЛ составляет около 80% – в зависимости от стадии: при локализованных 1-й и 2-й выживаемость составляет практически 100%, тогда как для «продвинутых» 3-й и 4-й, особенно с поражением ЦНС, этот показатель ниже и составляет 60–70%. Это определяет важность своевременного выявления и начала терапии на ранних стадиях болезни и заставляет искать новые возможности воздействия на опухоль.

Лечение рецидивов НХЛ представляет сложную задачу, при лимфоме Беркитта практически бесперспективную, но и при других вариантах эффективность также низка. Помимо интенсивной ПХТ в лечении рецидивов НХЛ может использоваться экспериментальная терапия – иммунотерапия антителами против опухолевых В-клеток (препарат «Мабтера») и ТГСК.

Отсюда следует вывод о необходимости своевременного выявления, точной диагностики и использования максимально радикальной терапии НХЛ, что значимо уменьшает риск развития рецидивов. Поэтому протоколы лечения детс-

ких лимфом включают подробную разработку диагностических и лечебных мероприятий с учетом особенностей течения болезни, возможных ургентных ситуаций, рекомендации по оценке эффективности проводимого лечения и динамического контроля за пациентами по завершении лечения. Выполнение такой программной терапии возможно при строгом соблюдении не только режимов ПХТ, но всего комплекса вышеуказанных мер в условиях специализированных отделений в составе многопрофильных высококвалифицированных детских стационаров. Только такой подход позволяет получить хорошие результаты при этой одной из самых частых высокозлокачественной детской опухоли.

Литература

1. Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой, М., 2001
2. Неходжинские лимфомы у детей. Ж.И.Архипова и др. Практическое руководство для врачей, М., 199 с.
3. Riehm H., Gadner H., Henze G. Et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies in "Hematology and blood transfusion" №33, 1990.
4. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. E.Jaffe, N.Harris, H.Stein.
5. Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. B.Pizzo P., Poplack D. "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 1993.
6. S. Murnhy. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol. 7, 1980.

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)

Лимфома или болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз – синонимы злокачественной опухоли лимфоидной ткани со специфической гранулематозной гистологической структурой. Встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина (ЛХ) составляет около 40%, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение заболевших ЛХ мальчиков и девочек примерно одинаково. Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7–0,9 на 100 000 детского населения (по данным Международных регистров). Повышен риск заболеть ЛХ у детей с первичными ИДС – атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и СКВ. В России корректной статистики заболеваемости ЛХ нет.

Биология ЛХ

Этиология неизвестна. Обсуждается роль вируса Эпштейна–Барра (ЭБВ), выявленного в опухолевых клетках при ЛХ, чаще при смешанноклеточном варианте у детей младшей возрастной группы. Предложена гипотеза патогенеза ЛХ, согласно которой в основе неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток, образовавшихся в лимфатическом узле в результате мутации герминогенных В-лимфоцитов, лежит блок запрограмированной смерти, апоптоза.

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского–Штернберга–Рид, количество их в опухоли не превышает 1–10%. В большинстве случаев (~90%) эти клетки происходят из относительно зрелых медленно пролиферирующих В-клеток зародышевых центров лимфоузлов, в остальных являются потомками Т-клеток (цитотоксических?) или, возможно, натуральных киллеров. Клетки Березовского–Штернберга (БШ) способны продуцировать цитокины, что обуславливает специфическую гранулематозную гистологическую структуру и клиническое оформление болезни. Цитокины, продуцируемые клетками Ходжкина in vitro (G.Kall, V.Diehl, 1990) представлены в таблице 126.

Таблица 126

Цитокины, продуцируемые клетками Березовского-Штернберга

Интерлейкины 1	Лимфопролиферация,
2	лихорадка, ночные поты,
5	иммунодефицит, эозинофилия
6	
Фактор некроза опухоли TNF-α, -β	Лихорадка, потеря веса
Колониестимулирующие факторы ГМ-, Г-, М-	Лейкоцитарно-эозинофильная инфильтрация
Трансформирующий ростовой фактор (TGF)	Фиброз

> 20 известных активных белков, обусловливают клиническое оформление болезни Ходжкина

Таблица 128

Иммунотипические признаки клеток при разных вариантах лимфомы Ходжкина

Классическая ЛХ		Вариант с НЛП	
CD15	+/−	−	
CD30	+	−	
CD20	−/+	+	
CD45	−	+	
CD79a	−/+	+	
EMA	−	+/−	
EBV (в клетках БРШ)	+ (50%)	−	
Ig	−	+/−	

Морфологическая характеристика ЛХ

Обнаружение клеток БШ является непременным условием диагноза ЛХ. В ряде случаев наряду с типичными гигантскими (до 25 микрон) двуядерными можно увидеть крупные одноядерные формы – клетки Ходжкина, «лакунарные» клетки, также крупные, многоядерные, с просветлениями («лакунами») в цитоплазме. Основную массу опухоли составляют многочисленные лимфоциты (в основном, Т-клетки), гистиоциты, гранулоциты, эозинофилы и клетки стромы. В зависимости от соотношения этих клеточных элементов, их расположения и структуры опухоли предложена гистологическая классификация (1971г.), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ 1999года. Выделены классические варианты ЛХ: нодулярный склероз, смешанноклеточный, с лимфоидным преобладанием и с лимфоидным истощением; отдельно описан вариант с нодулярным лимфоидным преобладанием. Наиболее распространенными являются варианты с нодулярным склерозом и смешанноклеточный, другие составляют у детей не более 10% (табл. 127). В России смешанноклеточный вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей.

При иммунофенотипировании выявляются особенности варианта с нодулярным лимфоидным преобладанием (ЛП) и ряд маркеров, позволяющих подтвердить диагноз БХ. Наиболее значимыми являются обнаружение СД 15 и СД 30, при нодулярном ЛП определяется В-клеточный антиген СД20. (табл. 128 – иммуномаркеры при разных вариантах ЛХ).

Таблица 127

Гистологическая классификация лимфомы Ходжкина[1]

Нодулярная с лимфоцитарным преобладанием

Классическая лимфома Ходжкина
- нодулярный склероз
- обогащенная лимфоцитами (лимфоцитарное преобладание)
- смешанноклеточная
- с лимфоцитарным истощением

[1] «Опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей» под ред E.Jaffe, N.Harris, H.Stein, J.Vardiman IARCPress, Лион, 2001

Специфических цитогенетических и молекулярных характеристик опухолевых клеток (на уровне стандартных методов исследования) при ЛХ не описано.

Следует подчеркнуть приоритетное значение высококачественной морфологической гистологической оценки для диагностики БХ.

Клиника

Основным симптомом является увеличение лимфоузлов л/у – лимфаденопатия.

Среди экстранодулярных локализаций часто, до четверти случаев, в процесс вовлекается селезенка, также нередки поражение плевры, легких. В принципе могут быть поражены любые органы – кости, кожа, печень, костный мозг. Очень редко бывает прорастание опухоли в спинной мозг, специфическая инфильтрация почек, щитовидной железы.

Лимфаденопатия.

Л/у безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов. Увеличение л/у происходит постепенно, ассиметрично. В 90% случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы л/у, в 60–80% шейные, до 60% с вовлечением медиастинальных. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные л/у, любые группы внутрибрюшных, паховые.

Медиастинальная локализация:

- поражаются л/у переднего и среднего средостения, редко тимус;
- длительно может быть асимптомной;
- при значительном увеличении постепенно развиваются характерные симптомы – навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены (СВПВ) (расширение вен шеи, лица), охриплость голоса, дисфагия, диспноэ;
- может происходить прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит.

Спленомегалия:

Увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет её поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявлены в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены л/у ворот селезенки и парааортальные. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии.

Поражение легких:

- не бывает без поражения л/у средостения и /или корня легкого;
- локализация и тип поражения различны – перибронхиально, в виде распространенных очагов, иногда с распадом;
- утолщение плевры с наличием выпота.

Точная диагностика возможна только при помощи КТ.

Поражение ЦНС:

Может развится в далеко зашедших случаях ЛХ, чаще в результате распространения из паравертебральных л/у по нервным путям, сосудам в спиномозговой канал и интракраниально или вследствие диссеминации.

Симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли с развитием парезов и параличей, болями, повышением внутричерепного давления, судорогами.

Поражение костей в редких случаях, чаще локализация в позвонках, тазобедренных суставах.

Вовлечение костного мозга – по разным данным бывает в 5–10% случаев ЛХ, диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШ при гистологическом исследовании костного мозга, полученного при трепанобиопсии. В аспирационном материале специфические для ЛХ клетки почти никогда не выявляются. Может быть причиной цитопении, также как и нередкий для ЛХ феномен гемофагоцитоза.

Достаточно обычной находкой при ЛХ может быть тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, что может вначале затруднить верификацию диагноза.

Важным патогномоничным для ЛХ является синдромокомплекс биологической активности, обусловленный продукцией цитокинов, который включает:

- интермиттирующую лихорадку выше 38°С, не связанную с наличием инфекции, которая не купируется при проведении адекватной противоинфекционной терапии;
- ночные обильные поты;
- потеря веса. При определении стадии учитывается потеря веса более чем на 10% в течение предшествующих 6 месяцев.

Могут быть и другие симптомы – повышенный зуд, слабость, анорексия, которые не включаются в В-симптомы при стадировании.

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови: умеренный нейтрофилез и лимфопения, увеличение СОЭ практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

Биохимический анализ крови: нет специфических нарушений; лактат дегидрогеназа не повышена или повышена не более чем до 2N (более высокие цифры могут быть при гемолизе). Повышение уровня ферритина, церулоплазмина, фибриногена не имеет диагностического значения, в некоторых клиниках эти показатели учитываются в качестве прогностических факторов.

Могут быть изменения при редких инициальных поражениях печени или холестазе вследствие сдавления опухолью (повышение содержания прямого и непрямого билирубина), а также при гемолитической анемии.

Иммунологические методы исследования выявляют количественные и качественные нарушения в Т-клеточном звене иммунитета как при презентации ЛХ, так и в состоянии ремиссии; эти изменения могут оставаться в тече-

ние многих лет после выздоровления. Типичными являются лимфопения, уменьшение содержания циркулирующих Т-хелперов, снижение способности лимфоцитов к митогенстимулированной бласттрансформации. У больных ЛХ угнетение кожных тестов на туберкулин может затруднить диагностику туберкулеза. Эти показатели не имеют значения для диагностики болезни, но состояние иммунодефицита необходимо учитывать при наблюдении за лицами, перенесшими ЛХ.

Для оценки поражения костного мозга при ЛХ проведение пункционной аспирационной биопсии практически всегда неинформативно. Обязательным элементом обследования является трепанобиопсия из 4-х точек – кроме IA и IIA стадий болезни.

Диагностическая лапаротомия в настоящее время используется крайне редко, только в тех исключительных случаях, когда получение субстрата опухоли невозможно другим способом. Во время этой процедуры проводится ревизия брюшной полости для выявления возможного поражения с биопсией увеличенных более 1,5 см доступных групп лимфоузлов, краевая биопсия обеих долей печени. Спленэктомия не рекомендуется.

Радио-рентгенографические методы исследования необходимы не столько для подтверждения диагноза ЛХ, сколько для уточнения локализации поражений, их распространенности и, следовательно, для определения стадии болезни и объема противоопухолевой терапии.

Рентгенография грудной клетки является самым доступным обязательным и достаточно информативным методом при подозрении на лимфому; проводится в двух – прямой и боковой проекциях, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, области увеличенных лимфоузлов дают информацию о наличии увеличения лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органов, используется как в первой линии диагностических мероприятий, так и для проведения динамического контроля для оценки результатов лечения или состояния ремиссии.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза входит в комплекс обследования как высокоинформативный неинвазивный метод, позволяет точно верифицировать наличие и характер поражения, особенно при применении констрастирования.

При использовании КТ недостаточно четко визуализируются ворота селезёнки и печени, мезентериальные и подвздошные л/у. У детей до 3-х лет проведение КТ может быть затруднено по техническим причинам (необходимость наркоза).

Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражений костной системы и ЦНС. **Методы радиоизотопной диагностики** полезны

для подтверждения наличия костных поражений (с технецием), контролем за состоянием ремиссии по накоплению в лимфоузлах средостения (с галлием).

Стадирование

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1965г. Ray классификация, 1971г. – классификация Ann–Arbor) (табл. 129).

Определение стадии без использования инвазивных оперативных методов классифицируется как клиническое стадирование; уточнение распространения опухоли с помощью хирургического вмешательства (подтверждение поражения в каждой локализации – лапаротомия со спленэктомией, биопсией печени, внутрибрюшных лимфоузлов, трепанобиопсией) определяется как хирургическое стадирование, а стадия классифицируется как "патологическая". При современных возможностях визуализирующих технологий хирургическое стадирование применяется всё реже, тем более что существует риск таких осложнений лапаротомии со спленэктомией как развитие молниеносного сепсиса (в любые сроки после операции), кишечной непроходимости, спаек. Для профилактики сепсиса до спленэктомии больные должны быть вакцинированы против пневмококка и Hemophilus inf. (раздел "Сопроводительная терапия").

Показания для применения того или иного метода стадирования определяются в зависимости от используемых в клинике терапевтических программ: если основным элементом терапии является лучевая, необходимо как можно более точное определение локализации поражения с помощью хирургического стадирования.

Таблица 129

Клиническая классификация (стадирование) ЛХ

Стадия	*Определение*
I	Поражение одной группы лимфоузлов(I) или одного нелимфоидного органа или области (I E)
II	Поражение >2-х групп л/у с одной стороны диафрагмы (II) или наличие локальных очагов в нелимфоидном органе или регионе + одна или несколько групп л/у по ту же сторону диафрагмы (II E) Число пораженных групп л/у может быть указано в определении стадии
III	Поражение групп лимфоузлов с обеих сторон диафрагмы (III), с/без поражения селезенки (IIIc) и/ или наличием локальных очагов в нелимфоидном органе или области (III E), (III CE): Можно выделять верхние абдоминальные л/у (ворота селезенки печени, чревные) III 1, нижние абдоминальные (парааортальные, мезентериальные, подвздошные) III 2. Поражение л/у таза III 3
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких нелимфоидных органов или тканей с/без поражения л/у: Поражение печени и костного мозга всегда означает IV стадию

Поражение органов или тканей должно быть подтверждено гистологически. Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется

При наличии хотя бы одного из симптомов активности в определение стадии добавляется буква B, без них – буква A.

Также проведение хирургических вмешательств может потребоваться для получения диагностического материала в сложных диагностических ситуациях.

Лечение

В разных странах разработаны многочисленные программы лечения ЛХ, принципиальными элементами которых являются лучевая терапия и полихимиотерапия (ПХТ) с относительно узким спектром используемых препаратов. Может использоваться только радиотерапия, химиотерапия или комбинация обоих методов. Программы радио- и химиотерапии ЛХ постоянно совершенствуются с целью добиться наибольшей эффективности при наименьшей непосредственной и поздней токсичности без развития резистентности. Тактика терапии ЛХ определяется стадией болезни и возрастом пациента.

Общепринято, что лечение больных с генерализованными III и IV стадиями начинают с ПХТ. При локализованных стадиях обсуждаются возможности моно- и комбинированной терапии, есть протоколы без облучения или без ХТ, однако наиболее длительный и убедительный по эффективности опыт накоплен при использовании комбинированного лечения с облучением инициально вовлеченных зон поражения. Такая тактика позволяет уменьшить объем и суммарные дозы облучения и ХТ без снижения эффективности. Принципиально важным при этом методе является качество обследования, поскольку необлучение пораженных л/у или органов почти неизбежно приводит к рецидивам, лечение которых представляет непростую задачу. При разработке химиотерапевтических протоколов должны быть соблюдены общие принципы: каждый из используемых препаратов обладает активностью против опухоли, комбинируются препараты с разным механизмом противоопухолевого и токсического действия в максимально допустимых дозировках; поддерживающая терапия при ЛХ не используется, т.к. не улучшает показателей выживаемости и увеличивает риск вторичных опухолей. Предложенные в 70-е годы режимы ПХТ MOPP (мустарген, винкристин, прокарбазин и преднизолон) и ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) являются базовыми во многих протоколах лечения ЛХ и используются в качестве первой линии терапии в альтернирующем режиме с различной повторяемостью в зависимости от стадии, с облучением или без него. По данным Стенфордской Университетской детской клиники (США) 5-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) при такой тактике составляет до 95%. Тот же принцип использован Французской рабочей группой по лечению болезни Ходжкина. Вследствие высокой онкогенности мустаргена в современных протоколах его заменяют на циклофосфамид (курс COPP), в курсы ПХТ включают вепезид, ифосфамид, ломустин, цитарабин, препараты платины. Для лечения резистентных форм ЛХ все шире используется иммунотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, преимущественно аутологичная.

Результаты лечения ЛХ, получаемые в отечественных клиниках до 90-х годов, невозможно корректно оценивать из-за отсутствия унификации определения стадийности и используемых методов терапии. В течение последнего десятилетия в большинстве детских специализированных клиник России используется протокол лечения ЛХ, разработанный немецкими детскими онкогематологами, который показал высокую эффективность при низкой токсичности HD-DAL-90: по нашим данным бессобытийная выживаемость в течение 10 лет составила 81%, общая выживаемость 94%.

Протокол показал одинаковую эффективность при лечении как детей до 15 лет, так и подростков. Стратификация на терапевтические группы обусловлена результатами стадирования с учетом пола больного: для мальчиков с I-й и II-й стадиями болезни в инициальных курсах ПХТ прокарбазин (натулан) заменен на этопозид с целью уменьшить дисфункцию половых желез. Выполнение протокола относительно несложно, но требует строгого соблюдения всех его составляющих, включая диагностические процедуры и технологию терапии. В подавляющем большинстве случаев весь курс лечения может быть проведен вне стационара, за исключением специальных ситуаций: наличия симптомов сдавления ВПВ, поражения позвоночника, тяжелых инфекционных осложнений, необходимости хирургических вмешательств. Как правило, при правильной организации диагностического процесса стационарный этап не превышает 2–3-х дней. У всех больных после постановки диагноза лечение начинается немедленно с ПХТ, состоящей – в зависимости от стадии – из 2 курсов OPPA (OEPA) – (винкристин, преднизолон, натулан/этопозид, адриабластин) +/– 2–4 курсов COPP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, натулан). По окончании ПХТ проводится облучение инициально вовлеченных зон в дозе 20–25 Гр. (при использовании линейного ускорителя); доза увеличивается при облучении на аппарате с ^{60}Co. Все детали полихимио- и радиотерапии подробно изложены в протоколе, включая сопроводительные мероприятия с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений, критериев ремиссии и динамического наблюдения. Во время лечения пациенты получают бесептол (30 мг/кг по сульфометаксозолу 3 дня/нед.); до облучения селезенки проводится вакцинация противпневмококка (Pneumovax) и Hemophylus inf. Важно помнить о высоком риске развития посттрансфузионной "реакции трансплантат против хозяина" при использовании необлученных трансфузионных препаратов (облучение в дозе 25–30 Гр). Наблюдение и плановое обследование после завершения терапии у больных ЛХ проводится пожизненно от 4-х раз/год первые 2 года до ежегодного контроля через 5 лет. Комплекс обследования включает локальный контроль и оценку проявлений активности по анализам крови (ускорение СОЭ, повышение ЛДГ) для выявления рецидива ЛХ, а также методы, необходимые для диагностики развития вторичных опухолей – в зависимости от показаний и органных дисфункций.

Рецидивы лимфомы Ходжкина

Большинство рецидивов при ЛХ развивается в течение первых 3-х лет после достижения ремиссии, однако, возможно их появление через много лет. При развитии в течение первого года рецидив считается ранним. Кроме сроков возникновения, важным для прогноза и в определении тактики лечения рецидива, является его локализация – вне или в зоне инициального поражения и облучения, а также вид и интенсивность первичной ПХТ. Лучший прогноз имеют поздние рецидивы, развившиеся после непрограммной неинтенсивной терапии. Предложено много режимов лечения рецидивов ЛХ с включением новых препаратов, новых комбинаций высоких доз ранее использованных лекарств, иммунотерапии (антиСД20 антитела, препарат Rituximab), методов ТГСК и лучевой терапии с учетом инициального облучения.

В первой линии Salvage ("ударной") терапии рецидивов, а также резистентных форм ЛХ используются комбинации IEP – ифосфамид постоянной инфузией в течение 5 дней, этопозид и преднизолон, ABVD, CEP и др. Эффективность такой терапии составляет около 80%, тогда как при ранних рецидивах без использования ТГСК шансы на успех равны 0.

Осложнения терапии лимфомы Ходжкина

Во время проведения индукционной терапии ЛХ тяжелые осложнения развиваются нечасто, обусловлены миелосупрессией и цитопенией – бактериальные и грибковые инфекции, терапия которых должны проводиться по стандартам, разработанным для иммунокомпрометированных больных. Ветряная оспа и Herpes Zoster у детей и подростков с ЛХ являются серьезным осложнением, лечение начинается немедленно ацикловиром в максимальной терапевтической дозе. При проведении радикальных программ облучения может развиться длительная нейтропения, рекомендуется использование ростовых факторов.

Отдаленные осложнения. Наиболее значимы кардиомиопатия, поражение легких, эндокринных желез, скелетно-мышечной системы, почек и развитие вторичных опухолей.

Кардиомиопатия обусловлена антрациклинами в сочетании с облучением, проявляется в развитии сердечной недостаточности или аритмий, перикардита и даже возможности инфаркта миокарда.

Повреждения легких обусловленны облучением и токсическим действием блеомицина (циклы ABVD), включают, прежде всего, фиброз, спонтанные пневмотораксы, плеврит.

Повреждения спинного мозга в виде пострадиационного синдрома – онемение, покалывания в конечностях самоограничены, проходят через год; поперечный миелит – более серьезное осложнение, требующее специальной терапии.

Радиационный нефрит развивается редко при существующих лучевых программах.

Эндокринные нарушения: азооспермия, аменоррея, гипотироидизм. Этиологическими факторами являются облучение (локальная доза более 25 Гр) и некоторые препараты, главным образом, мустарген и натулан.

Повреждения мягких тканей и скелета обусловлено дозой и локализацией облучения.

Вторичные опухоли – наиболее серьезное последствие терапии ЛХ, составляет до 4–10% в течение 15 лет в зависимости от использованной программы. Лейкозы и лимфомы развиваются в течение первых 5 лет, риск солидных опухолей (саркомы, карцинома щитовидной железы и кожи, опухоли мозга, рак молочной железы) проявляется позже, через 10 – 20 лет.

Основной вклад в опасность развития вторичных опухолей вносят алкилирующие препараты.

Все вышесказанное обусловило создание протоколов с меньшей токсичностью. При использовании протокола DAL HD 90 в течение 10 лет авторами не описано развития опухолей, значимых эндокринных дисфункций.

Принципиальное улучшение результатов терапии ЛХ может быть достигнуто при повышении качества диагностики и использования протоколов с доказанной высокой эффективностью при низкой непосредственной и отдаленной токсичности.

Литература

1. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А.Волковой. М., 2001.
2. Болезнь Ходжкина у детей. Е.В.Самочатова, Е.Б.Владимирская, и др. Практические рекомендации.
3. Колыгин Б.А. Лимфогранулематоз у детей. Л.: Медицина, 1990.
4. D. Poplack, P.Pizzo. "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 1993.
5. Шеллонг Г. Лечение болезни Ходжкина у детей: как достичь высокого уровня излечения и избежать отдаленных токсических воздействий. Материалы Конференции по детской онкологии, СПб, 1995.
6. World Heath Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. E. Giaffe, N. Harris, H. Stein.

Гистиоцитозы у детей

Гистиоцитозы – редкая и разнообразная группа заболеваний, в основе которых лежит аккумуляция и пролиферация гистиоцитов в поражённых органах и тканях. Клетки гистиоцитарного ряда, составляющие морфологический субстрат гистиоцитозов, представлены двумя основными классами: 1) антиген-перерабатывающие гистиоциты – ординарные макрофаги; 2) антиген-презентирующие гистиоциты – дендритические клетки. Первая группа клеток имеет костномозговое происхождение, берёт своё начало от общего с гранулоцитами предшественника и включает все стадии созревания на уровне костного мозга, а также моноциты периферической крови и все популяции тканевых макрофагов: плевральные, перитонеальные и альвеолярные макрофаги, Купферовские клетки печени, мезангиальные клетки почек, микроглиальные клетки головного мозга и т.д. Основная функция макрофагов заключается в их фагоцитарной активности с последующей обработкой антигена. Вторая группа включает в себя популяцию дендритических клеток (ДК), основная роль которых – презентация антигенов Т-лимфоцитам. ДК играют ключевую роль в запуске первичного иммунного ответа и в формировании иммунологической толерантности. К группе ДК относятся клетки Лангерганса и индетерминированные клетки кожи, дендроциты дермы, интердигитальные и фолликулярные клетки лимфоузлов. Дендритические клетки также имеют костномозговое происхождение. Интерстициальные и эпидермальные ДК (клетки Лангерганса) происходят от общего с моноцитами миелоидного предшественника, тимические и, возможно, интердигитирующие ДК развиваются из коммитированных лимфоидных предшественников.

Классификация гистиоцитов

Современная классификация гистиоцитозов была принята в 1997 году Международным обществом по изучению гистиоцитарных болезней. Согласно этой классификации гистиоцитозы разделяются на 3 большие группы на основании функциональных особенностей различных типов гистиоцитов (таблица 130).

Для педиатрической практики актуальными являются два варианта заболевания: гистиоцитоз из клеток Лангерганса и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. К злокачественным гистиоцитозам, согласно современной классификации, отнесена большая группа заболеваний, в том числе и миеломоноцитарные лейкозы, которые включены в эту классификацию по формальным признакам, их комплексное изучение относится к области лейкозологии. Истинные гистиоцитарные саркомы встречаются крайне редко. Известно, что большинство случаев заболевания, которое ранее обозначалось термином «злокачественный гистиоцитоз», после их детальной расшифровки отнесены к группе лимфом, чаще всего под маской гистиоцитоза протекает анапластическая крупнокле-

Таблица 130

Классификация гистиоцитозов у детей , 1987 (Histiocyte Society)

I. Гистиоцитозы из дендритических клеток:
1. Гистиоцитозы из клеток Лангерганса;
2. Вторичные гистиоцитозы из дендритических клеток;
3. Солитарные гистиоцитомы из фенотипически различных дендритических клеток.

II. Гистиоцитозы из макрофагальных клеток
(гемофагоцитарные синдромы):
1. Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, семейный и спорадический;
2. Вторичные гемофагоцитарные синдромы:
   - ассоциированные с инфекциями;
   - ассоциированные с опухолью;
   - другие.
3. Болезнь Розаи–Дорфмана (синусовый гистиоцитоз с массивной лимфоаденопатией);
4. Солитарная гистиоцитома с фенотипом макрофагов.

III. Злокачественные гистиоцитозы:
1. Острые лейкозы, (ФАБ классификация: М4, М5а, М5б);
2. Хронический миеломоноцитарный лейкоз;
3. Экстрамедуллярная моноцитарная опухоль или саркома (моноцитарный аналог гранулоцитарной саркомы);
4. Гистиосаркома из дендритных клеток (локализованная или диссеминированная);
5. Гистиосаркома из макрофагов (локализованная или диссеминированная).

точная лимфома с транслокацией t(2;5)(p23;q35) и формированием химерного гена NPM-ALK.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Гистиоцитозы из клеток Лангерганса (ГКЛ) – это клинически полиморфная группа заболеваний, в основе которых лежит аккумуляция и клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса в очаге поражения.

ГКЛ не является наследственным, генетически детерминированным заболеванием. Эпидемиология гистиоцитозов из клеток Лангерганса изучена недостаточно. По частоте встречаемости ГКЛ значительно уступает лейкозам и лимфомам и составляет 2–6 случаев на 1 миллион детского населения в год, в возрасте до года этот показатель значительно выше и составляет 10 случаев на 1 миллион. Заболевание встречается в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на возрастную группу с 0 до 4-х лет. Мальчики болеют приблизительно в 2 раза чаще девочек.

Этиология и патогенез ГКЛ. Этиология и патогенез гистиоцитоза из клеток Лангерганса остаются недостаточно изученными. Известно, что в патогенезе ГКЛ задействованы механизмы, характерные как для опухолевых, так и для реактивных процессов; к настоящему времени нет абсолютных доказательств, однозначно подтверждающих ведущую роль одной из этих причин.

Большинство исследователей рассматривают ГКЛ как неопластическое заболевание, в пользу чего свидетельствует клональный характер заболевания,

пролиферативный характер патологического процесса, наличие гистологических признаков клеточной атипии, выявление анеуплоидии в гистиоцитах и агрессивный характер течения болезни у части пациентов. В то же время имеется достаточное количество веских контраргументов относительно опухолевой природы ГКЛ, основными из них являются: наличие случаев спонтанной регрессии даже при диссеминированной форме и минимальное прогностическое значение гистологической картины.

Вторым по значимости патогенетическим механизмом являются различные иммунологические нарушения. У пациентов с ГКЛ часто выявляются: гипер-, гипо- и дисгаммаглобулинемии; снижение бласт-трансформации лимфоцитов в ответ на различные митогены, специфические антигены и аллогенные лимфоциты; количественные и функциональные нарушения отдельных субпопуляций лимфоцитов периферической крови. По своей сути эти изменения неспецифичны, и являются следствием повышенной пролиферации и активности патологических клеток Лангерганса, а не проявлением первичного иммунодефицита.

На сегодняшний день доказано, что значимую роль в патогенезе гистиоцитоза из клеток Лангерганса играет также нарушение цитокиновой регуляции. В очаге поражения у пациентов выявляется значительное увеличение экспрессии таких медиаторов, как TNFα, IFNγ, IL-1, IL-6, GM-CSF, именно этим объясняется полиморфный состав клеточного инфильтрата, состоящего из ординарных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических и тучных клеток. Локальная гиперпродукция цитокинов CD1a⁺клетками определяет основные клинические симптомы заболевания: лихорадку, повышенный синтез белков «острой фазы», остеолиз и т.д.

Морфология ГКЛ. Основным элементом морфологического субстрата является патологическая клетка Лангерганса (ПКЛ), которая фенотипически сходна с нормальной клеткой Лангерганса, но имеет некоторые иммуногистохимические отличия.

При изучении гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, патологическая клетка Лангерганса выглядит как мононуклеарный элемент с диаметром 12–25 мкм. Клетка содержит центрально расположенное или слегка эксцентричное ядро, умеренное количество гомогенной розовой цитоплазмы с хорошо очерченными краями. Редко выявляются вакуоли в цитоплазме или признаки фагоцитарной активности. Ядро часто складчатое, с зазубренными краями или дольчатое с нежным или негомогенным гранулярным хроматином. Ядро содержит 1–3 базофильных ядрышка средней величины. Достоверная идентификация ПКЛ требует проведения электронной микроскопии. При ультраструктурном исследовании цитоплазма имеет зазубренный контур и псевдоподии. Цитоплазма обильная с множественными органеллами, включая грубый

эндоплазматический ретикулум, свободные полирибосомы, лизосомы и митохондрии; менее выражен гладкий эндоплазматический ретикулум; иногда выявляется аппарат Гольджи. Уникальной цитоплазматической структурой, отличающей патологическую клетку Лангерганса от других гистиоцитов, является гранула Бирбека (рис. 51). Она имеет пенталамеллярную структуру разной длины, иногда заканчивается расширением в виде пузырька, придающим ей форму теннисной ракетки. Гранулы Бирбека расположены по соседству или сливаются с цитоплазматической мембраной. Функции этой структуры неясны, однако, ее выявление необходимо для четкой идентификации клетки.

Гистологическая картина ГКЛ варьирует в зависимости от локализации патологического очага и от того, на каком этапе заболевания проведена биопсия. На ранних этапах развития гранулемы процесс имеет пролиферативный и локально деструктивный характер, в очаге выявляются скопления патологических клеток Лангерганса; в различных пропорциях встречаются лимфоциты, эозинофилы и ординарные макрофаги, количество которых коррелирует со степенью некроза. Клеточность патологического очага и количество ПКЛ снижаются по мере его очищения макрофагами, когда начинают превалировать признаки ксантоматоза и фиброза. На позднем этапе развития патологического процесса количество клеток Лангерганса достаточно скудно или они могут даже не выявляться, что создает диагностические трудности. В целом, несмотря на единичные митозы и выявляемые в некоторых случаях легкие признаки атипии, картина не несет признаков злокачественности.

Гистохимические и иммуногистохимические критерии ГКЛ. Для выявления патологических клеток Лангерганса в очаге поражения необходимо использовать те маркеры, которые позволяют наиболее надежно дифференцировать ПКЛ от других гистиоцитов, основными из них являются: экспрессия S-100 белка и CD1a антигена (ОКТ6). Важно помнить, что S-100 белок обнаруживается не только в клетках



Рис. 51. Гранула Бирбека в патологической клетке Лангерса при ГКЛ

Таблица 131

Диагностические критерии ГКЛ (Histiocyte society, 1987)

Уровень верификации диагноза	Критерии диагноза
Предположительный диагноз	Характерная картина морфологического субстрата при световой микроскопии
Подтвержденный диагноз	То же + наличие двух или более из следующих признаков: положительная окраска на АТФ-азу, S-100 белок, а-D-маннозидазу, специфическое связывание арахисного лектина
Заключительный диагноз	Иммуногистохимическое выявление CD1a (OKT6) антигена на поверхности гистиоцитов и/или обнаружение гранул Бирбека при их ультраструктурном исследовании

Лангерганса, но и в клетках нейронального происхождения, поэтому лишь в комплексе с дополнительными маркерами он является полезным диагностическим признаком. Наиболее ценным является наличие CD1a антигена в патологических клетках, который присутствует только на клетках Лангерганса и на кортикальных тимоцитах, поэтому его обнаружение достаточно для достоверной диагностики ГКЛ при наличии соответствующей морфологической картины.

Патоморфологические диагностические критерии ГКЛ. Основополагающим в диагностике гистиоцитозов является исследование морфологического субстрата пораженных органов. Для диагностики гистиоцитоза из клеток Лангерганса разработаны детальные, достаточно надежные критерии. В связи с тем, что предлагаемые диагностические методики доступны не всем клиникам, установлены три уровня достоверности диагноза, в зависимости от специфичности используемых маркеров (табл. 131).

Клинические проявления гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Клиническая картина ГКЛ полиморфна и варьирует от единичных бессимптомных очагов литического поражения костей до генерализованного процесса с поражением всех основных систем организма и фульминантным течением.

Во многих случаях заболевание начинается с неспецифических проявлений, таких как лихорадка, нарушение аппетита, беспокойство, нарушение сна, особенно у детей первого года жизни.

Поражение костной системы проявляется единичными или множественными очагами костной деструкции литического характера с дефектами овальной или неправильной формы, отграниченными от смежных отделов здоровой кости нечетко выраженной зоной склероза. Они возникают одновременно или последовательно через разные промежутки времени. Появление новых очагов непредсказуемо и может произойти во временном интервале от 1 месяца до 16 лет с момента установления диагноза, в 90% случаев – в течение 5 лет. Вероятность появления новых очагов поражения выше среди пациентов, у которых в начале заболевания имелось множественное поражение костной системы. Наиболее часто вовлекаются кости черепа (рис. 52), тазовые кости (рис. 53), бедренные кости, позвонки,



Рис. 52. Специфические поражения плотных костей черепа при ГКЛ

ребра, нижняя челюсть. Практически никогда не бывают затронуты кости кисти и стопы. Поражение костей может протекать бессимптомно и быть выявлено случайно, но может сопровождаться болевым синдромом или припухлостью окружающих мягких тканей. В зависимости от локализации процесса возможны: головная боль, гноетечение из уха, расшатывание и выпадение зубов, нарушение осанки и походки, патологические переломы трубчатых костей. Наиболее доступным и достаточно информативным методом выявления костных дефектов является рентгенография. Рентгенологическая картина зависит во



Рис. 53. Специфические поражения костей таза при ГКЛ

многом от локализации и стадии развития очага и несмотря на некоторые характерные признаки, не является патогномоничной. В фазе репарации появляется тенденция к трабекуляризации, стабилизации или уменьшению размеров дефекта, снижению четкости границ и формированию склеротического ободка. Минимальный срок полного заживления составляет 4–6 месяцев, причем в трубчатых костях это происходит быстрее, чем в губчатых. Радиоизотопное исследование с технецием-99 высокочувствительно в отношение «свежих» литических очагов, однако уступает стандартной рентгенографии в отношении очагов в фазе репарации. Применение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) ограничено специальными показаниями: подозрением на поражение головного мозга (неврологическая симптоматика), поражением орбиты, пирамиды височной кости, сосцевидного отростка, поражением позвонков, особенно при наличии выраженного паравертебрального мягкотканного компонента.



Рис. 54. Специфические поражения кожи при ГКЛ

Кожные проявления при ГКЛ считаются достаточно типичными. Они очень полиморфны, их выраженность варьирует, больные нередко длительно наблюдаются с диагнозами себорейного дерматита, экземы, кандидоза, пиодермии. Сыпь может быть ограниченной и генерализованной. Чаще всего она отмечается на коже туловища (рис. 54), волосистой части головы и в естественных складках. Типичная сыпь папулезная, папулы красные или коричневые, часто с геморрагическим компонентом и корочками. Сыпь может иметь себорейный характер или изъязвляться. В некоторых случаях (у детей старшего возраста) сыпь состоит из единичных ксантом, которые появляются и исчезают спонтанно. У девочек старшего возраста и жен-

щин вульво-вагинит может быть единственным проявлением болезни, так и частью генерализованного процесса. Поражение слизистых оболочек полости рта может иметь вид стоматита или гиперплазии десен. Значительно реже встречается специфическое поражение ногтей, поэтому оно редко описывается в литературе, мало известно врачам, и эти изменения ошибочно расцениваются как онихомикоз. Изолированный гистиоцитоз кожи у новорожденных известен как синдром Хашимото–Притцкера или врожденный самоизлечивающийся гистиоцитоз. В настоящее время он рассматривается как самостоятельная форма ГКЛ с исключительно благоприятным прогнозом и высокой частотой спонтанных ремиссий.

Лимфатические узлы: изолированное поражение лимфоузлов встречается исключительно редко и имеет благоприятный прогноз. Чаще локализованная лимфаденопатия является результатом вовлечения регионарных лимфоузлов по соседству с очагами костного или мягкотканного поражения. Генерализованная лимфаденопатия встречается при полисистемном ГКЛ и обычно не является ведущей в клинике заболевания.

Кроветворение: нарушение гемопоэза встречается только при диссеминированной форме гистиоцитоза Х. Проявляется анемией, и/или тромбоцитопенией, или панцитопенией с соответствующей симптоматикой. Данные изменения обозначают как дисфункцию гемопоэза, оказывающую неблагоприятное влияние на прогноз заболевания. Механизм развития дисфункции гемопоэза мало изучен. Теоретически можно предположить три возможности: гистиоцитарная инфильтрация костного мозга, гиперспленизм, опосредованная цитокинами миелосупрессия.

Печень: по данным разных авторов, увеличение печени наблюдается в 30–70% случаев генерализованных форм. Для прогноза большее значение имеет наличие нарушения функции печени. Печеночная дисфункция клинически проявляется гипопротеинемией с гипоальбуминемией и отеками, вплоть до анасарки; гипербилирубинемией с желтухой (в основном за счет конъюгированного билирубина); реже встречается гипофибриногенемия. Можно выделить два типа поражений печени: с преимущественным нарушением белково-синтетической функции и с преимущественным холестатическим компонентом. Оба они указывают на исключительно неблагоприятный прогноз, связанный с формированием цирроза и печеночной недостаточности.

Легкие: изолированное поражение легких встречается в основном у взрослых, в мире описано около 10 случаев изолированного ГКЛ легких у детей. У детей оно обычно является частью генерализованного процесса и может протекать бессимптомно даже при выраженных рентгенологических изменениях. Ранние изменения представлены на рентгенограмме диффузными мелкоочаговыми инфильтратами, а более отсроченные описывают как «пчелиные соты». В некоторых случаях развиваются буллезные изменения со спонтанным пневмо-

тораксом. Клинически поражение легких проявляется «респираторной дисфункцией» (кашлем, одышкой, изменениями на респирограмме по рестриктивному типу). Широко распространено мнение, что фиброз легких является основной причиной отдаленной легочной дисфункции, но современные исследования указывают на значимую роль тканевой деструкции, ведущей к обеднению альвеолярной поверхности и капиллярного русла. Прогностическое значение легочной дисфункции оценивается разными авторами по-разному, но не следует забывать, что поражение легких (точнее его осложнения – пневмоторакс, суперинфекции) может быть причиной летального исхода.

Селезенка: увеличение селезенки при ГКЛ встречается в 20–30% случаев. Влияния спленомегалии на прогноз заболевания не установлено. Предполагается, что гематологические изменения, по крайней мере частично, могут быть обусловлены гиперспленизмом. В литературе описан случай летального исхода в результате разрыва селезенки после ее облучения.

Желудочно-кишечный тракт: поражение различных отделов ЖКТ является результатом инфильтрации подслизистого слоя гистиоцитами. Клинические проявления зависят от локализации и степени выраженности поражения. Наиболее частым симптомом являются нарушение прибавки в весе у детей и потеря веса у взрослых. Среди отделов ЖКТ чаще поражается подвздошная кишка, что проявляется клинически диареей, экссудативной энтеропатией и мальабсорбцией. Поражение толстой кишки проявляется секреторной диареей или гемоколитом в зависимости от того, нарушена ли целостность ее слизистой.

Эндокринная система: эндокринологические нарушения возникают преимущественно у пациентов с полисистемной, хронически текущей формой ГКЛ и реже у пациентов с локализованной формой болезни или с полисистемной формой с фульминантным течением. В целом повреждения эндокринной системы отмечаются у 30–50% пациентов с ГКЛ. Наиболее часто выявляются несахарный диабет (НД) и отставание в росте. Гораздо реже встречаются тотальное поражение гипофиза, проявляющееся пангипопитуитаризмом, галактореей и гипогонадизмом. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса является одной из немногих причин несахарного диабета центрального генеза. Несахарное мочеизнурение может быть первым проявлением ГКЛ, развиваться в ходе активной фазы или даже на фоне полной ремиссии. Практически полностью отвергнуто предположение, что развитие несахарного диабета связано с разрушением турецкого седла. Он развивается в результате инфильтрации гипоталамо-гипофизарного тракта гистиоцитами, что хорошо визуализируется при проведении МРТ этой области с контрастированием. Частота встречаемости несахарного диабета, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 50% случаев. Клинически несахарный диабет проявляется полидипсией и полиурией различной степени выраженности. В зависимости от этого и от некоторых лабораторных

показателей (осмолярность мочи и концентрация антидиуретического гормона в ней) выделяют латентный, частичный и тотальный несахарный диабет. Отставание в росте у пациентов младшего возраста развивается в результате дефицита соматотропного гормона, требует регулярного клинического контроля, так как возможна коррекция генно-инженерным препаратом.

Слуховой аппарат: чаще поражается наружное ухо с мацерацией кожи наружного слухового прохода и гнойным отделяемым. Средний отит обычно сочетается с поражением височной кости. В единичных случаях бывает частичная или полная потеря слуха.

Центральная нервная система: поражение ЦНС при ГКЛ встречается очень редко, в 1–4% всех случаев полисистемной и полиочаговой костной формы. Риск поражения ЦНС наиболее высок у пациентов с очагами в костях черепа и несахарным диабетом. Не всегда изменения в ЦНС, выявляемые при компьютерной томографии и МРТ, коррелируют с неврологической симптоматикой. По данным МРТ, выделяют три основные типа изменений: диффузные изменения в белом веществе (чаще в мозжечке и стволе мозга); хорошо отграниченные изменения в белом и сером веществе (чаще в мосту и в перивентрикулярной ткани полушарий); экстрапаренхиматозные массы (обычно двухсторонние и симметричные, расположенные в твердой оболочке; иногда вовлекаются сосудистые сплетения боковых желудочков и оболочки зрительного нерва). Клинические проявления зависят от локализации процесса и от его активности. По литературным данным наиболее часто встречаются атаксия и нарушения речи, реже судороги и внутричерепная гипертензия. При исследовании спинно-мозговой жидкости изменений, как правило, не определяется.

Прогноз и стадирование ГКЛ. Прогноз при ГКЛ определяется клиническим симптомокомплексом и варьирует от абсолютно благоприятного до фатального. Основными прогностическими факторами являются возраст пациента, распространённость процесса и наличие дисфункции поражённых органов. Наиболее неблагоприятно заболевание протекает у пациентов в возрасте до двух лет и при полиорганном поражении с нарушением функции внутренних органов, в первую очередь, печени и гемопоэза. Критерии органной дисфункции приведены в таблице 132. Данные критерии являются определяющими для всех современных терапевтических протоколов.

Одним из важнейших прогностических факторов, определяющих исход полисистемного ГКЛ, вне зависимости от используемого лечебного протокола, является ответ на индукционную терапию. Показано, что уровень смертности пациентов, не имеющих какого-либо ответа через 6 недель терапии, составляет от 66% до 100%.

Лечение ГКЛ. Выбор терапии при гистиоцитозах определяется, прежде всего, распространённостью процесса. В современных терапевтических програм-

Таблица 132

Критерии органной дисфункции при ГКЛ (Lahey M.E., 1975)

Дисфункция печени:
наличие одного или более из следующих признаков:
- общий белок ниже 55 г/л
- альбумин ниже 25 г/л
- отеки и/или асцит
- билирубин свыше 1.5 мг% при отсутствии признаков гемолиза

Дисфункция кроветворения:
наличие одного или более из следующих признаков:
- гемоглобин ниже 100 г/л при отсутствии дефицита железа
- лейкоциты ниже 4.0 x 10^9/л
- нейтрофилы ниже 1.5 x 10^9/л
- тромбоциты ниже 100 x 10^9/л

Дисфункция легких:
- тахипноэ и/или диспноэ, цианоз, кашель
- пневмоторакс, плевральный экссудат (не связанные с инфекцией)

мах рекомендуется применение системной химиотерапии во всех случаях полиорганного поражения; в отношении локализованных форм существует значительное разнообразие подходов – от выжидательной тактики до проведения системной химиотерапии.

Терапия моносистемной формы ГКЛ. Несмотря на большие различия в стадировании болезни, различные подходы к лечению и оценке его эффективности, все клинические исследования, касающиеся ГКЛ (даже самые ранние) однозначно свидетельствуют об исключительно благоприятном прогнозе в случаях изолированного поражения костей. Показаниями к лечению этой формы ГКЛ являются: наличие болевого синдрома, нарушение двигательных функций, повышенный риск инвалидизации. Вид терапевтического воздействия зависит от локализации дефекта и возраста пациента. Выскабливание является методом выбора при небольших очагах деструкции в костях, не несущих большой нагрузки, и обычно сочетается с биопсией на диагностическом этапе. При более обширных очагах, а также в местах, где выскабливание может привести к недопустимому ослаблению кости, рекомендуется трепанобиопсия с введением в очаг депо-метилпреднизолона в дозе 100–150 мг. При неэффективности первых двух способов терапии или в случаях поражения с трудно доступной для хирургического вмешательства локализацией, рекомендуется проведение облучения, за исключением детей раннего возраста. Рекомендуемая суммарная очаговая доза облучения не превышает 5–8 Грей в связи с высокой чувствительностью участков поражения к облучению. При мультифокальном поражении костной системы рекомендуется проведение монотерапии кортикостероидами, например преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 14 дней или препаратами из группы растительных алкалоидов (винкристин, винбластин). Дальнейшая терапия зависит от полученного эффекта.

При изолированном поражении кожи у новорождённых с синдромом Хашимото–Притцкера (врожденный самовылечивающийся гистиоцитоз) назначения терапии не требуется.

Терапия полисистемных форм ГКЛ. Для лечения полисистемных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса применяются различные лечебные протоколы, основу которых оставляют кортикостероиды, производные растительных алколоидов (винкристин, винбласт), этопозид.

С начала 90-х годов для лечения ГКЛ применяется международный протокол – LCH, с 1991 года – LCH-I, а с 1994 года LCH-II. В протоколе LCH-I базовыми препаратами являлись кортикостероиды, а также винбластин и VP-16 (этопозид), сравнительная эффективность которых исследовалась в рандомизированных группах. Все пациенты получали короткий курс кортикостероидной терапии, целью которой являлось купирование системной воспалительной реакции, затем пациенты получали монотерапию этопозидом либо винбластином согласно рандомизации. Была показана равная эффективность обоих препаратов, однако общие результаты протокола, особенно у пациентов с мультисистемной формой, оказались недостаточно удовлетворительными, безрецидивная выживаемость составила лишь 43%. С 1994 года была предложена следующая версия протокола, в котором пациенты высокого риска получают интенсивную индукционную химиотерапию с использованием комбинации этопозида и винбластина с кортикостероидами. Результаты данного протокола к настоящему времени не опубликованы. Дизайн протокола LCH-II представлен на рис. 55.

В качестве терапии второй линии у пациентов, не ответивших на стандартные лечебные схемы, может быть использована комбинированная иммуносупрессивная терапия, альтернативные химиотерапевтические программы и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином и циклоспорином А у пациентов (протокол LCH-S), рефрактерных к терапии по протоколу LCH-II, оказалась крайне низкой. Наиболее перспективными в лечении рефрактерных форм ГКЛ являются нуклеозидные аналоги нового поколения. В частности, за последние годы появилось несколько сообщений об успешном применении 2-хлордеоксиаденозина (кладрибин). Трансплантация костного мозга при ГКЛ остаётся экспериментальным методом терапии, её эффективность не доказана. Рецидивы заболевания, возникающие после достижения полных ремиссий, не оказывают влияния на показатель общей выживаемости больных, так как пациенты, как правило, оказываются повторно чувствительными к первоначальной терапии.

Непосредственной причиной летального исхода в большинстве случаев гистиоцитоза из клеток Лангерганса являются септические осложнения на фоне

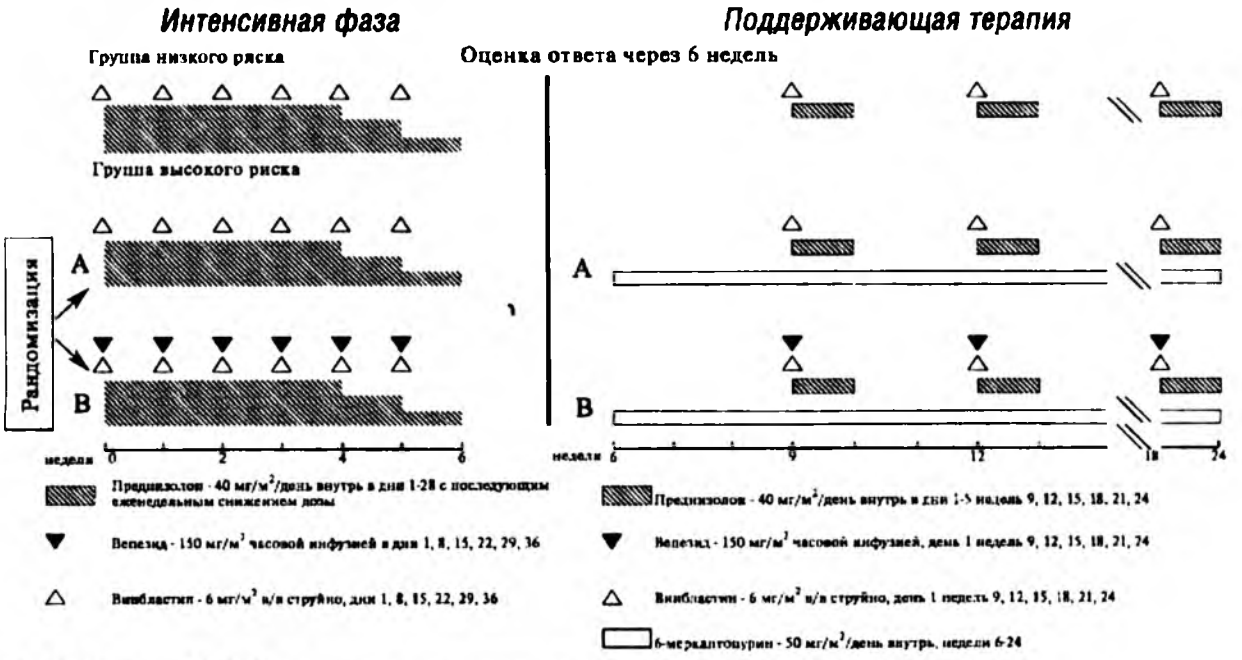


Рис. 55. Протокол LCH-II для лечения полисистемных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса

прогрессирования основного заболевания и цитостатического угнетения миелопоэза. Наиболее значимым осложнением, влияющим на качество жизни у пациентов в ремиссии, остается несахарный диабет, развивающийся у 22% пациентов с мультисистемной формой заболевания и требующий пожизненной заместительной терапии.

Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы

Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы – это группа заболеваний, развивающихся из ординарных (антиген-перерабатывающих) макрофагов и характеризующихся стремительным, фатальным течением. Основными клиническими симптомами являются лихорадка, массивная спленомегалия, би- или панцитопения, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия, симтомы поражения ЦНС. Выделяют две группы лимфогистиоцитозов – первичные (семейные и спорадические) с аутосомно-рецессивным типом наследования и вторичные, ассоциированные с различными инфекциями, иммунодефицитами, аутоиммунными и др. заболеваниями.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Эпидемиология. Первичный (семейный и спорадический) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ПГЛГ) встречается в различных этнических группах и распространён по всему миру. Заболеваемость первичным лимфогистиоцитозом, по данным J.Henter, составляет приблизительно 1,2 на 1 млн детей до 15 лет или 1 на 50 тыс. новорождённых.

Соотношение заболевших мальчиков и девочек при ПГЛГ примерно равно. У 56–80% детей заболевание развивается на первом году жизни, а у отдельных из них диагностируется при рождении, примерно у 20% детей первые клинические признаки заболевания появляются после 3-х лет жизни. Имеются данные о дебюте заболевания в более позднем возрасте: 6, 8, 12, 25 лет. Возраст заболевших сибсов очень часто совпадает. Примерно в половине случаев имеется позитивный семейный анамнез – либо больные сибсы, либо близкородственный брак.

К настоящему времени частично расшифрована генетическая природа первичного лимфогистиоцитоза, доказана патогенетическая роль мутаций гена перфорина в его развитии. Идентифицировано около 20 различных мутаций перфорина, расположенного на десятой хромосоме, которые обнаруживаются приблизительно у 30% пациентов с ПГЛГ. Однако, у большей части пациентов с первичным лимфогистиоцитозом генетический дефект остается неизвестным.

Иммунопатогенез первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. В основе патогенеза гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов лежит нарушение контроля активации и пролиферации Т-лимфоцитов и тканевых макрофагов. Неконтролируемая активация Т-лимфоцитов приводит к гиперпродукции ряда ци-

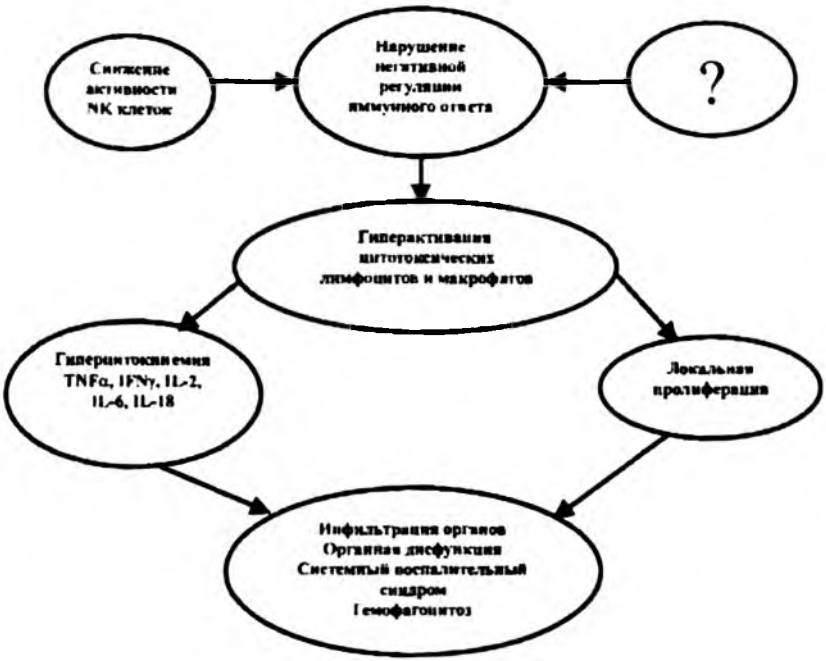


Рис. 56. Иммунопатогенез гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

токинов, в первую очередь –Th1 цитокинов: γIFN, IL-2, IL-12, TNF-α и, опосредовано, – к активации моноцитов/макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов IL-1α, IL-6, TNF-α. Лимфогистиоцитарная инфильтрация органов и системный эффект гиперцитокинемии ведут к органному повреждению и характерным клиническим проявлениям гемофагоцитарного синдрома: лихорадка, гипофибриногенемия, гипертриглицеридемия (ингибиция липопротеиновой липазы), гиперферритинемия, отёчный синдром, гемофагоцитоз. Аплазия костного мозга в определённой степени, вероятно, также связана с действием цитокинов. Концептуальная схема патогенеза ГЛГ представлена на рисунке 56.

Универсальным феноменом первичных лимфогистиоцитозов является нарушение функции НК-клеток. Их неспособность осуществлять эффекторные цитотоксические функции, по-видимому, связана с мутацией в гене перфорина – основного компонента цитотоксических гранул Т- и НК-клеток. При вторичных гемофагоцитарных синдромах также может обнаруживаться снижение функции НК-клеток, однако, этот дефект выявляется не у всех пациентов, и почти никогда не является полным.

Таблица 132

Инициальные клинические симптомы у детей при первичном ГЛГ

Клинические симптомы	*G. Janka et al., 1983г.* *(n=121)*	*J Henter, Швеция 1986г.* *(n=32)*	*Международный регистр ПГЛГ, 1996г.* *(n=122)*
Лихорадка	98 (91%)	29 (91%)	114 (93%)
Спленомегалия	98/100(98%)	27/32(84%)	119/122(97%)
Гепатомегалия	94/100(94%)	28/31(90%)	Н.Д.*
Увеличение лимфоузлов	17/100(17%)	13/31(42%)	39/122(31%)
Кожная сыпь	7/108(6%)	13/30(43%)	30/122(31%)
Симптомы поражения ЦНС	Н.Д.*	6/30(20%)	Н.Д./(20%)

* нет данных

Гиперактивация Т-лимфоцитов – обязательная находка при лимфогистиоцитозах. Маркерами активации являются увеличение содержания активированных (CD25+HLA-DR+CD69+) Т-лимфоцитов в периферической крови, высокий уровень растворимого рецептора к IL2 и ряда других цитокинов в сыворотке.

Клиничекие проявления первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Инициальные симптомы лимфогистиоцитоза многочисленны и неспецифичны: лихорадка, сопровождающаяся симптомами гастроинтестинальной патологии или вирусной инфекции, прогрессирующая гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, неспецифическая сыпь, желтуха, отёки, симптомы поражения ЦНС, редко – геморрагический синдром. В таблице 132 приведены начальные клинические проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, по данным трех наиболее крупных исследований в области ПГЛГ .

Таким образом, практически обязательными являются такие симптомы, как длительная гектическая лихорадка со спонтанной регрессией у части больных, рефрактерная к антибактериальной терапии; быстрое увеличение размеров селезёнки нередко в сочетании с увеличенными размерами печени. Все другие проявления выявляются существенно реже, в среднем, у трети больных: транзиторная макуло-папулёзная сыпь, распространённая лимфоаденопатия умеренной выраженности, при отсутствии конгломератов и спаянности лимфоузлов между собой и окружающими тканями; неврологическая симптоматика в виде повышенной возбудимости, рвоты, судорог, признаков внутричерепной гипертензии и задержки психомоторного развития. Вместе с тем, у небольшой части больных выявляется такая грозная неврологическая симптоматика, как ригидность затылочных мышц, опистотонус, парезы и параличи, острая потеря зрения и сознания. В единичных сообщениях имеются данные о поражении лёгких, представленные интерстициальными изменениями.

Основные лабораторные характеристики первичного ГЛГ. Из лабораторных характеристик лимфогистиоцитозов наиболее важными являются: изме-

нения показателей периферической крови, некоторых биохимических показателей и умеренный плеоцитоз ликвора.

В клиническом анализе крови наиболее часто обнаруживаются анемия и тромбоцитопения. Анемия нормоцитарная, с неадекватным ретикулоцитарным ответом, обусловленная интрамедуллярной деструкцией красных клеток и ингибирующим действием TNFα. Тромбоцитопения является диагностически более значимым показателем, позволяющим оценивать активность заболевания и эффективность лечения. Количество лейкоцитов может быть различным, но чаще имеется лейкопения с уровнем нейтрофилов менее $1x10^9$/л, в лейкоцитарной формуле часто обнаруживаются атипичные лимфоциты с гипербазофильной цитоплазмой. Цитопения периферической крови обычно не ассоциирована с гипоклеточностью или дисплазией костного мозга. Напротив, костный мозг богат клеточными элементами, исключая поздние стадии заболевания. Феномен гемофагоцитоза обнаруживается не у всех больных, и часто только повторные исследования костного мозга и других поражённых органов позволяют обнаружить гемофагоцитирующие клетки.

Изменения в биохимическом составе крови более многообразны. Доминирующими среди них являются показатели, характеризующие нарушения жирового обмена и функции печени. Так, о нарушениях жирового обмена, выявляемых у 90–100% больных, свидетельствует гиперлипидемия за счёт повышения уровня триглицеридов, увеличения фракции липопротеидов очень низкой плотности IV или V типа и снижения липопротеидов высокой плотности. Гипертриглицеридемия развивается в результате подавления фактором некроза опухоли (TNF-α) синтеза липопротеиновой липазы, необходимой для осуществления гидролиза триглицеридов. Повышенный уровень триглициридов является одним из важных диагностических критериев болезни.

Повышение уровня трансаминаз (5–10 кратное превышение нормы) и гипербилирубинемия (до 20 норм), нарастающие по мере прогрессирования заболевания, выявляются у 30–90% детей. Практически у всех пациентов значительно повышен уровень ферритина, у большей части из них обнаруживается повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), нередко имеется гипопротеинемия / гипоальбуминемия и гипонатриемия.

Из показателей системы гемостаза диагностически значимым является снижение уровня фибриногена, выявляемое на ранних этапах заболевания у 74–83% детей. Предположительно гипофибриногенемия связана с повышенной продукцией активаторов плазминогена макрофагами. Вместе с тем, нарушения в параметрах коагулограммы, позволяющие заподозрить ДВС-синдром, или дефицит факторов протромбинового комплекса обычно не обнаруживаются. Геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией и гипофибриногенемией.

Таблица 133

Инициальные лабораторные изменения при ГЛГ

Лабораторные характеристики	*Международный регистр ГЛГ, 1996г (n=122)*	*J. Henter, Швеция 1986г (n=32)*	*G. Janka et al., 1983 г (n=121)*
Анемия Hb< 100г/л	НД*	23/31(71%)	93/104(89%)
Тромбоцитопения (<100x10⁹/л)	104/122(85%)	26/28(71%)	77/94(82%)
Нейтропения (<1x10⁹/л)	73/122(86%)	19/28(68%)	56/96(58%)
Лейкопения (<4x10⁹/л)	НД	19/28(68%)	38/98(39%)
Гипертриглицеридемия >2,0 ммоль,л	78/97(80%)	4/5(80%)	25/30(83%)
Гипофибриногенемия <1,5 г/л	66/101(65%)	3/3(100%)	26/35(74%)
Повышение трансаминаз >40 МЕ/л	55/104(53%)	12/60(60%)	Приблизительно 30%
Гипербилирубинемия >17 ммоль/л	НД	6/15(53%)	Приблизительно 30%
Гипонатриемия <	НД	8/15(53%)	НД
Плеоцитоз ликвора > 5 мм³	55/94(58%)	6/10(60%)	17/32(52%)

* – нет данных

Иммунологические нарушения представлены снижением активности клеточной цитотоксичности, прежде всего за счёт снижения активности NK-клеток. В период ремиссии их функция может частично нормализоваться, но полностью восстанавливается лишь после трансплантации костного мозга (ТКМ). В активной фазе заболевания в крови определяется повышенное количество активированных лимфоцитов (CD25+,HLA-DR+) и цитокинов (IFNg, TNF, IL-1, IL-6, растворимых рецепторов к IL-2).

Основные лабораторные характеристики первичного ГЛГ представлены в таблице 133.

Патоморфологические изменения при первичном ГЛГ. Морфологическим субстратом лимфогистиоцитозов является диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с гемофагоцитозом преимущественно в костном мозге, селезёнке, лимфоузлах, ЦНС, печени, тимусе при отсутствии признаков опухолевого заболевания в поражённых органах.

Гистиоциты несут на себе маркёры зрелых ординарных макрофагов и не имеют цитологических признаков злокачественности и повышенной митотической активности, их важной отличительной особенностью является способность к гемофагоцитозу клеток крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Гемофагоцитоз – это важный, но не основной и не специфический маркёр первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза . Гистопатологическая оценка затруднена у 30–50% больных в связи с отсутствием гемофагоцитоза на ранних стадиях заболевания или его исчезновением под влиянием терапии. Некоторые авторы связывают степень лимфогистиоцитарной инфильтрации и наличие гемофагоцитоза с возрастом больного и давностью заболевания, чем стар-

ше пациент и больше стаж болезни, тем более выражены морфологические изменения.

Известно, что на «продвинутых» стадиях заболевания клеточность костного мозга заметно редуцирована, и это может ошибочно трактоваться в пользу арегенераторных заболеваний крови или приниматься за побочный эффект химиотерапии. Гемофагоцитоз редко обнаруживается и в лимфоузлах, исключение составляют поздние стадии заболевания. Диагностическая ценность морфологического изучения печени достаточно ограничена. Гемофагоцитоз в ткани печени выявляется редко, пролиферация Купферовских клеток умеренная, общая гистологическая картина печени обычно соответствует хроническому персистирующему гепатиту (ХПГ); обнаружение морфологических признаков ХПГ при наличии других проявлений заболевания может стать важным дополнительным критерием ПГЛГ. Гемофагоцитарная активность практически всегда выявляется в селезенке, однако из-за технических трудностей биопсия селезенки выполняется крайне редко. При достаточно яркой и нередкой по частоте возникновения неврологической симптоматике, её морфологическая основа лишена каких-либо специфических признаков, обычно представлена лимфогистиоцитарной инфильтрацией мозговых оболочек и вещества мозга, гемофагоцитоз не всегда выражен. В особо тяжёлых случаях обнаруживаются множественные очаги некрозов вещества мозга без выраженной васкулярной окклюзии. В других органах гемофагоцитоз обнаруживается редко.

Диагностика, диагностические критерии первичного ГЛГ. Диагностика первичного лимфогистиоцитоза необычайно сложна, это связано с дефицитом специфичных клинических и лабораторных симптомов. При постановке диагноза необходима тщательная комплексная оценка всех анамнестических, клинических, лабораторных и морфологических данных.

Учитывая отсутствие патогномоничных признаков заболевания, Международное Общество по изучению гистиоцитарных заболеваний в 1991 году предложило диагностические критерии ПГЛГ, представленные в таблице 134.

Согласно этим диагностическим критериям, для постановки диагноза ПГЛГ необходимо иметь 5 критериев: лихорадку, цитопению (двух из 3-х линий), спленомегалию, гипертриглицеридемию, и/или гипофибриногенемию, а также гемофагоцитоз. Для подтверждения семейной формы заболевания необходим положительный семейный анамнез или наличие родственного брака.

Такие клинические и лабораторные признаки, как неврологическая симптоматика по типу менинго-энцефалита, лимфоаденопатия, желтуха, сыпь, повышение печёночных ферментов, гиперферритинемия, гипопротеинемия, гипонатриемия неспецифичны, но в комплексе с остальной симптоматикой могут свидетельствовать в пользу диагноза ГЛГ. Если не найдены проявления гемофагоцитоза, необходимо продолжить поиски морфологического подтвержде-

Таблица 134

Диагностические критерии гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов, 1991 год

Клинические критерии:
1. Лихорадка свыше 7 дней более ≥ 38,5 град.
2. Спленомегалия 3 и > см. из-под края рёберной дуги.

Лабораторные критерии:
1. Цитопения периферической крови с поражением минимум 2-х ростков кроветворения при отсутствии гипоклеточности или миелодиспластических изменений в костном мозге: (гемоглобин < менее 90 г/л, тромбоциты < 100X10⁹/л, нейтрофилы < 1,0X 10⁹/л)
2. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (триглицеридемия ≥ 2,0 ммол/л или ≥ 3SD; фибриноген ≤ 1,5 г/л)

Гистопатологические критерии:
1. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезёнке или лимфатических узлах. Отсутствие признаков злокачественности.

Примечание: Диагноз семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза устанавливается только при наличии семейного анамнеза или при родственных браках.

Комментарии: в качестве дополнительных критериев могут быть использованы наличие плеоцитоза мононуклеарного характера в ликворе, гистологическая картина в печени по типу хронического персистирующего гепатита и сниженная активность естественных киллеров.

ния. Накопленный опыт показывает, что, если первичная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга не диагностичны, необходимо провести пункционную биопсию другого органа (селезенки или лимфатического узла). С целью подтверждения диагноза оправданы повторные исследования костного мозга.

Дифференциальная диагностика первичного ГЛГ. Круг заболеваний, дифференцируемых с первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, достаточно велик. Это вирусные инфекции, бактериальные процессы, лейшманиоз; заболевания крови – гемолитическая и апластическая анемия, миелодиспластический синдром, комбинированный иммунодефицит. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз может протекать под маской системных иммуноопосредованных заболеваний и тяжёлых поражений ЦНС. При проведении дифференциального диагноза с гистиоцитозами других классов наибольшего внимания заслуживает мультисистемная форма гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Как при ПГЛГ, так и при мультисистемном варианте ГКЛ болеют дети младенческого и раннего возраста, но при ГКЛ отсутсвует семейный анамнез. Из клинических различий наиболее характерными являются костные поражения и характерная сыпь (по типу себорреи) при ГКЛ, которые никогда не встречаются при лимфогистиоцитозе. Поражение ЦНС, которое встречается в 80% случаев при ГЛГ, крайне редко наблюдается при гистиоцитозе из клеток Лангерганса. Одним из наиболее достоверных различий этих заболеваний является морфологическая и иммуногистохимическая характеристика. В инфильтрате при ГКЛ имеется моноклональная пролиферация клеток Лангерганса, и, в отличие от лимфогистиоцитоза, нет признаков лимфоидной

атрофии и гемофагоцитоза. Клетки Лангерганса экспрессируют CD1a антиген, S-100 протеин, а при электронной микроскопии обнаруживаются гранулы Бирбека. Наиболее значимые дифференциально- диагностические различия между ПГЛГ и ГКЛ приведены в таблице 135.

Терапия первичного ГЛГ. Без лечения заболевание является фатальным. Средняя продолжительность жизни от момента появления первых признаков болезни составляет приблизительно 6–8 недель. До внедрения современных протоколов химио- и иммуносупрессивной терапии и трансплантации костного мозга, средняя продолжительность жизни составляла 2–3 месяца.

В настоящее время стандартом терапии первичного ГЛГ является протокол «HLH-94», включающий этопозид, дексаметазон, циклоспорин А и эндолюмбальные введения метотрексата с последующей обязательной аллогенной трансплантацией костного мозга от родственного совместимого или альтернативного донора. В качестве альтернативного донора может быть использован родственный неполностью совместимый или неродственный HLA – совместимый донор. Химиотерапия не приводит к полному излечению при этом заболевании, а лишь позволяет добиться ремиссии на относительно кроткосрочный период (от нескольких месяцев до 2-х лет), необходимый для поиска подходящего донора. Дизайн протокола представлен на рисунке 57.

В 2002 году Международным обществом по изучению гистиоцитарных заболеваний были подведены итоги протокола «HLH-94». У 88 из 113 подлежащих анализу пациентов терапия оказалась эффективной, то есть пациенты дожили до выполнения пересадки костного мозга или оставались в ремиссии на момент последнего наблюдения. В группе из 65 пациентов, получивших ТКМ, вероятность 5-летней бессобытийной выживаемости составила 62%. Эффективными оказались трансплантации как от родственных HLA – совместимых доноров (живы 10 из 15 пациентов, получивших трансплантацию), так и от альтернативных доноров: родственных неполностью совместимых (6 из 14), неродственных совместимых (17 из 25).

Вторичные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы

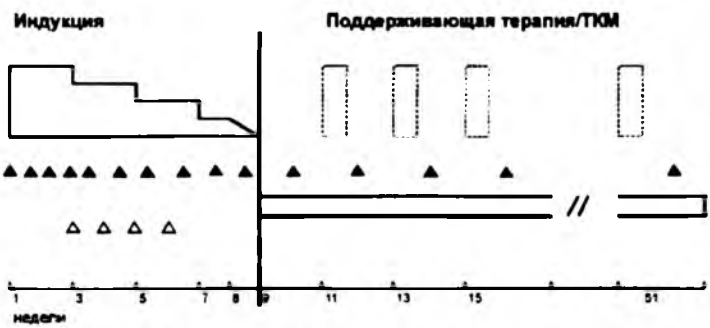
Вторичные гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы, или, как их чаще называют, вторичные гемофагоцитарные синдромы (ВГС) – группа заболеваний, в основе которых лежит аномальная активация и пролиферация Т-лимфоцитов и макрофагов. Клинически ВГС проявляются тем же симптомокомплексом, что и первичные варианты: лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения, гипокоагуляция, неврологическая симптоматика. При постановке диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома необходимо использовать критерии, разработанные для ПГЛГ, подробно изложенные в предыдущем разделе, хотя при вторичных формах данный симптомокомплекс может быть неполным. В зависимо-

Таблица 135

Дифференциальный диагноз ПГЛГ и ГКЛ

Дифференциально- диагностические признаки	*ПГЛГ*	*ГКЛ*
Семейный анамнез	+	-
Лимфоаденопатия	±	+
Кожная сыпь	±	+
Поражения костей	–	++
Поражение ЦНС	++	±
Гиперлипидемия	++	±
Гипофибриногенемия	++	±
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	++	–
Гемофагоцитоз	++	–
Лимфоидная атрофия	++	–
CD-1a антиген, S-100 протеин, гранулы Бирбека	–	++

Примечания: – отсутствие признака; ± редко проявляется; ++ всегда присутствующий признак



Дексаметазон: 2 нед. 10 мг/м2, 2 нед. 5 мг/ м2/ сут., 2 нед. 2,5 мг/ м2/ сут., 1 нед. 1,25 мг/ м2/ сут 1 нед. отмена.

Дексаметазон-пульс: каждую вторую неделю (недели 10-52) 3-х дневный пульс 10 мг/м2/сут

Циклоспорин: с 8-й недели 6 мг/кг/сут (корректировать до получения уровня 200 нг/л в крови)

▲ Велезид: 150 мг/м2 недели 1-4 2 раза/нед., 5-6 еженедельно, 9-52 1 раз/2 нед.

△ Интратекальное введение метотрексата: дети < 1 года 6 мг, 1-2 года 8 мг, 2-3 года 10 мг, старше трех лет 12 мг, только при наличии неврологической симптоматики или персистирующих изменений в ликворе

Рис. 57. Протокол HLH-94 для лечения первичного ГЛГ

сти от природы основного заболевания, явившегося основой для развития вторичного гемофагоцитарного синдрома, принято выделять гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией, гемофагоцитарный синдром, ассоциированный со злокачественными опухолями, а также гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями. Нередко вторичный гемофагоцитарный синдром развивается на фоне иммуносупрессивной терапии, например, у пациентов после трансплантации органов. В отличие от первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, поражающего детей раннего возраста, ВГС могут развиваться в различном возрасте, в том числе и у взрослых. Зачастую бывает трудно провести грань между вторичной и первичной формой лимфогистиоцитозов, так как вирусная инфекция, нередко являющаяся причиной развития вторичных форм, может провоцировать манифестацию наследственных форм этого заболевания. Кроме того, если ранее считалось, что семейная форма лимфогистиоцитоза характерна исключительно для детей раннего возраста, то после частичной расшифровки генетической природы ПГЛГ, стало ясно, что в некоторых случаях развитие гемофагоцитоза у взрослых пациентов связано с поздней манифестацией генетически детерминированных форм. Диагностика вторичных гемофагоцитарных синдромов крайне сложна, поскольку не существует ни одного специфичного симптома, характерного только для этого заболевания, поэтому при постановке диагноза ВГС необходим тщательный анализ всего симптомокомплекса заболевания. Если у пациента на фоне иммуносупрессии либо тяжелой вирусной инфекции остро развивается высокая рефрактерная лихорадка, гепатоспленомегалия, панцитопения и другие характерные симптомы, то диагноз лимфогистиоцитоза высоко вероятен, вне зависимости от того, обнаруживаются ли гемофагоцитирующие клетки в костном мозге. Важно подчеркнуть, что гемофагоцитарный синдром является крайне тяжелым, зачастую смертельным заболеванием, и только своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют спасти пациента.

Особую группу составляют гемофагоцитарные синдромы при наследственных иммунодефицитах, таких как синдром Чедиак–Хигаши, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Гриселли. В редких случаях вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз может развиваться как следствие метаболических расстройств, таких как перегрузка липидами при парэнтеральном питании и наследственный дефект метаболизма лизина, а также при терапии фенитоином.

Терапия вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов. Учитывая большое разнообразие вторичных форм лимфогистиоцитозов, универсальной стандартизованной патогенетической терапии этих синдромов не существует. У части больных гемофагоцитарный синдром разрешается спонтанно, они нуждаются лишь в сопроводительной терапии, с другой стороны, большое число паци-

ентов погибает от неконтролируемой лимфогистиоцитарной пролиферации, несмотря на интенсивную иммуносупрессивную терапию. Серьезным психологическим барьером становится необходимость применения химиотерапии у пациентов с реактивным по своей природе, «не злокачественным» заболеванием.

Среди основных направлений патогенетической терапии вторичных гемофагоцитарных синдромов можно выделить следующие: 1) терапия внутривенным иммуноглобулином; 2) плазмаферез; 3) кортикостероиды; 4) интенсивная иммуносупрессия (циклоспорин А, антитимоцитарный глобулин); 5) химиотерапия; 6) трансплантация костного мозга.

Терапия высокими дозами иммуноглобулина для внутривенного введения (1–3 г/кг/курс) является общепринятым методом терапии ассоциированных с инфекциями гемофагоцитарных синдромов, оказывая иммуномодулирующий эффект за счет блокады макрофагальных Fc-рецепторов и облегчая контроль инфекционного процесса. Плазмаферез позволяет быстро взять под контроль гиперцитокинемию, может применяться как средство «скорой помощи», однако, в качестве монотерапии неэффективен в связи с явлением «рикошета». Кортикостероиды в разных режимах остаются основой иммуносупрессивной терапии гемофагицитарного лимфогистиоцитоза. Базовыми препаратами являются дексаметазон (10 мг/м^2/сутки) и метилпреднизолон (2–30 мг/кг/сутки). Циклоспорин А (5 мг/кг/сутки) может быть эффективен как в инициальной терапии, так и для поддержания достигнутой ремиссии. АТГ является мощным иммуносупрессивным агентом, однако, чаще применяется как препарат второй линии. Результаты терапии детей с семейным вариантом ГЛГ по протоколу HLH-94 позволяют рекомендовать данную комбинацию в качестве терапии первой линии и при вторичных формах ГЛГ. Подробно принципы терапии изложены в разделе, посвященном первичным гемофагоцитарным синдромам. Учитывая высокую смертность пациентов с вторичными формами лимфогистиоцитозов, курс интенсивной иммунохимиотерапии представляется оправданным и зачастую оказывает драматический эффект. Наиболее сложным является решение о продолжении терапии. В этом вопросе следует руководствоваться следующими принципами: 1) при отсутствии ремиссии оправдана попытка экспериментальной химиотерапии и выполнение пересадки костного мозга; 2) при появлении доказательств наследственной природы ГФС пересадка костного мозга должна быть выполнена вне зависимости от ответа на терапию; 3) при достижении полной ремиссии возможна отмена терапии, однако, если в процессе клинического наблюдения регистрируется рецидив гемофагоцитарного синдрома, ТКМ вновь становится единственным шансом на излечение.

Литература

1. Минков М.Л., Масчан А. А., Талалаев А.Г. Диссеминированный гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей раннего возраста: прогностические факторы и терапевтические проблемы. // Педиатрия, 1995. №2. С. 27–29.

Минков М.Л., Новичкова Г.А., Чернов В.М. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз у детей: практические рекомендации диагностики и лечения. // Педиатрия. 1997. №4. С. 100–106.

Минков М.Л., Румянцев А.Г. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – проблемы номенклатуры, диагностики и терапии. // Вестник травматологии и ортопедии. 1994. №2. С. 23–27.

Минков М.Л., Сербинова М., Кисляк Н.С., Чернов В.М., Финогенова Н.А. Гистиоцитарные синдромы у детей: вопросы классификации и критерии диагностики. // Педиатрия. 1992. №№10–12. С. 49–53.

Arico M., Janka G., Fischer A. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. // Leukemia. 1996. №10. P. 197–203.

Favara B.E. Langergans' cell histiocytosis: pathology and pathogenesis. // Sem. Oncol., 1991. №18(1). P. 3–7.

Henter J.I., Arico M., Egeler R.M. et al., HLH-94: A Treatment Protocol for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. // Medical and Pediatric Oncology, 1997. №28. P. 342–347.

Henter J.I., Samuelsson-Horne A.C., Arico M. et al., Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. // Blood, 2002. №100. P. 2367–2373.

HLH Study Group of the Histiocyte Society. HLH-94: Treatment Protocol of the First International HLH Study. 1994.

Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. // Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1998. №12. P. 435–444.

Опухоли центральной нервной системы у детей

Первичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) составляют 16–20% злокачественных заболеваний у детей, уступая по частоте только лейкозам, и являются наиболее распространенными солидными опухолями; на 95% они представлены опухолями головного мозга (ОГМ).

пухоли ЦНС встречаются приблизительно в 50 случаях на 1 миллион детского населения моложе 15 лет, т.е. ежегодно в США регистрируется около 1200 новых случаев.

Опухоли головного мозга (ОГМ) у детей имеют ряд особенностей по сравнению со взрослыми. На первом месте следует указать высокую частоту инфратенториально расположенных образований, которые составляют 2/3 опухолей мозга у детей (42–70%) с преимущественным поражением (до 35–65%) структур задней черепной ямки. При этом среди нозологических форм наибольший удельный вес имеют астроцитомы различной степени дифференцировки, медуллобластома, эпендимомы и глиомы ствола мозга (табл. 136).

Таблица 136

Относительная частота опухолей мозга в детском возрасте

Локализация и гистология	*Частота (%)*
Супратенториальные	40
Полушария мозга	
Астроцитома	6
Эпендимома	5
Глиобластома	5
Менингиома	4
Прочие	4
Турецкое седло/хиазма	
Краниофарингиома	9
Аденома гипофиза	3
Глиома оптического нерва	2
Прочие	2
Инфратенториальные	60
Мозжечок	
Медуллобластома	25
Астроцитома	18
Менингиома	2
Ствол мозга	
Астроцитома	5
Эпендимома	5
Глиобластома	3
Прочие	2

Эпидемиология

В литературе описаны два пика заболеваемости опухолями головного мозга. Первый небольшой пик с заболеваемостью от 2,2 до 2,5 случаев на 100000 детей в год с небольшим преобладанием мальчиков отмечается в первое десятилетие жизни. Другой начинается с третьего–четвертого десятилетия и достигает максимума к 60 годам. В структуре первого преобладают эмбриональные новообразования головного мозга и относительно редки «взрослые» глиомы. Эта тенденция сохраняется до раннего подросткового возраста. С третьего десятилетия резко повышается заболеваемость опухолями головного мозга, типичными для взрослых (супратенториальными).

Семейные и наследственные взаимосвязи

Большинство опухолей ЦНС возникают спорадически и только некоторые из них ассоциируются с наследственными генетическими дефектами.

Отмечается определенная взаимосвязь между возникновением первичных опухолей головного мозга и рядом наследственных синдромов, что чаще всего встречается при факоматозах: нейрофиброматозе, туберозном склерозе (болезнь Бурневилля), синдроме Хиппеля – Линдау (Von Hippel–Lindau), синдроме Ли–Фромени (наследственные множественные онкологические заболевания костей, легких, молочной железы, головного мозга у близких родственников, связанные с линейной мутацией p53 – супрессора онкогена), синдроме Туркота (полипоз ободочной кишки и опухоли ЦНС), синдроме Горлина (синдром невоидного базально-клеточного рака (NBCCS), который характеризуется множественными базально-клеточными карциномами, гипоплазией нижней челюсти, гипертрихозом ладонной, подошвенной поверхностей кожи, аномалиями скелета). Широко известно соотношение нейрофиброматоза и глиом зрительного тракта, других глиальных опухолей и менингиом. При туберозном склерозе чаще отмечаются глиальные и редко эпендимарные опухоли.

Наследственные взаимосвязи наиболее известны для астроцитарных опухолей, в особенности для мультиформной глиобластомы. Хотя не обнаружено никакого определенного варианта наследования для медуллобластомы, отмечены редкие случаи семейного наследования. Кроме того, имели место случаи одинаковых и разных опухолей у монозиготных близнецов и неблизнецовых сиблингов, но при этом не отмечалось семейного наследования более, чем в одном поколении. Общее число пациентов невелико, чтобы выявить редкую семейную зависимость, в которой наследственные факторы были бы более отчетливы. Медуллобластомы также описаны у пациентов, имевших аутосомно-доминантный синдром невоидной базально-клеточной карциномы и рецессивные синдромы Туркота и атаксии-телеангиэктазии.

Цитогенетические взаимосвязи

При некоторых опухолях головного мозга у детей идентифицированы хромосомные поломки. Их выявление помогает в проведении дифференциального диагноза различных злокачественных новообразований.

В клетках менингиом и неврином слухового нерва была отмечена приобретенная моносомия 22 пары, а в медуллобластомных клетках зачастую встречается двойные центромеры и дополнительные хромосомы в 6–12 и 4–5 группах. До 90% атипичных тератоид-рабдоидных опухолей ЦНС демонстрируют моносомию или гемизиготную делецию хромосомы 22, которые рассматриваются как дифференциально-диагностический критерий, отличающий их от медуллобластомы.

Таблица 137

Цитогенетические нарушения, выявленные в опухолях головного мозга у детей

Тип опухоли	*Хромосомы*	*Наследственный синдром*
(ПНЭО)/Медуллобластома	5q 21-22 9q 22.3 17p13 17q	Синдром Туркота NBCCS
Астроцитома III–IV ст.	7p12 17p13.1 17q11.2	Синдром Ли–Фроменя Нейрофиброматоз-1
Субэпендимарная гигантоклеточная опухоль	9q34, 16p13	Туберозный склероз
Менингиома	22q 22q12	Нейрофиброматоз-2
Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль	22q 11.2	

Biegel JA Genetics of pediatric central nervous system tumors. J Pediatr Hematol/oncol 1997; 19: 492–501

В таблице 137 представлены наиболее часто встречаемые цитогенетические нарушения, выявляемые при опухолях головного мозга.

Иммунологические взаимосвязи

Отмечено, что экзогенная иммуносупрессия у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, связана с повышенным риском опухолей, как периферической, так и центральной нервной системы. Однако все эти опухоли ЦНС были лимфоидного происхождения; не наблюдалось ни одной первичной ОГМ. Аналогично, эндогенный иммунодефицит, например, при синдроме Вискота–Олдрича и атаксии-телеангиэктазии, связан с лимфоидными злокачественными опухолями и редко – с первичными опухолями головного мозга.

Классификация

В 1926 году Бэйли и Кушинг разработали классификацию опухолей головного мозга, которая основывалась на общей концепции онкологии, что опухоли развиваются из клеток, находящихся на различных стадиях морфологического и функционального развития. Бэйли и Кушинг предположили, что для каждой стадии развития глиальной клетки может существовать соответствующая опухоль. Модификации этой классической работы продолжают оставаться основой для большинства морфологических и гистологических классификаций.

Морфологические и гистогенетические классификации

Современная гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ 1999 года более полно отражает гистогенез и степень злокачественности ряда новообразований, которые установлены в результате широко-

го использования в нейроморфологии новейших методик, в частности – иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа. Глиобластомы в данной классификации оценены как опухоли астроцитарного происхождения, в то время как раньше они были отнесены в раздел «эмбриональные опухоли» вместе с медуллобластомами.

Опухоли ЦНС у детей характеризуются гетерогенностью клеточного состава с наличием нейроэктодермального, эпителиального, глиального и мезенхимального компонентов. Определение гистологического вида опухоли основано на выявлении преобладающего компонента клеток.

Основные гистологические варианты опухолей центральной нервной системы (сокращенная классификация ВОЗ 1999 года):

1. Опухоли из нейроэпителиальной ткани
   - 1.1. Астроцитарные опухоли;
   - 1.2. Олигодендроглиальные опухоли;
   - 1.3. Эпендимарные опухоли;
   - 1.4. Смешанные глиомы;
   - 1.5. Опухоли сосудистого сплетения;
   - 1.6. Глиальные опухоли неясного происхождения;
   - 1.7. Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли;
   - 1.8. Паренхиматозные опухоли шишковидной железы;
   - 1.9. Эмбриональные опухоли.
2. Опухоли черепных и спинальных нервов
   - 2.1. Шваннома;
   - 2.2. Нейрофиброма;
   - 2.3. Злокачественная опухоль периферического нервного ствола.
3. Опухоли мозговых оболочек
   - 3.1. Опухоли из менингоэпителиальных клеток;
   - 3.2. Мезенхимальные неменингоэпителиальные опухоли;
   - 3.3. Первичные меланоцитарные поражения;
   - 3.4. Опухоли неясного гистогенеза.
4. Лимфомы и опухоли кроветворной ткани
   - 4.1. Злокачественные лимфомы;
   - 4.2. Плазмоцитома;
   - 4.3. Гранулоклеточная саркома.
5. Опухоли из зародышевых клеток (герминогенные)
   - 5.1. Герминома;
   - 5.2. Эмбриональный рак;
   - 5.3. Опухоль желточного мешка;
   - 5.4. Хориокарцинома;
   - 5.5. Тератома;

5.6. Смешанные герминогенные опухоли.
6. Опухоли селлярной области
6.1. Краниофарингиома;
6.2. Гранулярная клеточная опухоль.
7. Метастатические опухоли

В настоящее время определение степени злокачественности (I–IV) широко используется для астроцитарных опухолей (табл. 138). Вариант классификации 1999 г имеет четкое определение нескольких степеней злокачественности астроцитарных и эпендимарных опухолей.

Используются следующие критерии при определении степени злокачественности:

1. Клеточный плеоморфизм;
2. Митотический индекс;
3. Атипия ядер;
4. Некрозы.

Согласно схеме, разработанной Daumas-Duport, степень злокачественности определяется как сумма 4-х гистологических признаков – «атипии» ядер, наличия митозов, пролиферации эндотелия сосудов и некрозов в опухоли.

Анапластическая астроцитома и мультиформная глиобластома относятся к астроцитарным опухолям III и IV степени злокачественности.

Фенотипическая классификация

В противоположность классификации, основанной исключительно на морфологических и гистогенетических концепциях, существует фенотипический подход. Иммуногистохимия и молекулярные методы используются для более точного определения клеток. Использование этих методов в дополнение к стан-

Таблица 138

Градационные системы определения степени злокачественности астроцитом

Степень злокачественности	ВОЗ (Gonzales, Bozik, Wien)	St.Anne-Mayo (Wien)	Гистологические критерии
I	Пилоидная астроцитома		
II	Астроцитома (Low grade)	Астроцитома Степень 1 Астроцитома Степень 2	Критерии отсутствуют 1 критерий: «атипия ядер»
III	Анапластическая астроцитома	Астроцитома Степень 3	2 критерия: «атипия ядер» и митозы
IV	Мультиформная глиобластома	Астроцитома Степень 4	3 критерия: «атипия ядер» и митозы, пролиферация эндотелия сосудов и/или некрозы

дартной световой и электронной микроскопии позволяет более объективно определить опухоль головного мозга. К примеру, определение антигенных маркеров нервной системы, таких как цитоскелет и мембранные белки, гормональные пептиды и нейромедиаторные вещества, с применением моно- и поликлональных антител внесло значительный вклад в точную идентификацию опухолей ЦНС. Важное значение для иммунологического типирования опухолей ЦНС имеет верификация экспрессии глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), эпителиального антигена (EMA), нейроспецифической энолазы (NSE), нейрофиламента (NFP) и S100 белка. Несколько маркеров, не относящихся к нервной системе, таких как цитокератины, виментин, синаптофизин, десмин, актин и альфа-фетопротеин, а также разнообразные иммуноглобулины и гормоны гипофиза также используются для определения характера клеточных элементов опухолей головного мозга.

Ряд опухолей фенотипически полиморфны, поскольку состоят из тканей различного генеза. При иммуногистохимическом исследовании атипичной тератоид-рабдоидной опухоли (АТРО) «рабдоидные» клетки часто экспрессируют эпителиальный мембранный антиген и виметин, реже актин гладкомышечных клеток; эти клетки также могут экспрессировать глиальный фибриллярный кислый белок, нейрофиламенты и цитокератины, но никогда не экспрессируют десмин и маркеры герминативно-клеточных опухолей; мелкие эмбриональные клетки непостоянно экспрессируют маркеры нейроэктодермальной дифференцировки и десмин, мезенхимальная ткань постоянно экспрессирует виметин, а эпителиальный компонент – цитокератины различной молекулярной массы. Эти опухоли имеют значительную пролиферативную активность, индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 в подавляющем большинстве случаев превышает 20%.

Классификация опухолей мозга у детей

Опухоли головного мозга у детей отличаются от таковых у взрослых. Среди взрослых существенно преобладают супратенториальные опухоли, большинство из которых глиомы. Наоборот, большинство детских опухолей являются инфратенториальными и около 20% из них – недифференцированные эмбриональные опухоли. Сходные по гистологическому виду опухоли при различном расположении могут иметь различный прогноз благодаря вариабельности хирургической доступности и биологической природы.

Из множества различных гистологических типов опухолей головного мозга у детей группа эмбриональных опухолей является наиболее распространенной и представлена низкодифференцированными нейроэпителиальными клетками. Согласно классификации ВОЗ 1999 г в эту группу опухолей ЦНС включены медуллобластома, супратенториальная примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО), эпендимобластома, медуллоэпителиома и атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО). МБ, ПНЭО и АТРО составляют большинство этих опухолей.

Выделение эмбриональных опухолей основано на нескольких моментах. Во-первых, эти опухоли встречаются исключительно только в детстве. Во-вторых, они имеют однотипное клиническое течение, характеризующееся выраженной склонностью к лептоменингеальному распространению, которое предполагает применение профилактического краниоспинального облучения в качестве составной части лечебной тактики. В-третьих, большинство опухолей этой группы, такие как медуллобластома, супратенториальная ПНЭО и эпендимобластома, состоят из примитивных или недифференцированных нейроэпителиальных клеток, хотя они также содержат клетки, морфологически напоминающие неопластические астроциты, олигодендроциты, эпендимарные клетки, нейроны или меланоциты. Некоторые из них могут содержать гладкие или поперечноисчерченные миофибриллы или фиброзно-коллагенозную ткань. Опухоли с вышеперечисленными чертами типичны для мозжечка и определяются как медуллобластома в современных классификациях. Однако, гистологически идентичные опухоли могут также возникать в полушариях мозга, гипофизе, стволе мозга и спинном мозге и обозначаются как супратенториальная ПНЭО. Существующая дискуссия, касающаяся выделения МБ и ПНЭО, основана на имеющихся молекулярных и биологических характеристиках этих опухолей. В группу эмбриональных опухолей включены недавно выделенные в отдельный гистологический вариант атипичные тератоид-рабдоидные опухоли ввиду высокого риска их лептоменингеального распространения. Гистологически эти новообразования отличаются от эмбриональных опухолей ЦНС и состоят из тканей различного генеза, которые представлены крупными «рабдоидными» клетками в сочетании с участками нейроэктодермальной, мезенхимной и эпителиальной дифференцировки; в отдельных случаях опухоль может состоять только из «рабдоидных» клеток. Примерно две трети опухолей имеют выраженный «мелкоклеточный эмбриональный компонент».

Клинические проявления

Неврологические симптомы у детей с опухолями головного мозга зависят в большей степени от локализации опухоли, чем от гистологии новообразования. Возраст ребенка к моменту до заболевания также влияет на клинические проявления.

Наиболее частыми клиническими проявлениями опухолей головного мозга являются повышение внутричерепного давления (ВЧД) и очаговая неврологическая симптоматика.

Основными клиническими симптомами опухолей головного мозга являются:

1. Головная боль, которая у детей младшего возраста может проявляться в виде повышенной раздражительности.
2. Рвота.

3. Снижение остроты зрения.
4. Увеличение размеров головы у новорожденных и детей младшего возраста при повышенном внутричерепном давлении (ВЧД).
5. Зрительные расстройства:

а) диплопия (паралич 6 пары черепно-мозговых нервов); у детей младшего возраста диплопия проявляется частыми морганиями или интермиттирующим страбизмом;

б) отек диска зрительного нерва вследствие повышения ВЧД;

в) синдром Парино (сочетание пареза и паралича взора вверх с параличом конвергенции глазных яблок);

г) выпадение полей зрения из-за поражения зрительных путей.

6. Судороги.
7. Психические расстройства (сомнолентность, раздражительность, изменения личности).
8. Нарушение походки и равновесия.
9. Эндокринологические расстройства.
10. Диэнцефальный синдром (отставание в развитии и кахексия или прибавка в весе).

Повышение внутричерепного давления

Повышение внутричерепного давления является одним из самых ранних клинических проявлений опухолей головного мозга. Неврологические расстройства связаны с непосредственной инфильтрацией или сдавлением нормальных структур головного мозга или опосредованно, вызывая задержку оттока спинномозговой жидкости (СМЖ) и повышение внутричерепного давления. Повышение внутричерепного давления характеризуется классической триадой симптомов: утренние головные боли, рвота без тошноты, косоглазие или другие расстройства зрения. Симптомы и синдромы зависят от скорости роста опухоли. Медленно растущие опухоли вызывают значительные смещения нормальных структур мозга и могут достигать больших размеров к тому времени, когда появляются первые симптомы. Быстро растущие опухоли клинически проявляются раньше, когда их размер невелик.

У большинства пациентов клинические симптомы повышенного ВЧД отсутствуют до тех пор, пока опухоль не достигнет значительных размеров. Локализация опухолевого процесса в задней черепной ямке обусловливает манифестацию клинической картины симптомами внутричерепной гипертензии, которые, ввиду особенностей строения черепа у детей раннего возраста, могут длительное время оставаться компенсированными. Последнее обстоятельство отсрочивает своевременную постановку диагноза, в результате чего на момент выявления опухоли нередко достигают значительных размеров, инфильтрируя прилежащие отделы головного мозга и становясь труднодоступными для то-

тального хирургического удаления. У детей супратенториально расположенные опухоли также могут длительное время протекать бессимптомно и к моменту выявления становятся практически неоперабельными.

Чаще первые признаки повышенного внутричерепного давления являются подострыми неспецифическими и нелокализованными. У детей школьного возраста типичными бывают снижение успеваемости, усталость, жалобы на острые приступообразные головные боли. Классическая головная боль при повышенном внутричерепном давлении возникает при вставании с постели, облегчается рвотой и уменьшается в течение дня. При наличии головных болей их продолжительность до установления диагноза обычно составляет менее 4–6 месяцев, к этому времени появляются дополнительные, связанные с опухолью, симптомы, такие как, раздражительность, анорексия, задержка развития и, позже, снижение интеллектуальных и физических возможностей, которые зачастую являются ранними признаками повышенного внутричерепного давления. Важно измерять окружность головы у ребенка, поскольку черепные швы остаются незакрытыми на протяжении первых нескольких лет жизни, и хронически повышенное давление приводит к макроцефалии. Осмотр глазного дна позволяет выявить признаки отека диска зрительного нерва, которые могут проявляться как периодическая «смазанность» зрения. Симптом «заходящего солнца», проявляющийся нарушением взгляда вверх, может также наблюдаться у детей с повышенным внутричерепным давлением.

Общие признаки и симптомы инфратенториальных опухолей

При опухолях, расположенных в задней черепной ямке, могут отсутствовать локализованные нарушения и доминирующими в клинической картине являются симптомы повышенного внутричерепного давления. В противоположность, опухоли, возникающие в полушариях мозга, на ранних стадиях развития часто характеризуются очаговыми симптомами – судороги, выпадения полей зрения, нейропатии или дисфункция кортико-спинального тракта. При опухолях, расположенных в мозжечке, характерными также являются нарушения походки и равновесия.

Общие признаки и симптомы супратенториальных опухолей

У детей проявления супратенториальных опухолей могут не зависеть от их размера и расположения. Они обычно предшествуют симптомам повышенного внутричерепного давления. Неспецифические головные боли могут быть связаны с ранними корковыми симптомами и наличием судорожных эпизодов. Большие судорожные припадки, а также более легкие эпизоды с неполной потерей сознания (комплексные частичные припадки) или преходящие местные симптомы без потери сознания (частичные припадки) могут иметь место. Также могут быть гемипарезы, гемианестезии и выпадения полей зрения. У некоторых пациентов с опухолевым процессом, расположенным в лобных или те-

менно-затылочных долях или при поражении 3 желудочка может отмечаться только повышенное внутричерепное давление.

Исследование полей зрения показано для картирования и отслеживания любого поражения зрительного пути.

Срединно-расположенные супратенториальные опухоли могут вызывать эндокринологические нарушения из-за воздействия на гипоталамус и гипофиз. Диэнцефальный синдром у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с опухолями гипоталамуса или III желудочка проявляется отставанием в развитии и кахексией.

Около 15–45% первичных опухолей головного мозга, в особенности эмбриональные и опухоли из герминогенных клеток, к моменту диагностики диссеминируют в другие отделы ЦНС. Неврологические нарушения при подобных повреждениях иногда затеняют симптомы первичной опухоли.

Опухоли спинного мозга

Опухоли спинного мозга у детей составляют 5% от всех опухолей ЦНС и могут располагаться в любом отделе позвоночника. Они вызывают симптомы компрессии спинного мозга.

Клинически они характеризуются жалобами на боли в спине (в 50% случаев), которые усиливаются в лежачем положении и уменьшаются в положении сидя. Большинству опухолей спинного мозга сопутствует мышечная слабость, поражение групп мышц зависит от уровня поражения спинного мозга.

Наиболее часто встречаемые симптомы и синдромы опухолей спинного мозга: резистентность при сгибании туловища, спазм паравертебральных мышц, деформация спины (прогрессирующий сколиоз), нарушение походки, изменения рефлексов в виде снижения в верхних конечностях и увеличения в нижних, нарушения чувствительности в зависимости от уровня поражения (в 30% случаев), положительный симптом Бабинского, нарушение функции сфинктеров мочевого пузыря и/или анального, нистагм (при поражении верхних отделов шейного отдела спинного мозга).

Опухоли спинного мозга могут быть разделены на две группы:

1. *Интрамедуллярные:* эти опухоли обычно представлены астроцитомами, эпендимомами или олигодендроглиомами.
2. *Экстрамедуллярные:*
   a. *Интрадуральные:* эти опухоли обычно ассоциированы с болезнью Реклингхаузена (von Recklinghausen's), у девочек-подростков более вероятны менингиомы;
   b. *Экстрадуральные:* чаще всего это – нейробластома, прорастающая через межпозвоночное отверстие, или лимфома. Опухоли позвонков могут также прорастать в спинномозговой канал, вызывая эпидуральную

компрессию спинного мозга и параплегии (например, при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, поражающего грудной или шейный отделы позвоночника, саркоме Юинга).

Нейровизуализация опухолей головного мозга

Компьютерная томография. Появление компьютерной томографии (КТ) значительно улучшило диагностику опухолей мозга у детей. Проводимая с и без контрастного вещества (омнипак, ультравист), КТ позволяет выявить опухоли мозга, по крайней мере, в 98% случаев. Однако, опухоли задней черепной ямки (ЗЧЯ), наиболее часто встречающиеся у детей, и опухоли ствола головного мозга лучше оцениваются при магнитно-резонансной томографии (МРТ). КТ-сканирование обычно проводят с шагом 5 мм. Часто необходим наркоз для исключения артефактов при движении больного.

Использование методов нейровизуализации в настоящее время является стандартным подходом для диагностики опухолей ЦНС у детей, как первичной, так и метастазов в пределах ЦНС, оценки объема выполненной операции (наличие и размер резидуальной опухоли) и степени ответа на последующие лечебные воздействия (химиолучевое лечение). Эти же методы используются для динамического наблюдения за больным после завершения лечебной программы для выявления рецидива заболевания и последствий противоопухолевого лечения.

Диагностические КТ и/или МРТ выполняются непосредственно перед операцией, т.е. не позднее 10–14 дней до операции, чтобы нейрохирург имел достоверную информацию об опухолевом процессе в ЦНС и мог адекватно планировать объем операции.

Послеоперационное обследование (КТ и/или МРТ с контрастным усилением) проводится не позднее третьего дня после операции, т.к. последствия нарушения гемато-энцефалического барьера, а также барьера между нормальной тканью мозга и опухолью в виде геморрагий, отека и других послеоперационных изменений могут искажать данные нейрорадиологического обследования, выполненного в сроки более 3-х дней после операции, затрудняя адекватную оценку.

Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущества по сравнению с КТ: нет ионизирующего облучения, что особенно важно при многочисленных обследованиях в динамике, большая чувствительность в выявлении опухолей головного мозга, особенно расположенных в височной доле и ЗЧЯ. Разрешающая способность современного МРТ-оборудования аналогична таковой КТ, а в изображении некоторых опухолей мозга метод является более чувствительным. МРТ является методом выбора для оценки поражений ствола мозга, поскольку распространенность заболевания

определяется значительно лучше, чем по КТ. Кроме того, МРТ с контрастированием является основным методом в выявлении лептоменингеального поражения и обнаружения опухолей спинного мозга и позволяет исключить проведение миелографии.

Чувствительность МРТ увеличивается при применении контрастного вещества – магневиста или омнискана, который должен быть использован у детей с опухолями ЦНС по следующим причинам: позволяет определить опухоль в пределах окружающего отека, улучшает детализацию кист и солидных частей опухоли, помогает дифференцировать остаточную опухоль от рубцовой ткани. Магнитно-резонансная томография имеет следующие дополнительные преимущества: возможность получения срезов в разных проекциях (мультиплановость), что имеет значение для планирования хирургического вмешательства (КТ обычно дает изображение только в аксиальной проекции) и возможность применения различной последовательности импульсов позволяет получить анатомическое расположение опухоли (Т1-изображения) и патологию (Т2-изображения).

Наибольшая трудность при проведении МРТ у детей – необходимость длительного времени исследования для формирования изображения; что может потребовать применения наркоза.

Магнитно-резонансная спектроскопия. Магнитно-резонансная спектроскопия – новый вид исследования, используемый в диагностике опухолей головного мозга у детей. Она предназначена для определения различий между опухолью и областью некроза. Это исследование в сочетании с данными, полученными на МРТ, а также локализацией опухоли может помочь в проведении более точной предоперационной оценки размеров опухоли. Кроме того, этот метод может быть полезным в идентификации резидуальной опухоли и постоперационных изменений.

Магнитно-резонансная ангиография. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) – развивающаяся технология, которая может помочь в предоперационной оценке нормальной васкуляризации мозга (например, окклюзии синусов твердой мозговой оболочки) и в оценке васкуляризации опухоли.

Позитронно-эмиссионная томография. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является еще одним методом, который применяется для оценки опухолей головного мозга. ПЭТ позволяет дифференцировать рецидивную или остаточную опухоль от лучевого некроза и рубцовой ткани и может быть полезной в оценке степени злокачественности опухоли с помощью определения ее общей метаболической активности: астроцитомы и олигодендроглиомы являются в основном гипометаболическими, в то время как анапластические астроцитомы и мультиформные глиобластомы – гиперметаболическими.

Исследование спинномозговой жидкости. Лептоменингеальное распространение заболевания может происходить как до, так и после установления

диагноза у значительного числа детей с эмбриональными опухолями, герминомами, реже – эпендимомами. Обнаружение подобного распространения значительно влияет на прогноз и лечение больного. МРТ спинного мозга и цитология спинномозговой жидкости (СМЖ) играют значительную роль в диагностике распространенности опухолевого процесса. Цитология СМЖ изолированно является недостаточной для адекватной оценки подпаутинного распространения опухоли, в особенности у пациентов с медуллобластомой и герминогенными новообразованиями. Около 50% пациентов с подобными заболеваниями имеют признаки подпаутинного распространения по МРТ, несмотря на нормальные анализы СМЖ, поэтому обе процедуры необходимы для правильной оценки состояния больного. Люмбальная пункция опасна при опухолях задней черепной ямки, но может быть проведена безопасно практически у всех пациентов с 10 по 21 день после первичной операции и внутричерепной декомпрессии.

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) должно включать:

1. Подсчет числа клеток с оценкой их морфологии;
2. Определение уровня глюкозы и белка;
3. Определение уровня α-фетопротеина (AFP);
4. Определение уровня человеческого хориоидального гонадотропина (HCG).

Определение уровня AFP и HCG в СМЖ и сыворотке крови используется в диагностике герминогенных опухолей ЦНС.

Исследование костного мозга, сканирование костей, компьютерная томография брюшной полости. Эти исследования выполняются при медуллобластоме, так как у некоторых пациентов, в особенности при лептоменингеальном распространении, могут быть системные метастазы в кости, костный мозг, печень, лимфатические узлы и легкие.

Оценка при наблюдении. Как КТ, так и МРТ облегчают наблюдение за детьми с опухолями мозга. Разработан оптимальный график обследования для оценки ответа на терапию, своевременной диагностики рецидива/метастазов, а также выявления отдаленных последствий химиолучевого лечения. На протяжении первых двух лет наблюдения обследования должны проводиться каждые 3–6 месяцев и каждые 6–12 месяцев для контроля на 3–5 году после установления диагноза и начала лечения.

Лечение опухолей головного мозга у детей

Метод гистологической верификации диагноза остается решающим для определения как тактики (объем оперативного вмешательства), так и стратегии (прогноз, лучевая терапия, химиотерапия, повторные оперативные вмешательства) в лечении опухолей центральной нервной системы.

Хирургическое лечение. Стандартным и ключевым методом лечения опухолей центральной нервной системы является хирургическое удаление опухо-

ли. За последние три десятилетия уровень выживаемости больных с опухолями центральной нервной системы значительно улучшился благодаря появлению современных методов диагностики (широкое распространение МРТ с контрастным усилением), совершенствованию нейрохирургической техники, нейроанестезиологии и реаниматологии, улучшению сопроводительной терапии.

Ведущую роль в лечении пациентов с ОГМ играет нейрохирургия. Операция позволяет максимально удалить опухоль и разрешить проблемы, связанные с масс-эффектом – симптомы внутричерепной гипертензии и неврологический дефицит, т.е. устраняет непосредственные причины угрозы жизни больного, а также получить материал для определения гистологического вида опухоли. Необходимо подчеркнуть особое значение макроскопически полного удаления опухоли, поскольку результаты лечения пациентов с тотально удаленной опухолью лучше по сравнению с больными с большой резидуальной опухолью. Полнота удаления опухоли определяется на основании протокола операции и сравнения данных КТ/МРТ до операции и спустя 24–72 часа после хирургического вмешательства.

Стереотаксическая биопсия показана при неоперабельных опухолях с целью установления гистологического типа опухоли.

Лучевая терапия. Лучевая терапия является также одним из важнейших компонентов лечения детей с опухолями мозга. Определение оптимального объема и полей облучения зависят от размера и расположения опухоли, а также от ожидаемого распространения опухоли. Тотальное облучение ЦНС применяется в случае высокой вероятности распространения опухоли с током СМЖ.

При большинстве опухолей доза лучевой терапии обусловлена необходимость контроля опухоли и толерантностью нормальной мозговой ткани. Толерантность, в свою очередь, зависит от ряда факторов, включающих анатомическое расположение (ствол мозга и гипоталамус наиболее чувствительны к облучению), доза облучения и возраст ребенка. Дозы в 54Гр, 45Гр и 35Гр, назначаемые в размере ежедневных фракций от 1,6 до 1,8 Гр 5 дней в неделю, для локальных полей головного мозга в целом и спинного мозга соответственно, применяется у детей старше 3-х лет, у которых развитие мозга практически завершено. Такие дозы могут вызывать повреждения нервных клеток у детей младшего возраста, следствием которого является задержка умственного и физического развития. Поэтому лучевая терапия у детей младше 3-х лет исключается.

Программа фракционирования и общее время облучения также существенно важны. Воздействие облучения на нормальную ткань в большей степени зависит от величины дозы на фракцию. Таким образом, толерантность может быть достигнута применением большего числа более мелких фракций («гиперфракционирование») для снижения поздних повреждений мозговой ткани. При

«гиперфракционировании» более высокая общая доза облучения назначается в аналогичное или более короткое время по сравнению с обычной лучевой терапией.

Гиперфракционирование, брахитерапия, трехмерная конформная лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия предлагаются в качестве альтернативы стандартной лучевой терапии.

Осложнения лучевой терапии

Ранние (во время первого месяца после облучения). Во время лучевой терапии редко наблюдается ухудшение неврологического статуса. Отек головного мозга может развиться в течение первой недели лечения, но редко встречается при использовании обычных фракций. Пациентам обычно назначаются стероиды (дексаметазон 0,5 мг/кг, разделенный на три или четыре дневных введения с максимумом 4 мг на введение) на раннем этапе лечения, которые отменяются после первых 1–2 недель облучения.

Временная аллопеция наблюдается в области поля облучения. Легкая эритема кожи может отмечаться в течение первой недели облучения. Более тяжелые реакции, возникающие после 4-й недели, обычно ограничены умеренной эритемой и сухим шелушением. Однако, может отмечаться влажная десквамация за ушами. Такие реакции обычно проходят через 1–2 недели после окончании лечения. Местные стероидные кремы обычно назначаются при необходимости лечения. Наружный отит и выпотной средний отит могут быть проблемой в поздней фазе лечения. Тугоухость, боль в ухе и заложенность ушей могут разрешаться спонтанно, хотя иногда возникает необходимость хирургического дренирования.

Преходящая миелосупрессия может наблюдаться при проведении тотального облучения ЦНС.

Ранние отсроченные (до 6 месяцев после терапии). Преходящие симптомы, связанные с временной демиелинизацией, могут наблюдаться от 6 до 8 недель после завершения лучевой терапии на головной и спинной мозг. «Сомнолентный синдром» редко наблюдается у больных с ОГМ после облучения всех отделов ЦНС и характеризуется летаргией, анорексией и головной болью, которые обычно длятся около 2-х недель.

Симптом Лермитта, чувство электрического разряда по позвоночнику и конечностям при сгибании шеи, является показателем временной демиелинизации спинного мозга, обычно появляется на 8-й неделе после завершения лучевой терапии и может сохраняться до 3-х месяцев.

Поздние (от 6 месяцев до многих лет после лечения). Поздние или отсроченные повреждения ЦНС, вызванные облучением, связаны с повреждением глиальных клеток, в особенности олигодендроглии, и нарушениями васкуляризации. Клеточные повреждения доминируют в течение первых месяцев и лет

после лечения, в то время как сосудистые повреждения проявляются позднее (от нескольких месяцев до лет) в послелечебном периоде. Риск подобных изменений зависит от дозы облучения, и большинство случаев мозгового некроза возникают при более высоких дозах, чем при использовании обычных, а также при большой дозе ежедневной фракции или при использовании комбинации с химиотерапией. Одновременное использование системного введения высоких доз метотрексата и облучения также приводит к поздним повреждениям ЦНС, которые проявляются некротической лейкоэнцефалопатией. Симптомы различны: от слабых интеллектуальных расстройств до головной боли, неврологических локальных повреждений, прогрессирующей деменции, судорог и даже смерти.

Аналогичные процессы могут наблюдаться в спинном мозге, радиационные миелопатии встречаются при превышении обычных доз облучения. Классически этот синдром характеризуется прогрессирующими изменениями чувствительности в нижних конечностях, за которыми следует двигательная слабость, дисфункции толстого кишечника и мочевого пузыря.

Полихимиотерапия

Полихимиотерапия играет важную роль в комплексном лечении опухолей головного мозга у детей, позволив за последние 20 лет улучшить результаты их лечения. Применение её особенно актуально при определенных гистологических видах и у детей раннего возраста, которым желательно отложить или исключить вообще проведение лучевой терапии, а также при неоперабельных новообразованиях и при наличии метастазирования.

В течение длительного времени применение системной химиотерапии (ХТ) при опухолях головного мозга считалось нецелесообразным и малоэффективным. Среди обоснований такой точки зрения на первом месте выступало наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Гематоэнцефалический барьер замедляет проникновение высокоомолекулярных водорастворимых препаратов из крови в ткани мозга, тогда как низкомолекулярные жирорастворимые препараты легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Гематоэнцефалический барьер на самом деле не является серьезным препятствием для обычных химиотерапевтических препаратов, так как нормальный барьер нарушен при многих опухолях мозга. Такие факторы, как гетерогенность опухолей, клеточная кинетика, методы введения и экскреция лекарственных препаратов играют более значительную роль, чем гематоэнцефалический барьер, в определении чувствительности конкретной опухоли к химиопрепаратам. Опухоли с низким митотическим индексом и медленным ростом менее чувствительны к химиотерапии, чем опухоли с высоким митотическим индексом и быстрым ростом.

С 1979 года в рамках SIOP были начаты ряд экспериментально-клинических разработок методов комплексного лечения ОГМ у детей с применением химио-

терапии. К настоящему времени показано, что более 20 имеющихся в современном арсенале цитостатиков эффективны в лечении ОГМ. Среди них – производные нитрозомочевины (CCNU, BCNU, ACNU), метотрексат, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, тенипозид, тиотепа, темодал, а также винка-алкалоиды и препараты платины. Введение химиопрепаратов непосредственно в СМЖ позволяет получить значительно более высокие концентрации препаратов как в СМЖ, так и окружающих тканях мозга. Такой способ введения наиболее применим у детей младшего возраста, у которых высок риск метастазирования по ликворным путям и невозможно проведение лучевой терапии.

Попытки монохимиотерапии давали определённый эффект при ОГМ, длительность которого была, как правило, небольшой из-за сравнительно быстрого развития лекарственной резистентности опухолевых клеток. В последние годы

Таблица 139

Комбинации терапевтических режимов для лечения опухолей головного мозга

Комбинация химиопрепаратов	*Дозы*	*Режим введения*
Ломустин	100 мг/м² per os, 1 день	
Винкристин *	1,5 мг/м² в/в, 1, 8 дни	Каждые 6 недель х 8 циклов
Преднизолон	40 мг/м²per os, 1–14 дни	
Ломустин**	100 м/м² per os, 1 день	
Винкристин *	1,5 мг/м² в/в, 1, 8 дни	Каждые 6 недель х 8 циклов
Прокарбазин	100 м/м² per os, 1–14 дни	
Карбоплатин	175 мг/м² в/в, 1 день	Еженедельно – 4 недели, далее – каждые 3 недели, 12 циклов
Винкристин	1,5 мг/м² в/в, 1 день	Еженедельно – 3 недели, далее – каждые 3 недеяи, 12 циклов
Темодал	200 мг/м² per os 1–5 дни	каждые 4 недели
Винкристин *	1,5 мг/м² в/в, 1, 8, 15 дни	
Цисплатин	70 мг/м² в/в, 1 день	Каждые 6 недель х 8 циклов
Ломустин	75 мг/м²per os, 1 день	
Винкристин ***	1,5 мг/м² в/в, в 0 часов	
Ломустин	100 мг/м² per os, в 0 часов	
Прокарбазин	75 мг/м² per os, в 1 час	
Гидроксимочевина	1500–3000 мг/м² per os, 2-й час	Каждые 4 недеяи х12 циклов
Цисплатин	60–90 мг/м² в/в, за 3–9 часов	
Цитозар	300 мг/м² в/в, в 9 часов	
Циклофосфан	300 мг/м² в/в, в 12 часов	
Метилпреднизолон	300 мг/м² в/в, в 0, 6,12 часов	

* Максимальная доза 2 мг

** Схема PCV

*** Схема «8 в 1 день»

наибольшее применение находят различные комбинации винкристина, циклофосфамида, этопозида и цисплатина (либо карбоплатина). В ряде случаев к данной группе препаратов добавляется CCNU. Эффективным является одновременное применение лучевой терапии и химиотерапии.

Комбинации химиопрепаратов, применяемых при опухолях ЦНС, представлены в таблице 139.

Традиционным считается применение химиотерапии в качестве адъювантной, по окончании оперативно-лучевого лечения.

До некоторых пор химиотерапия была ограничена при рецидивах, которые отвечали только на ряд химиопрепаратов. Практически все авторы указывают на высокую непосредственную эффективность комбинации химиопрепаратов при рецидивной медуллобластоме, эффективность терапии в первые 3 месяца составляет около 80%.

Химиопрепараты, применяемые при рецидивных опухолях ЦНС, представлены в таблице 140.

Помимо среднедозной цикловой ХТ отдельное место занимает применение высоких доз химиопрепаратов, что позволяет повысить концентрацию лекарственного препарата в ЦНС и, соответственно, в опухоли (табл. 141).

Таблица 140

Химиопрепараты, эффективные при лечении рецидивов опухолей головного мозга

Препарат	*Доза*	*Метод введения*	*Режим введения*
Кармустин (BCNU)	100 мг/м²	в/в 3 дня	каждые 6–8 недель
Карбоплатин	500 мг/м²	в/в 1 день	каждые 4 недели
Винкристин	2 мг/м²	в/в 1 день	каждую неделю
Тенипозид (VM-26)	100–130 мг/м²	в/в 1 день	каждую неделю
Цисплатин	120 мг/м²	в/в 1 день	каждые 4–6 недель
Циклофосфан	40 мг/кг	в/в 2 дня	каждые 4–6 недель
Темодал	150 мг/м²	Перорально 1–5 дни	каждые 4 недели
Этопозид	50 мг/м²	Перорально	21 день с 7-дневным перерывом

Таблица 141

Комбинации высокодозной химиотерапии для лечения опухолей головного мозга

Препарат	*Доза*	*Метод введения*	*Режим введения*
Кармустин (BCNU)	600 мг/м²	в/в 3 дня	1 введение
Карбоплатин	1500 мг/м²	в/в 1 день	2 введения с интервалом 4 недели
Тиотепа	900 мг/м²	в/в 3 дня	2 введения с интервалом 4 недели
Этопозид	750 мг/м²	в/в 3 дня	2 введения с интервалом 4 недели
Циклофосфамид	4400 мг/м²	в/в 3 дня	1 введение

Использование высокодозной полихимиотерапии в сочетании с трансплантацией аутологичных стволовых клеток у больных с рецидивом злокачественных ОГМ улучшает результаты лечения этой группы больных. Раннее выявление рецидива и агрессивная терапия с включением нейрохирургического удаления опухоли и химиолучевой терапии являются важным условием эффективного лечения этих больных. Схемы высокодозной химиотерапии с поддержкой стволовыми клетками в лечении рецидивов злокачественных опухолей ЦНС включают различные комбинации цитостатиков, наиболее эффективных в отношении ОГМ: карбоплатин, тиотепа, этопозид, бусульфан, мелфалан, циклофосфан, кармустин.

Отдельные виды опухолей

Астроцитомы

Астроцитомы головного мозга низкой степени злокачественности

Астроцитомы низкой степени злокачественности (фибриллярная, протоплазматическая, пилоидная и смешанная) отличаются от астроцитом высокой степени злокачественности отсутствием клеточного плеоморфизма, высокой клеточной плотности, митотической активности, пролиферации или некрозов. Астроцитомы низкой степени злокачественности клинически проявляются гидроцефалией, судорогами и очаговой симптоматикой.

Пилоцитарная астроцитома является наиболее распространенным вариантом и составляет 80–85% всех астроцитом. Макроскопически она хорошо отграничена от окружающих тканей и характеризуется медленным ростом. Диффузная или фибриллярная астроцитома составляет около 15% астроцитом, имеет инфильтративный рост и часто подвергаются анапластическим изменениям.

Астроцитомы очень редко диссеминируют по головному и спинному мозгу.

Оперативное лечение. Лечение астроцитомы низкой степени злокачественности заключается в оперативном удалении опухоли. Показано радикальное удаление опухоли. Если удаление было полным, никакого другого лечения не рекомендуется. При наличии остаточной опухоли рекомендуется повторное оперативное удаление опухоли.

Лучевая терапия. Пациентам с неоперабельной остаточной опухолью в случае продолженного ее роста рекомендуется лучевая терапия. Дети старше 3-х лет получают лучевую терапию в дозе 50–55 Гр. Поле облучения включает ложе первичной опухоли и 2 см окружающей нормальной ткани.

Химиотерапия. Химиотерапия используется при рецидивах заболевания в случае неоперабельной опухоли у пациентов младше 5 лет. Химиотерапия включает: карбоплатин 175 мг/м^2 в/в, 1 раз в неделю в течение 4-х недель. После 2-недельного перерыва еще 4 еженедельных введения карбоплатина. Винкристин 1,5 мг/м^2, (максимальная доза 2 мг), в/в, 1 раз в неделю вводится

параллельно с карбоплатином. У пациентов с положительным ответом (полным или частичным эффектом) или стабилизацией болезни проводится всего 12 циклов полихимиотерапии. При данном режиме химиотерапии непосредственная эффективность составляет 62% у пациентов с первично диагностированной опухолью и у 52% больных с рецидивом заболевания.

Прогноз. Пятилетняя и десятилетняя выживаемость больных с частично удаленной астоцитомой низкой степени злокачественности, получивших послеоперационную лучевую терапию, составляет 50% и 25% соответственно.

Рецидивы. Рецидивы астроцитомы низкой степени злокачественности при возможности должны удаляться хирургически. Может быть использована лучевая терапия или химиотерапия (карбоплатин-винкристин).

Астроцитомы мозжечка

Астроцитома мозжечка составляет около 10–20% всех опухолей ЦНС и встречается обычно у детей в первые 10 лет жизни.

Лечение. Пилоидные астроцитомы мозжечка характеризуются медленным ростом, хорошей отграниченностью от окружающих тканей и имеют низкую степень злокачественности. Эти характеристики позволяют провести полную резекцию опухоли у 50–75% пациентов. В некоторых случаях полное удаление опухоли невозможно по причинам серьезных осложнений, угрожающих жизни и здоровью пациента. Если достигнуто тотальное удаление опухоли, 10-ти- и 20-летняя выживаемость составляет 90%.

Напротив, диффузные астроцитомы мозжечка низкой степени злокачественности характеризуются отсутствием четких границ с окружающим мозговым веществом; имеют инфильтративный рост, редко могут быть удалены полностью и имеют высокую частоту рецидивирования по сравнению с пилоидными астроцитомами. Диффузные астроцитомы составляют около 15% среди всех астроцитом.

Глиобластомы мозжечка часто рецидивируют, даже если были удалены полностью.

Лучевая терапия. У пациентов с кистозными астроцитомами мозжечка и диффузными астроцитомами низкой степени злокачественности, у которых возможно только частичное удаление опухоли послеоперационная лучевая терапия может повысить выживаемость. Доза лучевой терапии на заднечерепную ямку составляет 45–50 Гр у детей старше 3-х лет.

Химиотерапия. Использование химиотерапии при астроцитомах мозжечка ограничено. У пациентов после лучевой терапии могут быть эффективны режимы ПХТ, включающие ломустин (CCNU, CeeNU), винкристин, преднизолон или карбоплатин и винкристин.

Прогноз. Комбинированная терапия (операция и послеоперационная лучевая терапия) позволяет добиться 5-и летней выживаемости более чем у 80%

больных с частично удаленной опухолью по сравнению с 35–50% у пациентов, получивших только оперативное лечение.

Астроцитомы высокой степени злокачественности

Астроцитомы высокой степени злокачественности представлены главным образом анапластической астроцитомой (АА) и мультиформной глиобластомой (МГБ), составляют около 11% опухолей центральной нервной системы у детей. АА и МГБ относятся к злокачественным глиомам (ЗГ) III и IV степени злокачественности. Средний возраст на момент диагностики составляет 9–10 лет, соотношение мальчиков к девочкам примерно равное.

Для определения степени злокачественности астроцитарных опухолей широко используется градационная схема, разработанная Daumas–Duport, согласно которой степень злокачественности определяется как сумма 4-х гистологических признаков – «атипии» ядер, наличии митозов, пролиферации эндотелия сосудов и некрозов в опухоли (табл. 138).

Лечение. Общепринятым лечением ЗГ является хирургическое удаление опухоли, постоперационная лучевая терапия (ЛТ) и применение различных схем химиотерапии (ХТ). АА и МГБ отличаются значительно большей радио- и химиорезистентностью по сравнению с другими опухолями, ассоциируются с высокой частотой возникновения рецидивов после инициального лечения, которые являются одной из основных причин смертности. Особенно плохой прогноз у пациентов с МГБ, медиана выживаемости составляет не более 10–12 месяцев. Пациенты с АА имеют лучший прогноз, медиана выживаемости у них составляет 3–4 года.

Оперативное лечение. Полное удаление этих опухолей редко выполнимо из-за их инфильтративного роста. В 20–25% случаев бывает поражено контрлатеральное полушарие из-за распространения опухоли по мозолистому телу. Основная цель оперативного лечения в этих случаях – уменьшить объем опухоли и разрешить проблемы, связанные с масс-эффектом (симптомы повышенной внутричерепной гипертензии и неврологические дефициты), т.е. устранить непосредственные причины угрозы жизни больного. Пациенты, у которых опухоль была удалена более радикально, имеют лучшую выживаемость по сравнению с больными, которым было проведено частичное удаление опухоли или только биопсия. Рекомендуется максимальное удаление объема опухоли, если это не опасно для жизни.

Лучевая терапия. Послеоперационная лучевая терапия увеличивает выживаемость при астроцитомах высокой степени злокачественности. Поле облучения включает ложе первичной опухоли и 4 см окружающей нормальной ткани. У детей младше 3-х лет (с продолжающимся ростом мозга и миелинизацией) облучение головного мозга проблематично. Доза лучевой терапии составляет 55–60 Гр у детей старше 5 лет, у детей младше 5 лет доза редуцируется до 45–50 Гр.

Таблица 142

Результаты применения химиотерапии при астроцитомах высокой степени злокачественности

Химиопрепараты	*Непосредственный ответ (ПО+ЧО)*
Тиотепа, VP-16 ± BCNU*	60%
Тиотепа (600–900 мг/м² в течение 3-х дней) + ауто-ТКМ**	56%
Темодал 200 мг/м² в течение 5 дней	35–45%
CCNU + винкристин + преднизолон	35–45%
CCNU + винкристин + ломустин	30–35%
"8 в 1 день"	35–45%

* BCNU 100 мг/м² в течение 12 часов в/в, 1, 2, 3 дни; тиотепа 300 мг/м² в/в 4, 5, 6 дни; VP-16 250 мг/м² в/в, 4, 5, 6 дни

** ауто-ТКМ на 8 день

Химиотерапия. Стандартной ХТ для лечения астроцитом высокой степени злокачественности не существует. Полихимиотерапия в сочетании с послеоперационной лучевой терапией улучшает бессобытийную выживаемость по сравнению с одной только лучевой терапией. Производные нитрозомочевины – BCNU (кармустин), CCNU (ломустин) и алкилирующие агенты показали эффективность и часто используются в лечении этих пациентов, как в виде монотерапии, так и в комбинации – схема PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин). В последние годы в лечении ЗГ применяется новый препарат – Темодал (Темозоломид), который может быть использован в комбинации с другими химиопрепаратами (кармустин, цисплатин, вепезид) или ЛТ (табл. 142).

Высокодозная ХТ с аутотрансплантацией костного мозга или стволовых клеток периферической крови не имеет преимуществ у больных с впервые выявленной опухолью или рецидивом с большой резидуальной опухолью; потенциальные преимущества этого метода лечения у больных с минимальной резидуальной болезнью не установлены.

В лечении больных с рецидивом заболевания ХТ может играть лишь паллиативную роль.

В таблице 6 показаны результаты применения химиотерапии при астроцитомах высокой степени злокачественности.

Медуллобластома

Медуллобластома – наиболее часто встречающаяся опухоль ЦНС у детей, составляет 20–30% всех опухолей головного мозга, причем 80% случаев приходится на возраст до 15 лет. Опухоль располагается в заднечерепной ямке и обладает свойством легко распространяться по субарахноидальному пространству. Частота метастазирования за пределы первичной опухоли составляет 35%. Диагностика лептоменингеального распространения включает МРТ спинного

мозга и исследование СМЖ. Для определения стадии заболевания в 1969 г. была создана классификация медуллобластом по Chang (табл. 143), в основу которой положены интраоперационные находки и данные предоперационного изображения. Этой классификацией пользуются и в настоящее время, поскольку она позволяет выделить группу пациентов высокого риска, имеющих метастазы на момент установления диагноза. На основании размеров остаточной опухоли после ее удаления или поражения спинного мозга и возраста пациента на момент заболевания пациенты распределяются на группы стандартного и высокого риска (табл. 144).

Оперативное лечение. Хирургическое лечение заключается в тотальном или субтотальном удалении опухоли (размеры резидуальной опухоли должны быть

Таблица 143

Классификация медуллобластом/ПНЭО по Chang

Стадия	*Описание*
T1	Опухоль менее 3 см в диаметре, расположенная классически центрально в червяке, крыше IV желудочка или, реже, в полушарии мозжечка
T2	Опухоль более 3 см в диаметре, поражает одну близлежащую структуру или частично заполняет 4 желудочек
T3	Подразделяется на T3a и T3b стадии: стадия T3a – опухоль поражает две прилежащие структуры или заполняет IV желудочек с распространением в Сильвиев водопровод или в отверстия Мажанди и/или Люшка, вызывая гидроцефалию. Стадия T3b – опухоль растет из дна IV желудочка или ствола мозга и заполняет 4 желудочек
T4	Опухоль распространяется далее через Сильвиев водопровод и поражает средний мозг и III желудочек или опухоль поражает верхнюю часть шейного отдела спинного мозга
M0	Признаков субарахноидальных и гематогенных метастазов нет
M1	Опухолевые клетки обнаруживаются в ликворе
M2	Узел в мозжечке или в субарахноидальном пространстве, или в III и боковых желудочках
M3	Опухолевые узлы в спинальном субарахноидальном пространстве
M4	Экстраневральные метастазы

Таблица 144

Распределение больных с медуллобластомой по группам риска

Параметры	*Стандартный риск*	*Высокий риск*
Распространенность	Отсутствие опухолевых клеток в СМЖ	Наличие опухолевых клеток в СМЖ
	МРТ спинного мозга без патологии	Наличие Mts в головном и/или спинном мозге по данным МРТ с контрастом
Размер остаточной опухоли после операции	Менее 1,5 кв см	более 1,5 кв см
Возраст больного	Старше 4 лет на момент диагноза	Моложе 4 лет на момент диагноза

(Адаптировано D'Angio GJ, Sinniah D, Meadows AT, Evans AE, Pritchard J (eds) Practical Pediat-ric Oncology Wiley-Liss, New York, 1992)

менее 1,5 см^2). Выживаемость значительно выше у пациентов с минимальной – менее 1,5 см^2 резидуальной опухолью.

Если удаление первичной опухоли не приводит к восстановлению нормального оттока ликвора, проводится шунтирующая операция. В некоторых случаях высокое внутричерепное давление из-за окклюзии IV желудочка может угрожать жизни пациента. В этих случаях до операции проводится установление наружного дренажа в желудочковую систему, чтобы уменьшить смертность во время операции.

Лучевая терапия. Лучевая терапия является обязательным компонентом комплексного лечения детей старше 3-х лет. Лучевая терапия значительно улучшает выживаемость больных с медуллобластомой. Стандартная доза лучевой терапии составляет 55 Гр на место расположения первичной опухоли, 35 Гр на весь головной мозг; дополнительно облучают весь длинник спинного мозга в дозе 35–36 Гр. Если при первичном обследовании выявляются метастазы, выполняется дополнительное облучение метастатических очагов в дозе 10–15 гр. Лучевая терапия проводится непосредственно после операции спустя 14–28 дней. Проведение лучевой терапии у детей в возрасте до 3-х лет высоко проблематично в связи с негативным влиянием на развивающуюся ЦНС ребенка. Использование химиотерапии позволяет отложить или даже отменить проведение лучевой терапии у детей этой группы.

5-летняя выживаемость пациентов, получавших оперативное и лучевое лечение при медуллобластоме стандартного риска, составляет около 60%. Дети с медуллобластомой высокого риска, получавшие оперативное и лучевое лечение, имеют 5-летнюю выживаемость менее 30%.

Химиотерапия. Сравнительно быстрый рост и высокий митотический индекс медуллобластом обуславливает химиочувствительность этой опухоли. Адъювантная химиотерапия увеличивает безрецидивную выживаемость пациентов с высоким риском медуллобластомы. У пациентов стандартного риска применение химиотерапии в комплексном лечении позволяет получить безрецидивную выживаемость у 90% больных и возможность снизить дозу лучевой терапии. Рекомендуется проведение химиотерапии через 1 месяц после завершения краниоспинального облучения. Применение адъювантной химиотерапии после операции и лучевой терапии повысило 5-летнюю выживаемость пациентов стандартной группы риска, а в группе высокого риска выживаемость без прогрессирования заболевания достигается у 60% больных. Наиболее часто используются комбинации химиопрепаратов: винкристин, CCNU, цисплатин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон.

Результаты лечения больных с медуллобластомой могут быть повышены благодаря сочетанию лучевой терапии с введением химиопрепаратов. В этом случае часто используются винкристин и ломустин. Так как пациенты с медуллоб-

ластомой получают облучение спинного мозга, при использовании адъювантной химиотерапии может наблюдаться значительная гематологическая токсичность, так как резерв костного мозга истощен.

У детей младше 3–4 лет в связи с невозможностью лучевой терапии рекомендуется применение интенсивной полихимиотерапии с интравентрикулярным или эндолюмбальным введением химиопрепаратов. В некоторых исследовательских группах у детей младше 3-х лет применяют высокодозную химиотерапию с использованием тиотепы, VP-16 и карбоплатина с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. 3-х летняя безрецидивная выживаемость у этой когорты больных составляет 34%, общая – 46%.

При рецидиве медуллобластомы может быть применена высокодозная химиотерапия с ауто-ТКМ, включающая тиотепу, VP-16 и карбоплатин.

Этопозид перорально используется как паллиативное лечение при рецидиве медуллобластомы у детей.

Прогноз. Комплексная терапия позволяет добиться 5-летней бессобытийной выживаемости у 45–50% пациентов высокой группы риска медуллобластомы. Использование краниоспинального облучения у пациентов стандартного риска приводит к 60% бессобытийной выживаемости в течение 5 лет, а химиолучевой терапии – у 80%.

Опухоли ствола мозга

Глиомы ствола головного мозга составляют 10–20% всех опухолей ЦНС в детском возрасте. Средний возраст, при котором возникает заболевание, составляет 5–9 лет. У 50% больных опухоль манифестирует очаговой симптоматикой со стороны черепно-мозговых нервов.

Пациенты с низкой степенью злокачественности опухоли имеют 2-летнюю выживаемость около 60%, тогда как пациенты с опухолями высокой степени злокачественности имеют 2-летнюю выживаемость 0–14% при медиане выживаемости менее 1 года. Более половины пациентов с глиомой низкой степени злокачественности ствола головного мозга в конечном итоге умирают от заболевания.

Оперативное лечение. Хирургическое лечение обычно невозможно из-за близкого расположения жизненно важных структур, ограничения пространства для роста опухоли и возможного поражения центральных структур. Может быть проведена биопсия, если она не считается опасной, для получения гистологического диагноза. Для опухолей с экзофитным ростом выполнение частичной резекции уменьшает обструкцию в области IV желудочка. При наличии гидроцефалии показано шунтирование.

Лучевая терапия. У таких пациентов применяют облучение с использованием ограниченных полей (Limited-field). Рекомендуемая доза лучевой терапии на опухоль составляет 50–60 Гр. Поле облучения должно включать саму опухоль и 3 см окружающей здоровой ткани. При облучении должны быть со-

блюдены меры предосторожности для минимизации отека ствола мозга, особенно у пациентов, которые не были шунтированы. Обязательным является использование высоких доз стероидов во время всей терапии. Выживаемость при лучевой терапии редко превышает 30%, обычно в течение 8–12 месяцев выявляется прогрессирование заболевания. Применение гиперфракционирования не улучшает выживаемость этой группы больных.

Химиотерапия. Использование химиотерапии после лучевой терапии не привело к улучшению общей выживаемости при опухолях ствола мозга. До тех пор, пока какие-нибудь терапевтические режимы не покажут увеличения выживаемости пациентов с первично-диагностированной опухолью, химиотерапия обычно используется с паллиативной целью. В настоящее время исследуются режимы химиотерапии с включением тиотепа, VP-16, BCNU, CCNU, препаратов платины и темодала.

Прогноз. Общий прогноз для опухолей ствола головного мозга, независимо от гистологии, плохой. Большинство центров сообщают о 5–20% 5-летней выживаемости при применении высоких доз лучевой терапии. Показана лучшая выживаемость для астроцитом низкой степени злокачественности, расположенных в стволе мозга, по сравнению с глиобластомами той же локализации.

Эпендимомы

Пятьдесят процентов всех эпендимом возникают в детском и юношеском возрасте и составляют 5–10% от всех первичных опухолей ЦНС у детей. Опухоль может располагаться как инфратенториально, так и супратенториально. Наиболее частым местом локализации является IV желудочек. Эпендимомы могут также располагаться в спинном мозге, составляя 25% от всех опухолей спинного мозга. Окклюзионная гидроцефалия – наиболее частый клинический симптом заболевания.

В настоящее время определение степени злокачественности (I–III) эпендимомы (табл. 145) осуществляется с помощью следующих гистологических критериев: клеточный плеоморфизм, митотический индекс и наличие некрозов.

Таблица 145

Градационные системы определения степени злокачественности эпендимом

Степень злокачественности	*ВОЗ*	*Гистологическая верификация*	*Гистологические критерии*
I	Миксопапиллярная эпендимома		
II	Эпендимома	Эпендимома степень 2, светлоклеточная, папиллярная	1 критерий: плеоморфизм
III	Анапластическая эпендимома	Эпендимома степень 3	3 критерия: митозы, плеоморфизм и некрозы

Преимущественно при анапластической эпендимоме и редко при эпендимоме низкой степени злокачественности наблюдается распространение опухоли по субарахноидальным пространствам, частота метастазирования у детей составляет около 10–30%.

Оперативное лечение. Тотальное удаление этих опухолей редко выполнимо, особенно при опухолях IV желудочка. Лучше ограничить объем оперативного вмешательства на IV желудочке и полагаться на дополнительные методы лечения, поскольку тотальное удаление может привести к ухудшению состояния и смерти в 20–30% случаев.

Лучевая терапия. Частота рецидивирования при одном только оперативном лечении очень высока, применение послеоперационной лучевой терапии увеличивает выживаемость этой группы больных. С учетом выявления субарахноидального метастазирования опухоли должно быть принято рациональное решение об объеме лучевой терапии: является ли локальное облучение достаточным, или необходимо провести краниоспинальное облучение.

На риск субарахноидальной диссеминации влияют следующие факторы: степень злокачественности (высокая или низкая) и локализация первичной опухоли (супратенториальная или инфратенториальная). Риск субарахноидальной диссеминации при эпендимоме следующий:

- инфратенториальные опухоли высокой степени злокачественности – 30%,
- инфратенториальные опухоли низкой степени злокачественности – 10%,
- супратенториальные опухоли высокой степени злокачественности – 20%,
- супратенториальные опухоли низкой степени злокачественности – <10%.

На основании этого объем лучевой терапии может быть установлен после проведения обследования с выполнением МРТ спинного мозга с контрастированием и исследования спинномозговой жидкости на наличие опухолевых клеток. При отсутствии диссеминации опухоли – облучение выполняется локально на ложе опухоли с захватом 3 см окружающей нормальной ткани мозга. При выявлении метастазирования и/или опухолевых клеток в ликворе рекомендуется следующий режим облучения: краниоспинальное – 30–35 Гр и 50–55 Гр на первичную опухоль, расположенную в головном мозге.

Химиотерапия. Адъювантная химиотерапия включает введение винкристина в дозе 1,5 мг/м², (максимально 2 мг) в/в, 1 раз в неделю в течение 6 недель во время лучевой терапии. Постлучевая химиотерапия рекомендована только у пациентов с анапластической эпендимомой и включает два чередующихся цикла: 1-й цикл – винкристин 1,5 мг/м², (максимально 2 мг) в/в, 1 раз в неделю, циклофосфан 800 мг/м², 1–2 дни и 2-й цикл – карбоплатин 500 мг/м² в/в 1 день и этопозид 150 мг/м² в/в 1,2 дни. Циклы повторяются каждые 4 недели, всего рекомендуется проведение 10 циклов.

Прогноз. Прогноз при эпендимомах зависит от степени злокачественности и объема операции. При эпендимомах низкой степени злокачественности 5-и-летняя выживаемость составляет около 70%, 10-и летняя – 50–70%; при эпендимомах высокой степени злокачественности выживаемость составляет – 15–20%.

Глиома зрительного нерва

Глиомы зрительного нерва составляют 5% от всех опухолей ЦНС у детей в возрасте до 5 лет. Хиазма обычно поражается у более старших детей. 50–70% пациентов с опухолями зрительного нерва и 20% пациентов с опухолями хиазмы страдают нейрофиброматозом. Заболевание может начинаться с ухудшения зрения, птоза, атрофии и отека диска зрительного нерва. У маленьких детей первым симптомом опухоли хиазмальной области может быть ассиметричный нистагм. Опухоли, распространяющиеся за пределы зрительного тракта, могут сочетаться с дисфункцией гипоталамуса.

Оперативное лечение. Биопсия может подвергнуть риску зрение; для постановки клинического диагноза могут использоваться МРТ и КТ, биопсия проводится только при необычных обстоятельствах. Хирургическое вмешательство должно быть оставлено для случаев, когда опухоль распространяется в зрительный канал или при опасности потери зрения.

Лучевая терапия. Роль лучевой терапии в лечении глиом зрительного нерва полностью не установлена, может быть использована с целью сохранения зрения. Лучевая терапия может быть показана вместо оперативного лечения у пациентов с прогрессированием болезни. Обычно рекомендуется локальное облучение в дозе 45–50 Гр в течение 5–6 недель.

Химиотерапия. Химиотерапия показана при прогрессировании болезни. Используется комбинация карбоплатина с винкристином: карбоплатин 175 мг/м^2 в/в, 1 раз в неделю в течение 4 недель. После 2-недельного перерыва еще 4 еженедельных введения карбоплатина. Винкристин 1,5 мг/м^2, (максимально 2 мг), в/в, 1 раз в неделю вводится одновременно с карбоплатином. У пациентов с полным или частичным эффектом или стабилизацией болезни проводится всего 12 циклов полихимиотерапии.

Рекомендации. Так как глиома зрительного нерва характеризуется медленным течением, решение о тактике лечения базируется на данных КТ и МРТ, а также данных об остроте зрения, полях зрения и визуально вызванных потенциалов. Могут быть рекомендованы следующие терапевтические планы:

Подтвержденная опухоль зрительного нерва при нормальном зрении: Никаких терапевтических вмешательств не рекомендуется. Длительное наблюдение с проведением КТ и оценки зрения – каждые 6 месяцев.

Подтвержденное прогрессирующее ухудшение зрения с опухолью, проникающей в задние отделы зрительного канала и без проникновения: Рекомендуется проведение химиотерапии или лучевой терапии.

Прогноз. 5-ти и 10-летняя выживаемость составляет 80% и 60%, соответственно. Пациенты с поражением хиазмы и гидроцефалией имеют более плохой прогноз.

Олигодендроглиомы

Олигодендроглиомы – медленно растущие опухоли с длительным клиническим течением, которые могут быть низкой и высокой степени злокачественности (анапластическая олигодендроглиома). Терапией выбора является тотальное (субтотальное) удаление опухоли.

Лучевая терапия. Если выполнено полное удаление опухоли, лучевая терапия не показана. В случае с неполным удалением опухоли лучевая терапия улучшает выживаемость пациентов. Рекомендуемая доза составляет 50–55 Гр на ложе опухоли с захватом 4-х-сантиметрового маргинального края.

Химиотерапия. Постоперационная химиотерапия рекомендована в лечении больных с анапластическими олигодендроглиомами. Используется комбинация CCNU и прокарбазина с винкристином (схема PCV). Циклы повторяются каждые 6 недель. Сообщается об эффективности темодала, который может быть рекомендован для лечения пациентов с рецидивами после лучевой терапии.

Прогноз. У детей 5-летняя выживаемость при частичной резекции опухоли после химиолучевой терапии составляет около 60%.

Краниофарингиомы

Краниофарингиомы составляют 6–9% от всех опухолей ЦНС у детей. Эти опухоли являются медленно растущими доброкачественными опухолями. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–10 лет. При локализации опухоли в гипофизе могут возникать серьезные эндокринные нарушения, требующие заместительной терапии кортизоном, тироксином, гормоном роста или половыми гормонами.

Оперативное лечение. Краниофарингиомы при возможности должны удаляться полностью, если это не вызывает нежелательных неврологических осложнений. Полное удаление возможно в 75% случаев. Если радикальное удаление можно провести без значительных послеоперационных осложнений, тогда достаточно только оперативного лечения. Полное удаление опухоли наиболее легко выполняется в случае кистозных опухолей и наиболее трудно при солидных или смешанных опухолях, размеры которых более 3 см в диаметре.

Лучевая терапия. Если выполнено субтотальное удаление опухоли, добавление лучевой терапии уменьшает риск рецидива. У детей старше 5 лет используется локальное облучение в дозе 50–55 Гр. У детей младше 5 лет доза редуцируется до 40–45 Гр.

Химиотерапия. Роль химиотерапии при краниофарингиомах не установлена.

Прогноз. Длительная выживаемость у радикально оперированных пациентов составляет 70%. У пациентов, получивших комбинированную терапию с неполным удалением опухоли и послеоперационной лучевой терапией, выживаемость составляет около 60–85%.

Интракраниальные герминогенные опухоли

Первичные интракраниальные опухоли из зародышевых (герминогенных) клеток (GCT) составляют 1–3% от всех опухолей головного мозга у детей. Пик заболеваемости приходится на возраст между 10 и 21 годами. К герминогенным опухолям относятся: герминомы, опухоли эндодермального синуса (опухоли желточного мешка), эмбриональный рак (эмбрионально-клеточные карциномы), хориокарциномы, смешанные герминогенные опухоли и тератомы. В этих случаях в сыворотке и СМЖ должны быть измерены уровни альфа-фетопротеина (AFP) и хориоидного гонадотропина (b-HCG). Опухоль может располагаться в пинеальной области, III желудочке, хиазмально-селлярной, реже – в срединных отделах мозга, в ряде случаев при первичной диагностике выявляется два очага – в пинельной и хиазмально-селлярной области (мультифокальное поражение). У 10–30% больных при установлении диагноза выявляются отдаленные метастазы и/или опухолевые клетки в люмбальном ликворе. Диагностическое обследование при герминогенных опухолях включает выполнение МРТ спинного мозга с контрастным усилением и цитологический анализ люмбального ликвора.

Оперативное лечение. Оперативное лечение показано при всех герминогенных опухолях, не подтвержденных наличием маркеров для установления гистологического диагноза. При доброкачественных опухолях, таких как тератома или дермоид, одного оперативного лечения достаточно для излечения.

Лучевая терапия. Лучевая терапия проводится после завершения химиотерапии, как только восстановливаются показатели крови. Тотальное облучение ЦНС с краниоспинальным облучением в дозе 30 гр и дополнительно очага опухоли в дозе 24 гр у больных герминогенными опухолями проводится при наличии метастазирования и/или опухолевых клеток в ликворе, обнаруженного при первичной диагностике. При отсутствии признаков диссеминации опухоли облучение осуществляется локально в СОД 54 гр – для герминогенных опухолей и 40 гр – при герминомах.

Химиотерапия. Химиотерапия проводится с целью уменьшения дозы и объема лучевой терапии. Химиотерапия при герминогенных опухолях проводится непосредственно после установления диагноза. При герминомах используется карбоплатин (600 мг/м² в/в, 2 введения с интервалом 42 дня), VP-16 (450 мг/м² в/в, 4 введения с интервалом 22 дня) и ифосфамид (7500 мг/м² в/в, 2 введения с интервалом 42 дня); при других герминогенных опухолях используется цисплатин (100 мг/м² в/в), VP-16 (450 мг/м² в/в) и ифосфамид (9000 мг/м² в/в), каждые 22 дня, всего 4 цикла.

Применение химиотерапии позволяет избежать или хотя бы уменьшить риск развития побочных эффектов, связанных с лучевой терапией: снижается риск развития или ухудшения эндокринного и умственного статуса больного, что очень важно, если учесть, что герминогенно-клеточные опухоли (ГКО) чаще встречаются у молодых пациентов. Важным является уменьшение выраженности несахарного диабета.

Прогноз. Пациенты с герминомами и тератомами имеют хороший прогноз. Негерминомные герминогенные опухоли, такие как опухоли эндодермального синуса (опухоли желточного мешка), эмбриональный рак (эмбрионально-клеточные карциномы), хориокарциномы имеют худший прогноз. Применение высокодозной химиотерапии, давая полный и частичный ответ у 70% пациентов с впервые диагностированной опухолью, не улучшает показателей выживаемости (отдаленные результаты).

Лечение злокачественных опухолей головного мозга у детей младше 3-х лет

Новорожденные и очень маленькие дети имеют худший прогноз по сравнению с более старшими детьми. У них высок риск развития осложнений после лучевой терапии, таких как нейротоксичность, включая отставание в умственном развитии, проблемы с ростом и лейкоэнцефалопатия, поэтому лучевая терапия у новорожденных и детей младшего возраста исключена. Использование химиотерапии позволяет отказаться от лучевой терапии или отложить ее применение до тех пор, пока пациент не станет старше. У детей до 36 месяцев при установлении диагноза ОГМ послеоперационная химиотерапия включает использование высоких доз химиопрепаратов, в некоторых случаях с последующей трансплантацией гемопоэтических клеток (протоколы: HIT-2000, HIT-SKK, Baby-SFOP).

Ответ на терапию лучше у детей с медуллобластомами и эпендимомами. Дети младшего возраста с опухолями ствола головного мозга хуже отвечают на лечение.

Литература

1. Kleihues P, Burger P.C, Collins V.P, et al. Glioblastoma. Pathology and genetics of tumors of the nervous system/Eds. P. Kleihues, W.K Cavenec. Lyon, 2000:29–39
2. Daumas-Duport C., Scheithauer B.W, O'Fallon J.R, Kelly P.J. Grading ofastrocytomas. A simple and reproducible grading method Cancer 1988;62: 2152-2165.
3. Prados M.D, Levin V. Biology and treatment of malignant glioma. Sem Oncol 2000;27(6):1–10.
4. Feun L.G, Savaraj N, Landy H.J: Drug resistance in brain tumors. J Neurooncol 1994;20:165-176

5. Holleb A.I, Fink D.J, Murphy G.P. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta, GA. American Cancer Society, Inc., 1991; 331

6. Chamberlain M.C, Kormanik P.A: Practical guidelines for the treatment of malignant gliomas. WestJMed 1998;168:114–120.

7. Forsyth P.A.J, Cairncross J.G: Chemotherapy for malignant gliomas. Baillieres Clin Neurol 1996;5:371–393.

8. Heideman R.L, Packer R.J, Albright L.A, et al. Tumors of the central nervous system. In Pizzo P.A and Poplack D.G (eds.) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd ed. Philadelphia, 1997:633–697.

9. Finlay J.L, Goldman S., Wong M.C., et al.: Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumor. J Clin Oncol 1996;14:2495–2503.

10. Jakacki R.I, Jamison C., Heifetz S.A, et al.: Feasibility of sequential high-dose chemotherapy and peripheral blood stem stem cell support for pediatric central nervous system malignancies. Med Ped Oncol 1997;29:553–559.

11. Jackacki R.I, Jamison C., Mathews V.P, et al. Dose intensification of procarbazine, CCNU (lomustine), vincristine (PCV) with peripheral blood stem cell support in young patients with gliomas. Med Pediatr Oncol 1998;31:483–490.

12. Bouffet E., Mottolese C., Jouvet A., et al. Etoposide and thiotepa by ABMT (autologous bone marrow transplantation) in children and young adults with high-grade gliomas. Eur J Cancer 1997;33.91–95.

13. Kleihues P., Burger P.C., Schheithauer B.W. The new WHO classification of brain tumors. Brain Patholl993;3:255.

14. Артарян А.А. // Опухоли мозжечка у детей.// М., 1979, с. 175.

15. Гальперин Э.К., Констайн Л.С., Тарбел Н.Дж., Кан Л.Г. // Лучевая терапия в детской онкологии. Перевод с англ. // М.: Медицина, 1999, 748 с.

16. Желудкова О.Г. // Роль программной полихимиотерапии в комплексном лечении детей с медуллобластомой и анапластической астроцитомой. // М., Автореф. диссерт. доктора мед. наук, 1998, 45с.

17. Озеров С.С. // Клиническая и гистобиологическая характеристика медуллобластом. // М., Автореф. диссерт. кандидата мед. наук, 2000, с 29.

18. Раевская С.А. и соавт. // Эффективность дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении медуллобластомы задней черепной ямки у детей.// Медицинская радиология, 1990, №1, с. 22–26.

19. Agerlin N., Gjerris F., Brincker H., Haase J., Laursen H., Moller K.A., Ovesen N., Reske-Nielsen E., Schmidt K. // Childhood medulloblastoma in Denmark 1960–1984. A population-based retrospective study. // Childs Nerv Syst 1999 Jan;15(1):29–36.

20. Bailey-C.C., Gnekow A., Wellek S., Jones M., Round C., Brown J., Phillips A., Neidhardt M.K. // Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology

(SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. // Med-Pediatr-Oncol. 1995 Sep; 25(3): 166–78.

21. Chang C., Housepian E., Herbert C.J. // An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastoma. // Radiology, 1969, 93, 1351–1359. 31.
22. Davis F.G., Freels S., Grutsch J. et al // Survival rates in patients with primary malignant tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973–1991. // J-Neurosurg., 1998, 88, 1–10.
23. Gajjar A. // Recent Advances in Therapy for Medulloblastoma. // J Blood, 1999, 68, 579–586.
24. Heideman R.L., Packer R.J., Albright L.A., Freeman C.R., Rorke L.B. // Tumors of the Central Nervous System // In Pizzo P.H., Poplack D.G. (eds). Principis and Practice of Pediatric Oncology, 3d ed. Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers, 1997, 633–697.
25. Kortmann R.D, Kuhl J., Timmermann B., Mittler U., Urban C., Budach V., Richter E., Willich N., Flentje M., Berthold F., Slave I., Wolff J., Meisner C., Wiestler O., Sorensen N., Warmuth-Metz M., Bamberg M. // Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jan 15;46(2):269–79.
26. Zeltzer P.M., Boyett J.M., Finlay J.L., et al. // Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: Conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. // J Clin Oncol. 1999, 17, 832–845.
27. Rorke L.B., Packer R.J., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. J.Neurosurg 85: 56–65, 1996
28. Weinblatt M., Kochen J., Letter to the editor: Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System. Medical and Pediatric Oncology 20: 258, 1992.
29. Burger P.C., Yu I.T., Tihan T., Friedman H.S., Strother D.R., Kepner J.L., Duffner P.K., Kun L.E., Perlman E.J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Am.Surg. Pathol 22. 1083–1092. 1998.
30. Klopfenstein K., Soukup S., Blough R., Mazewski C., Ballard E,. Gotwals B., Lampkin B. Chromosome analyses in a rhabdoid tumor of the brain. Cancer Genet Cytogenet 93. 152–156, 1997.
31. Peter Hauser, Felicia Slowik, Laszlo Bognar et al. Atypical Tertoid/RhabdoidTumor or Medulloblastoma. Journal Medical of Pediatric Oncology. 36(6) 644–648. 2001.

Саркомы мягких тканей

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют группу злокачественных опухолей, которые происходят из примитивной мезенхимальной ткани. Они составляют около 7–11% всех злокачественных опухолей детского возраста. Примерно половина мягкотканных сарком представлена рабдомиосаркомой. Наряду с рабдомиосаркомой наиболее частыми видами СМТ у детей являются синовиальные саркомы, фибросаркомы и нейрофибросаркомы. Нерабдомиосаркомные опухоли мягких тканей более характерны для взрослых. Локализация СМТ отличается большим разнообразием.

Гистологическая классификация

Гистологически СМТ крайне неоднородны. Ниже представлены варианты злокачественных СМТ и гистогенетически соответствующие им виды тканей (табл. 146).

К мягкотканным саркомам также относятся внекостные опухоли костей и хрящевой ткани (экстраоссарные остеосаркома, миксоидная и мезенхимальная хондросаркомы).

Морфологически сложно провести дифференциальный диагноз между нерабдомиосаркомными СМТ. Для уточнения используются электронная микроскопия, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования.

К настоящему времени выявлен ряд генетических аномалий, характерных для определенных опухолей этой группы (табл. 147).

Таблица 146

Гистологическая классификация сарком мягких тканей

Саркомы мышечной ткани Из поперечно-полосатых мышц Гладкомышечная	 Рабдомиосаркома Лейомиосаркома
Саркомы фиброзной ткани	Инфантильная фибросаркома Дерматофибросаркома
Фиброгистиоцитарные опухоли	Злокачественная фиброцитарная гистиоцитома
Саркомы жировой ткани	Липосаркома
Сосудистые опухоли	Ангиосаркома Лимфангиосаркома Гемангиоперицитома злокачественная Гемангиоэндотелиома Саркома Капоши
Опухоли из оболочек периферических нервов	Злокачественная шваннома
Опухоли различного гистогенеза	Злокачественная мезенхимома Опухоль Тритона
Опухоли неизвестного гистогенеза	Синовиальная саркома Эпителиоидная саркома Альвеолярная саркома мягких тканей Злокачественная меланома мягких тканей Десмопластическая саркома из мелких круглых клеток

Таблица 147

Генетические аномалии, встречающиеся при СМТ

Лейомиосаркома	t (12;14)
Инфантильная фибросаркома	t (12;15); +11, +8, +17, +20
Злокачественная фиброцитарная гистиоцитома	кольцевые хромосомы
Липосаркома	t (12;16)
Синовиальная саркома	t (x;18)
Альвеолярная саркома мягких тканей	t (x;17)
Гемангиоперицитома злокачественная	t (12;19), t (13;22)
Злокачественная меланома мягких тканей	t (12;22)

Сам по себе гистологический вид опухоли мягких тканей (за исключением рабдомиосаркомы) не дает четкого представления о клиническом течении и прогнозе заболевания. С целью определения корреляций между гистологическим вариантом и поведением опухоли многоцентровая исследовательская группа POG (Pediatric Oncology Group) США, в ходе проспективного исследования выделила три варианта гистологических изменений, которые могут использоваться в качестве факторов прогноза[4]. Степень гистологических изменений определялась по показателям клеточности, клеточного плеоморфизма, митотической активности, выраженности некроза и инвазивного роста опухоли. Было показано, что по сравнению с первой и второй опухоли третьей группы (степень 3) имеют значительно худший прогноз.

Степень 1

- Миксоидная и хорошо дифференцированная липосаркома;
- Глубоко расположенная дерматофибросаркома;
- Хорошо дифференцированная или инфантильная фибросаркома;
- Хорошо дифференцированная гемангиоперицитома;
- Хорошо дифференцированная злокачественная опухоль оболочек периферических нервов;
- Внекостная миксоидная хондросаркома;
- Злокачественная фиброцитарная гистиоцитома.

Степень 2

Мягкотканные саркомы, не включенные в степени 1 и 3. Менее 15% поверхности опухоли имеет признаки некроза, менее пяти фигур митозов на 10 полей при микроскопии с увеличением 40х, нет атипии клеточных ядер, невысокая клеточность.

Степень 3

- Плеоморфная или круглоклеточная липосаркома;
- Мезенхимальная хондросаркома;

- Внекостная остеосаркома;
- Опухоль Тритона;
- Альвеолярная саркома мягких тканей;
- Синовиальная саркома;
- Эпителиоидная саркома;
- Светлоклеточная саркома мягких тканей (злокачественная меланома мягких тканей)

В эту группу также включены опухоли, не относящиеся к степени 1, с некрозом более 15% поверхности или наличием более 5 фигур митоза при микроскопии с увеличением 40х.

Стадирование

В настоящее время нет общепринятой классификации сарком детского возраста. Наиболее употребительными являются две классификации.

TNM классификация Международного Противоракового Союза (International Union Against Cancer)

T1 – опухоль ограничена органом (или тканью), из которого она происходит

T2 – опухоль выходит за пределы органа (ткани)

а – ≤ 5 см в диаметре

б – > 5 см в диаметре

N0 – регионарные лимфоузлы не поражены

N1 – поражение регионарных лимфоузлов

Nx – недостаточно данных для оценки вовлечения лимфоузлов

M0 – отдаленные метастазы отсутствуют

M1 – имеются отдаленные метастазы

Прогностическая значимость факторов TNM была показана в ряде работ по исследованию СМТ у детей.

Вторая классификация Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, изначально созданная для рабдомиосаркомы, в настоящее время используется для всех мягкотканных опухолей. Она учитывает объем остаточной опухоли после операции и наличие метастазов (подробнее см. в разделе, посвященном рабдомиосаркоме).

Клинические проявления. Клинические проявления зависят от места расположения опухоли и ее отношения к окружающим тканям. Как правило, отмечаются локальные симптомы опухолевого роста. Системная симптоматика (лихорадка, потеря веса и др.) наблюдается редко, чаще при далеко зашедших стадиях заболевания.

Диагностика. Верификация диагноза СМТ представляет значительные трудности. При проведении биопсии важно получить достаточное количество опухолевой ткани не только для рутинного гистологического, но и для иммуногистохимического, цитогенетического, молекулярно-биологического исследований.

Лечение. Стратегия лечения опухолей у детей и взрослых может иметь значительные различия. Это связано с несколькими моментами. Во-первых, проведение органосохраняющих операций у детей сопряжено с большими трудностями технического характера вследствие анатомических и функциональных особенностей. Во-вторых, применение лучевой терапии у детей раннего возраста может приводить к серьезным осложнениям (напр., нарушения роста отдельных органов и организма в целом), более выраженным или отсутствующим у взрослых. В третьих, в детской онкологии отработаны более жесткие схемы высокодозной химиотерапии, включающие многокомпонентные режимы. Проведение подобного химиотерапевтического лечения у взрослых зачастую невозможно в связи с худшей переносимостью. Наконец, долговременные эффекты всех видов терапии у детей социально более значимы в связи с потенциально большей продолжительностью жизни по сравнению со взрослыми. Перечисленные различия определяют необходимость тщательного выбора тактики лечения с обязательным учетом индивидуальных особенностей ребенка и потенциального риска отсроченных осложнений.

В связи с редкостью нерабдомиосаркомных опухолей мягких тканей их лечение следует проводить в рамках многоцентровых исследований, которые позволяют получать достоверные результаты и на их основании оптимизировать методы лечения. Важно подчеркнуть, что в лечении данного вида опухолей должны принимать участие специалисты различного профиля: хирурги, химиотерапевты, радиологи. В связи с необходимостью проведения в ряде случаев калечащих операций целесообразно раннее включение в лечебный процесс ортопедов, реабилитологов и психологов, от которых в дальнейшем в немалой степени будет зависеть качество жизни пациента.

На хирургическом этапе лечения определяется возможность полного иссечения опухоли в пределах здоровых тканей, что является крайне важным прогностическим фактором. Отсутствие остаточной опухоли означает хороший прогноз. При сохранении остаточной опухоли следует рассматривать необходимость повторной радикальной операции.

Роль химиотерапии при саркомах мягких тканей неоднозначна. По отношению к химиотерапии общепринято деление опухолей на чувствительные (РМС-подобные), умеренно чувствительные и нечувствительные. На основании этого деления строится ряд современных программ лечения СМТ (CWS, SIOP). К чувствительным в плане химиотерапии опухолям относятся рабдомиосаркома, внекостная саркома Юинга, периферические нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), синовиальная саркома. К умеренно чувствительным относятся злокачественная фиброцитарная гистиоцитома, лейомиосаркома, злокачественные опухоли сосудов, альвеолярная саркома мягких тканей, липосаркома. Нечувствительными к химиотерапии считаются фибро-

саркома (за исключением врожденной) и нейрофибросаркома (злокачественная шваннома).

За исключением рабдомиосаркомы и синовиальной саркомы в крупных проспективных исследованиях не было получено улучшения результатов лечения (общая и бессобытийная выживаемости) при использовании адъювантной химиотерапии у детей с СМТ.

Базовыми препаратами, используемыми при лечении СМТ, долгое время остаются винкристин, дактиномицин, циклофосфамид и доксорубицин (схема VACA). В ряде исследований была показана большая эффективность ифосфамида в сравнении с циклофосфамидом[4]. В связи с неудовлетворительными на сегодняшний день результатами лечения при неполном удалении опухоли ведется поиск новых препаратов, более эффективных комбинаций и схем химиотерапии.

Роль лучевой терапии при СМТ заключается в обеспечении локального контроля опухоли. Дозы облучения в различных протоколах варьируют от 32 до 60 Гр. По данным некоторых исследователей совместное использование хирургического и лучевого лечения позволяет добиться адекватного локального контроля примерно у 80% пациентов. В некоторых клиниках активно внедряются альтернативные методы лучевого воздействия, в частности, брахитерапия и интраоперационное облучение пучком электронов. Предоперационное облучение опухоли, показавшее хорошие результаты у взрослых, в детской онкологии применяется реже.

При местном рецидиве заболевания производится попытка повторного иссечения опухоли. В этих случаях показана эффективность неоадъювантной химиотерапии, в частности у детей младшей возрастной группы с фибросаркомой и гемангиоперицитомой. Среди всех СМТ названные опухоли, а также дерматофибросаркома и злокачественная фиброцитарная гистиоцитома отличаются менее агрессивным течением и редко метастазируют. Их излечение зачастую возможно в результате хирургического удаления.

При неполностью удаленной альвеолярной саркоме мягких тканей проведение химиотерапии малоэффективно.

Десмопластическая опухоль из мелких круглых клеток – опухоль неизвестного гистогенеза – обычно локализуется в брюшной полости и малом тазу, что делает затруднительным ее полное удаление. В этом случае тактика основывается на комплексном использовании хирургического, лучевого и химиотерапевтического видов лечения.

Лечение при светлоклеточной саркоме мягких тканей преимущественно хирургическое с возможным облучением при остаточной опухоли. Попытки использования химиотерапии при этой опухоли, как правило, были неэффективны.

При таких крайне злокачественных опухолях как ангиосаркома и лимфангиосаркома решающей для прогноза является возможность их полного удаления. Имеется сообщение об успешном применении при этом виде опухоли паклитаксела.

Гемангиоэндотелиома, по злокачественности занимающая промежуточное положение между гемангиомой и гемангиосаркомой, у детей наиболее часто локализуется в печени, может протекать бессимптомно и даже спонтанно регрессировать. Иногда эта опухоль сопровождается развитием коагулопатии потребления (синдром Казабаха–Меррита). В этом случае требуется активная хирургическая тактика. Имеются сообщения об успешном использовании химиотерапии (винкристин, дактиномицин, циклофосфамид) и 2а-интерферона. При отсутствии эффекта показана трансплантация печени.

Особого внимания заслуживает лечебная тактика при внекостной остеосаркоме. Эффективность химиотерапии при этом виде опухоли остается малоизученной. Однако, согласно мнению некоторых авторов ее лечение должно осуществляться по принципам, разработанным для терапии СМТ.

При невозможности полного иссечения опухоли или при наличии метастазов обязательно проведение лучевой и химиотерапии. Общая четырехлетняя выживаемость при использовании схемы VACA составляет примерно 30%, безрецидивная – 11%. Хирургическое лечение солитарных метастазов показано при их локализации в легких. В настоящее время проводятся настойчивые попытки повышения эффективности лечения в этой группе пациентов путем интенсификации химиотерапии и использования новых схем с включением ифосфамида и доксорубицина.

Терапия рецидивов СМТ остается нерешенной проблемой. В любом случае тактика строится с учетом предыдущего лечения, локализации процесса и состояния больного. Излечение возможно в небольшом числе случаев при проведении полного иссечения опухоли и ее метастазов. Эффективность лучевой и химиотерапии при рецидивах не выяснена и требует оценки в рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Прогноз. Прогноз при СМТ зависит от гистологического типа, полноты хирургической резекции, наличия или отсутствия метастазов, возраста больного, а также еще ряда факторов, специфичных для той или иной опухоли. При фибросаркоме и гемангиоперицитоме прогноз значительно лучше у пациентов младшего возраста. При нейрофибросаркоме и липосаркоме прогноз определяется в основном полнотой иссечения. Лейомиосаркома имеет худший прогноз, если развивается в пределах желудочно-кишечного тракта. Распространенность процесса, объем остаточной опухоли и степень злокачественности являются решающими прогностическими факторами при опухолях сосудов (гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, лимфосаркома). Наличие метастазов однозначно является крайне неблагоприятным прогностическим фактором[1]. Поздние метастазы, значительно ухудшающие прогноз, характерны для альвеолярной саркомы и меланомы мягких тканей.

Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома составляет примерно половину всех мягкотканных опухолей детского возраста и 10–12% всех злокачественных солидных опухолей у детей. Соотношение между мальчиками и девочками составляет от 1,1:1 до 1,5:1, соответственно. Отмечается два пика заболеваемости в возрасте 2–6 и 15–19 лет. Средний возраст больных составляет 4 года.

Гистологически опухоль исходит из поперечно-полосатой мышечной ткани.

Гистологическая классификация

В 1958 году R. Horn и H. Enterline впервые подразделили РМС на альвеолярный и эмбриональный гистологические типы. В настоящее время выделяют следующие гистологические варианты рабдомиосаркомы:*

- эмбриональный (50–60%);
- альвеолярный (20%);
- ботриодный (6–10%);
- веретеновидноклеточный;(1%)
- рабдоидный (5%);
- недифференцированный.(10%)

Существует определенная корреляция между гистологическим вариантом и локализацией опухоли. Так, эмбриональная рабдомиосаркома наиболее часто встречается в области головы и шеи. При альвеолярном типе опухоль чаще расположена в области конечностей или туловища, при ботриодном – в мочеполовом или желчевыводящем трактах.

РМС у детей может быть полиморфной по своему морфологическому составу и одновременно включать несколько гистологических вариантов.

Молекулярно-генетические аспекты

В настоящее время известны некоторые генетические аномалии, характерные для рабдомиосаркомы. При альвеолярном варианте отмечена транслокация гена FKHR, локализованного на 13 хромосоме, и PAX3 гена, локализованного на 2 хромосоме. В ряде случаев наблюдается транслокация FKHR и гена PAX7, расположенном на 1 хромосоме.

При вовлечении гена PAX7 отмечается лучшая бессобытийная выживаемость больных по сравнению с реаранжировкой, включающей PAX3 ген.

При эмбриональном типе чаще наблюдаются аномалии 11 хромосомы, в частности, укорочение ее короткого плеча и потеря гетерозиготности в локусе 11p15.

Примерно в половине случаев РМС отмечаются мутации супрессорного гена p53. Также может нарушаться плоидность хромосомного набора. При этом для

* В скобках указана относительная частота встречаемости гистологического варианта

альвеолярного варианта опухоли характерна тетраплоидия, а для эмбрионального – гиперплоидия. Имеются сообщения о молекулярно-генетических аномалиях в виде амплификации некоторых генов. Мутация гена NF1 встречается при развитии рабдомиосаркомы на фоне нейрофиброматоза I типа.

Классификации РМС

TNM классификация приведена при описании опухолей мягких тканей (см. выше).

Классификация РМС по группам (согласно Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, Grouping System for RMS) приведена в таблице 148.

В настоящее время некоторые исследовательские группы (Soft Tissue Sarcoma Commitee of the Chilgren's Oncology Group) также используют стадирование на основе TNM-классификации. Стадия определяется до начала лечения и учитывает первичный размер опухоли, ее локализацию, состояние регионарных лимфоузлов и наличие метастазов. Ниже приводиться краткое описание стадий.

Стадия 1. Опухоль орбиты, головы и шеи (за исключением параменингеальных локализаций), или локализованная опухоль мочеполового тракта (за исключением мочевого пузыря и простаты), или локализованная опухоль желчевыводящих путей.

Стадия 2. Опухоль любой другой отличной от перечисленных для стадии 1 локализации размером менее или равным 5 см в диаметре; без поражения регионарных лимфоузлов.

Стадия 3. Опухоль любой локализации размером более 5 см и/или с вовлечением регионарных лимфоузлов.

Стадия 4. Наличие отдаленных метастазов.

Таблица 148

Классификация рабдомиосаркомы у детей

Группа	*Описание*
I	Локализованная, полностью удаленная опухоль; нет вовлечения региональных лимфоузлов
IA	Опухоль ограничена одним органом
IB	Инфильтрирующий рост по продолжению фасции
II	
IIA	Макроскопически полностью удаленная опухоль, микроскопически определяются признаки остаточной болезни, нет вовлечения регионарных лимфоузлов
IIB	Вовлечение регионарных лимфоузлов; полностью удаленная опухоль; нет признаков остаточной болезни
IIC	Вовлечение регионарных лимфоузлов, полностью удаленная опухоль, микроскопически определяются признаки остаточной болезни
III	Неполностью удаленная опухоль
IIIA	Только после биопсии
IIIB	После оперативного иссечения опухоли
IV	Наличие метастазов

Классификация по группам и стадиям используется для распределения пациентов по группам риска. Программное лечение проводится в соответствии с группой риска.

К группе низкого риска относятся пациенты с эмбриональной рабдомиосаркомой прогностически благоприятной локализации (стадия 1) или макроскопически полностью удаленной (группы 1 и 2) эмбриональной рабдомиосаркомой неблагоприятной локализации.

К группе среднего риска относятся пациенты с неполностью удаленной эмбриональной рабдомиосаркомой прогностически неблагоприятной локализации, пациенты младше 10 лет с наличием метастазов эмбриональной РМС, неметастатической альвеолярной РМС или недифференцированной саркомой любой локализации.

К группе высокого риска относятся пациенты с наличием метастазов РМС или недифференцированной саркомы, исключая эмбриональную РМС у пациентов младше 10 лет.

Клинические проявления

Клинические проявления характеризуются крайним разнообразием и зависят от вида и степени поражения того или иного органа (табл. 149).

Таблица 149

Клинические симптомы в зависимости от локализации опухоли

Локализация опухоли	*Доля среди всех РМС*	*Возможные клинические проявления*
Голова, шея	35–40%	При любой локализации возможно прорастание опухоли в ЦНС с развитием общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики
Шея		Нарушения глотания, изменение голоса
Придаточные пазухи носа		Нарушение носового дыхания, синуситы, носовые кровотечения, боль
Носоглотка		Нарушение глотания, синуситы, носовое кровотечение
Среднее ухо		Отделяемое из слухового прохода, хронический отит, нарушение функции лицевого нерва
Орбита		Нарушение зрения, косоглазие, птоз, экзофтальм
Мочеполовой тракт	20–25%	
Матка, влагалище		Кровотечение из половых путей, выступающая опухоль в просвете влагалища или цервикального канала
Уретра		Дизурия
Мочевой пузырь		Гематурия, дизурия, повторные циститы
Предстательная железа		Дизурия, гематурия
Яички		Безболезненная паратестикулярная опухоль
Туловище	10	Пальпируемая опухоль
Конечности	20	Пальпируемая опухоль
Забрюшинное пространство	10	Объемное образование и боли в животе, кишечная непроходимость

Подозрение на рабдомиосаркому должно возникнуть при обнаружении малоподвижной опухоли твердой консистенции. Дополнительно в зависимости от расположения новообразования могут наблюдаться локальные симптомы.

Следует отметить, что опухоль в области головы и шеи может располагаться параменингеально, что является неблагоприятным прогностическим фактором. К параменингеальным локализациям относятся придаточные пазухи носа, носоглотка, среднее ухо, сосцевидный отросток, крылонебная и подвисочная ямки.

Редкими локализациями РМС считаются гепатобилиарная область, грудная полость и промежность (примерно по 2%).

У детей в возрасте младше 10 лет опухоль чаще локализуется на голове, шее и в мочеполовом тракте. В более старшем возрасте чаще наблюдается РМС конечностей и туловища.

Примерно в четверти всех случаев рабдомиосаркомы, диагностированной de novo, отмечаются отдаленные метастазы. Наиболее часто гематогенным путем опухоль диссеминирует в легкие, костный мозг, кости. Следующей по частоте локализацией метастазов являются регионарные лимфатические узлы. Их поражение наблюдается в 10–20% случаев РМС, а при поражении мочеполового тракта – в 20–40%. При расположении опухоли в области головы и шеи частота лимфогенного метастазирования составляет менее 7%.

Диагностика

Диагностика РМС представляет определенные трудности в связи с крайним разнообразием локализаций. Тактика визуализации опухоли должна быть индивидуально обсуждена с опытными радиологами. При этом необходимо выбрать наиболее оптимальный вид исследования с учетом расположения и возможных путей метастазирования. Помимо рутинной рентгенографии проводятся компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Последняя позволяет более точно определить границу между нормальной и опухолевой тканью, что особенно важно при планировании объема хирургического вмешательства. МРТ также предпочтительней при паравертебральной локализации опухоли. Обязательно проводится рентгенологическое исследование легких, как наиболее частого очага метастазирования. Костную систему предпочтительно исследовать с помощью радиоизотопного сканирования (РИС). При локализации опухоли в брюшной полости также проводится РИС печени.

Ультразвуковое исследование как быстрый и недорогой метод также играет определенную роль в визуализации рабдомиосарком.

У всех больных с подозрением на РМС необходимо проведение двухсторонней костномозговой пункции и/или трепанобиопсии, так как костный мозг поражается примерно в 10% случаев рабдомиосаркомы. Также необходимо исследовать подозрительные на наличие опухолевых отсевов лимфоузлы. При

этом следует учитывать частоту лимфогенного диссеминирования при различных локализациях РМС (см. выше).

Окончательный диагноз возможен только при получении ткани опухоли. Для верификации диагноза морфологическое исследование должно дополняться иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим. Это особенно важно при проведении дифференциального диагноза между так называемыми мелкокруглоклеточными опухолями, к которым помимо РМС относятся лимфомы, опухоли семейства Юинга, нейробластома.

Рутинные клинические исследования включают сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение развернутого анализа крови, анализа мочи, биохимического анализа крови с обязательным исследованием лактатдегидрогеназы.

При параменингеальной локализации опухоли ребенок должен быть осмотрен оториноларингологом. В этом случае также проводится исследование спинномозговой жидкости.

Лечение

Лечение рабдомиосаркомы на современном этапе является комбинированным. Хирургическое удаление опухоли основано на принципе возможно более полного иссечения в пределах здоровых тканей. Препятствием для соблюдения этого принципа может быть расположение опухоли в труднодоступных областях, например при поражении орбиты, а также метастатическая опухоль.

Операция выполняется сразу же после верификации диагноза. Хирургическая тактика зависит от локализации опухоли. При поражении области головы и шеи объем оперативного вмешательства должен определяться с учетом возможных косметических и функциональных нарушений. Широкое иссечение в пределах здоровых тканей возможно лишь в части случаев поверхностно расположенных опухолей. При невозможности удалить опухоль без калечащих последствий для ребенка предпочтительным на начальном этапе является проведение химио- и лучевой терапии. При рабдомиосаркоме орбиты хирургический этап заключается только в проведении биопсии для подтверждения диагноза. Удаление глазного яблока необходимо у небольшого числа пациентов с рецидивом или резистентным течением заболевания.

Широкое иссечение в пределах здоровых тканей возможно в большинстве случаев при поверхностной локализации опухоли на конечностях или туловище. Тем не менее, при необходимости удаления большого объема тканей следует рассмотреть вопрос о проведении химио- или лучевой терапии с целью уменьшения объема опухоли перед операцией. Ампутация конечности может потребоваться при вовлечении в опухолевый процесс крупных нервных стволов и сосудов. При локализации опухоли на конечностях часто имеется поражение регионарных лимфоузлов. В связи с этим, некоторые исследовательские группы (например, Children's Oncology Group) настоятельно рекомендуют удаление

подмышечных (при рабдомиосаркоме верхних конечностей) или паховых и бедренных (при рабдомиосаркоме нижних конечностей) лимфоузлов даже при отсутствии клинических признаков их поражения. При расположении опухоли внутри грудной или брюшной полости шансы полного иссечения опухоли значительно ниже в связи с большим объемом на момент постановки диагноза и часто имеющим место прорастанием в жизненно важные органы. Исключение составляет рабдомиосаркома желчевыводящих путей. Прогноз при данной локализации относительно благоприятный даже при остаточной опухоли после проведения операции.

Особенно сложной в плане хирургического лечения является локализация рабдомиосаркомы в области мочеполовой системы. Наиболее часто встречается поражение мочевого пузыря, простаты, матки, влагалища и паратестикулярной области.

Важным аспектом лечения рабдомиосаркомы мочевого пузыря является максимально возможное сохранение функции этого органа. Первоначально хирургический этап ограничивается проведением биопсии под контролем ультразвука, цистоскопии или трансанально. Полная резекция опухоли возможна лишь при локализации в области верхушки мочевого пузыря. В связи с этим, с целью минимизации объема опухолевой массы предпочтительно проведение неоадъювантной химиотерапии. Возможно ее сочетание с радиотерапией. В ряде случаев это позволяет провести частичную резекцию с сохранением функциональных возможностей органа. Использование более агрессивной предоперационной терапии позволяет добиться сохранения функционально полноценного мочевого пузыря у половины больных при общей 3-летней выживаемости, составляющей 90%. При сохраняющемся остаточном объеме опухоли производится ее иссечение с попыткой максимально возможного сохранения органов. Существует мнение, что цистэктомия должна проводиться только при сохранении злокачественных клеток в биоптате. При обнаружении в остаточной опухоли хорошо дифференцированных рабдомиобластов возможно продолжение химио- и радиотерапии.

Рабдомиосаркома женских половых органов хорошо поддается лечению с помощью химио- и радиотерапии. При поражении влагалища в большинстве случаев агрессивная хирургическая тактика на начальном этапе лечения неоправдана. При первичной опухоли матки удаление органа также требуется не во всех случаях.

При локализации процесса в яичке показана радикальная орхэктомия. При прорастании опухолью кожи или при проведении пункционной биопсии требуется резекция кожи соответствующей половины мошонки. Паратестикулярная рабдомиосаркома характеризуется высокой частотой лимфогенного метастазирования (26% по данным Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II).

Поэтому при опухоли данной локализации необходима тщательная визуализация лимфоузлов брюшной полости и малого таза с помощью КТ с контрастированием. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group и Children's Oncology Group рекомендуют проводить резекцию забрюшинных лимфоузлов на стороне поражения с последующим гистологическим исследованием у всех пациентов старше 10 лет. Эта рекомендация не поддерживается европейскими специалистами, которые оценивают распространенность процесса по данным компьютерной томографии. Однако, надежность данного вида исследования в плане диагностики возможного метастазирования в регионарные лимфоузлы нуждается в дополнительном подтверждении.

Показания к удалению метастазов рабдомиосаркомы в основном ограничивается изолированными внутрилегочными очагами.

Химиотерапия

РМС – химиочувствительная опухоль и химиотерапия является обязательным компонентом лечения. В современных протоколах (IRS-V, CWS-96, SIOP-V, ICG) объем и продолжительность химиотерапевтического этапа основывается на стратификации пациентов по группам риска. Исторически первой эффективной комбинацией химиопрепаратов была VAC, включающая винкристин, дактиномицин и циклофосфамид. До сих пор VAC считается золотым стандартом химиотерапии РМС.

К группе низкого риска (выживаемость более 90%) относятся пациенты с эмбриональной рабдомиосаркомой, расположенной в прогностически благоприятных областях (см. выше). К этой группе также могут относиться пациенты с неблагоприятно расположенной эмбриональной рабдомиосаркомой при условии ее полного удаления. В этом случае химиотерапия может быть ограничена использованием винкристина и дактиномицина.

При поражении орбиты добавление циклофосфамида к этой комбинации повышает частоту безрецидивной выживаемости. Альтернативой циклофосфамиду может служить облучение первичного очага. У больных с благоприятной локализацией процесса добавление циклофосфамида к винкристину и дактиномицину целесообразно при вовлечении лимфоузлов или неполностью удаленной опухоли.

Выживаемость в средней группе риска составляет 55–70%. Стандартом химиотерапии для этих больных является схема VAC. В ряде исследований была показана активность ифосфамида в отношении рабдомиосаркомы. В рандомизированном исследовании IRS-IV сравнивалась эффективность VAC с двумя другими химиотерапевтическими режимами с включением ифосфамида (VAI) или ифосфамида и этопозида (VIE)[18]. При использовании указанных режимов показатели выживаемости у пациентов средней группы риска достоверно не различались. Также было показано, что при эмбриональной рабдомиосаркоме

эффективность химиотерапии может быть улучшена за счет использования более высоких доз циклофосфамида (ифосфамида).

Результаты лечения пациентов высокой группы риска остаются крайне неудовлетворительными. Исключение составляют больные младше 10 лет с эмбриональной рабдомиосаркомой.

При обнаружении клеток опухоли в спинномозговой жидкости показано интратекальное введение метотрексата, цитозин-арабинозида и стероидов.

Экспериментальные методы лечения

Повышение эффективности лечения можно ожидать при использовании многокомпонентных режимов химиотерапии с включением новых препаратов (напр., топотекана, иринотекана) и модификацией фармакокинетики уже использующихся (липосомальная форма доксорубицина).

Как было показано в ряде исследований, интенсификация химиотерапии в рамках аутологичной трансплантации стволовых клеток крови у больных с неблагоприятными прогностическими факторами не улучшает прогноз.

Лучевое

Рабдомиосаркома обладает умеренной чувствительностью к ионизирующему облучению. Целью лучевой терапии является обеспечение локального контроля опухоли. Облучение, как правило, проводится после хирургического этапа лечения или химиотерапии. Исключение составляют параменингеальные опухоли, при которых лучевой этап проводится в наиболее ранние сроки. Облучение головного мозга показано при обнаружении опухолевых клеток в спинномозговой жидкости.

При эмбриональном типе опухоли в случае ее полного удаления лучевая терапия не применяется. При альвеолярном и недифференцированном вариантах рабдомиосаркомы, даже в случае полного иссечения опухоли, рекомендуется проведение облучения первичного очага.

При наличии остаточной опухоли радиотерапия обязательна. При проведении лучевого этапа терапии должны приниматься во внимание локализация и объем остаточной опухоли. Для облучения предпочтительно использование линейного ускорителя или источник пучка электронов. Разметка полей облучения должна проводиться с использованием систем трехмерного планирования.

Разрабатываются подходы с использованием альтернативных видов облучения (нейтроны, протоны, пионы), облучения с изменяемой интенсивностью, различные варианты брахи-, химио- и терморадиотерапии.

Доза облучения, прежде всего, зависит от объема остаточной опухоли. При наличии микроскопических признаков остаточной опухоли доза варьирует от 30 до 40 Гр. При большом остаточном объеме доза повышается до 60 Гр. Дозы, превышающие этот порог, приводят к неприемлемым отсроченным лучевым осложнениям. В настоящее время наиболее часто используется дозы от 40 до

60 Гр. Как правило, ежедневная доза облучения составляет 1,8–2 Гр. Облучение методом гиперфракционирования (1–1,1 Гр дважды в день) не имеет преимуществ в плане локального контроля опухоли[2].

При проведении лучевой терапии следует избегать одновременного назначения дактиномицина из-за его радиосенсибилизирующих свойств.

Облучаемое поле обычно захватывает 2 см здоровых тканей. Облучению также подлежат регионарные лимфоузлы. Особую осторожность следует проявлять при локализации опухоли в области орбиты, так как в поле облучения могут попадать хрусталик, роговица, слезные железы – критические для лучевой терапии структуры.

У детей младшего возраста следует учитывать максимально допустимую лучевую нагрузку на различные органы и ткани.

Прогноз

Область орбиты, непараменингеальные опухоли головы и шеи, мочеполовой тракт (за исключением простаты и паравезикальной области), желчевыводящие пути являются прогностически благоприятными локализациями.

Альвеолярная рабдомиосаркома относится к гистологически наиболее неблагоприятным вариантам. Недифференцированный тип прогностически также является неблагоприятным.

Размер опухоли на момент диагностики имеет определенную прогностическую ценность. Лучшая выживаемость отмечается у пациентов с размером опухоли менее 5 см, наихудший прогноз – при метастатическом поражении.

Вовлечение регионарных лимфоузлов прогностически менее благоприятно. Еще одним фактором, влияющим на прогноз, является размер остаточной опухоли после ее хирургического удаления (клиническая группа): чем больше объем неудаленной части опухоли, тем хуже прогноз заболевания.

Прогноз при наличии метастазов может меняться в зависимости от других прогностических факторов. Например, при эмбриональном типе опухоли у пациента младше 10 лет 5-летняя выживаемость составляет около 50%. Однако, в целом, несмотря на успехи в терапии РМС общая 5-летняя выживаемость детей с этой опухолью колеблется от 20 до 30%.

Литература

1. Anderson J.R., Ruby E., Link M., et al.: Identification of a favorable subset of patients (pts) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1997, 16: A1836, 510a.
2. Arndt C., Tefft M., Gehan E., et al.: A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) IV pilot study. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1997, 19(2): 124–129.

3. Arndt C.A., Donaldson S.S., Anderson J.R., et al.: What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? Cancer, 2001, 91(12): 2454–2468.

4. Barr F.G.: Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol, 1997,* 19 (6): 483–91.

5. Cecchetto G., Carli M., Alaggio R., et al.: Italian Cooperative Group: Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian Cooperative Group studies (1979–1995). J Surg Oncol. 2001, 78 (4): 225–31.

6. Cecchetto G., Guglielmi M., Inserra A., et al.: Italian Cooperative Group on Soft-tissue Sarcomas: Primary re-excision: the Italian experience in patients with localized soft-tissue sarcomas. Pediatr Surg Int. 2001, 17 (7): 532–4.

7. Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H., et al.: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol, 1995, 13 (3): 610–30.

8. Crist W.M., Anderson J.R., Meza J.L., et al.: Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(12): 3091–3102.

9. Deb G., Jenkner A., De Sio L., et al.: Spindle cell (Kaposiform) hemangioendothelioma with Kasabach–Merritt syndrome in an infant: successful treatment with alpha-2A interferon. Med Pediatr Oncol. 1997, 28 (5): 358–61.

10. Donaldson S.S., Asmar L., Breneman J., et al.: Hyperfractionated radiation in children with rhabdomyosarcoma: results of an Intergroup Rhabdomyosarcoma Pilot Study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1995, 32(4): 903–911.

11. Enzinger F.M., Weiss S.W., eds.: Soft Tissue Tumors. 3rd ed. St. Louis, Mo: Mosby, 1995.

12. Felix C.A., Kappel C.C., Mitsudo I. Frequency and diversity of p53 mutations in childhood rhabdomyosarcoma. Cancer Res.1992, 52:2247.

13. Ferrari A., Bisogno G., Casanova M., et al.: Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group. J Clin Oncol. 2002, 20 (2): 449–55.

14. Ferrari A., Casanova M., Bisogno G., et al.: Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses in pediatric patients: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Cancer. 2002, 94 (12): 3269–76.

15. Ferrari A., Casanova M., Bisogno G., et al.: Hemangiopericytoma in pediatric ages: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Cancer. 2001, 92 (10): 2692–8.

16. Hawkins D.S., Anderson J.R., Paidas C.N., et al.: Improved outcome for patients with middle ear rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(12): 3073–3079.

17. Hays D.M., Raney R.B., Wharam M.D., et al.: Children with vesical rhabdomyosarcoma treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1995, 17(1): 46–52.

). Heyn R, Newton WA, Raney RB, et al.: Preservation of the bladder in patients with rhabdomyosarcoma. Journal of Clinical Oncology.,1997. 15(1): 69–75.

). Kushner B.H., LaQuaglia M.P., Wollner N., et al.: Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. J Clin Oncol. 1996, 14 (5): 1526–31.

). La Quaglia MP: The surgical management of metastases in pediatric cancer. Seminars in Pediatric Surgery, 1993, 2(1): 75–82.

). Lezama-del Valle P., Gerald W.L., Tsai J., et al.: Malignant vascular tumors in young patients. Cancer. 1998, 83 (8): 1634–9.

). Lieberman P.H., Brennan M.F., Kimmel M., et al.: Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. Cancer. 1989, 63 (1): 1–13.

). Marcus K.C., Grier H.E., Shamberger R.C., et al.: Childhood soft tissue sarcoma: a 20-year experience. J Pediatr,. 1997, 131 (4): 603–7.

). Nag S., Shasha D., Janjan N., et al.: The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2001, 49(4): 1033–1043.

). Ortega JA, Rowland J, Monforte H, et al.: Presence of well-differentiated rhabdomyoblasts at the end of therapy for pelvic rhabdomyosarcoma: implications for the outcome. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2000, 22(2): 106–111.

). Pappo A.S., Etcubanas E., Santana V.M., et al.: A phase II trial of ifosfamide in previously untreated children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. Cancer, 1993, 71(6): 2119–2125.

). Pappo A.S., Lyden E., Breneman J., et al.: Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastastic rhabdomyosarcoma: an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(1): 213–219.

). Pappo A.S., Rao B.N., Jenkins J.J., et al.: Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Med Pediatr Oncol. 1999, 33 (2): 76–82.

). Parham D.M., Webber B.L., Jenkins J.J., et al.: Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. Mod Pathol. 1995 8 (7): 705–10.

). Parham D.M.: Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. Mod Pathol, 2001, 14 (5): 506–14.

). Pratt C.B., Maurer H.M., Gieser P., et al.: Treatment of unresectable or metastatic pediatric soft tissue sarcomas with surgery, irradiation, and chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. Med Pediatr Oncol. 1998, 30 (4): 201–9.

). Raney R., Hays D., Tefft M., et al.: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1989, pp 635–658.

33. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, et al.: Late effects of therapy in 94 patients with localized rhabdomyosarcoma of the orbit: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III, 1984–1991. Medical and Pediatric Oncology, 2000, 34(6): 413–420.

34. Raney RB, Gehan EA, Hays DM, et al.: Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus, and cervix: a comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. Cancer, 1990, 66(10): 2072–2081.

35. Smith L.M., Anderson J.R., Qualman S.J., et al.: Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. J Clin Oncol, 2001, 19 (20): 4058–64.

36. Sorensen P.H., Lynch J.C., Qualman S.J., et al.: PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol, 2002, 20 (11): 2672–9.

37. Sreekantaiah C., Ladanyi M., Rodriguez E., et al.: Chromosomal aberrations in soft tissue tumors. Relevance to diagnosis, classification, and molecular mechanisms. Am J Pathol, 1994, 144 (6): 1121–34.

38. Suit H., Spiro I.: Radiation as a therapeutic modality in sarcomas of the soft tissue. Hematol Oncol Clin North Am, 1995, 9 (4): 733–46.

39. Weber-Hall S., Anderson J., McManus A., et al.: Gains, losses, and amplification of genomic material in rhabdomyosarcoma analyzed by comparative genomic hybridization. Cancer Res, 1996, 56 (14): 3220–4.

40. Weigel B.J., Breitfeld P.P., Hawkins D., et al.: Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2001, 23(5): 272–276.

41. Wiener E.S., Anderson J.R., Ojimba J.I., et al.: Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? Seminars in Pediatric Surgery, 2001, 10(3): 146–152.

42. Wodowski K., Hill D.A., Pappo A.S., et al.: A chemosensitive pediatric extraosseous osteosarcoma: case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol, 2003, 25 (1): 73–7,.

43. Wolden S.L., Anderson J.R., Crist W.M., et al.: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma studies I to III. Journal of Clinical Oncology, 1999, 17(11): 3468–3475.

Опухоль Вильмса

Опухоль Вильмса (нефробластома) – злокачественное эмбриональное новообразование почки составляет 6% от всех злокачественных новообразований у детей. Нефробластома – наиболее частая опухоль почки у детей и вторая по частоте экстракраниальная солидная опухоль в детском возрасте, занимает второе место среди злокачественных опухолей забрюшинного пространства. Билатеральное поражение встречается в 5–6% случаев. Заболеваемость нефробластомой составляет 9 случаев на 1 000 000 детского населения в год. Девочки и мальчики заболевают с одинаковой частотой. Пик заболеваемости приходится на возраст 3–4 года. 70% опухолей Вильмса встречается у детей в возрасте от 1 года до 6 лет и только 2% – у новорожденных, при этом, как правило, речь идет о доброкачественных вариантах. Обычно нефробластома возникает спорадически, однако у 1% больных с опухолью Вильмса отмечается семейное наследование.

Врожденные аномалии у больных с опухолью Вильмса

В 12–15% случаев опухоли Вильмса отмечается взаимосвязь с врожденными аномалиями, среди которых наиболее часто выявляются следующие пороки развития: аниридия, гемигипертрофия, синдром Беквита–Видеманна, урогенитальные аномалии, синдром WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и олигофрения), синдром Дениса–Драша (опухоль Вильмса, нефропатия, аномалии гениталий). В таблице 150 представлены врожденные аномалии, выявляемые у больных с опухолью Вильмса.

У пациентов с вышеупомянутыми пороками развития риск заболевания опухолью Вильмса повышен.

Врожденная аниридия и опухоль Вильмса

В небольшой части случаев нефробластомы у больных встречается аниридия (у 1 из 70) – отсутствие радужной оболочки. У 1 из 3 детей со спорадической аниридией существует вероятность развития опухоли Вильмса. Как правило, аниридия у больных нефробластомой полная, двусторонняя. Цитогенети-

Таблица 150

Врожденные аномалии, выявляемые у пациентов с опухолью Вильмса

Аномалии	*Частота (%)*
Аномалии мочеполового тракта: подковообразная почка, почечная дисплазия, поликистоз почек, гипоспадия, криптorхизм, удвоение мочеточников	4,4
Врожденная аниридия	1,1
Врожденная гемигипертрофия	2,9
Аномалии скелета: косолапость, удвоение ребер, врожденный вывих бедра	2,9
Поражения кожи: гемангиомы, «родимые пятна», множественные невусы, «кофейные» пятна	7,9

Таблица 151

Аномалии, выявляемые у пациентов с двусторонней аниридией и опухолью Вильмса

Выявляемые аномалии	Частота (%)
Аномалии глаз Катаракта Глаукома	78
Поражение центральной нервной системы Олигофрения Микроцефалия	71
Краниофациальный дисморфизм	
Аномалии ушной раковины	35
Задержка роста	28
Аномалии репродуктивных органов крипторхизм	28
Аномалии мочевыводящих путей гипоспадия подковообразная почка	21

ческие исследования показали, что у этих пациентов часто определяются хромосомные нарушения в коротком плече 11 хромосомы (делеция 11p13). В таблице 151 представлены аномалии, выявляемые у пациентов с двусторонней аниридией и опухолью Вильмса.

Гемигипертрофия и опухоль Вильмса

Имеется достоверная связь между гемигипертрофией, синдромом Беквита–Видеманна и опухолью Вильмса. Также врожденная гемигипертрофия может определяться при следующих заболеваниях: адренокортикальные опухоли, опухоли печени, гамартома, нейрофиброматоз, синдром Сильвера.

Синдром Беквита–Видеманна

Этот синдром характеризуется следующими клиническими симптомами: висцеромегалия, макроглоссия, дефекты передней брюшной стенки (пупочная грыжа, грыжи средней линии живота), гемигипертрофия, микроцефалия, олигофрения, гипогликемия и постнатальный гигантизм. Этот синдром может встречаться при эмбриональных опухолях детского возраста, таких как нейробластома, опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, карцинома надпочечника и гепатобластома.

Пациенты с пороками развития должны находиться под тщательным наблюдением и проходить соответствующие скрининговые обследования.

С 5-дневного возраста до двух лет каждые 3 месяца, а затем ежегодно до завершения роста ребенка у этой группы больных для исключения опухоли Вильмса проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Цитогенетические и молекулярные нарушения, выявляемые в опухоли Вильмса

Связь с пороками развития стала ключом к раскрытию генетической природы опухоли Вильмса. В патогенезе опухоли Вильмса играют важную роль рецессивные опухолевые гены (гены супрессоры). Цитогенетические методы исследования, методы молекулярного анализа позволяют определить полимор-

физм, гомозиготность или гетерозиготность генов. Потеря гетерозиготности приводит к активации опухолевого гена-супрессора и является началом развития злокачественного процесса.

В клетках опухоли Вильмса идентифицирована делеция в коротком плече 11 хромосомы (11p13). Этот ген опухоли Вильмса (WT1) кодирует фактор транскрипции, что является важным в развитии нормальной почечной ткани и гонад. Патологическая линейная мутация с участием WT1 гена была идентифицирована у пациентов с WAGR и Дениса–Драша синдромами, а также у больных с билатеральной опухолью Вильмса. Специфическая мутация WT1 гена определяется приблизительно у 10% больных с спорадически возникающей опухолью Вильмса.

Второй ген опухоли Вильмса (WT2) расположен в локусе 11p15.5, этот ген вызывает потерю опухолью специфической гетерозиготности, что приводит к опухолевой прогрессии. Такая же хромосомная аномалия определяется у пациентов с синдромом Беквита–Видеманна и гемигипертрофией. Ген WT2 наследуется по женской линии и является следствием геномного импритинга. У 20% больных с опухолью Вильмса определяется аллельная потеря длинного плеча 16 хромосомы. Предполагают существование гена семейной нефробластомы, однако локализация этого гена еще не установлена.

Клинические симптомы нефробластомы

Наиболее частым клиническим проявлением опухоли Вильмса является пальпируемое или визуализируемое объемное образование брюшной полости, что обычно является единственным проявлением заболевания. В отличие от нейробластомы, лишь 20% пациентов с нефробластомой жалуются на боли в животе, как правило, связанные с кровоизлиянием в опухоль. В редких случаях первым проявлением болезни является клиника острого живота, которая обусловлена разрывом опухоли. Гематурия обнаруживается у 15% больных и чаще выявляется при микроскопическом исследовании. Гипертензия выявляется приблизительно у 25% пациентов, обусловлена повышенной продукцией опухолевыми клетками ренина и в меньшей степени – сдавлением почечных сосудов. Иногда выявляется полицитемия, при этом уровень эритропоэтина может быть повышенным или быть в пределах нормы. Полицитемия чаще выявляется у мальчиков старшего возраста, имеющих низкую клиническую стадию. Все дети с полицитемией должны быть обследованы для исключения опухоли Вильмса.

Иногда у пациентов с опухолью Вильмса выявляется вторичная болезнь Виллебранда. Если это подтверждается клиническими и лабораторными методами обследования в лечение должны вноситься коррективы. Приобретенная вторичная болезнь Виллебранда купируется после начала лечения опухоли Вильмса.

Инициальные симптомы и клинические проявления представлены в таблице 152 в порядке частоты их встречаемости.

Таблица 152

Симптомы и клинические проявления опухоли Вильмса

Симптом, клинический признак	*Частота (%)*
Пальпируемая опухоль в брюшной полости	60
Гипертония	25
Гематурия	15
Стойкие запоры	4
Снижение массы тела	4
Инфекции мочевыводящих путей	3
Диарея	3
Травма в анамнезе	3
Другие симптомы и признаки: тошнота, рвота, боли в животе, паховая грыжа, сердечная недостаточность*, «острый живот», плевральный выпот, полицитемия	8

* Вследствие миграции опухолевого тромба из нижней полой вены в правое предсердие.

Таблица 153

Объем исследований у пациентов с опухолью Вильмса

Анамнез: семейный онкологический анамнез, врожденные дефекты.
Медицинский осмотр: врожденные аномалии (аниридия, гемигипертрофия, урогенитальные аномалии), артериальное давление
Общий анализ крови: наличие или отсутствие полицитемии
Общий анализ мочи: наличие или отсутствие микрогематурии.
Биохимический анализ крови: уровень мочевины, креатинина, мочевой кислоты, уровень глютаминокса-лоацетаткиназы, глутаминпируваткиназы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови.
Оценка гемостаза: протромбиновое время, тромбопластиновое время, уровень фибриногена, время кровотечения (если повышено определяют уровень VIII фактора, уровень антигена фактора Виллебранда)
Оценка сердечной деятельности: электрокардиограмма и эхокардиограмма для всех больных, получающих антрациклины, эхокардиограмма позволяет выявить опухолевый тромб в правом предсердии
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.
КТ органов брюшной полости с прицельным исследованием: наличия и функции контралатеральной почки; исключение билатерального поражения почек; исключение вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов; вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов; определение опухолевой инфильтрации печени.
Рентгенографическое исследование органов грудной полости (в трех проекциях)
КТ исследование органов грудной полости: позволяет выявить малые метастазы, которые могут быть скрыты ребрами, диафрагмой и могут быть пропущены при рентгенографическом исследовании органов грудной полости
Радиоизотопное исследование скелета: только в случае светло-клеточной саркомы почки, которые могут метастазировать в кости.
МРТ и/или КТ исследование головного мозга: только в случае рабдоидных опухолей, которые часто ассоциируются с опухолями ЦНС и светло-клоточной саркомы почки, которые могут метастазировать в головной мозг.
Хромосомный анализ периферической крови: при врожденных аномалиях типа аниридии, синдроме Беквита–Видеманна, гемигипертрофии.

Лабораторные исследования

В таблице 153 представлен стандартный объем обследований, необходимый для установления диагноза опухоли Вильмса.

На дооперационном этапе обязательно следует исследовать функцию непораженной контрлатеральной почки, наличие метастазов в легких, наличие опухолевых тромбов в нижней полой вене.

Стадирование опухоли Вильмса

В таблице 154 представлена клинико-патологическая система стадирования, рекомендуемая национальной исследовательской группой по изучению опухоли Вильмса (NWTS).

Стадирование различных вариантов V стадии нефробластомы

А – поражение одного из полюсов обоих почек.

Б – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки.

С – поражение обеих почек с вовлечением ворот (тотальное или субтотальное).

Таблица 154

Клинико-патологическое стадирование[1]

Стадия	Характеристика опухоли
I	Опухоль, ограниченная почкой и полностью удалена: почечная капсула интактна. Разрыва опухоли до операции, а также во время удаления нет. Опухоль удалена радикально, маргинально опухоль не определяется
II	Опухоль прорастает капсулу почки, но полностью удалена: имеется региональное распространение опухоли (т.е. прорастание опухоли в мягкие ткани, окружающие почку). Мочеточники не вовлечены в опухолевый процесс, отсутствуют инвазии почечной лоханки. После операции признаков опухоли не определяется.
III	Ограниченная брюшной полостью остаточная опухоль без гематогенных метастазов, а также, если имеется любой из перечисленных факторов: А. Вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов (подтвержденное морфологически) за пределами парааортальной зоны[2]; Б. Диффузная перитонеальная контаминация опухолью с ипсилатеральным распространением до или во время операции или с распространением опухоли по брюшине в связи с разрывом опухоли до или во время операции; В. Перитонеальные имплантаты опухоли; Г. Послеоперационно макроскопически или микроскопически определяется остаточная опухоль; Д. Опухоль полностью не удалена из-за инфильтрации жизненно важных структур.
IV	Гематогенные метастазы: метастазы в легкие, печень, кости, головной мозг.
V	Билатеральная опухоль на момент установления диагноза: должно быть выполнено исследование с каждой стороны согласно критериям установления диагноза на дооперационном этапе.

[1] В каждом случае должна быть установлена благоприятная или неблагоприятная гистология.

[2] Вовлечение лимфатических узлов грудной клетки или других экстраабдоминальных локализаций должны рассматриваться как IV стадия

Патолого-морфологическая характеристики опухоли Вильмса

Опухоль Вильмса происходит из клеток примитивной метанефрической бластемы и характеризуется многообразием гистологической картины. Классическая опухоль Вильмса представлена: бластемными клетками, дисплазированными канальцами (эпителиальными) и содержит мезенхиму или строму. Определение в опухолевой ткани эпителиальных, зародышевых клеток и клеток стромы привело к появлению термина «трехфазная гистологическая картина», что характеризует классический вариант опухоли Вильмса. Каждый тип клеток опухоли Вильмса может дифференцироваться в различных направлениях, повторяя различные стадии почечного эмбриогенеза. Соотношение клеточных типов в опухолевой ткани у различных больных может существенно меняться.

Светлоклеточная саркома почки и рабдоидная опухоль почки не являются вариантами опухоли Вильмса.

Анапластическая опухоль Вильмса

Наличие клеточной анаплазии при опухоли Вильмса является единственным критерием «неблагоприятной» гистологии. Критерием, отличающим фокальную анаплазию от диффузной, является степень распределения анаплазии в опухолевой ткани. При фокальной анаплазии анаплазированные ядра фокусно ограничены одним или несколькими участками без анаплазии. Для установления морфологического диагноза диффузной анаплазии необходимо: наличие анаплазии в любой экстраренальной локализации, включая мочеточники, экстракапсулярный инфильтрат, регионарные или отдаленные метастазы; анаплазия в биоптате опухоли; анаплазия устанавливается, если более чем в одном срезе опухоли она выявлена.

Лечение опухоли Вильмса

Лечение опухоли Вильмса зависит от стадии и гистологической структуры нефробластомы (табл. 155). Нефробластома – одна из первых опухолей, в лечении которой был применен комплексный подход.

Хирургический метод лечения заключается в удалении опухоли, установлении гистологического вида опухоли и стадии заболевания. Лучевая терапия у больных нефробластомой применяется в некоторых случаях, у пациентов III и IV стадией. Химиотерапия, используемая при нефробластоме, зависит от стадии заболевания и включает применение таких химиопрепаратов, как дактиномицин, винкристин и адриамицин. Проведение химиотерапии перед операцией редко используется в США, однако является обязательной в Европе, в том числе и в России. Одной из проблем предоперационной химиотерапии является то, что в достаточно большом – до 6% случаев диагноз опухоли Вильмса, установленный до операции, оказывается ошибочным. Аргументом исследовательской группы SIOP в пользу предоперационной химиотерапии является то, что, большинство оши-

Таблица 155

Лечение опухоли Вильмса (протокол Национальной исследовательской группы по изучению опухоли Вильмса – NWTS)

Стадия I (БГ): Операция; ЛТ не проводится; ХТ – АМД+ВК
Стадия I анаплазия (НГ): Операция; ЛТ не проводится; ХТ-АМД+ВК – 6 мес
Стадия II (БГ): Операция; ЛТ не проводится; ХТ – режим 1 (АМД+ВК)
Стадия III (БГ): Операция; ЛТ на ложе опухоли СОД 10,8 Гр; ХТ - АМД+ВК+Ад
Стадия IV (БГ): Операция; ЛТ на ложе опухоли СОД 10,8Гр; ХТ - АМД+ВК+Ад
Стадия II–IV (НГ): NWTS3 – добавление циклофосфана к АМД, ВК и Ад
У детей моложе 12 месяцев рекомендуется снижение дозы всех химиопрепаратов на 50%. Химиотерапевтическое лечение с полными дозами химиопрепаратов проводится у детей старше 12 месячного возраста.

Сокращения: БГ – благоприятная гистология; НГ – неблагоприятная гистология; ЛТ – лучевая терапия; АМД – актиномицин Д; ВК – винкристин; Ад – адриамицин.

бочных диагнозов представлены нейробластомой. Более того, исследования группы SIOP показали, что предоперационная химиотерапия снижает частоту разрывов опухоли во время операции с 32% до 4%, а также уменьшает стадию заболевания: 80% пациентов после 4-х недельной предоперационной химиотерапии винкристином и дактиномицином на момент хирургического вмешательства имели I–II стадию. В США предоперационная химиотерапия применяется только у пациентов с диссеминированным поражением или неоперабельной опухолью, а также при двухсторонней нефробластоме.

Операция

Операция при опухоли Вильмса почти всегда плановая, экстренная операция выполняется только при травматическом или спонтанном разрыве опухоли. На операции должна быть выполнена комплексная ревизия органов брюшной полости, включающая ревизию печени и контралатеральной почки. Рекомендуется выполнение радикальной операции с одномоментным удалением всей ткани опухоли. При наличии отдаленных метастазов их резекция, которая осуществляется спустя 14 дней после нефрэктомии.

У пациентов моложе 12 месяцев и старше 12 лет, как правило, на первом этапе проводится резекция опухоли. Исключением являются опухоли огромных размеров и наличие отдаленных метастазов.

Химиотерапия

Существенный вклад в улучшение результатов лечения опухоли Вильмса у детей внесла химиотерапия, выживаемость больных при использовании комплексного лечения составила 80%. Химиотерапия у пациентов с нефробластомой начинается с 0–4 дня после операции, как только купированы проявления послеоперационной атонии кишечника.

Схемы послеоперационной полихимиотерапии (ПХТ), применяемые при нефробластоме исследовательской группой NWTS

Стадия I благоприятная и анапластическая гистология или стадия II благоприятная гистология.

Актиномицин Д 45 мг/кг в/в – 0,3,6,9,12,15,18 недели

Винкристин 0,05 мг/кг, в/в – 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 недели

*Винкристин 0,067 мг/кг, в/в – 12,15,18 недели

Стадия III и IV благоприятная гистология или стадия II–IV фокальная анаплазия

Актиномицин Д 45 мг/кг в/в – 0,6,12,18,24 недели

Винкристин 0,05 мг/кг, в/в – 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 недели

*Винкристин 0,067 мг/кг, в/в – 12,15,18,21,24 недели

*Доксорубицин 1,0 мг/кг, в/в – 15,21 недели

+Доксорубицин 1,5 мг/кг в/в – 3,9 недели

Лучевая терапия – 0 неделя

Стадия II–IV анапластическая гистология (По данным Green D.M., et al).

Актиномицин Д 15 мг/деньх5 дней в/в – 0,13,26,39,52,65 недели

Винкристин 1,5 мг/м², в/в – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 19, 20, 26, 27, 32, 33, 39, 40, 45, 46, 52, 53, 58, 59, 65, 66 недели

Доксорубицин 20 мг/м², в/в – 6,19,32,45,58 недели

Циклофосфан 10мг/кг/день х 3 дня, в/в – 6,13.19,26,32,39,45,52,58,65

Лучевая терапия – 0 неделя.

Протокол комплексного лечения нефробластомы с включением предоперационной химиотерапии по протоколу SIOP-93.

Предоперационная ПХТ для нефробластом I–III стадий (4 недели)

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2,0 мг) 1 день 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 15 мг/кг (max 0,5 мг) 1, 2, 3 дни 1 и 3 недели

Предоперационная ПХТ для нефробластом IV стадии (6 недель)

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2,0 мг) 1 день 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели

Актиномицин Д 15 мг/кг (max 0,5 мг) 1, 2, 3 дни 1, 3, 5 недели

Адриамицин 50 мг/м² 1 день 1, 5 недели (4-часовая инфузия)

Послеоперационная ПХТ для нефробластом I стадии начинается на 4 день после операции (благоприятная гистология)

Послеоперационная химиотерапия для пациентов I, II и III стадии протокола SIOP-93 аналогична программе послеоперационной химиотерапии протокола NWST.

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2,0 мг) 1 день: 1, 2, 3, 4, 10, 11, 17, 18 недели

Актиномицин Д 15 мг/кг (max 0,5 мг) 1, 2, 3, 4, 5 дни 2, 10, 17 недели

Послеоперационная ПХТ для нефробластом II–III стадии

Винкристин 1,5 мг/м² (max 2,0 мг) 1 день

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 / 11, 12/ 14, 15 /17, 18 / 20, 21 / 23, 24 / 26, 27 недели

Актиномицин Д 15 мг/кг (max 0,5 мг) 1, 2, 3, 4, 5 дни 4, 8, 14, 20, 26 недели
Адриамицин 50 мг/м² (max S 400 мг/м²) 1 день (4-часовая инфузия)2, 6, 11, 17, 23 недели

Послеоперационная ПХТ IV стадии

Послеоперационная ХТ проводится после 6 недельной предоперационной ХТ, операции на первичной опухоли и резекции пульмональных или экстрапульмональных метастазов в зависимости от стадии, наличия метастазов и гистологии опухоли.

При полной регрессии всех метастазов (все метастазы полностью исчезли или полностью удалены), благоприятная гистология: послеоперационная ХТ проводится в соответствии с **локальной стадией.**

Стадия I и II: химиотерапия соответственно стадии II

Стадия III: химиотерапия соответственно стадии III

При стадии II с поражением региональных лимфатических узлов и III параллельно химиотерапии проводится облучение живота.

В случае неоперабельных или частично удаленных метастазов или при неблагоприятной гистологии послеоперационная ХТ не соответствует локальной стадии. Лечение проводится соответственно схеме для пациентов с неблагоприятной гистологией.

При наличии **пульмональных метастазов** параллельно химиотерапии проводится облучение легких, а затем абдоминальное облучение.

Пациентам с **экстрапульмональными метастазами** проводится такая же химиотерапия, как и при легочных метастазах. Первичная опухоль и метастазы должны быть максимально удалены. Остаточная опухоль или метастазы облучаются.

Послеоперационная химиотерапия при неблагоприятной гистологии

Этопозид 100 мг/м² 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели (max кумулятивная доза 3000 мг/м²)
Карбоплатин 600 мг/м² 4-часовая инфузия 1 день
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели
Адриамицин 50 мг/м² 4-часовая инфузия 1 день
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели
Ифосфамид 3 г/м² 3-часовая инфузия 1, 2 дни
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели (max кумулятивная доза 36 г/м²)
Если вес ребенка меньше 12 кг доза химиопрепаратов составляет 2/3 от стандартной.

Лучевая терапия

Параллельно с послеоперационной химиотерапией для II–IV стадий проводится **лучевая терапия.** Дозы облучения зависят от стадии, от результатов операции, гистологии и возраста больного.

Лучевая терапия обычно начинается сразу после операции (в первые 10 дней) с целью воздействия на остаточные опухолевые клетки. Во всех случаях выполняется тщательное экранирование печени, селезенки и противоположной почки.

У всех пациентов с III и IV стадиями заболевания проводится облучение ложа опухоли в дозе 10–15 Гр. При наличии остаточной опухоли после операции дополнительно проводится облучение в дозе 15 Гр на резидуальную опухоль. При включении в область облучения большего количества пораженных зон (например, парааортальные лимфатические узлы, вовлеченные в опухолевый процесс), доза на парааортальные лимфоузлы составляет – 15 Гр. Если имеется распространение опухоли по брюшине или был разрыв опухоли, выполняется облучение всей брюшной полости в дозе 20 Гр с экранированием контралатеральной почки и зон роста в бедренных костях, при наличии остаточной опухоли дополнительно 10–15 Гр Разовая доза лучевой терапии составляет 1,8–2, 0 Гр, при большом объеме облучения – 1,5 Гр.

Для пациентов, у которых выполнена биопсия новообразования или имелся локальный боковой разрыв опухоли, проведение полного облучения брюшной полости не показано.

При множественных метастазах в легкие облучаются оба легкие в дозе 15 Гр, у детей раннего возраста – 12 Гр. При метастазах в печень выполняется облучение печени в дозе 20 Гр и дополнительно 10 Гр локально на остаточные метастазы после операции и химиотерапии.

Диагностическое обследование на фоне лечения

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, должна быть выполнена через 5 недель после начала терапии. При отсутствии сокращения размеров опухоли на фоне проведенной химиотерапии проводится облучение опухоли. В течение всего периода проведения лучевой терапии осуществляется введение винкристина с интервалом между введениями 7 дней.

Сокращение опухоли обычно регистрируется через 6 недель после начала предоперационного лечения. При возможности тотального удаления опухоли, определенной по данным визуализационных методов обследования, а также при отсутствии эффекта от проводимого химиотерапевтического и лучевого лечения выполняется хирургическое удаление опухоли.

Все пациенты в этой группе независимо от результатов операции должны рассматриваться как пациенты, имеющие III стадию заболевания. В послеоперационном периоде для данной группы больных необходимо проведение лучевой терапии.

Диагностическое обследование при диспансерном наблюдении пациетов с нефробластомой после отмены лечения включает:

1. Ретгенографию органов грудной клетки.

2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Обследование осуществляется каждые 3 месяца в течение первого и второго года после окончания терапии, в течение последующих 5 лет – каждые 6 месяцев.

У пациентов с легочными метастазами, выявленными при установлении диагноза, в те же сроки выполняется КТ органов грудной клетки.

Прогноз

Прогноз у больных с нефробластомой зависит от ряда факторов.

Благоприятными прогностическими факторами являются:

1. Стадии I и II;
2. Отсутствие метастазов в парааортальные лимфатические узлы;
3. Отсутствие анапластической или саркоматозной гистологии;
4. Отсутствие разрыва опухоли до и во время операции;
5. Локализация метастазов в легкие: метастазы в легкие благоприятнее, чем метастазы в печень.

В таблице 156 представлена выживаемость больных нефробластомой в зависимости от стадии заболевания и гистологии.

Двусторонняя опухоль Вильмса

Двусторонняя нефробластома встречается в 5–6% случаев. Чаще всего двустороннее поражение развивается синхронно, но может быть и метахронное появление опухоли в брюшной полости. Двусторонние опухоли манифестируют у детей раньше, чем при одностороннем поражении. При двусторонней нефробластоме часто выявляется сопутствующая патология: гипертония, аниридия, урогенитальные аномалии; дисплазия почек, нодулярный или диффузный нефробластоматоз. Гистология при двусторонней нефробластоме обычно благоприятная.

Факторы прогноза

Прогностическое значение у больных с двусторонней опухолью Вильмса имеют такие факторы, как:

Таблица 156

Результаты лечения опухоли Вильмса (NWTS)

Стадия	Безрецидивная двухлетняя выживаемость (%)	Общая четырех летняя выживаемость (%)
I (БГ)	89	95,6
II (БГ)	87,4	91,1
III (БГ)	82	90,9
IV (БГ)	79	80,9

По данным: Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, et al. Wilms' Tumor a Cancer Journal for Clinicians 1996; 46:46–63

1. Возраст на момент установления диагноза: пациенты моложе 2 лет имеют лучший прогноз (выживаемость 70–75%), чем пациенты старше 2 лет (выживаемость 20–45%).
2. Стадия заболевания: пациенты с I или II стадией заболевания имеют выживаемость 85%, тогда как в группе больных с III или IV стадиями выживаемость равна нулю.
3. Темп роста опухоли: синхронно возникающие опухоли имеют лучший прогноз, чем опухоли, имеющие метахронный рост.

Лечение пациентов с двусторонней нефробластомой

Условия проведения терапии: максимальное сохранение почечной ткани, частичная нефрэктомия с удалением опухоли.

Ведение больных с билатеральной опухолью Вильмса

1. Для установления диагноза и гистологической верификации опухоли выполняется срединная лапаротомия, биопсия обеих почек, ревизия органов брюшной полости. Подозрительные лимфатические узлы должны быть биопсированы. При первичной операции удаление опухоли (ей) выполняется, если вся опухоль может быть радикально удалена с сохранением достаточного количества почечной паренхимы и нормальной функции почки (по крайней мере, одной из двух пораженных почек).
2. Используются представленные выше химиотерапевтические режимы, в зависимости от стадии заболевания и гистологии.
3. Оценка распространенности заболевания и КТ органов брюшной полости, выполняются каждые 5 недель:
   a. Если по данным радиологической оценки опухоли на 6 неделе от начала проведения химиотерапии достигнут значительный эффект, и опухоль является операбельной, показано проведение операции second-look или биопсии опухоли.
   б. Если существует возможность выполнения радикального удаления опухоли из наименее пораженной почки, во время операции second-look опухоль должна быть удалена. Если после проведенного лечения остается жизнеспособная и функционирующая почка на одной стороне, то другая почка с опухолью должна быть удалена.
4. Определение послеоперационной химиотерапии должно осуществляться с учетом функциональных нарушений в почках:
   a. Если по данным операции second-look отсутствует дальнейшее распространение заболевания или резистентность опухоли к проведенному лечению, в послеоперационном периоде используют ваше перечисленные режимы химиотерапии представленные выше.

6. Если по данным операции second-look выявлен продолженный рост опухоли или опухоль является резистентной к проводимой химиотерапии, в послеоперационном периоде у данной группы больных осуществляется лучевая терапия при изменении химиотерапевтического режима (если до операции больному проводился режим химиотерапии, представленный на рисунке 1А, в послеоперационном периоде проводится лечение, представленное на рисунке 1В).
5. При резистентности опухоли проводимой терапии, подтвержденной радиологическими методами, показано проведение хирургическое лечение.

Нефробластоматоз

Нефробластоматоз – это предраковое состояние, которое способно к мальформации и может сопровождать опухоль Вильмса. Нефробластоматоз представлен остаточной эмбриональной почечной тканью. Ведение больных с нефробластоматозом включает:

1. Проведение щадящей операции с сохранением почечной ткани;
2. Проведение химиотерапии;
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняется ежегодно, в течение 10 лет после установления диагноза.

Врожденная мезобластическая нефрома

Врожденная мезобластическая нефрома, как правило, протекает благоприятно, однако возможно перинеальное распространение опухоли. Проведение нефрэктомии с широкой хирургической резекцией опухоли является вполне адекватным лечением. При нерадикально выполненной операции и/или врожденной мезобластической нефроме имеющей ячеистое строение, у детей старше 3-х месячного возраста на момент установления диагноза имеется высокая вероятность локального рецидива заболевания и/или метастазирования опухоли. У пациентов с локальным рецидивом заболевания или выявленными метастазами показано проведение химиотерапии и лучевого лечения.

Литература

1. Clericuzio C. Clinical phenotypes and Wilm's tumor. // Med. Ped. Oncol., 1993. №21. P. 182.
2. Fernbach D.J., Hawkins E.P., Pokorny W.J. Nephroblastoma and other renal tumors. Clinical Pediatric Oncology. 4th Rd. Mosby Yearbook, St. Louis, 1991.
3. National Wilm's Tumor Study Committee: Wilm's tumor. Status Report 1990. // J. Clin. Oncol., 1991. №9. P. 877.
4. Green D.M., D'Angio G.J., Beckwith J.B., Breslow N.E., Finkelstein J.Z., Kelalis P. Thomas P.R.M. Wilm's tumor (nephroblastoma, renal embryonal). In Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology 2nd Ed. JP Lippicott, Philadelphia, 1993.

5. Beckwith J.B., Zuppan C.E., Browning N.G., Moksness J., Breslow N.E. Histological analysis aggressiveness and responsiveness in Wilm's tumor. // Med. Pediatr. Oncol., 1996. №27. P. 422–428.

6. Green D.M. Wilm's Tumor. // Eur. J. Cancer., 1997. №33. P. 409–418.

7. Green D.M., Beckwith J.B., Breslow N.E., Faria P., Moksness J.,Finkelstein J.Z., Grundy P., Thomas P.R.M., Kim T., Shochat S., Haase G., Ritchey M., Kelalis P., D'Angio G.J. Treatment of children with stage II to IV anaplastic Wilm's tumor: a report from NWTSG // J. Clin. Oncol., 1994. №12. P. 2126–31.

8. Petruzzi M.J., Green D.M. Wilm's tumor. // Pediatr. Clin. N. Am., 1997. №44. P. 939–951.

Нейробластома

Термин «нейробластома» был введен Райтом (J.Wright) в 1910 году. В настоящее время под нейробластомой понимают опухоль эмбрионального типа, возникающую из клеток-предшественников симпатической нервной системы[1]. Одной из важных дифференциально-диагностических характеристик опухоли является повышенная продукция катехоламинов и экскреция их метаболитов с мочой.

Эпидемиология

На долю нейробластомы приходится 7–11% всех злокачественных опухолей у детей, и она занимает 4-е место по частоте встречаемости среди солидных новообразований в детском возрасте. Заболеваемость составляет в среднем 0,85–1,1:100 тысяч детей в возрасте до 15 лет, однако этот показатель значительно варьирует в зависимости от возраста. На первом году жизни он равен 6:100 тыс. детей (самая частая опухоль до 1 года), 1,7:100 тыс. – в возрасте от одного года до пяти лет, 0,2:100 тыс. – от 5 до 10 лет, снижаясь до 0,1:100 тыс. детей старше 10 лет.

В 90% случаев нейробластома диагностируется в возрастной группе до 5 лет, т.е. до времени окончательного формирования симпатических ганглиев. Средний возраст больных составляет 4 года. Соотношение между мальчиками и девочками составляет от 1,1:1 до 1,5:1.

Биология опухоли

Одной из отличительных особенностей данной опухоли является ее способность к спонтанной регрессии, что напоминает обратное развитие симпатической нервной системы в периоде эмбриогенеза. Симпатические хромаффинные параганглии возникают на ранних сроках эмбрионального развития в мозговом веществе надпочечников. К восьмой неделе эмбриогенеза гормонально активные паренхиматозные клетки адреналовой системы достигают больших размеров и затем резко уменьшаются к постнатальному периоду.

Еще одна характерная особенность нейробластомы заключается в ее способности к дифференцировке in vitro под влиянием различных факторов (ретиноевая кислота, фактор роста нервной ткани, папаверин). Вместе с тем, in vivo опухоль может отличаться крайне агрессивным ростом и бурным метастазированием.

Результаты скрининговых исследований нейробластомы выявили многократное увеличение частоты этой опухоли у младенцев первого полугодия жизни. Возможно, такое несоответствие с регистрируемой заболеваемостью объясняется феноменом спонтанного обратного развития нейробластомы в большей части случаев. Регрессия, как правило, происходит при определенных биоло-

гических характеристиках опухоли, а именно, триплоидном наборе хромосом, отсутствии амплификации N MYC гена и хромосомной аномалии 1 хромосомы (потеря короткого плеча). Отсутствие экспрессии теломеразы и рецептора нейротрофина TrkA также ассоциируется с возможностью спонтанной регрессии опухоли[3].

Морфология опухоли

Гистологический диагноз может представлять значительные трудности в связи с морфологическим сходством данной опухоли с примитивными нейроэктодермальными опухолями (ПНЭО), лимфомами и рабдомиосаркомой.

Опухолевые клетки при нейробластоме имеют большое сходство с эмбриональными нейробластами симпатической ткани. Микроскопически опухоль представлена мелкими круглыми клетками-нейробластами с крупными ядрами и узким ободком цитоплазмы. В опухолевой ткани можно выделить три основных компонента: нейробластоматозный, ганглионейроматозный и промежуточный[4]. В зависимости от преобладания того или иного компонента определяется степень дифференцировки нейробластомы. Выделяют недифференцированный (все клетки опухоли представлены нейробластами), низкодифференцированный (у менее 5% клеток отмечается ганглиоцитарная дифференцировка) и дифференцированный (более 5% клеток имеют признаки дифференцировки) тип нейробластмомы[8]. Прогноз наиболее благоприятен при последнем типе опухоли[5].

Интегральная классификация H. Shimada, предложенная в 1986 году, является удобной для определения прогноза в клинической практике. В данной классификации соотнесены такие показатели как возраст пациента и гистологические особенности нейробластомы (степень дифференцировки нейробластов, выраженность стромального компонента, индекс митоз/кариорексис)[6]. Согласно данной классификации наиболее благоприятный прогноз определяется при сочетании хорошо дифференцированного типа опухоли и возраста ребенка менее 1 года.

Молекулярно-генетические аспекты

В настоящее время известны некоторые генетические аномалии, характерные для нейробластомы и определяющие прогноз заболевания. Наиболее значимой генетической аномалией является амплификация гена N MYC. Независимо от возраста пациента, обнаружение данной аномалии имеет неблагоприятное прогностическое значение[11,12]. Амплификация N MYC часто сочетается с делецией короткого плеча первой хромосомы и увеличением длинного плеча 17-й хромосомы. Последняя аберрация самостоятельно имеет неблагоприятное прогностическое значение[7].

Гипердиплоидный набор хромосом в опухолевых клетках ассоциируется с благоприятным прогнозом, особенно у детей первого года жизни[25]. Повышение экспрессии гена рецептора нейротрофина TRK-A также является благоприятным прогностическим признаком[8].

Классификация нейробластомы по стадиям

Наиболее распространенной в настоящее время является международная система стадирования нейробластомы (the International Neuroblastoma Staging System – INSS).

INSS классификация нейробластомы по стадиям[7]

Стадия I: локализованная макроскопически полностью удаленная опухоль без поражения лимфоузлов (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных лимфоузлов). То же при билатеральной опухоли.

Стадия IIa: макроскопически неполностью удаленная унилатеральная опухоль без поражения лимфоузлов (допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных лимфоузлов).

Стадия IIb: унилатеральная опухоль с поражением лимфоузлов на той же стороне.

Стадия 3: неполностью удаленная опухоль, переходящая срединную линию с/без поражения лимфоузлов ИЛИ унилатеральная опухоль с поражением лимфоузлов на противоположной стороне ИЛИ неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным ростом или двусторонним поражением лимфоузлоа. За срединную линию принимается позвоночный столб.

Стадия 4: диссеминация опухоли в костный мозг, кости, удаленные лимфоузлы, печень, кожу и/или другие органы.

Стадия 4S: локализованная опухоль (стадии 1, 2a или 2b с диссеминацией) ТОЛЬКО в печень, кожу и/или костный мозг у детей младше 1 года. Инфильтрация костного мозга не превышает 10% опухолевых клеток в мазке, mIBG – отрицательный.

В отличие от других злокачественных опухолей при микроскопически определяемой остаточной опухоли in situ возможен диагноз первой стадии в связи с возможной в большинстве случаев спонтанной регрессией опухоли. Этот феномен может также наблюдаться при макроскопически определяемой остаточной опухоли II–III стадии.

Стадия опухоли имеет четкую корреляцию с возрастом ребенка на момент заболевания (табл. 157)

Таблица 157

Возраст на момент постановки диагноза в зависимости от стадии

Стадия	Медиана возраста (месяцы)
1	9
2	13
3	14
4	32
4S	1

Клинические проявления

Клинические проявления характеризуются крайним разнообразием и зависят от локализации и степени поражения того или иного органа.

Наиболее частой локализацией являются надпочечники (40% случаев), далее по частоте следуют забрюшинное пространство (25–30%), заднее средостение (15%), малый таз (3%) и область шеи (1%). Редкие и неустановленные локализации встречаются в 5–15% случаев нейробластомы.

Боль является клинически значимым симптомом у 30–35% пациентов, лихорадка – у 25–30%, потеря веса – у 20%. В течение длительного времени может отмечаться бессимптомное течение. Его частота зависит от стадии процесса: при 1 стадии – 48%, при 2 – 29%, 3 – 16%, 4 – 5%, при 4S стадии – в 10% случаев.

При расположении опухоли в шейно-грудном отделе симпатического ствола в ряде случаев отмечается синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм, ангидрия на стороне поражения). При локализации процесса в ретробульбарном пространстве может наблюдаться симптом «очков» с экзофтальмом. Навязчивый кашель, дыхательные расстройства, деформация грудной стенки, дисфагия, частые срыгивания характерны для опухоли, расположенной в заднем средостении. Распространение процесса из грудной полости в забрюшинное пространство через диафрагмальные отверстия описывается в виде симптома «песочных часов» или «гантелей». При локализации в забрюшинном пространстве пальпаторно можно определить каменистой плотности практически несмещаемую опухоль с бугристой поверхностью, Ранняя фиксация опухоли происходит из-за быстрого врастания в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия. В этом случае на первый план могут выходить неврологические симптомы в виде парезов и параличей.

При поражении костного мозга наблюдаются проявления миелодепрессии (анемический, тромбоцитопенический синдромы, инфекционные эпизоды при развитии нейтропении).

В редких случаях одним из ведущих симптомов может являться массивная диарея вследствие секреции опухолью вазоинтестинальных пептидов[10].

Метастазы в кожу при нейробластоме имеют вид плотных узлов синюшно-багровой окраски.

Рецидивы при локализованных формах относительно редки (18,4%), однако у половины пациентов с рецидивом обнаруживаются отдаленные метастазы. Известна четкая зависимость частоты рецидивов от возраста: чем старше ребенок в момент постановки первичного диагноза, тем выше частота развития у него рецидива. Наиболее частыми местами рецидивов нейробластомы являются кости, костный мозг, лимфатические узлы. Значительно реже поражаются кожа, печень и головной мозг[11].

Диагностика

Рутинные клинические исследования включают сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение развернутого анализа крови, анализа мочи, биохимического анализа крови с обязательным исследованием лактатдегидрогеназы и ферритина. Наиболее вероятная причина повышения уровня ферритина связана с увеличением его синтеза опухолевыми клетками с последующей секрецией в плазму.

Опухоль визуализируется с помощью различных методов (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ), каждое из которых имеет определенные преимущества и в сочетании дают наиболее полную картину процесса. Объем опухоли рассчитывается умножением трех взаимно перпендикулярных размеров, выраженных в см, и делением полученного произведения на 2.

Диагноз нейробластомы ставится морфологически при исследовании биопсийного материала, полученного из первичной опухоли, либо из метастазов, или при выявлении поражения костного мозга в сочетании с повышенным содержанием (>3 N) катехоламинов или их дериватов: в крови или в моче[9].

К производным катехоламинов, имеющим особую диагностическую ценность при нейробластоме, относятся ванилилминдальная (ВМК), гомованилиновая (ГВК) кислоты и дофамин Уровни ВМК и ГВК повышены у 85% больных, уровень дофамина – у 90% больных. Уровень экскреции катехоламинов не имеет прогностической значимости, однако, высокое соотношение ГВК: ВМК свидетельствует о наличии низко дифференцированной опухоли и связано с худшим прогнозом (зависимость прямо пропорциональна).

Дополнительным диагностическим маркером может служить нейронспецифическая энолаза (НСЭ), которая выделяется нейроэндокринными клетками опухоли и может быть определена при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли. Высокий уровень этого фермента, как правило, свидетельствует о большой распространенности процесса. Другими маркерами нейробластомы являются ганглиозид GD2, хромогранин А, нейропептид Y. Следует оговориться, что ни один из перечисленных показателей не является специфичным для этого вида опухоли.

Остеосцинтиграфия с Te 99 и последующая рентгенография выявленных очагов гиперфиксации изотопа используются для визуализации возможных костных метастазов.

Сцинтиграфия с 131 J метайодбензилгуанидином (MJBG) имеет определенные преимущества, так как данный изотоп избирательно накапливается на катехоламиновых рецепторах клеток нейробластомы, благодаря чему возможна визуализация как первичного опухолевого очага, так и метастазов. За день до исследования и в течение 3 дней после него необходимо пероральное введение иодида калия с целью защиты цитовидной железы.

Аспирационная биопсия костного мозга (из 4–8 мест) относится к обязательному диагностическому минимуму при подозрении на нейробластому, так как костный мозг поражается примерно в 10% случаев нейробластомы. В качестве дополнительного метода исследования применяется трепанобиопсия костного мозга.

Все подозрительные на метастазы опухоли очаги должны подвергаться биопсии.

Для верификации диагноза морфологическое исследование должно дополняться иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим. Это особенно важно при проведении дифференциального диагноза между так называемыми мелкокруглоклеточными опухолями (лимфомы, ПНЭО, рабдомиосаркома).

Лечение

На современном этапе программное лечение нейробластомы проводится в соответствии с группой риска. К независимым факторам риска относятся возраст пациента старше 1 года и наличие амплификации N myc гена. Многими исследовательскими группами вводятся различные дополнительные факторы риска.

Эффективность лечения оценивается по критериям ответа на терапию:

- Полная ремиссия (CR) – опухоль не определяется;
- Очень хорошая частичная ремиссия (VGPR) – уменьшение объема опухоли на 90–99%;
- Частичная ремиссия (PR) – уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- Смешанная ремиссия (MR) – нет новых очагов, уменьшение старых очагов более чем на 50%, увеличение некоторых очагов не более чем на 25%;
- Нет ремиссии (NR) – уменьшение очагов менее чем на 50%, увеличение некоторых очагов не более чем на 25%;
- Прогрессия (PROG) – новые очаги или увеличение старых более чем на 25% или поражение костного мозга de novo.

Лечение нейробластомы является комплексным.

Хирургическое удаление опухоли основано на принципе возможно более полного иссечения в пределах здоровых тканей. Препятствием для соблюдения этого принципа может быть расположение опухоли в труднодоступных областях. Результаты большинства исследований показывают, что полное удаление первичной опухоли улучшало выживаемость.

Тактика лечения зависит от стадии процесса и группы риска.

При 1–2 стадии выделяется группа «наблюдения», для которой не предусмотрено проведение химиотерапии. К ней относятся пациенты младше 1 года без N myc амплификации и без жизнеугрожающих симптомов (тяжелое общее состояние, выраженная дыхательная, почечная и др. недостаточность). Неко-

торые исследователи включают в эту группу также детей старше 1 года с 1 и 2r стадиями, без амплификации N myc гена и без жизнеугрожающих симптомов.

Частота излечения пациентов группы низкого риска превышает 90%[12]. К этой группе большинством исследовательских групп относятся первая и вторая стадия заболевания при отсутствии амплификации N-MYC и 4S стадия при наличии благоприятных биологических факторов (благоприятный гистологический тип, гипердиплоидность хромосом и отсутствие амплификации N-MYC). Как правило, при первой стадии лечение ограничивается хирургическим иссечением опухоли и наблюдением. При сохранении остаточной опухоли проводится химиотерапия. Наличие тяжелых жизнеугрожающих осложнений также является показанием к проведению химиотерапии. Наиболее широко используются карбоплатин, циклофосфамид, доксорубицин и этопозид. При отсутствии эффекта возможно применение лучевой терапии. При 4S стадии в ряде случаев (отсутствие тяжелых осложнений и прогрессии опухоли) ограничиваются только наблюдением. В исследовании, включавшем 80 детей с 4S стадией нейробластомы, при такой тактике выживаемость составила 100%, а при развитии симптомов проведение низкодозной химиотерапии позволило добиться выживаемости в 81% случаев[13]. По данным ряда исследований резекция опухоли в этих случаях не приводит к увеличению частоты выживаемости.

К средней группе риска относятся пациенты младше 1 года с 3 и 4 стадиями и отсутствием N MYC амплификации, а также пациенты старше 1 года с 3 стадией, отсутствием N MYC амплификации и благоприятным гистологическим вариантом опухоли. Излечение пациентов средней группы риска возможно в 70% случаев[14]. При этом наиболее высокие показатели излечения наблюдаются у детей младше 1 года[15]. Химиотерапия включает те же препараты, что и для группы низкого риска, но удлиняется время ее проведения и кумулятивные дозы цитостатиков.

Наиболее сложной задачей является лечение пациентов группы высокого риска, к которой относятся случаи с N MYC амплификацией и/или неблагоприятным гистологическим вариантом и 4 стадия у детей старше 1 года. Выживаемость в этой группе низка и составляет 10–40%. Даже при агрессивной тактике лечения нередко наблюдается развитие рецидивов[16].

Стандартным подходом является использование высокодозных режимов химиотерапии с включением циклофосфамида, ифосфамида, цисплатина, карбоплатина, винкристина, доксорубицина, дакарбазина и этопозида. Место локализации первичной опухоли подлежит последующему облучению.

Определенную роль в улучшении результатов лечения играет аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В крупном рандомизированном исследовании в группе детей, получивших высокодозную химиотерапию с аутологичной пересадкой очищенных ГСК, 3-летняя бессобытийная

выживаемость составила 34% по сравнению с 18% в группе детей, получавших только консолидирующую химиотерапию[17]. В этом же исследовании было показано преимущество использования 13-цис-ретиноевой кислоты в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии. Трехлетняя бессобытийная выживаемость при применении дифференцирующей терапии данным препаратом оказалась значительно выше.

В настоящее время в лечении нейробластомы высокого риска исследуются новые терапевтические подходы. В частности, определенные успехи достигнуты при использовании моноклональных антител к антигенам нейробластомных клеток[18]. Накоплен определенный опыт использования химерных иммуноглобулинов к ганглиозиду 2 (GD2), который экспрессируется на клетках нейробластомы[19]. После связывания антитела на опухолевой клетке происходит ее лизис в результате активации комплемента или антителозависимой цитотоксичности. Этот метод применяется у пациентов группы высокого риска в качестве адъювантной терапии при наличии минимального объема опухоли. Направленная радиотерапия I_{131} метайодбензилгуанидином (МИБГ) оказалась успешной у ряда пациентов с остаточной опухолью[20]. В стадии клинических исследований находятся новые методы трансплантации ГСК (миелоаблативные режимы с I_{131} –МИБГ, тандемная трансплантация и др[21]).

Лучевая терапия

В целом при нейробластоме результаты проведенных исследований не показали преимуществ в отношении выживаемости пациентов, получавших радиотерапию. В настоящее время облучение применяется при наличии остаточной опухоли после проведения химиотерапии или с паллиативной целью. Доза облучения составляет 36–40 Гр.

У детей младшего возраста следует особо учитывать максимально допустимую лучевую нагрузку на различные органы и ткани и возможные негативные последствия на растущий организм.

Лечение рецидивов

Рецидивы нейробластомы представляют для детских онкологов крайне сложную задачу ввиду отсутствия общепринятых и эффективных методов лечения. Тактика лечения зависит от начальной стадии опухоли, биологических характеристик на момент рецидива, локализации и распространенности процесса, предыдущей терапии и состояния пациента. При распространенных рецидивах нейробластомы, несмотря на агрессивные методы лечения, прогноз крайне неблагоприятный[22].

При местном рецидиве по возможности проводится хирургическое удаление опухоли. В некоторых случаях у детей младше 1 года полное удаление оказывается достаточно эффективным и дальнейшей терапии не требуется. При неблагоприятных биологических признаках опухоли (N MYC амплификация и

др.) необходимо проведение химиотерапии. Используются средние дозы карбоплатина, циклофосфамида, доксорубицина и этопозида. Возраст старше года и наличие факторов риска предопределяют более интенсивную химиотерапию высокими дозами перечисленных препаратов, а также с использованием ифосфамида и цисплатина. Аутологическая пересадка ГСК и применение производных ретиноевой кислоты (в качестве дифференцировочного агента) улучшают показатели выживаемости у этих больных[23].

При лечении распространенных рецидивов заболевания учитываются возраст пациента и биологические особенности опухоли. Применяются хирургические методы и химиотерапия различными препаратами (карбоплатин, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид, ифосфамид, цисплатин) продолжительностью от 12 до 24 недель.

При возникновении рецидивов у детей старше года прогноз, как правило, серьезный. В этих случаях наиболее часто применяется высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток[23].

В настоящее время активно изучаются возможности новых препаратов и комбинаций с целью повышения выживаемости у пациентов с рецидивами нейробластомы. Определенные успехи достигнуты при использовании аналогов камптотецина (топотекан, иринотекан)[24]. Накапливаются данные об успешном применении специфической иммунотерапии антителами к различным рецепторам, экспрессирующимся на клетках нейробластомы (анти-НБ IgM, анти-GD2). В ряде случаев к антителам присоединяются дополнительные элементы (интерлейкин-2, рений) для усиления противоопухолевой активности.

В некоторых клиниках при диссеминированных формах рецидивов нейробластомы используется общая гипертермия с целью усиления действия химиопрепаратов. При этом методе температура тела пациента искусственно повышается до 42–44 °С. На этом фоне вводятся противоопухолевые препараты, или проводится облучение. Высокая травматичность при относительно небольшой эффективности ограничивает широкое применение данного метода.

Особенно многообещающей представляется возможность создания вакцины для получения специфического иммунного ответа организма против опухолевых клеток. В настоящее время проходят клиническую апробацию вакцины, созданные на основе и дендритных клеток и нейробластов, продуцирующих интерлейкин-2.

Прогноз

10-летняя выживаемость у больных с локализованной формой нейробластомы (1–3 стадии) составляет 81%, при 4 стадии даже в случае использования высокодозной химиотерапии этот показатель не превышает 25%. При локальном рецидиве нейробластомы выживаемость составляет примерно 45%, при

рецидиве с метастазированием – только 12–15%. В таблице 158 приведены данные по 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от стадии и возраста.

Таблица 158

Пятилетняя бессобытийная выживаемость (%)

Стадия	Возраст	
	≤ 1 года	≥ 1 года
1–3	90	66
4	53	20
4S	83	
Все	85	42

Известен ряд прогностически неблагоприятных молекулярно-генетических изменений. К ним относятся амплификация N myc онкогена, делеция короткого плеча 1 хромосомы, эуплоидия, а также отсутствие экспрессии CD44, Trk B и p75. Описанные изменения редко встречаются у пациентов первого года жизни, однако примерно в трети случаев у более старших детей с 3 и 4 стадиями нейробластомы. Принципиальное значение для прогноза имеет обнаружение N myc амплификации. При ее наличии 5-летняя бессобытийная выживаемость у больных с 1–3 стадиями более чем в 2 раза ниже по сравнению с ее отсутствием (31% против 75%, p<0,0001), а при 4S стадии примерно в 4 раза (17% против 80%, p<0,0004).

Повышенные уровни ферритина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови больных нейробластомой свидетельствуют о высокой опухолевой активности и прогностически неблагоприятны.

Заключение

Нейробластома представляют собой одну из наиболее своеобразных опухолей человека, способной к самостоятельной регрессии и, в то же время, к бурному росту. Прогноз при этом заболевании крайне зависим от возраста пациента и ряда своеобразных биологических признаков. В настоящее время наиболее актуальными проблемами в отношении нейробластомы являются:

- Целесообразность проведения массового скрининга;
- Определение группы детей, не нуждающихся в терапии (группа наблюдения)
- Лечение рецидивов и рефрактерных форм опухоли;
- Поиск лекарственных средств целенаправленного действия на клетки нейробластомы и возможность противоопухолевой вакцинации.

Решение этих вопросов может кардинально изменить ситуацию прогноза одного из наиболее частых злокачественных заболеваний у детей.

Литература

1. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee Cancer. 1999 Jul 15;86 (2):349–63)
2. Craft A.N., Parker L. Screening for neuroblastoma: 20 years and still no answer. Eur J Cancer 1996, 32A, 1540–1543.

3. Kitanaka C., Kato K., Ijiri R., et al.: Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. J Natl Cancer Inst, 2002, 94 (5): 358–68.

4. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей / Под ред. Е.Д.Черствого, Г.И.Кравцовой, А.В.Фурманчука. Минск, 2002. Стр. 127.

5. Kubota M., Suita S., Tajiri T., et al.: Analysis of the prognostic factors relating to better clinical outcome in ganglioneuroblastoma. J Pediatr Surg, 2000, 35 (1): 92–5.

6. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., et al.: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer, 1999, 86 (2): 364–72.

7. Bown N., Lastowska M., Cotterill S., et al.: 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group. Med Pediatr Oncol, 2001, 36 (1): 14–9.

8. Ladenstein R., Ambros I.M., Putschger U., et al.: Prognostic significance of DNA ditetraploidy in neuroblastoma. Med Pediatr Oncol, 2001, 36 (1): 83–92.

9. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., et al.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol, 1993, 11 (8): 1466–77.

10. Davies R.P., Slavotinek J.P., Dorney S.F.A. VIP secreting tumors in infancy: a review of radiological appearances. Pediatr Radiol. 1990; 20:504–508.

11. Dubois S.G., Kalika Y., Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21:181–189.

12. Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B., et al.: Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. J Clin Oncol, 2000, 18 (1): 18–26.

13. Nickerson H.J., Matthay K.K., Seeger R.C., et al.: Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol, 2000, 18 (3): 477–86.

14. Matthay K.K., Perez C., Seeger R.C., et al.: Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol, 1998, 16 (4): 1256–64.

15. Bowman L.C., Hancock M.L., Santana V.M., et al.: Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1988. J Clin Oncol, 1991, 9 (9): 1599–608.

16. Cotterill S.J., Pearson A.D., Pritchard J., et al.: Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group «Survey». Med Pediatr Oncol, 2001, 36 (1): 235–8.

17. Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med, 1999, 341 (16): 1165–73.

18. Kushner B.H., Kramer K., Cheung N.K: Phase II trial of the anti-G(D2) monoclonal antibody 3F8 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neuroblastoma. J Clin Oncol, 2001, 19 (22): 4189–94.

19. Handgretinger R., Otto M., Klingebiel T., Niethammer D. Behandlung des metastasierenden Neuroblastoms mittels mehrfacher Applikation des chimaeren Antikoerpers ch 14.18. Monatsschr Kinderheilkd 1996, 144, 1287–30.

20. Garaventa A., Bellagamba O., Lo Piccolo M.S., et al.: 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. Br.J.Cancer, 1999, 81 (8): 1378–84.

21. Kletzel M., Katzenstein H.M., Haut P.R., et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study. J Clin Oncol, 2002, 20 (9): 2284 -92.

22. Pole J.G., Casper J., Elfenbein G., et al.: High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol, 1991, 9 (1): 152–8.

23. Matthay K.K., Villablanca JG, Seeger RC, et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med, 1999, 341 (16): 1165–73.

24. Saylors R.L. 3rd, Stine K.C, Sullivan J., et al.: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol, 2001, 19 (15): 3463–9.

Ретинобластома

Ретинобластома – наиболее широко встречающаяся злокачественная опухоль в детской офтальмологии. Это врожденная опухоль эмбриональных структур сетчатки, первые признаки которой появляются, как правило, в раннем возрасте. Она может возникать спорадически или передаваться по наследству.

Частота распространённости данного заболевания колеблется между 1 на 15000–30000 живых новорожденных, что в среднем, составляет, например, в США 200 новых случаев в год, при этом 40–60 случаев являются двусторонними.

Около 80% случаев диагностируются в возрасте от 3-х до 4-х лет, с медианой 2 года. Двустороннее поражение диагностируется, как правило, раньше, чем одностороннее.

Показано сочетание ретинобластомы с множественными врожденными аномалиями: кардиоваскулярные пороки развития, расщелина твердого неба, кортикальный гиперостоз, несовершенный дентиногенез, семейная врожденная катаракта.

Ретинобластома известна международному онкологическому сообществу как практически идеальная модель изучения канцерогенеза, в особенности его наследственного характера. Причиной возникновения данной опухоли является наличие мутаций обеих копий или потери аллеля гена RB1 – гена-супрессора, расположенного в области q14 плеча хромосомы 13, что приводит к нарушению контроля клеточного цикла, так как данный ген кодирует 110 кДа ядерный фосфопротеин, являющийся супрессором репликации ДНК. Причём ретинобластома развивается у 80–90% носителей хромосомного дефекта, что является отражением модели Кнудсона теории развития злокачественных новообразований – «two-hits model». Согласно этой модели наследственные злокачественные новообразования развиваются в случае наличия герминативно-клеточной мутации в сочетании с соматической мутацией аналогичного аллеля. Ненаследственный рак, в свою очередь, требует двух мутаций, которые, однако, являются соматическими. Первая мутация, согласно теории Кнудсона, наблюдается в фазе презиготы, таким образом, аномальный ген представлен во всех клетках организма и всего одна мутация (соматическая) необходима в фазе постзиготы для туморогенеза. Данная теория объясняет развитие билатеральной или мультифокальной формы заболевания у пациентов с отягощённым наследственным анамнезом. Наличие аномальной копии или потеря аллеля во всех клетках организма объясняет также причину более раннего развития опухоли у пациентов с семейной формой заболевания. Необходимость двух параллельных соматических мутаций в ходе онкогенеза объясняет преобладание унифокальной опухоли у пациентов с ненаследственной формой ретинобластомы.

Дети с семейной формой заболевания (около 40% всех ретинобластом) также более склонны к развитию второго опухолевого заболевания. Это, как правило, солидные опухоли, появляющиеся в 70% случаев в зоне облучения, а в 30% случаев в других областях. Наиболее часто встречаются саркомы, в частности, остеосаркома.

Гистология

Гистологически опухоль представлена мономорфной массой мелких клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Поля мелких клеток с голубой цитоплазмой сочетаются с выраженной васкуляризацией. Клетки склонны к образованию широко известных «donat-like» структур, формируемых клетками опухоли вокруг светлого пространства, данные структуры также носят название розеток Флекснера–Винтерштейнера, или истинных ретинобластомных розеток. Второй вид типичных для ретинобластомы структур – флоретты, напоминающие букеты цветов. У меньшей части больных с ретинобластомами могут также наблюдаться розетки Хомера–Райта – скопления клеток, типичные для опухолей семейства ПНЕТ. Обширные опухоли чаще всего несут в себе преобладание некротического компонента, наличие кальцинатов в 95% случаев. Второй редкий субтип ретинобластомы представлен тонким слоем «опухоли», обширно поражающим сетчатку.

Клинические признаки

Наиболее часто встречающиеся внешние признаки – страбизм и лейкокория («белый» рефлекс глазного дна). На сетчатке опухоль наблюдается как единый или множественные очаги белесоватого цвета. Опухоль может расти эндофитно, с проникновением во все среды глаза, или экзофитно, поражая сетчатку. Другими симптомами могут быть периорбитальное воспаление, фиксированный зрачок, гетерохромия радужки. Потеря зрения может не проявляться жалобами у маленьких детей. Интраокулярные опухоли безболезненны, если нет вторичной глаукомы или воспаления. Наличие опухоли в передних отделах глазного яблока сочетается с плохим прогнозом, как и метастатическое развитие болезни. Основные пути метастазирования ретинобластомы – контактно по оптическому нерву, по оболочкам зрительного нерва, гематогенно (посредством вен сетчатки) и в результате эндофитного прорастания в орбиту.

Опухоль наблюдается в области обоих глаз – билатеральная ретинобластома – в 25–40% случаев. Средний возраст больных к моменту диагноза составляет около 13 мес. Большинство случаев диагностируется в возрасте до 2х лет, в основном, благодаря наличию скрининга среди пациентов с отягощённым наследственным анамнезом. И только 8% случаев диагностируются после 5 лет.

Диагноз ретинобластомы ставится на основании клинического офтальмологического обследования, рентгеноскопии и ультрасонографии без патомор-

фологического подтверждения. При наличии семейного анамнеза дети должны осматриваться офтальмологом сразу после рождения.

Для подтверждения диагноза и определения объема поражения (в том числе выявления образования пинеальной области) обычно рекомендуется проведение КТ или МРТ орбиты.

Дифференциальный диагноз проводится с ретинопатией недоношенных, персистирующим гиперпластическим первичным витреозом и тяжелым увеитом (токсокароз или токсоплазмоз).

Предлагается несколько систем стадирования. Во всех исследованиях 1 стадия – опухоль сетчатки, 2 стадия – опухоль глазного яблока, 3 стадия – регионарное экстраокулярное распространение. 4 стадия – наличие отдаленных метастазов. Как правило, достаточно подразделять стадии по отношению к интраокулярной опухоли, вовлечению оптического нерва, распространению в орбите и дистальным метастазам.

Лечение

Ретинобластома – один из видов солидных опухолей детского возраста, наиболее успешно поддающихся лечению, при условии своевременной диагностики и терапии использования современных методов (брахитерапия, фотокоагуляция, термохимиотерапия, криотерапия, химиотерапия). Общая выживаемость по различным литературным данным колеблется от 90 до 95%. Основная причина смертности на первой декаде жизни (до 50% смертей) – развитие интракраниальной опухоли синхронно или метахронно с ретинобластомой, метастазирование опухоли вне пределов ЦНС, плохо поддающееся контролю, и, в последующем – развитие вторых злокачественных новообразований.

Выбор терапии зависит от размеров, локализации и количества очагов, опыта и возможностей медицинского центра, риска вовлечения второго глаза. Большинство детей с односторонними опухолями имеют достаточно продвинутую стадию болезни, часто без вероятности сохранения зрения пораженного глаза. Поэтому часто методом выбора является энуклеация. Если диагноз поставлен рано, может быть предпринято альтернативное лечение в попытке сохранить зрение – фотокоагуляция, криотерапия или облучение.

Лечение двустороннего поражения во многом зависит от распространения заболевания отдельно с каждой стороны. Двусторонняя энуклеация может быть рекомендована только, если болезнь так распространена, что о сохранении зрения не может быть и речи. Принято проводить удаление более пораженного глаза или, если зрительная функция хотя бы немного сохранена, не удалять ни один, а лечить их консервативно. У пациентов даже с продвинутыми стадиями болезни инициальный курс облучения может привести к опухолевой регрессии, так что зрение может быть частично сохранено. При обнаружении экстра-

Таблица 159

Показания к видам лечения при ретинобластоме

Процедура	*Показание*
Энуклеация	Нет возможности сохранения зрения Неоваскулярная глаукома Невозможность контроля опухоли консервативными методами Невозможность обследовать сетчатку после консервативной терапии
Криотерапия	Небольшие первичные или рецидивные опухоли в передних отделах сетчатки Небольшие рецидивы после облучения
Фотокоагуляция	Небольшие первичные или рецидивные опухоли в задних отделах сетчатки Неоваскуляризация сетчатки при радиационной ретинопатии

окулярного распространения необходимо применение других методов. Распространение в орбиту, головной мозг, костный мозг говорит о плохом прогнозе. Такие пациенты нуждаются в химиотерапии и облучении орбиты или ЦНС.

При энуклеации необходимо определить степень проникновения опухоли в зрительный нерв или оболочки глаза. Степень проникновения в зрительный нерв и склеру предсказывает риск возникновения метастазов. Такие пациенты должны получать химиотерапию и, возможно, облучение орбиты. Важным техническим моментом самой операции энуклеации является удаление достаточно длинного участка оптического нерва вместе с глазным яблоком. Уже через 6 недель после операции может быть поставлен искусственный глаз. Косметический дефект связан с тем, что у маленьких детей после удаления глаза нормальный рост орбиты замедляется, также как после облучения костей орбиты.

В таблице 159 изложены показания к разным видам лечения.

Преимуществом *криотерапии и фотокоагуляции* по сравнению с облучением является относительное отсутствие осложнений и возможность повторять курсы лечения. Недостатком является то, что эти методы не работают при большой массе опухоли, а также появление шрама на сетчатке с потерей зрения, большей, чем при облучении (особенная осторожность нужна при вовлечении в процесс места выхода зрительного нерва).

Лучевая терапия традиционно применяется при больших опухолях, с вовлечением зрительного нерва, множественном поражении. Односторонние, солитарные опухоли диаметром менее 15мм, толщиной менее 10мм и расположенные дальше 3мм от диска зрительного нерва можно лечить местно радиоактивными пластинами с использованием кобальта (^{60}Co), иридия (^{197}Ir), иода (^{125}I) без вовлечения окружающих тканей. Ретинобластома считается радиочувствительной опухолью. Целью облучения является достаточный локальный контроль с сохранением зрения. Рекомендуемые дозы – 40–50Гр в режиме фракционирования за 4,5–6 недель. При вовлечении зрительного нерва или прораста-

нии в орбиту нужна лучевая терапия на всю орбиту в дозе 50–54Гр за 5–6 недель. При наличии трилатеральной ретинобластомы с вовлечением пинеальной области рекомендовано краниоспинальное облучение.

В последнее время большое внимание уделяется снижению вероятных побочных эффектов путем применения методики облучения с латеральных портов, внедрения интенсивной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Стандартные режимы химиотерапии не показали значимой эффективности, так как интраокулярное проникновение химиопрепаратов снижено, а опухоль экспрессирует мембранный гликопротеин p170 и быстро становится резистентной. К препаратам, применяемым в комбинациях лечения ретинобластомы, относятся винкристин, препараты платины, циклофосфан, этопозид, доксорубицин. Учитывая то, что у 90% больных процесс носит ограниченный характер, контроль над опухолью достигается в основном локальным воздействием.

Рецидивы и метастатическое распространение процесса имеют крайне плохой прогноз.

К осложнениям терапии относятся повторные кровоизлияния в стекловидное тело, которые проходят самостоятельно, развитие катаракты, которое зависит от дозы и техники облучения, снижение функции слезных желез как позднее последствие лучевой терапии, кератиты. К более тяжелым поздним осложнениям облучения относятся повреждения сосудов сетчатки с окклюзией и атрофия зрительного нерва, нарушения роста костей орбиты, развитие вторичных опухолей в облученной зоне, преимущественно остеосаркомы. Больные с наследственной формой ретинобластомы и мутациями RB гена предрасположены к развитию вторых опухолей, независимо от терапии.

Выживаемость больных с ретинобластомой достигает 90%, поэтому основные направления терапии связаны с попытками сохранения зрительной функции и снижения осложнений. Перспективным является раннее выявление носителей мутантного RB гена и возможное его прямое замещение.

Литература

1. Devesa S.S. The incidence of retinoblastoma. Am.J.Ophthalmol. 1975; 80:263.
2. Greene D.M. Retinoblastoma. In Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children. Boston, 1985;90.
3. Turleau C., de Grouchy U., Chavin-Col et al. Cytogenetic forms of retinoblastoma: their incidence in a survey of 66 pts. Cancer Genet Cytogenet 1985; 16:321.
4. Squire J., Gallie B.L., Phillips R.A. A detailed analysis of chromosomal changes in heritable and non-heritable retinoblastoma. Hum Genet 1985,70:291.
5. Seizinger B., Klinger H., Junien C. et al. Repoet of the committee on chromosome and gene loss in human neoplasia. Cytogenet Cell genet 1991;58:1080.

6. Blach L.E., McCormick B., Abramson D.H. et al. Trilateral retinoblastoma. Incidence and outcome: a decade of experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:729.

7. Holladay D.A., Holladay A., Montebello J..F et al. Clinical presentation, treatment and outcome of trilateral retinoblastoma. Cancer 1991; 67:710.

8. Bignon Y.I., Rio P. The retinoblastoma gene: will therapeutic use of its tumor suppressive properties be possible? Bull Cancer 1993;80:704.

9. Gallie B.L., Dunn J.M., Chan H.S.L. et al. The genetic of retinoblastoma: relevance to the patient. In Horowitz M.E., Pizzo P.A. Solid tumors in children. Pediatr Clin North Am 1991; 38:399.

10. Saarinen U.M., Sariola H., Hovi L. Recurrent disseminated retinoblastoma treated by high-dose chemotherapy, TBI and autologous bone marrow rescue. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991; 13:315.

11. Pratt C.B., Fontanesi J., Chenaille P. et al. Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:301.

12. Chan H.S.L., DeBoer G., Kingston J.E. et al. Cyclosporin-modulated chemotherapy with focal cryo/laser therapy: a new approach to retinoblastoma. Anticancer Drugs 1994;5:57.

13. Fontanesi J., Pratt C.B., Hustu H.O. et al. Use of irradiation for therapy of retinoblastoma in children more than 1 years old: the SJCRH experience and review of literature. Med Pediatr Oncol 1995; 24:321.

14. Shields J.A., Shields C.L. Current management of retinoblastoma. Mayo Clin Proc 1994;69:50.

Опухоли костей

Опухоли костей составляют 5–9% всех злокачественных опухолей детского возраста.

Гистологически кости состоят из нескольких видов тканей: костной, хрящевой, фиброзной и кроветворной костно-мозговой. Соответственно этому опухоли костей могут иметь различное происхождение и отличаться значительным разнообразием.

Ниже приведена современная гистологическая классификация. Она охватывает все доброкачественные и злокачественные опухоли костей у детей и взрослых (табл. 160).

Биология опухолей костей имеет характерные особенности, которые учитываются при стадировании и выборе тактики лечения.

Таблица 160

Классификация опухолей костей [1]

I. Костеобразующие опухоли:
  A. Доброкачественные
    1. Остеома;
    2. Остеоид-остеома и остеобластома
  B. Промежуточные
    Агрессивная остеобластома
  C. Злокачественные
    Остеосаркома
II. Хрящеобразующие:
  A. Доброкачественные
    1. Хондрома;
    2. Экхондрома;
    3. Остеохондрома;
    4. Хондробластома;
    5. Хондромиксоидная фиброма.
  B. Злокачественные
    Хондросаркома
III. Гигантоклеточная (остеокластома)
IV. Круглоклеточные опухоли:
  1. Саркома Юинга;
  2. Примитивная нейроэктодермальная опухоль;
  3. Злокачественная лимфома кости;
  V. Сосудистые опухоли
  VI. Другие соединительнотканные опухоли
VII. Другие опухоли
VIII. Опухолеподобные процессы:
  1. Солитарная костная киста;
  2. Аневризмальная костная киста;
  3. Метафизарный фиброзный дефект;
  4. Эозинофильная гранулема;
  5. Фиброзная дисплазия;
  6. Коричневая опухоль гиперпаратиреоидизма;
  7. Гигантоклеточная (репаративная) гранулема

Веретеновидноклеточные саркомы образуют солидные структуры с центрифугальным характером роста. Периферические отделы представляют собой наиболее незрелую часть таких опухолей. Опухолевые клетки и компоненты окружающих тканей могут формировать псевдокапсулу. Важным признаком злокачественности является способность опухолевых клеток проникать через псевдокапсулу и образовывать новые очаги опухоли в окружающих тканях. Высокозлокачественные саркомы могут формировать очаги, не связанные с основной опухолью.

Существует три способа местного роста костных опухолей: 1) рост с компрессией нормальной ткани; 2) непосредственная деструкция нормальной ткани; 3) резорбция кости реактивными остеокластами.

К наиболее частым злокачественным опухолям костей относятся остеосаркома и саркома Юинга.

Остеосаркома

Остеосаркома является высокозлокачественной первичной опухолью костей, состоящей из веретеновидных клеток и характеризующейся образованием остеоида или незрелой костной ткани [2,3].

Общая заболеваемость этим видом опухоли составляет 2,1 случая на 1 миллион населения в год. Возрастной пик заболеваемости приходится на период от 10 до 19 лет. В более старшем возрасте опухоль, как правило, возникает на преморбидном фоне (болезнь Педжета, предшествующее облучение костей, множественные экзостозы, фиброзная дисплазия кости) [4,5].

Наиболее частой локализацией (до 90% случаев) остеосаркомы являются длинные трубчатые кости. Кости формирующие коленный сустав поражаются в 50% случаев, проксимальный конец плечевой кости – в 25% [6].

Диагностика

Примерно в половине случаев остеосаркомы отмечается повышение щелочной фосфатазы в крови. Однако ее повышение отмечается при многих заболеваниях костей и поэтому является неспецифичным [7].

Местно наблюдается опухоль плотной консистенции, связанная с костью. Боль является наиболее частой жалобой. В прилежащих суставах, как правило, выпота не определяется, движения сохранены. Патологические переломы встречаются менее чем в 1% случаев. Системные симптомы также редки.

Визуализирующие методы

Рентгенография

Наиболее частыми рентгенологическими признаками опухолей костей являются очаги остеолиза или патологического (опухолевого) остеогенеза. Нередко встречается смешанная картина с преобладанием того или иного компонен-

та. Наиболее сложным в диагностическом плане представляется остеолитический тип костных изменений. При этом остеосаркому необходимо дифференцировать с фибросаркомой, костными кистами, гигантоклеточной опухолью [8]. Опухолевый остеогенез является одним из достоверных признаков остеосаркомы.

Радиографическая оценка опухолей костей проводится по следующим параметрам:

1. Локализация опухоли.
   Согласно теории «поля» Л. Джонсона [9] опухоли из веретеновидных клеток (в т.ч. остеосаркома) локализуются преимущественно в области метафизов длинных трубчатых костей, в то время как опухоли из круглых мелких клеток (саркома Юинга, неходжкинские лимфомы) – в области диафизов.
2. Границы.
   Границы опухоли отражают скорость роста и реакцию окружающих тканей. Для злокачественных и агрессивных доброкачественных опухолей характерны нечеткие границы или их отсутствие.
2. Деструкция костей.
   Данный признак является четким признаком опухоли кости. Наиболее выраженная костная деструкция отмечается при высокозлокачественных новообразованиях и служит маркером опухолевой активности.
3. Состояние костного матрикса (патологический остеогенез).
   Участки повышенной плотности могут быть обусловлены наличием кальцификатов, очагов склероза или новообразованной костной тканью.
4. Реакция надкостницы.
   Доброкачественные опухоли, как правило, не вызывают деструкцию надкостницы. Напротив, злокачественные опухоли костей характеризуются наличием выраженной периостальной реакции с широкой переходной зоной и вовлечением в процесс мягких тканей.

Важную роль в оценке распространенности опухоли играет сцинтиграфическое исследование костей. Взаимоотношение опухоли с окружающими тканями оценивается с помощью ангиографии и МРТ.

Метастазы

Вследствие отсутствия лимфатической системы в костях опухоли диссеминируют почти исключительно гематогенным путем. В независимости от первичной локализации наиболее частым местом метастазирования (90% случаев) являются легкие [10]. При использовании адъювантной химиотерапии метастазы в легкие возникают позже и в меньшем количестве. Второй по частоте локализацией метастазов являются кости. Одновременное метастазирование в легкие и кости отмечается в 2% случаев.

Лечение

До начала 80-х годов общепринятой тактикой лечения локализованной формы остеосаркомы являлось ампутация конечности до вышерасположенного по отношению к пораженной кости сустава [11,12]. Органосохраняющие операции стали во многом возможны благодаря внедрению химиотерапии и совершенствованию ортопедической техники. В настоящее время такие операции возможны у большинства больных остеосаркомой без ухудшения результатов лечения [13,14]. Необходимым условием для проведения органосохраняющих операций является возможность резекции опухоли в пределах здоровых тканей с возможностью последующего восстановления функций конечности. При этом обязательно учитывается желание пациента относительно вида операции.

Объем операции определяется локализацией и размером опухоли. Четкая визуализация очага является необходимым условием для качественного проведения хирургического этапа лечения. Объем удаления и долгосрочные последствия операции во многом зависят от вовлечения в опухолевый процесс нервно-сосудистых пучков. Для их точной визуализации целесообразно проведение предоперационной ангиографии. Поражение опухолью магистральных сосудов и нервов, а также обширное вовлечение окружающих тканей или их контаминация опухолевыми клетками при проведении биопсии, служат противопоказанием к проведению органосохраняющих операций.

Объем ампутации.

При расположении опухоли в области дистального конца бедренной кости производится удаление части пораженной кости вместе с проксимальным концом большеберцовой кости и прилежащей части четырехглавой мышцы [15].

При поражении проксимального конца бедренной кости выполняется экзартикуляция тазобедренного сустава. Наиболее сложной представляется операция при поражении костей таза. В этом случае производится гемипельвиоэктомия.

При поражении проксимальных участков костей голени и отсутствии вовлечения в процесс коленного сустава проводится его экзартикуляция. Необходимы условием данной операции, являются наличие достаточного объема тканей для формирования культи. При поражении коленного сустава опухолью производится ампутация на уровне дистальной части бедра.

При расположении опухоли в проксимальном отделе плечевой кости часто удается выполнить резекцию. Однако при вовлечении в процесс сосудисто-нервного пучка производится ампутации конечности.

Органосохраняющие операции

Прямое сравнение результатов ампутации и органосохраняющих операции было произведено в исследовании, включавшем 130 пациентов с остеосаркомой в возрасте младше 21 года. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе больных, подвергшихся ампутации, составила 60%, а группе, где про-

водились органосохраняющие операции, – 71% [16]. Авторы исследования особо подчеркнули тот факт, что одним из основных факторов эффективности органосохраняющих операций является возможность иссечения опухоли в пределах здоровых тканей. Частота местных рецидивов в исследовании, включавшем 227 больных с локализованной формой остеосаркомы, была сопоставима при проведении ампутации и органосохраняющих операциях [17]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем 540 больных, было показано, что наиболее значимым фактором возникновения рецидивов является полнота удаления [18].

Замещение костных дефектов аллографтами (трупными костями) широко использовалось на ранних этапах развития органосохраняющих операций. В настоящее время этот метод применяется редко в связи с большим количеством осложнений (инфекции, переломы, нестабильность суставов), приводящих в итоге к ампутации [19]. Современная методика эндопротезирования и использование высокотехнологичных протезов позволяют добиться качественного восстановления функций конечностей при минимальном риске осложнений [20]. Наиболее перспективным на сегодняшний день признано использование у детей «растущих» эндопротезов.

Химиотерапия

Химиотерапия внесла существенный вклад в улучшение результатов лечения остеосаркомы. Наиболее эффективными препаратами в настоящее время считаются адриамицин, цисплатин, ифосфамид и высокодозный метотрексат [21,22]. В настоящее время проводится неоадъювантная (предоперационная) и адъювантная (послеоперационная) химиотерапия. Использование химиотерапии перед операцией приводит к уменьшению размеров опухоли и отграничению окружающих тканей, что позволяет провести операцию более радикально. Основная цель послеоперационной химиотерапии заключается в достижении локального контроля опухоли.

Вышеперечисленные препараты обладают определенной токсичностью, которую следует учитывать при проведении химиотерапии. При введении антрациклиновых антибиотиков наиболее значимым осложнением является развитие острой и/или отсроченной миокардиопатии. В связи с этим при использовании этих препаратов необходим кардиологический мониторинг. Цисплатин может вызывать клинические, значимые нарушения функции почек и слуха. Первое осложнение требует тщательной оценки биохимических показателей нефротоксичности (мочевина, креатинин) и подразумевает применение инфузионной терапии во время использования препарата. Ифосфамид обладает нефротоксичностью, которая профилактируется назначением уропротектора (уромитексан).

Эффективность химиотерапии оценивается по степени лечебного патоморфоза.

Степень гистологического ответа опухоли кости после химиотерапии по Huvos

IV. жизнеспособных опухолевых клеток в гистологических препаратах не определяется;

III. менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток;

II. 10–50% жизнеспособных опухолевых клеток;

I. незначительное или полное отсутствие эффекта химиотерапии.

Лучевая терапия

Остеосаркома относится к малочувствительным к радиоактивному излучению опухолям. Противоопухолевый эффект достигается при дозах, приводящих к тяжелым необратимым побочным эффектам. Особенно проблематично проведение лучевой терапии у детей в связи с наличием функционирующих в костях зон роста. В настоящее время облучение применяется с паллиативной целью при неудалимых опухолях (остеосаркома осевого скелета, костей лицевого черепа) и при наличии костных метастазов.

Прогноз

Значительное улучшение прогноза при остеобластоме связано с использованием химиотерапии. При метастазах в легкие активная хирургическая тактика также привела к улучшению выживаемости [23,24]. Выживаемость не зависит от гистологического типа остеобластомы и рентгенографической картины [25]. Также было показано отсутствие корреляционной зависимости прогноза от пола, возраста больного и степени злокачественности. Наиболее значимым прогностическим фактором оказалась локализация первичной опухоли. Наихудший прогноз отмечается при поражении осевого скелета и костей таза, возможно вследствие трудноудалимости опухоли. При вовлечении большеберцовой кости прогноз значительно лучше, чем при локализации в бедренной кости.

В исследовании, включавшем 98 пациентов с остеосаркомой, наиболее значимыми в прогностическом отношении явились размер опухоли и патоморфоз опухолевого очага после индукционной химиотерапии [27]. Однако в другом крупном исследовании, включавшем 160 больных с остеосакомой высокой степени злокачественности, эти данные не подтвердились [28]. Повышение уровня щелочной фосфатазы является неблагоприятным прогностическим фактором: частота рецидивов у таких пациентов более чем в два раза выше (55%) по сравнению с имевшими нормальный уровень этого показателя (29%) [29].

Саркома Юинга

Саркома Юинга (СЮ) является второй по частоте опухолью костей в детском возрасте, встречается преимущественно во втором десятилетии жизни.

Заболеваемость у детей в возрасте до 15 лет составляет 3,4 случая на 1 миллион детского населения в год. Мальчики заболевают несколько чаще.

СЮ тесно связана с примитивными нейроэктодеральными опухолями (ПНЭО) [31,32]. При этих опухолях выявляются одни и те же хромосомные транслокации t(11;22) или t(21;22) [33], а также определяется поверхностый белок p30/32 mic2 (CD99) [34]. Дифференциальным критерием является экспрессия нейрональных маркеров (NSE, Leu7, PGP9.5, S100). При саркоме Юинга экспрессируется не более одного маркера, при ПНЭО – два и более.

При указанных транслокациях образуются гены EWS/FL11 и EWS/ERG, которые служат маркерами остаточной болезни.

Гистологически саркома Юинга представлена мелкими круглыми анаплазированными клетками с внутриплазматическими отложениями гликогена. Иммуногистохимически определяются мезенхимальный (виментин) и в ряде случаев нейрональные маркеры (NSE, S100 и др.).

Саркома Юинга наиболее часто локализуется в области диафизов длинных трубчатых костей. Бедренная кость поражается в 20–25% случаев, а в целом кости нижней конечности – примерно в половине случаев саркомы Юинга [35]. На кости таза приходится 20% всех случаев опухоли, верхней конечности 15%. Более редкими локализациями являются позвоночник, ребра, кости черепа.

Для этой опухоли характерно раннее метастазирование в легкие, кости и костный мозг.

Метастатическое поражение встречается в 20–30% случаев первично выявленной опухоли, а микрометастазирование – в 90%. Метастатическое поражение лимфоузлов встречается редко. Это дает основание рассматривать саркому Юинга как первично системное заболевание.

Клиника СЮ неспецифична. Преобладают местные симптомы в виде припухлости, уплотнения тканей. Боль в месте развития опухоли часто является первым симптомом, заставляющим обратиться к врачу. С течением времени характер боли меняется от перемежающейся к постоянной, ее интенсивность нарастает. Такая симптоматика требует дифференциальной диагностики с остеомиелитом. При поражении нижних конечностей может развиться хромота, при поражении позвоночника – неврологические симптомы в виде парезов и параличей конечностей [36]. Системные симптомы в виде ухудшения общего состояния, лихорадки встречаются в продвинутых стадиях заболевания.

В диагностике саркомы Юинга наряду с внимательным изучением анамнеза и физикальным осмотром ведущее место принадлежит визуализирующим методам.

Рентгенологическая оценка производится по тем же критериям, которые описаны в разделе, посвященном остеосаркоме. Для саркомы Юинга характерным рентгенологическим признаком является периостальная реакция в виде пластинчатых наслоений («луковая чешуя»). Также могут присутствовать костные спикулы. Для уточнения протяженности поражения и вовлечения окружающих тканей рекомендуется проведение КТ и МРТ.

Сцинтиграфии костей скелета играет важную роль в диагностике костных метастазов [37,38].

Диагноз подтверждается морфологически. У всех больных с саркомой Юинга необходимо проведение костномозговых пункций с обеих сторон для исключения инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.

Из лабораторных показателей наиболее часто может отмечаться повышение в крови уровня ЛДГ и нейронспецифической энолазы (NSE).

Дифференциальный диагноз, прежде всего, следует проводить с другими опухолевыми заболеваниями костей, остеомиелитом и метастатическим поражением костей.

Лечение

При использовании только хирургического и/или лучевого лечения пятилетняя общая выживаемость не превышает 10%. При использовании комбинированного лечения этот показатель достигает при локализованной форме 50–70%. Локальный контроль обеспечивается хирургическим путем. При наличии костных метастазов даже при применении комбинированного лечения выживаемость составляет менее 20%.

Химиотерапия

Также как и при остеосаркоме, использование химиотерапии привело к значительному увеличению выживаемости больных с саркомой Юинга. Неоадъювантная химиотерапия проводится с целью максимально возможного уменьшения опухолевой массы, что позволяет более полно провести хирургический этап лечения.

В многочисленных исследованиях была доказана эффективность доксорубицина, циклофосфамида, ифосфамида, винкристина, актиномицина Д и этопозида при саркоме Юинга [39,40,41,42].

В настоящее время используется несколько программ лечения СЮ. Наиболее распространенными схемами являются комбинация винкристина, доксорубицина и циклофосфамида, перемежающаяся с комбинацией ифосфамида и этопозида. Длительность химиотерапии альтернирующими курсами составляет в среднем 48 недель. В ряде исследований изучалась эффективность высокодозной химиотерапии с проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов высокой группы риска. Результаты этих исследований не представили убедительных доказательств в пользу данного подхода [43,44,45,46,47,48] в первой линии терапии.

Определенные надежды связываются с разработкой новых химиотерапевтических средств и использованием иммунотерапевтических методов лечения.

Цель лучевой терапии – добиться локального контроля опухоли. Однако ее роль в практике детского онколога ограничена из-за риска серьезных осложнений, а также довольно высокой вероятности развития вторичных опухолей в

облученной зоне. Облучение применяется в основном при поражении костей осевого скелета при невозможности проведения резекции опухоли. При наличии остаточной опухоли после проведения операции также рекомендуется проведение лучевой терапии. Поле облучения должно захватывать всю костно-мозговую полость. Край облучаемой зоны должен отстоять от границы опухоли на 3–5 см в сторону непораженных участков [49]. В настоящее время рекомендуемая доза при наличии макроскопически определяемой опухоли составляет 55 Гр, при микроскопической остаточной опухоли – 45 Гр. Более высокие дозы значительно повышают риск развития вторичной опухоли [50].

Прогноз

Размеры и объем опухоли имеют большое прогностическое значение. По данным крупного рандомизированного исследования при объеме опухоли более 100 см^3 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет 17% по сравнению с 78% при объеме менее 100 см^3 [51]. Диаметр опухоли более 8 см также служит неблагоприятным фактором. Наличие метастазов и внекостных очагов является прогностически неблагоприятным. Локализация опухоли в костях таза или в позвоночнике снижает вероятность успешного лечения из-за трудностей в проведении хирургического этапа. Степень лечебного патоморфоза является еще одним важным прогностическим фактором: 5-летняя бессобытийная выживаемость при полном некрозе опухоли составляет 95%, что значительно превышает этот показатель при меньших степенях ответа на терапию [52]. В настоящее время активно изучается прогностическая ценность молекулярно-генетических событий при саркоме Юинга.

Литература

1. Schajowicz F. Histological Typing of Bone Tumours. 2-nd ed. Springer-Verlag, 1993.
2. Dahlin D.C. Bone tumors: general aspects and data on 6221 cases. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1978.
3. Lichtenstein L. Bone tumors. 5th ed. St. Louis: Mosby, 1977
4. Greditzer H.G., McLeod R.A., Unni K.K., et al. Bone sarcomas in Paget's disease. Radiology 1983;146:337.
5. Selch M.T., Parker R.G. Radiation therapy in the management of Langerhans cell histocytosis. Med Pediatr Oncol 1990;8:151.
6. Huvos A.G. Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia: WB Saunders, 1979.
7. Francis K.C., Kohn H., Malawer M.M. Osteogenic sarcoma. J Bone Joint Surg Am 1976;55:754.
8. DeSantos L.A., Edeiken B. Purely lytic osteosarcoma. Skeletal Radiol 1982;9:1).
9. Johnson L.C. A general theory of bone tumors. Bull N Y Acad Med 1953;19:164.

10. Bacci G., Avella M., Picci P., et al. Metastatic patterns in osteosarcoma. Tumori 1988;74:421.

11. Marcove R.C., Mike V., Hajack J.V., et al. Osteogenic sarcoma under the age of 21. J Bone Joint Surg Am 1970;52:411.

12. Sweetnam R. Surgical management of primary osteosarcoma. Clin Orthop 1975;111:57.

13. Eilber F.R., Eckhardt J., Morton D.L. Advances in the treatment of sarcomas of the extremities. Current status of limb salvage. Cancer 1984;54:2695.

14. Enneking W.F. Modification of the system for functional evaluation of surgical management of musculoskeletal tumors. In: Enneking WF, ed. Limb-sparing surgery for musculoskeletal tumors. New York: Churchill Livingstone, 1987:626.

15. Malawer M.M. Distal femoral osteogenic sarcoma, principles of soft tissue resection and reconstruction in conjunction with prosthetic replacement (adjuvant surgery). In: Chao EYS, ed. Design and application of tumor prothesis for bone and joint reconstruction. New York: Thieme-Stratton, 1983:297.

16. Sluga M., Windhager R., Lang S., et al. Local and systemic control after ablative and limb-sparing surgery in patients with osteosarcoma. Clin Orthop Rel Res 1999;358:120.

17. Rougraff B.T., Simon M.A., Kneisl J.S., Greenberg D.B., Mankin H.J. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long term oncological, functional, and quality of life study. J Bone Joint Surgery Am 1994;76:649.

18. Bacci G., Ferrari S., Mercuri M., et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for a minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. Acta Orthop Scand 1998;69:230–258.

19. Jenkin R.D.T., Allt W.E.C., Fitzpatrick P.J. Osteosarcoma. An assessment of management with particular reference to primary irradiation and selective delayed amputation. Cancer 1972;30:393.

20. Henshaw R., Jones V., Malawer M.M. Endoprosthetic reconstruction with the modular replacement system. Survival analysis of the first 100 implants with a minimum 2 year follow-up. Fourth combined meeting of the American and European Musculoskeletal Tumor Societies, Washington, DC, May 1998.

21. Chemotherapy of osteosarcoma. K. Winkler, S. Bielack. Sem Orthop 3, 48–58, 1988. Ergebnisse der Studien COSS-77 und COSS-80 fuer die adjuvante Chemotherapie bei Osteosarkomen der Extremitaeten.

22. Purfuerst C., Beron G., Torggler S., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Winkler K. Klin Paediatr 197, 233–238, 1985.

23. Jaffe N., Smith F., Abelson H.T., et al. Osteogenic sarcoma: alterations in the pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1983;1:251.

24. Giuliano A.E., Feig S., Eilber F. Changing metastatic patterns of osteosarcoma. Cancer 1984;54:2160.

25. Lockshin M.D., Higgins T.T. Prognosis in osteogenic sarcoma. Int Orthop 1981;5:305.

26. Hudson M., Jaffe M.R., Jaffe N., et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies results and prognostic factors derived from a 10-year experience. J Clin Oncol 1990;8:1988.

27. Baldini N., Scotlandi K., Barbanti-Brodano G., et al. Expression of P-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. N Engl J Med 1995;333:1380.

28. Bacci G., Picci P., Ferrari S., et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase measurements in patients with osteosarcoma treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. Cancer 1993;71(4):1224.

29. Dehner L.P. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. Am J Surg Pathol 1993;17:1.

30. Tsokos M. Peripheral primitive neuroectodermal tumors. Diagnosis, classification, and prognosis. In: Garvin A.J., O'Leary T.J., Bernstein J., Rosenberg H.S., eds. Pediatric molecular pathology: quantitation and applications. Perspectives in pediatric pathology. Basel: Karger, 1992:27.

31. Delattre O., Zucman J., Melot T., et al. The Ewing family of tumors-a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994;331:294.

32. Ambros I.M., Ambros P.F., Strehl S., et al. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. Cancer 1991;67:1886.

33. Grier H.E. The Ewing family of tumors. Pediatr Clin North Am 1997;44:991.

34. Durbin M., Randall R.L., James M., et al. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. Clin Orthop 1998;357:176.

35. Reiman R.E., Rosen G., Gelbard A.S., Benua R.S., Laughlin J.S. Imaging of primary Ewing's sarcoma with (13) N-glutamate. Radiology 1982;142:495.

36. Goldstein H., McNeil B.J., Zufall E., Treves S. Is there still a place for bone scanning in Ewing's sarcoma? J Nucl Med 1980;21:10.

37. Nesbit M.E.Jr, Perez C.A., Tefft M., et al. Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: an intergroup study. Monogr Natl Cancer Inst 1981;56:255.

38. Nesbit M.E.Jr, Gehan E.A., Burgert E.O., et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the first intergroup study. J Clin Oncol 1990;8:1664.

39. Grier H., Krailo M., Tarbell N., et al. Adding ifosfamide and etoposide to vincristine, cyclophosphamide, adriamycin and actinomycin improves outcome in non-metastatic Ewing's and PNET: update of CCG/POG study. Med Pediatr Oncol 1996;27:259.

40. Rosito P., Mancini A.F., Rondelli R., et al. Italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone. Cancer 1999;86:421.

41. Madero L., Munoz A., Sanchez deToledo J., et al. Megatherapy in children with high risk Ewing's sarcoma in first complete remission. Bone Marrow Transplant 1998;21:795.

42. Ozkaynek M.F., Matthay K., Cairo M., et al. Double alkylator non-total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. J Clin Oncol 1998;16:937.

43. Boulad F., Kernan N.A., LaQuaglia M.P., et al. High-dose induction chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extrosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma. J Clin Oncol 1998;16:1697.

44. Perentesis J., Katsanis E., DeFor T., et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk pediatric solid tumors. Bone Marrow Transplant 1999;24:609.

45. Burdach S., Jurgens H., Peters C., et al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 1993;11:1482.

46. Paulusseu M., Ahrens S., Burdach S., et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. Ann Oncol 1998;9:275.

47. Tefft M., Razek A., Perez C.A., et al. Local control and survival related to radiation dose and volume and to chemotherapy in non-metastatic Ewing's sarcoma of pelvic bones. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978;4:367.

48. Kuttesch J.F., Wexler L.H., Marcus R.B., et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996;14:2818.

49. Mendenhall C.M., Marcus R.B. Jr, Enneking W.F., et al. The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. Cancer 1983;51:913.

50. Wunder J.S., Paulian G., Huvos A.G., et al. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. J Bone Surg Am 1998;80:1020.

Редкие виды опухолей

Герминогенноклеточные опухоли

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) происходят из плюрипотентных зародышевых клеток. Нарушения дифференцировки этих клеток приводят к возникновению эмбриональной карциномы и тератомы (эмбриональная линия дифференцировки) или хориокарциномы и опухоли желточного мешка (экстраэмбриональный путь дифференцировки). Нарушение развития унипотентных примитивных зародышевых клеток приводит к развитию герминомы [1]. Гистологическая структура этих опухолей обычно является нехарактерной для анатомической области, где они располагаются. ГКО могут возникать как в половых органах, так и вне их. Внегонадные герминогенноклеточные опухоли локализуются по срединной линии, т.е. вдоль пути миграции примордиальных зародышевых клеток.

Гистологическая классификация герминогенноклеточных опухолей (ВОЗ, 1985)

- *Опухоли одного гистологического типа*
  1. Герминома (дисгерминома, семинома).
  2. Сперматоцитная семинома.
  3. Эмбриональный рак.
  4. Опухоль желточного мешка (эндодермального синуса).
  5. Хориокарцинома.
  6. Тератома (зрелая, незрелая, со злокачественной трансформацией, с односторонней направленностью дифференцировки).
- *Опухоли более чем одного гистологического типа.*

ГКО составляют менее 3% всех злокачественных новообразований у детей [2]. У подростков в возрасте 15–19 лет их доля составляет 14%. При этом биологические особенности герминогенных опухолей отличаются в различных возрастных группах.

Для детей младшего возраста характерны внегонадные герминогенные опухоли, большинство из которых представлены тератомами. Тератомы содержат элементы всех трех зародышевых листков (эктодермы, эндодермы и мезодермы). Зрелая тератома состоит из хорошо дифференцированных тканей. Незрелая тератома подразделяется на три гистологических подтипа в зависимости от содержания незрелой нейроглиальной или бластемной тканей [3]. Тератомы – как зрелая, так и незрелая – могут содержать элементы различных ГКО, а в редких случаях также элементы других опухолей (нейробластомы, ретинобластомы) [4]. Наиболее часто тератомы локализуются в крестцово-копчиковой области [5, 6].

У детей старшего возраста и подростков внегонадные ГКО чаще всего локализуются в средостении [7].

Большинство герминогенноклеточных опухолей половых органов сочетается с пороками развития (смешанная и чистая дисгенезии гонад, гермафродитизм, крипторхизм и др.).

Гистологически ГКО яичка у детей, как правило, представляют собой опухоли эндодермального синуса. Для подростков характерны семиномы. Герминогенноклеточные опухоли яичников чаще встречаются у девочек в период полового созревания. Гистологически они могут быть представлены дисгерминомой, тератомой разной степени зрелости, опухолью желточного мешка или включать несколько гистологических типов.

Цитогенетические аномалии

Характерной цитогенетической аномалией является изохромосома короткого плеча 12 хромосомы, которая обнаруживается в 80% случаев герминогенноклеточных опухолей [8, 9]. Для ГКО яичка у детей характерны хромосомные аномалии в виде делеции короткого плеча 1 хромосомы, длинного плеча 4 или 6 хромосом, а также ди- или тетраплоидия [10, 11, 12]. При семиномах часто обнаруживается анеуплоидия [13].

Дети с синдромом Кляйнфельтера (количественное увеличение Х хромосомы) имеют повышенный риск возникновения герминогенноклеточных опухолей средостения [14].

Клинические проявления герминогенноклеточных опухолей во многом зависят от локализации. При опухолях яичников доминирующим может стать болевой синдром, что представляет значительные трудности в проведении дифференциального диагноза с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и малого таза. При поражении влагалища в ряде случаев отмечаются кровянистые выделения. Опухоли яичек, как правило, безболезненны и часто обнаруживаются при внешнем осмотре. Клинические проявления внегонадных опухолей зависят от нарушений функций близлежащих органов в результате опухолевого роста. При локализации в средостении вероятно возникновение нарушений дыхания, кашля. Крестцово-копчиковые тератомы могут вызывать нарушения функций тазовых органов. При выявлении любой трудно объяснимой симптоматики необходимо помнить о возможности опухолевого заболевания.

Лабораторные признаки. Характерной особенностью герминогенноклеточных опухолей является их секреторная активность. При опухоли желточного мешка в крови обнаруживается повышенный уровень альфа-фетопротеина (АФП), при хориокарциноме – бета-хорионического гонадотропина (bХГТ). Германома также может продуцировать bХГТ. Эти субстанции используются как маркеры для диагностики заболевания и динамической оценки опухолевого процесса. Большинство ГКО

у детей имеют в своем составе элементы опухоли желточного мешка, что служит причиной повышения уровня АФП [15]. Динамическое определение этого маркера дает возможность оценивать ответ опухоли на терапию [16]. Важно помнить, что уровень АФП у детей до 8-месячного возраста крайне изменчив и его оценка должна проводиться с учетом возрастных изменений этого показателя (см. табл. 161).

Таблица 161

Средние показатели АФП в сыворотке крови в зависимости от возраста [17]

Возраст	Среднее ± СО*, нг/мл
Недоношенные новорожденные	134,73 ± 41,44
Доношенные новорожденные	48,41 ± 34,72
До 2 недель	33,11 ± 32,5
От 2 недель до 1 месяца	9,45 ± 12,61
2 месяца	323 ± 278
3 месяца	88 ± 87
4 месяца	74 ± 56
5 месяцев	46,5 ± 19
6 месяцев	12,5 ± 9,8
7 месяцев	9,7 ± 7,1
8 месяцев	8,5 ± 5,5

* стандартное отклонение

Несмотря на гистологическое разнообразие ГКО, распространение этих опухолей происходит по схожему пути в независимости от первичной локализации: легкие, печень, региональные лимфоузлы, центральная нервная система, кости и костный мозг.

В диагностике следует учитывать вышеописанные особенности. Обязательным является определение уровней АФП и bХГТ в сыворотке крови. Всем больным следует проводить подробное обследование мест возможного метастазирования (УЗИ, рентгенография и компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, малого таза, радиоизотопное исследование костей, морфологическое исследование костного мозга).

При герминогенноклеточных опухолях рекомендуется исследование кариотипа и генетическое консультирование для выявления возможных генетических синдромов.

Стадирование

Стадия опухоли определяется распространенностью опухоли и полнотой ее хирургического иссечения [18].

Стадия I. Ограниченная опухоль, иссеченная в пределах здоровых тканей.

Стадия II. Микроскопически неполностью удаленная опухоль. Опухоль, прорастающая капсулу, или наличие микрометастазов в регионарных лимфоузлах.

Стадия III. Макроскопически неполностью удаленная опухоль, вовлечение регионарных лимфоузлов (более 2 см в диаметре), наличие опухолевых клеток в асцитической или плевральной жидкости.

Стадия IV. Наличие отдаленных метастазов.

При опухолях яичников широко используется разделение по стадиям Международной федерации гинеколого-онкологов (FIGO) [19].

Стадия I. Опухоль ограничена яичниками:

Ia: поражение одного яичника, капсула интактна, нет асцита;

Ib: поражение обоих яичников, капсула интактна, нет асцита;

Ic: нарушение целостности капсулы, опухолевые клетки в перитонеальных смывах, опухолевый асцит.

Стадия II. Опухоль яичников, ограниченная малым тазом:

IIa: распространение только на матку или маточные трубы;

IIb: распространение на другие органы малого таза (мочевой пузырь, прямая кишка, влагалище);

IIc: распространение на органы малого таза в сочетании с признаками, описанными для стадии Ic.

Стадия III. Опухоль выходит за пределы малого таза или есть поражение лимфоузлов:

IIIa: микроскопические опухолевые отсевы вне малого таза;

IIIb: опухолевые узлы менее 2 см;

IIIc: опухолевые узлы более 2 см или поражение лимфоузлов.

Стадия IV. Отдаленное поражение органов, включая печень и/или плевральную полость

Лечение

Результаты лечения злокачественных герминогенноклеточных опухолей до разработки эффективных схем полихимиотерапии были крайне неудовлетворительными. Общая трехлетняя выживаемость больных с ГКО при использовании только хирургического и/или лучевого лечения составляла 15–20%. Введение химиотерапии привело к повышению 5-летней выживаемости до 60–90% [20]. Стандартными препаратами в лечении ГКО являются цисплатин, этопозид и блеомицин (схема PEB) [21,22]. Использование у детей младше 16 лет схемы JEB, где цисплатин заменен на карбоплатин, показало равную эффективность при меньшей нефро- и ототоксичности [23,24]. Однако прямого сравнения эффективности схем JEB и PEB в рандомизированных исследованиях не проводилось. Ифосфамид также является эффективным препаратом в лечении ГКО и широко используется в современных схемах химиотерапии.

Лечение тератом. При зрелых тератомах выполняется хирургическое иссечение опухолей без последующей химио- или радиотерапии [25]. Лечение незрелых тератом, помимо хирургического лечения, включает химиотерапию [26,27]. Однако недавнее исследование Педиатрической онкологической группы (Pediatric Oncology Group, POG) и Группы по изучению рака у детей (Children's Cancer Group, CCG) показало, что при использовании только хирургического лечения более 85% детей с незрелой тератомой не имели рецидивов опухоли. При возникновении рецидива использование химиотерапии приводило к достижению долговременных хороших результатов [28]. Тем не менее, при нали-

чии в тератоме элементов других ГКО или при повышении уровней опухолевых маркеров проведение химиотерапии обязательно. При выборе тактики лечения следует учитывать, что 17% всех тератом имеют злокачественную природу, а в 5% случаев инициально обнаруживаются отдаленные метастазы.

Лечение злокачественных герминогенных опухолей яичников. При локализованной дисгерминоме яичников (стадия I) производится односторонняя сальпингоовариэктомия с сохранением матки [29]. При такой тактике риск возникновения рецидива составляет 15–25%. В этом случае достаточно эффективно использование химиотерапии [30]. Важно помнить, что примерно в 15% случаев (особенно при наличии в кариотипе Y хромосомы) имеется опухолевое поражение второго яичника, поэтому в ходе операции необходимо проведение его биопсии.

При более поздних стадиях производится удаление обоих придатков вместе с маткой. Хирургическое лечение дополняется радиотерапией, что обусловлено исключительно высокой чувствительностью дисгерминомы к ионизирующему излучению. Однако облучение тазовых органов имеет выраженные неблагоприятные последствия [31]. В связи с этим, у пациентов детского и подросткового возраста предпочтение отдается использованию адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины [32,33]. Использование эффективных схем терапии также делает необязательным проведение у детей расширенных калечащих операций [34]. Предоперационная химиотерапия применяется при распространенных дисгерминомах с циторедуктивной целью для уменьшения объема последующего хирургического вмешательства.

При других герминогенноклеточных опухолях яичников также проводится химиотерапия с включением цисплатина, этопозида и блеомицина [35]. По мнению ряда исследователей у пациентов с первой стадией при условии полного удаления опухоли химиотерапию использовать не следует. При этом необходимо тщательное наблюдение за больным с использованием визуализирующих методов и определением опухолевых маркеров (АФП и bХГТ) [36,37].

Лечение ГКО яичка. В большинстве случаев герминогенноклеточные опухоли яичка встречаются у мальчиков младше 4 лет. Операцией выбора является радикальная паховая орхэктомия [29]. При первой стадии заболевания используется только хирургическое лечение с последующим наблюдением. При такой тактике 3-летняя бессобытийная выживаемость составляет более 80%. При возникновении рецидива эффективно использование химиотерапии по схеме РЕВ (3-летняя бессобытийная выживаемость – 100%) [38]. При продвинутых стадиях применяется адъювантная химиотерапия в виде четырех блоков РЕВ [39]. Такая тактика приводит к повышению выживаемости при II и III стадиях до 100%, при IV стадии – до 90% [38,40]. В настоящее время кроме РЕВ успешно используются другие схемы химиотерапии на основе препаратов платины [36,41].

ГКО яичек у подростков обычно возникает в возрасте старше 15 лет и в отличие от детей имеет иные биологические свойства. Важным является выделение группы семином, так как этот вариант опухоли чувствителен к лучевой терапии. Лечение должно проводиться с учетом возрастной группы.

Лечение ГКО внегонадной локализации. ГКО могут возникать в средостении, брюшной полости, малом тазу, крестцово-копчиковой области. Прогноз при данных локализациях хуже по сравнению с ГКО, расположенными в половых органах [42]. Проведение радикальной операции часто затруднено расположением опухоли или ее большим распространением. Поэтому у части больных возможно только проведение биопсии с последующей химиотерапией и повторной операцией после редукции опухолевой массы [43]. Опухоли средостения составляют 15–20% всех внегонадных экстракраниальных ГКО. У детей первого года жизни преобладают тератомы, в возрасте от 1 до 4 лет – опухоли желточного мешка. При медиастинальных тератомах производят хирургическое удаление опухоли. При злокачественных неметастатических ГКО хорошие результаты лечения (бессобытийная выживаемость более 90%) получены при использовании химиотерапии с цисплатином [43]. Неоадъювантная химиотерапия используется для уменьшения опухолевого объема, что улучшает результаты хирургического лечения [44]. С увеличением возраста ребенка прогноз при этом виде опухоли ухудшается [45]. Эффективность режимов PEB и JEB при внегонадных герминогенноклеточных опухолях составляет 90% (2-летняя бессобытийная выживаемость) при I–II стадиях и 74% – при III–IV стадиях заболевания [46]. В настоящее время проводятся попытки повысить эффективность лечения у подростков с внегонадными ГКО с помощью высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [47].

Лечение рецидивов ГКО. Частота рецидивов ГКО у детей составляет 20–30%. В настоящее время накоплено недостаточное количество данных по лечению рецидивов этого вида опухолей и имеющиеся рекомендации основаны на небольших наблюдениях и результатах исследований у взрослых пациентов. Ифосфамид в сочетании с этопозидом и цисплатином (схема ICE) наиболее часто используется в противорецидивном лечении у взрослых [48,49,50,51]. В исследованиях отмечена высокая нефротоксичность схемы ICE. У детей эффективность этой комбинации препаратов плохо изучена. В настоящее время активно внедряется использование высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, однако, роль данного вида терапии при рецидивах ГКО пока не выяснена [52,53,54,55].

Прогноз

Прогноз при ГКО зависит от локализации и стадии процесса [20], а также возраста пациента – чем моложе, тем более благоприятен прогноз и гистологического варианта (семиномы имеют наиболее благоприятный прогноз) [42].

Опухоли печени

Первичные опухоли печени составляют 1–2% всех злокачественных новообразований детского возраста. В таблице 162 представлены наиболее часто встречающиеся виды опухолей печени у детей.

Среди злокачественных опухолей чаще всего встречаются гепатобластома и гепатоцелюллярная карцинома. Известно несколько врожденных аномалий, при которых отмечается повышенный риск возникновения опухолей печени: гемигипертрофия [2], врожденная агенезия почек или надпочечников, синдром Видемана–Беквита [3] (органомегалия, омфалоцеле, макроглосия, гемигипертрофия), Меккелев дивертикул. Ниже перечислены заболевания, при которых также повышен риск возникновения опухолей печени.

- Цирроз печени
  - Семейный холестатический цирроз детского возраста.
  - Билиарный цирроз вследствие атрезии желчных протоков.
  - Цирроз при гигантоклеточном гепатите.
- Метаболические нарушения
  - Наследственная тирозинемия
  - Болезнь Гирке
  - Врожденная цистеинурия в сочетании с гемигипертрофией
  - Недостаточность α_1-антитрипсина
- Воздействие препаратов
  - Андрогены
  - Метотрексат
- Инфекционные заболевания
  - Хронические гепатиты B и C [4]
- Другие заболевания и состояния

Семейный аденоматозный полипоз [5]

Факторы окружающей среды могут играть определенную роль в этиологии, что подтверждается наличием географических областей с более высокой частотой опухолей печени (Африка, Япония, Тайвань).

Гистологически выделяют эпителиальный и смешанный (эпителиально-мезенхимальный) тип гепатобластомы, гепатоцеллюлярную и фиброламеллярную карциномы. Некоторые исследователи рассматривают последнюю как гистологический вариант гепатоцеллюлярной карциномы, имеющий более хороший прогноз [6]. Общая выживаемость при гепатобластоме составляет

Таблица 162

Опухоли печени у детей [1]

Злокачественные	*Доброкачественные*
Гепатобластома	Гемангиома
Гепатоцеллюлярная карцинома	Гамартома
Рабдомиосаркома	Гемангиоэндотелиома
Ангиосаркома	Кисты (простые)
Мезенхимальная саркома	Аденома

75% [7], в то время как при гепатоцеллюлярной карциноме не превышает 25% [8]. Гепатобластома чаще представлена одним опухолевым очагом. Гепатоцеллюлярная карцинома обычно имеет мультифокальный характер, что крайне затрудняет радикальное хирургическое иссечение [9]. Чаще поражается правая доля печени.

Клинические проявления. Гепатобластома более характерна для детей младшего возраста: большинство случаев приходится на возрастную группу младше 3 лет. Гепатоцеллюлярная карцинома чаще встречается в возрасте старше 5 лет. Пальпируемое образование в брюшной полости – наиболее частый симптом при опухолях печени. Он встречается примерно в 80% случаев гепатобластом и 60% – гепатоцеллюлярного рака. Снижение аппетита вплоть до анорексии и потеря массы тела встречается одинаково часто при обоих видах опухоли – в 20% случаев. Желтуха более характерна для гепатоцеллюлярной карциномы (25% случаев), чем для гепатобластомы (5%). Такие симптомы как рвота, понос, кишечная непроходимость встречаются менее чем у 10% больных. Лихорадка также не относится к частым проявлениям опухолей печени.

Лабораторные признаки. Важным маркером опухолей печени является α-фетопротеин (АФП). Его повышение в сыворотке крови отмечается у большинства больных. Отсутствие повышения АФП при доказанном наличии гепатобластомы является неблагоприятным прогностически признаком, так как встречается при мелкоклеточном (анапластическом) варианте опухоли, крайне плохо поддающемся терапии. В ходе лечения отмечается снижение уровня АФП параллельно регрессии опухоли. Сохраняющийся высокий уровень АФП также является прогностически неблагоприятным фактором [10]. В ряде случаев гепатобластома может секретировать β-хорионический гонадотропин (bХГТ).

Диагностика. В ходе диагностики необходимо ответить на ряд вопросов. Во-первых, какова распространенность опухолевого процесса. Во-вторых, в каком объеме возможно произвести хирургическое иссечение опухоли. В-третьих, имеются ли внепеченочные опухолевые очаги.

Ответы на данные вопросы дают визуализирующие методы исследования. Проводится ультразвуковое исследование и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография, КТ грудной клетки, радиоизотопное исследование печени, селезенки и костей. Также выполняется морфологическое исследование костного мозга. Уточняющим методом является ангиография печени, которая может помочь в определении объема хирургического лечения.

Всем больным с подозрением на опухоль печени необходимо исследование уровня АФП в крови. Его концентрация колеблется в зависимости от возраста. Для гепатобластомы характерны высокие уровни АФП (>500 нг/мл). В дальнейшем проводится динамическое определение этого маркера для контроля эффективности лечения.

Определение bХГТ рекомендуется у детей с признаками раннего полового созревания. Уровень этого маркера в динамике в отличие от АФП не отражает течения заболевания.

Всем пациентам проводится оценка печеночных функций (определение трансаминаз, маркеров холестаза, показателей белковосинтетической функции, параметров свертываемости крови). Исследуется кровь на наличие маркеров вирусных гепатитов (минимально В и С).

Классификация по стадиям учитывает остаточный объем опухоли после хирургического иссечения.

Стадия I. Полностью удаленная опухоль при отсутствии метастазов.

Стадия II. Микроскопически неполностью удаленная опухоль, отсутствие метастазов. Также разрыв опухоли во время операции.

Стадия III. Макроскопически неполностью удаленная опухоль или вовлечение регионарных лимфоузлов. Отсутствие метастазов.

Стадия IV. Наличие отдаленных метастазов.

Лечение. Хирургическое удаление опухоли печени является неотъемлемой частью эффективного лечения [11,12]. Помимо резекции самой опухоли отмечено повышение эффективности лечения при проведении хирургического иссечения единичных метастатических очагов в легких и головном мозге [13,14].

Предоперационная химиотерапия может привести к уменьшению размеров опухоли, что способствует более полному иссечению. Она также снижает риск интраоперационных осложнений [15,16]. Адъювантная химиотерапия при гепатобластоме проводится в объеме 4 блоков, включающих цисплатин, винкристин и доксорубицин, после полного иссечения опухоли [17]. При полностью удаленной гепатоцеллюлярной карциноме рекомендации носят общий характер и заключаются в проведении повторных блоков химиотерапии цисплатином и доксорубицином [12]. Есть сообщения об успешном использовании химиотерапии при наличии метастатических очагов в легких [7]. Химиотерапия также может применяться с паллиативной целью. Гепатобластома более чувствительна к химиотерапии по сравнению с гепатоцеллюлярной карциномой.

Наиболее часто используются схемы химиотерапии, включающие адриамицин, цисплатин, винкристин и фторурацил [7, 18, 19]. При III/IV стадиях и неполной резекции опухоли возможно использование высокодозного цисплатина в сочетании с этопозидом[20]. Альтернативной терапией в этих случаях является хемоэмболизация опухоли через печеночную артерию или ортотопическая трансплантация печени[21].

Роль лучевой терапии ограничена случаями неполного удаления опухоли. Как правило, эффективная доза облучения превышает лучевую толерантность печеночной ткани. Облучение, проведенное непосредственно после операции, значительно замедляет регенераторные процессы в печени [22].

Трансплантация печени является высокоэффективным средством лечения опухолей печени. В настоящее время 5-летняя посттрансплантационная выживаемость при гепатобластоме составляет более 80%, а при гепатоцеллюлярной карциноме – около 65% [23]. К факторам риска развития рецидива в посттрансплантационный период относятся размер опухоли, вовлечение лимфоузлов, наличие отдаленных метастазов, прорастание опухоли в сосуды и мужской пол больного. При таких заболеваниях как наследственная тирозинемия и семейный холестатический цирроз, трансплантацию печени следует проводить в максимально ранние сроки до развития тяжелых органных нарушений и возникновения опухоли [24].

Рецидивы гепатобластомы могут успешно лечиться при условии их радикального удаления. Вопрос о тактике лечения зависит от многих факторов и решается индивидуально. Рецидивы гепатоцеллюлярного рака имеют крайне неблагоприятный прогноз.

Прогноз. Прогноз при опухолях печени определяется радикальностью хирургического лечения и гистологическим вариантом.

Общая 2-летняя выживаемость при I и II стадиях гепатобластомы составляет 90%, при III стадии – 60%, при IV – 20%. Третья и четвертая стадии гепатоцеллюлярной карциномы имеют крайне неблагоприятный прогноз [8,25].

К гистологически благоприятным вариантам опухолей печени относятся гепатобластома с фетальной гистологической структурой и фиброламеллярная карцинома, к неблагоприятным – гепатобластома с эмбриональной гистологической структурой и гепатоцеллюлярная карцинома.

Литература

1. Ablin A.R., Krailo M.D., Ramsay N.K., et al.: Results of treatment of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 9(10): 1782–92, 1991.
2. Amice V., Amice J. Bercovici J.P., et al. Gonadal tumor and H-Y antigen in 46,XY pure gonadal dysgenesis. Cancer 57(7): 1313–7, 1986) Oncogene 16(20): 2617–27. 1998
3. Baranzelli M.C., Flamant F., De Lumley L., et al. Treatment of non-metastatic, non-seminomatous malignant germ-cell tumours in childhood: experience of the «Societe Fran?aise d'Oncologie Pediatrique» MGCT 1985–1989 study. Med Pediatr Oncol 21(6): 395–401, 1993.
4. Baranzelli M.C., Kramar A., Bouffet E., et al. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol 17(4): 1212 1999
5. Bhatia S., Abonour R., Porcu P., et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. J Clin Oncol 18(19): 3346–51, 2000.
6. Bilik R., Superina R. Transplantation for unresectable liver tumors in children. Transplant Proc 29(7): 2834–5, 1997.

7. Billmire D., Vinocur C., Rescoria F., et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. J Pediatr Surg 36(1): 18–24, 2001.

8. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Meisner C., et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol 17(11): 3450–6, 1999).

9. Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol20(7): 1864–73,2002.

10. Bosl G.J., Ilson D.H., Rodriguez E., et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 86(5): 349–55, 1994.

11. Brodeur G.M., Howarth C.B., Pratt C.B. et al. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. Cancer 48(8): 1890–8. 1981).

12. Cannistra S.A.: Cancer of the ovary. N Engl J Med 329(21): 1550–9. 1993.

13. Castleberry R.P., Cushing B., Perlman E., et al. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 1997, pp 921–945.

4. Castleberry R.P., Gushing. B., Perlman E., et al. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack D.G., eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven. 1997, pp 921–945.

5. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer 46(2): 372–9, 1980.

6. Cushing B., Giller R., Lauer S., et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage I–IV extragonadal malignant germ cell tumors (MGCT): a Pediatric Intergroup report (POG9049/ CCG8882). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17: A2017, 525a, 1998.

7. Cushing. B., Giller R., Marina N., et al. Results of surgery alone or surgery plus cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) in children with localized gonadal malignant germ cell tumor (MGCT): a pediatric intergroup report (POG9048/CCG8891). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 16:A1840, 511a, 1997.

8. Dark G.G., Bower M., Newlands E.S., et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 15(2): 620–4. 1997.

9. Dehner L.P. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. Hum Pathol 14(6): 493–511, 1983.

0. Dehner L.P: Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. Hum Pathol 14(6): 493–511, 1983.

1. Douglass E., Ortega J., Feusner J., et al. Hepatocellular carcinoma (HCA) in children and adolescents: results from the Pediatric Intergroup Hepatoma Study (CCG 8881/ POG 8945). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 13: A-1439, 420, 1994.

22. Douglass E.C. Pediatric Oncology Group: Phase II Study of CBDCA and CBDCA/5-FU VCR in Pediatric Patients with Unresectable or Metastatic (Stage III/IV) Hepatoblastoma, with CDDP/VP-16 for Those Who Remain Unresectable Following Initial Chemotherapy (Summary Last Modified 09/93). POG-9345, Clinical trial, Closed.

23. Douglass E.C., Reynolds M., Finegold M., et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 11(1): 96–9, 1993.

24. Douglass E.C., Reynolds M., Finegold M., et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 11(1): 96–9, 1993.

25. Exelby P.R., Filler R.M., Grosfeld J.L. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1974. J Pediatr Surg 10(3): 329–37, 1975.

26. Farhat F., Culine S., Theodore C., et al. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. Cancer 77(6): 1193–7, 1996.

27. Fernbach D.J., Vietti T.J. Clinical Pediatric Oncology. 4th Ed. Mosby Year Book, St Louis, 1991.

28. Feusner J.H., Krailo M.D., Haas J.E., et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Childrens Cancer Group. Cancer 71(3): 859–64, 1993.

29. Garber J.E., Li F.P., Kingston J.E., et al. Hepatoblastoma and familial adenomatous polyposis. J Natl Cancer Inst 80(20): 1626–8, 1988.

30. Gershenson D.M. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. Gynecol Oncol 55(3 Pt 2): S62–72, 1994.

31. Gershenson D.M., Morris M., Cangir A., et al.: Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 8(4): 715–20, 1990.

32. Giacomantonio M., Ein S.H., Mancer K., et al. Thirty years of experience with pediatric primary malignant liver tumors. J Pediatr Surg 19(5): 523–6, 1984.

33. Giller R., Cushing B., Lauer S., et al. Comparison of high dose or standard dose cisplatin with etoposide and bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumors (MGCT) at gonadal primary sites: a pediatric intergroup trial (POG9049/CCG8882). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17: A2016, 525a, 1998.

34. Gobel U., Calaminus G., Engert J., et al. Teratomas in infancy and childhood. Med Pediatr Oncol 31(1): 8–15, 1998.

35. H.Schneider D.T., Schuster A.E. Fritsch M.K., et al. Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization. Klin Padiatr 213(4): 204–11.2001 Jul–Aug.

36. Haas R.J., Schmidt P., Gobel U., et al. Treatment of malignant testicular tumors in childhood: results of the German National Study 1982–1992. Med Pediatr Oncol 23(5): 400–5, 1994.

37. Habrand J.L., Nehme D., Kalifa C., et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? Int J Radiat Oncol Biol Phys 23(3): 525–31, 1992.

38. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R., et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. Am J Surg Pathol 22(9): 1115–24, 1998.

39. Hoyme H.E., Seaver L.H., Jones K.L., et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. Am J Med Genet 79(4): 274–8, 1998.

40. Huddart S.N., Mann J.R., Gornall P., et al. The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979–1988. J Pediatr Surg 25(4): 406–10, 1990.

41. Katzenstein H.M., Krailo M.D., Malogolowkin M.H., et al. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results from the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group intergroup study. J Clin Oncol 20(12): 2789–97, 2002.

42. Koulos J.P., Hoffman J.S., Steinhoff M.M. Immature teratoma of the ovary. Gynecol Oncol 34(1): 46–9, 1989.

43. Loehrer P.J., Einhorn L.H., Williams S.D. VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. J Clin Oncol 4(4): 528–36, 1986.

44. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R., et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16(7): 2500–4, 1998.

45. Malogolowkin M.H., Mahour G.H., Krailo M. et al. Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience Pediatr Pathol 10(1–2): 231–41, 1990

46. Mann J.R., Raafat F., Robinson K., et al.: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. J Clin Oncol 18(22): 3809–18, 2000.

47. Manna N., Fontanesi J., Kun L., et al. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. Cancer 70(10): 2568–75, 1992.

48. Margolin B.K., Doroshow J.H., Ahn C., et al. Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. J Clin Oncol 14 (1u): 2631–7, 1996.

49. Marina N.M., Gushing, B., Giller R. et al.: Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 17(7): 2137–43, 1999.

50. Marsden H.B., Birch J.M., Swindell R. Germ cell tumours of childhood: a review of 137 cases. J Clin Pathol 34(8): 879–83, 1981.

51. McCaffrey J.A., Mazumdar M., Bajorin D.F., et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. J Clin Oncol 15(7): 2559–63, 1997.

52. Miller R.W., Young J.L., Novakovic B. Childhood cancer. Cancer 75 (1 Suppl): 395–405,1995.

53. Mitchell M.F., Gershenson D.M., Soeters R.P. et al. The long-term effects of radiation therapy on patients with ovarian dysgerminoma. Cancer 67(4): 1084-90,1991.

54. Mitchell P.L., Al-Nasiri N., A'Hern R., et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. Cancer 85(10): 2232–44, 1999.

55. Mostert M.C., Verkerk A.J., Van de Pol M., et al. Identification of the critical region of 12p over-representation in testicular germ cell tumors of adolescents and adults.

56. Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G.J. et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. J Clin Oncol 14(4): 1098–105, 1996.

57. Motzer R.J., Mazumdar M., Sheinfeld J., et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol 18(6): 1173–80, 2000).

58. Nichols C.R., Heerema N.A., Palmer C., et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. J Clin Oncol 5(8): 1290–4, 1987.

59. Norris H.J., Zirkin H.J. Benson W.L.. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer 37(5): 2359–72, 1976.

60. Oosterhuis J.W., Castedo S.M., de Jong B., et al. Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenetic and clinical relevance. Lab Invest 60(1): 14–21, 1989.

61. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H., et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol 18(14): 2665–75, 2000.

62. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.E., et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 9(12): 2167–76, 1991.

63. Perilongo G., Brown J., Shafford E., et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. Cancer 89(8): 1845-53, 2000.

64. Perlman E.J., Cushing B., Hawkins E., et al. Cytogenetic analysis of childhood endodermal sinus tumors: a Pediatric Oncology Group study Pediatr Pathol 14(4). 695-708, 1994Jul-Aug.

65. Pinkerton C.R,. Broadbent V., Norwich A., et al.; "JEB"-a carboplatin based regimen for malignant germ cell tumours in children. Br J Cancer 62(2). 257-62. 1990.

66. Pinkerton C.R. Malignant germ cell tumours in childhood. Eur J Cancer 33(6). 895-901; discussion 901–2, 1997.

67. Pritchard J., Brown J., Shafford E., et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 18(22): 3819-28, 2000.

68. Reyes J.D., Carr B., Dvorchik I., et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. J Pediatr 136(6): 795–804, 2000.

69. Robertson P.L., Muraszko K.M., Axtell R.A. Hepatoblastoma metastatic to brain. prolonged survival after multiple surgical resections of a solitary brain lesion. J Pediatr Hematol Oncol 19(2): 168–71, 1997 Mar-Apr.

70. Schnater J.M., Aronson D.C., Plaschkes J., et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. Cancer 94(4): 1111–20, 2002.

71. Schneider D.T., Calaminus G., Reinhard H., et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. J Clin Oncol 18(4): 832–9. 2000.

72. Silver S.A. Wiley J.M., Perlman E.J. DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. Mod Pathol 7(9): 951–6, 1994.

73. Sotelo-Avila C., Gonzalez-Crussi F., Fowler J.W. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. J Pediatr 96(1): 47–50, 1980.

74. Tomlinson G.E., Fingold M.J. Tumors of the Liver. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams and Wilkins, 2002, pp 847–64.

75. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S., et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 328(25): 1797–801, 1993.

76. Valdiserri RO, Yunis EJ: Sacrococcygeal teratomas: a review of 68 cases. Cancer 48(1): 217–21, 1981.

77. Van Tornout J.M., Buckley J.D., Quinn J.J., et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 15(3): 1190–7, 1997.

78. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin. bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 316(23): 1435–40, 1987.

79. Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D., et al. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 9(11): 1950–5, 1991.

80. Wu J.T., Book L., Sudar K. Serum a-fetoprotein (AFP) levels in normal infants. PediatrRes 15:50. 1981.

81. Wu P.C., Huang R.L., Lang J.H., et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: a report of 28 cases. Gynecol Oncol 40(1): 2–6,1991

Терапия неотложных состояний у гематологических и онкологических больных

Современная терапия больных гематологическими и онкологическими заболеваниями высокотехнологична и включает использование цитостатических препараты, гормонов, колониестимулирующих факторов, иммуноглобулинов, факторов свертывания и фибринолиза, цитокинов и антицитокинов. В арсенале врача гематолога/онколога имеются лекарственные средства регуляции пролиферации и дифференцировки, широко используются методы компонентной гемотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Использование столь обширного арсенала лекарственных средств и новых технологий лечения больных вызвал новые специфические расстройства, требующие неотложных мер и специальных лечебных мероприятий, ранее не описанных в руководствах по неотложной терапии.

Предупреждение и лечение синдрома лизиса опухоли (СОЛ)

Синдром лизиса опухоли (СОЛ) – это комплекс метаболических расстройств в результате быстрого распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму внутриклеточных метаболитов. Чаще СОЛ встречается при большой массе опухоли. Он может быть как спонтанным, если опухоль характеризуется большой ростовой фракцией и высокой скоростью клеточного оборота вследствие ускоренного спонтанного апоптоза (запрограммированной клеточной смерти), как это характерно для Беркиттоподобной лимфомы, так и индуцированным химио- или радиотерапией. Основой формирования симптомокомплекса СОЛ в этом случае является распад ДНК с освобождением большого количества внутриклеточных ингредиентов – ионов калия, фосфатов, мочевой кислоты. Гиперкалиемия опасна развитием нарушений сердечного ритма, вплоть до асистолии, гиперфосфатемия вызывает вторичную гипокальциемию и гипомагнезиемию, зачастую симптоматическую. Гиперурикемия и гиперурикозурия опасны развитием мочекислой нефропатии, острого тубулярного некроза, отека легких и мозга и фатальной гиперкалиемиеи. Развившийся СОЛ обусловливает очень высокую летальность, поэтому все усилия должны быть направлены на его предупреждение.

Лечение СОЛ основано на следующих принципах:

1. Инициальный контроль. Важно получить данные о диурезе и наличии судорог; сделать анализ крови на K^+, Ca^{2+}, фосфор, Na^+, Mg^{2+}, мочевину, креатинин, мочевую кислоту; определить pH мочи и состав мочевых кристаллов. (Если невозможно идентифицировать кристаллы биохимически в лабораторных условиях, можно ориентироваться на внешний вид постоявшей 1–2 часа мочи –

фосфаты выпадают молочными хлопьями, а ураты имеют вид тонких золотистых иголочек.)

2. Коррекция дегидратации. При наличии центрального венозного катетера измерить центральное венозное давление (ЦВД). Если последнее ниже 30 мм вод.ст., ввести струйно 10–20 мл/кг раствора Рингера или 8,4% раствора соды $NaHCO_3$ в 0,45% растворе NaCl (50 мл $NaHCO_3$ на 950 мл 0,45% NaCl) за 15–20 мин и повторять до достижения ЦВД выше 50 мм вод. ст. При отсутствии возможности измерить ЦВД ориентироваться на клинические признаки дегидратации – тургор кожи, скорость наполнения капилляров, сухость слизистых и т.д.

3. Инфузионная терапия. Для профилактики СОЛ и борьбы с ним показано проведение гипергидратации и форсированного диуреза. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м² в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% глюкозы и 0,9% NaCl в соотношении 2:1.

4. Профилактика гиперурикемии и образования преципитатов мочевой кислоты в почечных канальцах. Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного pH мочи. Для этого параллельно с базовой инфузией необходимо вводить 8,4% раствор соды со скоростью 6 мл/ч для поддержания pH мочи на уровне 7,0. Очень важно поддерживать адекватную нагрузку хлоридом с помощью введения хлорида натрия, поскольку при гипохлоремии резко возрастает реабсорбция из мочи бикарбоната и возникает алкалоз без защелачивания мочи. Необходимо поддерживать концентрацию хлоридов в моче выше 20 ммоль/л. Калий не должен входить в растворы для инициальной терапии СОЛ, до того как установится стабильный адекватный диурез. В случае тяжелой гипокалиемии (например, у больных моноцитарными лейкозами, при которых из-за гиперлизоцинемии развивается выраженная гипокалиемия вследствие значительной потери калия с мочой) допустима очень медленная и осторожная коррекция. В качестве препарата, блокирующего образование мочевой кислоты из ксантина, используют аллопуринол в дозе 300–500 мг/м² в сутки на 3 приема. Максимальная доза 800 мг/сут. Большие дозы могут привести к ксантиновой нефропатии. Очень эффективным препаратом для предупреждения мочекислой нефропатии является уратоксидаза («Uricozyme», Sanofi), катализирующая окисление мочевой кислоты в высоководорастворимый (в 10 раз более чем мочевая кислота) аллантоин. Доза препарата 100 ЕД/кг в сутки постоянной инфузией.

5. Обеспечение диуреза. После коррекции дефицита объема циркулирующей крови мы рекомендуем введение лазикса в дозе 1 мг/кг. При неадекватном диурезе в течение 1 ч – повторить введение в той же дозе. Если это не приводит к установлению адекватного диуреза, следует ввести 20% раствор маннитола в дозе

0,5–1 г/кг за 15–20 минут. В дальнейшем лазикс необходимо вводить в той же дозе каждые 4–6 ч. Цель – обеспечить диурез не менее 3 мл/ ч.

6. Коррекция электролитных нарушении.

Гиперфосфотемия. Для борьбы с гиперфосфатемией (фосфаты > 3 ммоль/л) используют препараты гидроокиси алюминия per os (альмагель, маалокс и др.) по 10–15 мл 4–6 раз в день.

Гипокальциемия. Для СОЛ развитие гипокальциемии является исключительно характерным. Причиной ее, как уже было указано, является связывание ионизированного кальция с фосфатами и выведение с мочой. Учитывая тяжелые осложнения при введении дополнительного кальция в этой ситуации (нефрокальциноз), рекомендуется коррекция только тяжелой (Са < 0,4 ммоль/л) или симптоматической гипокальциемии (гипокальциемические судороги, положительный симптом Труссо). Следует ввести 10% раствор глюконата кальция в дозе 0,5 мл/кг внутривенно.

Гиперкалиемия. Гиперкалиемия зачастую является непосредственной причиной гибели больного от СОЛ, поэтому частый (3–6 раз в сутки) мониторинг уровня калия в сыворотке является обязательным. При умеренной гиперкалиемии – < 6 мэкв/л – основными мероприятиями является стимуляция диуреза и назначение ионообменной смолы Kayexalate по 10–15 г 4 раза в день. При выявлении признаков угрожающей гиперкалиемии на ЭКГ – высокого зубца Т, расширения комплекса QRS, широкого Р или эктопического ритма – показано введение $NaHCO^3$ 1 мэкв/ кг внутривенно в течение 10 мин, 10% раствора глюконата кальция 0,5 мл/кг за 5–10 мин (не смешивать с содой) и 10% раствора глюкозы 10 мл/кг с инсулином 0,3 ЕД на 1 г глюкозы за 20 мин. Эти мероприятия не увеличивают выведения калия, а перемещают калий из сыворотки в эритроциты (сода) или внутриклеточно (глюкоза с инсулином), либо препятствуют токсическому действию калия на проводящую систему сердца (кальций).

Гипомагниемия. При гипомагниемии < 0,5 ммоль/л рекомендуется введение 25% раствора сульфата магния в дозе 0,1–0,2 мл/кг.

7. Мониторинг при подозрении на СОЛ и в период максимального риска.

Осмотр. Несколько раз в день контроль АД, пульса, ЭКГ, симптомов Трюссо, аритмии, судорог, отечности, контроль массы тела – 1–2 раза в день.

Кровь: электролиты, мочевина, креатинин, Mg, Са, фосфат, мочевая кислота 3–6 раз в день.

Моча: кристаллурия, клиренс креатинина или уровень клубочковой фильтрации – 1 раз в день.

Диурез и pH мочи – каждый час.

При неэффективности проводимых мероприятий – олигурии, гиперкалиемии, гиперурикемии, гипокальциемии – необходимо решить вопрос о проведении гемодиализа.

Показания к гемодиализу следующие:
- усиление метаболических нарушений несмотря на все указанные выше меры;
- креатинин >800 моль/л;
- мочевая кислота >10 мг/дл;
- K >6 ммоль/л;
- Ca x P > 6 ммоль/л;
- анурия или выраженная олигурия.

Терапия синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)

Антидиуретический гормон (АДГ) (аргинин-вазопрессин) является гипоталамическим гормоном, вызывающим реабсорбцию воды в собирательных канальцах почек, результатом чего является снижение диуреза, повышение осмолярности мочи и снижение осмолярности крови. Физиологическими стимулами, вызывающими выделение АДГ задней долей гипофиза, являются:
- раздражение осморецепторов в гипоталамусе, чувствительных к осмолярности экстрацеллюлярной жидкости;
- раздражение рецепторов объема/растяжения в левом предсердии, каротидном синусе и дуге аорты, реагирующих на объем циркулирующей внутрисосудистой жидкости.

Повышение осмолярности сыворотки и уменьшение объема циркулирующей жидкости стимулирует секрецию АДГ, причем последнее стимулирует секрецию АДГ независимо от осмолярности сыворотки.

Если повышенная секреция АДГ происходит в отсутствие вышеуказанных адекватных физиологических стимулов, то такое состояние и называется синдромом неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ).

У детей, страдающих опухолевыми заболеваниями, наблюдаются следующие варианты СНСАДГ:
1. Опухолеассоциированный (опухоли мозга; внутригрудные опухоли: лимфома, саркома Юинга);
2. Лекарственноассоциированный, вызванный применением следующих лекарств: винкристина, винбластина, циклофосфана, цитозинарабинозида, опиоидов, барбитуратов, парацетамола;
3. При искусственной вентиляции легких с ПДКВ (пневмоторакс);
4. При внутричерепных процессах (кровоизлияние, ишемические поражения, инфекция);
5. Инфекционноассоциированный;
6. Обусловленный болью.

Патофизиология СНСАДГ связана с развитием тяжелой гипонатриемии и отеком мозга. Клинические проявления синдрома весьма неспецифичны и полиморфны: загруженность или раздражительность, отсутствие аппетита, беспокойство, тошнота, рвота, в тяжелых случаях – судороги и кома. Важным признаком является отсутствие как отеков, так и дегидратации. Развитие клинической картины и ее тяжесть зависят главным образом от скорости развития гипонатриемии и степени ее выраженности – обычно симптоматический СНСАДГ развивается при уровне сывороточного натрия ниже 120 ммоль/л.

Диагноз. Для точной диагностики СНСАДГ необходимо одновременное исследование осмолярности и содержания натрия в сыворотке крови и моче.

В крови обнаруживаются гипонатриемия (<130 ммоль/л), гипоосмолярность, сниженный уровень мочевины. В моче при этом наблюдается гиперосмолярность, повышенная удельная плотность и неадекватная гипонатриемии натриурия (>20 ммоль/л).

Для диагностики СНСАДГ необходимо исключить другие причины гипонатриемии – гипотоническую дегидратацию (особенно важно, так как принципиально различаются подходы к нагрузке жидкостью !!), нефротический синдром и надпочечниковую недостаточность.

Лечение. Агрессивность подхода к лечению СНСАДГ зависит от наличия симптоматической гипонатриемии. При судорогах, сомнолентности и коме показана экстренная коррекция уровня натрия. Наиболее часто встречается рекомендация (наш опыт показал эффективность подобного подхода) введения 3% раствора NaCl в дозе 3 мл/кг каждые 10–20 мин (на практике это, по сути дела, непрерывная инфузия) до купирования указанных выше симптомов. Кроме того, необходимо введение лазикса (фуросемид) в дозе 1 мг/кг. В дальнейшем лечение состоит только из жесточайшего ограничения объема – максимально 500 мл/м² 0,9% раствора NaCl в сутки при строжайшем учете баланса введенной и выделенной жидкости. При судорогах полезно назначение фенитоина (дифенин), который, помимо прямого противосудорожного действия ещё и угнетает секрецию АДГ. Еще одним препаратом, потенциально полезным в лечении СНСАДГ, является демеклоциклин, который ингибирует действие АДГ на почечные канальцы через угнетение образования циклического аденозинмонофосфата. В России этот препарат недоступен.

При нерезко выраженном СНСАДГ лечение состоит в ограничении жидкости эквивалентно выведению мочи – вводится только 0,9% раствор NaCl. Настоятельно рекомендуется избегать слишком быстрой коррекции сывороточного натрия – теоретически это может привести к понтинному миелолизису, хотя эффект этот был продемонстрирован только в экспериментах на собаках.

Естественно, что параллельно с терапией СНСАДГ необходимо устранить вызвавшую его причину.

Терапия синдрома верхней полой вены (СВПВ)

Верхняя полая вена (ВПВ) расположена в правом переднем верхнем средостении близко к главному бронху, окружена лимфоузлами. Таким образом, наличие объемного образования в средостении или увеличение лимфоузлов может привести к сдавлению ВПВ или трахеи. Иногда развивается тромбоз. Это происходит из-за тонкости стенки ВПВ, низкого венозного давления и малого диаметра трахеи, несмотря на более ригидную стенку.

Симптомами СВПВ являются:

- отечность и цианоз лица и шеи;
- кашель;
- стридор;
- ортопноэ;
- инъекция склер;
- резкое расширение поверхностных вен грудной клетки;
- расстройства зрения;
- вялость и сонливость.

Этиология. Самая частая причина СВПВ у детей – опухоль: лимфомы (ходжкинская и неходжкинские), реже – герминомы, нейробластома, саркома Юинга и тератомы.

Лечение. Учитывая возможность развития недостаточности газообмена и кровообращения, лечение таких больных должно начинаться в отделении интенсивной терапии.

Анестезия. Общая анестезия может еще более усилить уже существующую функциональную недостаточность сердечно-сосудистой системы, усугубить нарушения вентиляции легких и привести к остановке дыхания и смерти, поэтому при проведении любого вида общего обезболивания необходимо быть готовым к интубации и искусственной вентиляции легких. Если симптомы, связанные с опухолью в средостении, не угрожают жизни, можно сначала произвести биопсию и начать противоопухолевую терапию. Если же симптомы резко выражены и опасны для жизни, эмпирическая терапия может быть необходима еще до проведения биопсии. Необходимо получить достаточный материал для установки диагноза с помощью минимально инвазивных мероприятий – исследования периферической крови, костного мозга, биопсии периферических лимфоузлов, плевральной пункции и т.д. Зачастую лечение начинается до биопсии, но в результате могут быть сложности в точной диагностике.

Венозный доступ. Категорически запрещаются попытки катетеризации подключичных сосудов, поскольку из-за чрезмерного раздувания верхушек легких велика вероятность ранения легочной паренхимы и возникновения напряженного пневмоторакса. Сосудистый доступ должен осуществляться через крупные вены нижних конечностей, поскольку отток от вен рук резко затруднен.

Необходимо строго соблюдать баланс вводимой и выводимой жидкости во избежание развития отека мозга и легких.

Больной должен находиться в положении с приподнятой головой и грудной клеткой. Самым простым способом контроля ВПВ является гамма-облучение в ежедневной дозе 0,2–0,4 Гр, если, разумеется, облучательная установка расположена в той же больнице. Не обязательно облучать всю опухоль – вполне достаточно небольшого поля с фокусом на трахею и ВПВ. Улучшение часто можно отметить уже через 18–24 ч. Извращение гистологической картины и невозможность поставить правильный диагноз наблюдается в 25–40% таких случаев. Необходимо учитывать и возможность развития индуцированного облучением отека, что ведет к ухудшению состояния.

Внутривенные стероиды (метилпреднизолон 50 мг/м^2 день в 4 введения) могут быстро вызвать сокращение объема опухоли и уменьшение отека. Неблагоприятными последствиями назначения стероидов является высокая вероятность развития СОЛ и затрудняющее диагностику извращение гистологической картины опухоли.

Химиотерапия: При жизнеугрожающем СВПВ может быть начата эмпирическая химиотерапия. В качестве препаратов выбора, которые могут использоваться для эмпирического лечения СВПВ, называются циклофосфан, гидроксимочевина, антрациклины, винкристин. При этом следует помнить о риске «смазывания» гистологической картины и трудности установления правильного диагноза.

Какой бы метод экстренного контроля СВПВ ни был бы предпринят, необходимо стараться сразу же после стабилизации клинического состояния и ликвидации проявлений синдрома сдавления получить морфологический субстрат опухоли для верификации диагноза. Обычно биопсия может быть безопасно произведена через 72–96 ч терапии, небольшого сокращения объема опухоли.

Ведение гиперкальциемии

Гиперкальциемия, хотя и нечастый феномен у детей с опухолями (в отличие от взрослых), описана при острых лейкозах, лимфомах и солидных опухолях (рабдомиосаркома, нейробластома, остеосаркома, опухоль Вильмса).

Этиология. В большинстве случаев гиперкальциемия у детей с онкогематологическими заболеваниями обусловлена увеличением высвобождения кальция из костей, вызванным прямым разрушением кости метастазами или первичной опухолью. Гораздо реже гиперкальциемия возникает за счет остеолитического действия эндокринных факторов – так называемого синдрома эктопической секреции паратгормона. Кроме высвобождения из костей, уровень кальция регулируется выведением его с почками и абсорбцией в кишечнике.

Определение. Физиологически нормальные значения сывороточного кальция, скорригированные по альбумину, – 2,0–2,2 мэкв/л, нерезкая гиперкальцие-

мия – 3–3,5 мэкв/л, выраженная ≥ 3,5 мэкв/л. Не связанный с альбумином ионизированный кальций, содержание которого в норме составляет 0,9мэкв/л, – более важный показатель.

Симптомы гиперкальциемии. Тошнота, рвота, жажда, полиурия, запор, боли в животе, летаргия, головная боль, возбуждение, судороги, гипертензия, кардиальная аритмия.

Лечение.

А. Нерезкая гиперкальциемия.

1. Гидратация физиологическим раствором (3 л/м2 в сутки) внутривенно и per os – усиливает экскрецию кальция и снижает абсорбцию в проксимальных отделах канальцев почек.
2. Фуросемид 1–2 мг/кг внутривенно 3 раза в день блокирует реабсорбцию кальция в нисходящей части петли Генле. Необходимо обеспечить хорошую гидратацию и мониторинг электролитов.

В. Резкая гиперкальциемия.

1. Гидратация и фуросемид, но в большем объеме (до 6 л/м^2 в сутки)
2. Бифосфонаты: клодронат, этидронат и др. в 0,9% растворе NaCl внутривенно в течение более 2 ч 1 раз в день 3–7 дней. Инфузия в течение 10–12 ч может снизить возможность гипотензии или почечной недостаточности. Бифосфонаты можно назначать per os в дозе 10–20 мг/кг через день. Доза может быть снижена при почечной недостаточности, так как препарат на 50% экскрестируется почками.
3. Кальцитонин – краткосрочная ингибиция остеклластической резорбции кости и кальцийуретический эффект. Действие временное и польза от применения проблематична. Назначают в дозе 4–8 ед/кг подкожно или внутримышечно каждые 12 ч. Назначение стероидов в сочетании с кальцитонином приводит к усилению эффекта.
4. Стероиды дают лучший результат при гиперкальциемии, обусловленной лимфопролиферативными синдромами, видимо, за счет уменьшения резорбции кости и активации остеобластов с ингибицией метаболизма витамина Д. Применяя преднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки, можно снизить уровень кальция через неделю.
5. Ингибиторы простагландинсинтетазы (индометацин) подавляют активацию опухолью остеокластов. Действие медленное и непредсказуемое.

Другие виды терапии:

1. Двигательная активность. Иммобилизация повышает активность остеокластов и снижает функцию остеобластов, поэтому двигательная активность очень важна для профилактики и снижения гиперкальциемии.

2. Низкокальцевая диета – польза ее не доказана.
3. Фосфаты, назначаемые per os или внутривенно, больше токсичны, чем полезны. Снижают резорбцию кости и могут усилить образование кости, возможно, это ведет к усилению почечной токсичности. При их назначении необходим тщательный мониторинг.
4. Перитонеальный диализ или гемодиализ могут быть использованы в случае рефрактерности к другим видам терапии.

Терапия компрессии спинного мозга

Подозрение на компрессию спинного мозга требует неотложных мер, так как отсрочка постановки диагноза и/или терапии может привести к необратимым нарушениям спинномозговых функций. Ранний диагноз – критический фактор профилактики полной или частичной неврологической дисфункции, а своевременная терапия дает хороший шанс на восстановление функции. Все врачи, отвечающие за больного с опухолью, должны быть насторожены в этом отношении.

У любого больного с опухолью имеется риск компрессии спинного мозга.

Механизмы компрессии:

1. Гематогенное распространение;
2. Метастазы из внутричерепных опухолей;
3. Прямое распространение паравертебральных опухолей;
4. Разрушение позвонка у больных с вторичным остеопорозом из-за стероидной терапии.

Симптоматика.

1. Боли в спине наблюдаются практически у всех больных. Отмечаются локально или иррадиируют (обычно билатерально). У младенцев – необъяснимая плаксивость.
2. Чувствительность при перкуссии.
3. Потеря сенсорного восприятия.
4. Дисфункция тазовых органов. Автономная дисфункция – плохой прогностический признак.

Боли в спине с ухудшением неврологической функции дают основание диагностировать сдавление спинного мозга еще до объективного уточнения.

Специальные методы исследования

Отсутствие изменений на рентгеновских снимках спинного мозга или при сканировании костей не исключает диагноза компрессии спинного мозга. При подозрении на это состояние показаны следующие исследования:

1. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным веществом (лучше использовать гадолиниум). Должен быть исследован весь спинной мозг. Позитивные данные однозначно подтверждают диагноз.

2. Миелография с метризамидом. Позитивные результаты – диагноз точный. Если блок полный и планируется облучение, показана пункция цистерн для выявления верхней локализации болезни.

Лечение.

A. Компрессия спинного мозга вторична из-за остеопороза и разрушения позвонков:
   1. Ламинэктомия;
   2. Фиксация.

B. Компрессия спинного мозга опухолью:
   1. Стероиды: дексаметазон 1 мг/кг внутривенно – доза насыщения, затем 10 мг/внутривенно каждые 6 ч в течение 2 дней, затем 4 мг per os ежедневно. Детям до 2 лет доза не отработана, предлагаемая – 1 мг/кг внутривенно при насыщении, затем 4 мг внутривенно каждые 6 ч в течение 2 дней, затем 2 мг per os ежедневно. Начальные высокие дозы могут быть более эффективны, чем обычные дозы.
   2. Облучение применяют в дополнение к стероидам (см. СВПВ).
   3. Химиотерапию назначают в добавление к стероидам при наличии чувствительности опухоли к химиопрепаратам (лимфомы, лейкозы).
   4. Декомпрессионную ламинэктомию с послеоперационным облучением производят в добавление к стероидам только при наличии следующих показаний:
      - необходимость установить гистологический диагноз;
      - при высоком цервикальном блоке из-за риска нарушений дыхания;
      - если больной уже получил облучение на пораженные области и предполагается отсутствие быстрого эффекта от химиотерапии;
      - если неврологическое состояние больного быстро ухудшается во время облучения или химиотерапии;
      - если тела позвонков сдавлены и хирург считает что стабилизация облегчит боль;
      - так как опухоль почти никогда не удаляется полностью, радиотерапию, если она возможна, необходимо начать уже на 1-й неделе после операции.

C. Начать массаж и лечебную физкультуру как можно раньше.

D. Прогноз болезни не должен мешать терапии.

Синдром ретиноевой кислоты

Синдром all-трансретиноевой кислоты (ATRA) впервые описан при лечении острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) с ATRA. Частота его составляет около 15%. Клиническая картина синдрома разворачивается при дифференцировке лейкемических промиелоцитов в зрелые клетки гранулоцитарного ряда через 6–

20 дней от начала лечения ATRA. В последние годы синдром описан на «выходе» из аплазии после совместного применения ATRA и химиотерапии. Синдром характеризуется гиперлейкоцитозом, лихорадкой, гипотензией, одышкой, легочными инфильтратами, периферическими отеками, серозитами, задержкой жидкости, отеком мозга, почечной недостаточностью. Патофизиология синдрома ATRA изучена недостаточно, однако есть основания полагать, что ATRA не только вызывает дифференцировку лейкемических промиелоцитов в зрелые гранулоциты, но и резко активирует их функции, в частности, адгезивность к эндотелию и секрецию активных форм кислорода, протеаз и провоспалительных цитокинов, что вызывает синдром повышенной проницаемости капилляров (capillary-leak syndrom), деплецию внутрисосудистого объема, отеки и синдром мультивисцеральной недостаточности. По сути дела, синдром ATRA родствен другим синдромам лейкостаза. С учетом того, что начало синдрома совпадает с дифференцировкой промиелоцитов и нарастанием лейкоцитоза, предложена превентивная химиотерапия даунорубицином и цитозаром в сочетании с ATRA при инициальном лейкоцитозе при ОПЛ выше $5x10^3$/л и при нарастании лейкоцитоза выше $10x10^9$/л на 5-й день терапии и выше $15 x 10^9$/л на 10-й день, однако снижение часты развития синдрома под влиянием химиотерапии полностью не доказано. При подозрении на развитие синдрома ATRA необходимы немедленное начало введения высоких доз дексаметазона 20 мг/м^2 в сутки, восполнение дефицита внутрисосудистого объема, введение инотропных препаратов, стимуляция диуреза, при необходимости – искусственная вентиляция легких и гемодиализ. Летальность при синдроме ATRA составляет около 10%.

«Цитозаровое» легкое

Этот синдром, сочетающий высокую лихорадку, внезапно развивающуюся одышку, сухой кашель и гипоксемию при рентгенологической картине «белого» легкого, возникающие после лечения высокими (1000–6000 мг/м^2 в сутки) дозами цитозин-арабинозида, был описан более 15 лет назад. Он может развиваться у 5–20% больных, получивших высокие дозы цитозара. «Цитозаровое» легкое представляет собой один из вариантов респираторного дистресс-синдрома (РДС) взрослого типа, т.е. острого некардиогенного отека легких, развивающегося вследствие резко повышенной проницаемости легочных капилляров. Он чаще развивается при постоянных инфузиях препарата, чем при интермиттирующем введении. Показана потенцирующая роль сопутствующего применения метотрексата и антрациклинов, особенно амсакрина, в развитии «цитозарового» легкого. Естественное течение «цитозарового» легкого, как правило, неблагоприятное – возникает необходимость в искусственной вентиляции легких, которая далеко не всегда позволяет корригировать перфузионные расстройства, и большинство больных погибают. В последние 10 лет в серии

исследований было показано, что «цитозаровое» легкое в подавляющем большинстве случаев развивается на фоне бактериемии, вызванной Str. viridans, и представляет собой острое постстрептококковое повреждение эндотелия сосудов легких, предварительно «сенсибилизированных» высокими дозами цитозара. В качестве источников бактериемии чаще всего выступают некротически поврежденные слизистые рта, особенно сильно колонизированные зеленящими стрептококками, и желудочно-кишечного тракта. Было также показано, что профилактического применение ацикловира, предотвращающего развитие герпетических поражений полости рта, и амоксициллина или макролидов (эритромицина, рокситромицина, кларитромицина), подавляющих избыточный рост стрептококков, резко снижает частоту РДС после назначения высоких доз цитозара. В своей практике мы всегда используем и ацикловир, и антистрептококковые препараты для профилактики синдрома «цитозарового» легкого. Необходимо отметить, что применение препаратов пенициллинового ряда достаточно быстро приводит к развитию резистентности к нему стрептококков группы D, поэтому необходимо либо периодически контролировать чувствительность стрептококков (мазки из зева и десневых карманов), либо переходить на использование макролидов.

Лечение полностью развернутого синдрома «цитозарового» легкого – очень трудная и неблагодарная задача; значительно лучшие результаты достигаются, если лечение предпринято в начальной фазе синдрома. Поэтому у больных после лечения высокими дозами цитозара, особенно после начала агранулоцитоза, должен осуществляться очень жесткий и регулярный мониторинг. При возникновении лихорадки антибактериальная терапия должна начинаться немедленно. Рекомендуется использовать ванкомицин в составе первой комбинации антибиотиков, особенно если в качестве деконтаминации применялись фторхинолоны и антистрептококковые препараты, вызывающие селекцию резистентных стрептококков. Особенно стоит обратить внимание на наличие признаков дыхательной недостаточности – тахикардии, раздувания крыльев носа, одышки. При малейших признаках развития «цитозарового» легкого необходимо проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг внутривенно в течение часа, которая зачастую оказывает обрывающее действие на развитие РДС. В остальном лечение симптоматическое, с акцентом на поддержание отрицательного водного баланса. Решение вопроса о переводе больного на искусственную вентиляцию легких зависит от стабильности оксигенации через маску или носовой катетер.

Сепсис и септический шок

Клинические проявления сепсиса часто бывают очень неспецифичны, и поэтому для правильной диагностики необходимо в критических ситуациях не забывать о возможности развития септического состояния. Нарушения психи-

ки и гипервентиляция с дыхательным алкалозом являются важными признаками сепсиса, так как они появляются самыми первыми, часто до возникновения лихорадки и озноба. Лихорадка развивается не всегда, до 15% больных с сепсисом имеют нормальную или пониженную температуру. Если ранее была проведена катетеризация центральных сосудов для мониторинга гемодинамических показателей, ранними признаками септического состояния могут быть увеличение сердечного выброса, увеличение содержания кислорода в смешанной венозной крови (C_vO_2) либо снижение периферического сосудистого сопротивления. При наличии кожных проявлений септического состояния следует выполнить скарификацию, окраску мазка по Граму и бактериологическое исследование; обнаружение возбудителя в мазке подтверждает диагноз сепсиса и помогает выбрать нужный антибиотик. Лейкоцитоз, если он имеется, может отражать динамику процесса, однако количество лейкоцитов при сепсисе нередко бывает нормальным или даже сниженным.

Выбор препарата для начальной антибиотикотерапии во многом зависит от локализации источника септицемии. Если источник удается обнаружить, а в дальнейшем удалить или дренировать (например, в/в катетер, хирургическая рана, абсцесс), результаты лечения улучшаются. Перед началом антибиотикотерапии забирают две пробы крови для бактериологического исследования; не следует откладывать лечение для того, чтобы получить несколько гемокультур в течение большого промежутка времени. Приводящая к сепсису инфекция мочевых путей или дыхательного тракта обычно имеет выраженную клиническую картину, а возбудитель окрашивается по Граму. Нозокомиальный синусит у больных с установленным назотрахеальным воздуховодом или назогастральным зондом часто не учитываются в качестве возможной причины лихорадки и сепсиса. Инфекция операционной раны и флебит часто не зависят от наличия дренажа, лечение должно быть направлено против наиболее вероятных возбудителей – золотистого стафилококка и кишечных грамотрицательных микроорганизмов. Абдоминальные инфекционные процессы обычно вызываются анаэробами (в том числе Bacteroides fragilis), а также грамотрицательными микроорганизмами (например, E. coli, Klebsiella sp., Proteus sp.). Декубитальные язвы обычно инфицируются несколькими возбудителями, в том числе золотистым стафилококком, анаэробами, а также грамотрицательными палочками. У 25% больных с сепсисом не удается обнаружить источник инфекции, в этой ситуации показано назначение антибиотиков широкого спектра действия с активностью против как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Не могут считаться однозначными рекомендации вводить однократно большие дозы кортикостероидов (3 мг/кг дексаметазона или 30 мг/кг метилпреднизолона).

При получении положительной гемокультуры обычно имеется возможность изменить терапию с учетом чувствительности изолированного микроорганиз-

ма. Если источник инфекции таков, что часто сопровождается полимикробной бактериемией (например, ЖКТ) следует продолжать введение препаратов широкого спектра действия. Если до начала антибиотикотерапии было произведено лишь одно бактериологическое исследование крови, имеется примерно 20% вероятность ложноотрицательного результата вследствие перемежающегося характера бактериемии. Отрицательные результаты бактериологических исследовании у больного с сепсисом могут отражать лишь эффективность начатой антибиотикотерапии и не должны приводить к немедленному отказу от проводимого лечения. При отсутствии положительной динамики в ответ на терапию показано дальнейшее исследование.

Септический шок и сепсис-синдром

Под термином «сепсис-синдром» понимается тяжелое течение инфекционного процесса, главным отличительным признаком которого является нарушение перфузии и/или функции органов. Септический шок (СШ) определяется как артериальная гипотензия у пациента с сепсисом (для взрослых систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., среднее ниже 60 мм рт.ст.), обусловленная низким периферическим сосудистым сопротивлением, не связанная со снижением внутрисосудистого объема или первичным нарушением насосной функции сердца. Эти синдромы – весьма близкие проявления единого патологического процесса, но летальность при них может значительно различаться – при СШ она выше в 2–3 раза.

По современным представлениям, указанные выше синдромы развиваются в результате «гипертрофированного» системного воспалительного ответа организма хозяина на инвазию микроорганизмами. Существует устойчивое мнение, что у гематологических больных сепсис-синдром и СШ наиболее часто вызываются грамотрицательными бактериями (в частности, Ps. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, E.coli), однако и другие патогены (например Str. viridans) могут стать их причиной. Более того, даже грибы, хотя и редко, могут вызвать СШ.

Патогенетическая цепочка сепсиса начинается с взаимодействия неспецифических защитных механизмов – макрофагов, нейтрофилов и комплемента – с компонентами клеточной стенки бактерий. Классическим примером такого процесса является бактериемия, вызванная грамотрицательными бактериями. В результате этих взаимодействий образуются первичные эндогенные медиаторы сепсиса – фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), анафилотоксины, интерлейкин-1, из которых центральным медиатором, согласно множеству доказательств, является TNF-α. Этот фактор в дальнейшем взаимодействует с эндотелиоцитами, вызывая индукцию синтеза NO – мощнейшего вазодилататора, основного вторичного медиатора рефрактерной к вазопрессорам артериальной гипотензии. Кроме того, результатом действия TNF являются синтез интер-

лейкина-6, секреция активных форм кислорода, фактора, активирующего тромбоциты (PAF), протеаз, экспрессия молекул адгезии на нейтрофилах. Каждый из этих факторов вносит свой вклад в патогенез сепсиса. Результатом их взаимодействия являются классические признаки сепсиса – синдром повышенной проницаемости капилляров, клинические признаки гипоперфузии органов (олигурия, нарушения сознания), гипертермия, гиперлейкоцитоз (реже лейкопения как результат адгезии нейтрофилов к эндотелию микрососудов), сниженное периферическое сосудистое сопротивление, повышенная работа сердца, лактатацидоз, ДВС-синдром. В течении сепсиса и СШ можно выделить три фазы: ранний (компенсированный, «теплый») шок, поздний (декомпенсированный, «холодный», рефрактерный) шок и терминальная фаза – синдром множественной органной дисфункции (или полиорганной недостаточности). Следует отметить, что сепсис – результат взаимодействия множества факторов и ни одно отдельно взятое лечебное средство, элиминирующее действие какого-то конкретного медиатора, вероятно, не способно полностью предотвратить его развитие. Септический каскад развивается очень быстро – в течение нескольких часов от начала действия этиологического фактора и, следовательно, подавляющее большинство пациентов получают медицинскую помощь уже после того, как момент для оптимального воздействия прошел.

Этиотропная и патогенетическая терапия СШ у гематологических больных

Лечение септического шока лежит на «трех китах»: антибактериальной терапии, восполнении внутрисосудистого объема и вазопрессорах и использовании инотропных препаратов. Эффективность этих мероприятий в снижении летальности от СШ является абсолютно доказанной. Кроме того, мы коснемся некоторых потенциально перспективных подходов к лечению сепсиса, а также мероприятий и препаратов, эффективность которых доказана или они противопоказаны при СШ. Следует подчеркнуть, что лечение СШ – это не только и не столько лечение собственно артериальной гипотензии, сколько попытка предупредить и устранить нарушения функции органов.

1-й этап. Экстренная коррекция относительного дефицита внутрисосудистого объема. При подозрении на развитие СШ необходимо измерить центральное венозное давление (ЦД). Для СШ характерны очень низкие величины ЦВД (от отрицательного до 20 мм вод. ст.). После измерения ЦВД проводится практически струйное введение какого-либо коллоидного раствора (например, желатиноль, 5–10% альбумин или плазма) в дозе 20 мл/кг в течение 20–30 мин. после чего вновь измеряют ЦВД. Если последнее ниже 50–60 мм вод.ст., вводят еще такую же дозу либо того же раствора, либо раствора Рингер-лактата. Необходимо подчеркнуть, что страхи волемической перегрузки у больных с СШ

неоправданны, и наилучший прогноз имеют больные, которые в первый час после поступления с клинической картиной СШ получили внутривенно более 40 мл/кг жидкости.

2-й этап. Одновременно с проведением экстренной коррекции внутрисосудистого объема вводят антибиотики. Принцип назначения антибиотиков – максимально эффективные препараты в максимальных дозах. Боязнь назначить адекватные дозировки препаратов из-за потенциального усиления освобождения эндотоксина вследствие распада бактерий под влиянием антибиотиков не обоснована, однако, возможно, что предпочтение следует отдавать препаратам, взаимодействующим с пенициллинсвязывающим белком III и вызывающим меньшее освобождение эндотоксина (имипенем, меропенем, цефтазидим).

3-й этап. Назначение вазопрессорных препаратов. Учитывая тот факт, что причиной артериальной гипотензии при СШ является генерализованная NO – опосредованная вазодилатация, единственной эффективной на сегодняшний день группой препаратов являются катехоламины – допамин и норадреналин, а также в-стимулятор добутамин. Реже используются адреналин и изадрин.

Необходимо подчеркнуть, что вазопрессоры следует назначать только после того, как достигнуто адекватное восполнение внутрисосудистого объема, поэтому показатели ЦВД должны часто мониторироваться и при его уровне ниже 30–40 мм вод.ст. необходимо восполнять относительный дефицит с помощью введения жидкости в дозе 20 мл/кг.

Обычно первым вазопрессором, назначаемым при СШ, является допамин в дозе 5 мкг/кг/мин. Иногда сразу назначают комбинацию допамина 3–5 мкг/кг/мин с добутамином 8–10 мкг/кг/мин. Если в течение 30–60 мин. лечения среднее артериальное давление (АД) не достигает нормальных цифр, дозу допамина повышают до 8–10 мкг/кг/мин. В дальнейшем при неэффективности происходит ступенчатое повышение дозы допамина, вплоть до 20 мкг/кг/мин. При неэффективности этой дозы мы рекомендуем назначать норадреналин в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Необходимо помнить о том, что норадреналин может значительно снижать почечный кровоток, однако, возможно, что «почечные» дозы допамина способны препятствовать этому эффекту.

Инфузионная и трансфузионная терапия при СШ

Целью инфузионной терапии при СШ является в первую очередь поддержание адекватного ОЦК, другая цель – коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений.

Трансфузии эритроцитной массы при шоке проводятся для поддержания уровня гемоглобина выше 100 г/л, при развитии РДС – выше 120 г/л.

Тромбоцитную взвесь трансфузируют с целью повышения количества тромбоцитов более 30 000 в 1 мкл. Свежезамороженную плазму переливают только

при развитии коагулопатии, когда уровень фибриногена ниже 1,4 г/л, протромбина ниже 70%, АПТВ более 50 сек.

Потенциально эффективная терапия СШ. Исходя из патогенеза СШ, наиболее эффективными для его лечения и профилактики летального исхода будут являться препараты, связывающие эндотоксин или другие бактериальные медиаторы шока, препараты, блокирующие первичные эндогенные медиаторы (TNF-α, интерлейкин-6 и др.), а также препараты, блокирующие синтез или связывающие NO.

К препаратам, связывающим эндотоксин, относится пентаглобин – внутривенный иммуноглобулин, обогащенный иммуноглобулином М. В отличие от других коммерчески доступных препаратов иммуноглобулинов этот препарат содержит 5% IgM, в котором в повышенном титре присутствуют антитела к грамотрицательным бактериям. В многочисленных исследованиях доказано, что раннее назначение пентаглобина при грамотрицательном сепсисе и СШ увеличивает выживаемость. Доза пентаглобина – 5 мл/кг в первые сутки при длительности введения 10–12 ч, 1 мл/кг, а вторые сутки за 4–6 ч.

Антитела, связывающие TNF-б. В исследованиях эффективности моноклональных анти-TNF-антител при лечении СШ и сепсиса было показано благоприятное влияние низких доз, в то время как при лечении высокими дозами смертность больных оказалась выше, чем в контрольной группе. Учитывая высокую скорость развития септического каскада, ясно, что анти-TNF-терапия будет максимально эффективной только при очень раннем её начале, например, у гематологических больных с СШ, развернувшимся в стационаре.

Мероприятия, неэффективные при лечении СШ. Не показаны при СШ свежезамороженная плазма (за исключением этапа экстренной коррекции внутрисосудистого объема при отсутствии других, более дешевых и безопасных препаратов), глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

Противопоказаны любые мероприятия, уменьшающие, даже временно, внутрисосудистый объем, – плазмаферез, УФО крови и др.

Нейтропенический энтероколит

Под термином «нейтропенический энтероколит» понимают поражение кишечника, развивающееся на фоне тяжелой нейтропении, чаще всего индуцированной химиотерапией, проявляющееся лихорадкой, вздутием кишечника, болью в животе, диареей, кишечным кровотечением и, в тяжелых случаях, парезом кишечника. Термин НЭ является синонимом терминов «некротический энтероколит», «некротическая энтеропатия», «тифлит» (в этом случае речь идет о поражении, ограниченном слепой кишкой). Для НЭ типичным является начало на фоне нейтропении длительностью более 1 нед., хотя встречаются случаи

и более раннего начала. Считается, что генез поражения кишечника является комбинированным, обусловленным, с одной стороны, токсическим действием химиопрепаратов (наиболее часто НЭ вызывается высокими дозами цитозин-арабинозида и амсакрином или другими антрациклинами), а с другой – продуцируемыми некоторыми бактериями энтеротоксинами (в частности, токсин Clostridia difficile). Осложнениями синдрома являются водно-электролитные нарушения, связанные с образованием «третьего сектора», септицемия, шок, профузное кишечное кровотечение, кишечная непроходимость, некроз кишечника, перитонит.

Лечение НЭ неспецифическое и основано на полном голоде, парентеральном питании, введении антацидов (H_2-блокаторы), комбинированной антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра, активными в отношении клостридий (пиперациллин/тазобактам, тиенам, а также метрогил, ванкомицин per os при выявлении клостридиального антигена), коррекции водно-электролитных нарушений, пареза кишечника и трансфузионной терапии.

При кишечном кровотечении показано поддержание Нв на уровне выше 110–120 г/л, поскольку в любой момент возможна профузная потеря крови с развитием острейшей гиповолемии и анемии (так называемые страховочные трансфузии).

Учитывая, как правило, нестабильную гемодинамику, большую протяженность поражения кишечника, трудность наложения жизнеспособных анастомозов, к вопросу о хирургическом вмешательстве следует подходить с крайней осторожностью. В целом большинство экспертов придерживаются максимально консервативной тактики.

Патологическая кровоточивость

Патологическая кровоточивость может проявляться диффузным кровотечением из разных мест или локальным необъяснимым и обильным кровотечением. Скрининговое исследование системы гемостаза включает определение следующих показателей: число тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ) и частичное тромбопластиновое время (ЧТВ). При подозрении на наличие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) следует также определить содержание фибриногена и продуктов деградации фибрина. В том случае, если у больного имеется генерализованная кровоточивость, а все вышеперечисленные параметры находятся в пределах нормы, следует определить время кровотечения.

Тромбоцитопения (при количестве тромбоцитов менее 50000/мм^3) является распространенной причиной генерализованной кровоточивости; серьезное кровотечение может возникнуть при снижении количества тромбоцитов менее 20000/мм^3. Причиной тромбоцитопении может быть сниженная продукция либо

повышенное разрушение тромбоцитов. Исследование пунктата костного мозга может выявить угнетение тромбоцитопоэза, часто ассоциированное с аплазией костного мозга и панцитопенией. Расстройство костномозгового кроветворения в результате облучения, химиотерапии, а также при апластической анемии и гемобластозах может быть причиной снижения продукции тромбоцитов. Переливание тромбоцитной массы приводит к транзиторному увеличению содержания тромбоцитов и остановке кровотечения у большинства больных, но для выбора окончательной тактики лечения необходима консультация гематолога. Повышенное разрушение тромбоцитов наблюдается при аутоиммунных тромбоцитопениях (идиопатических, вторичных), тромбоцитопениях потребления (васкулиты, сепсис, злокачественные новообразования, тромботическая тромбоцитопеническля пурпура, уремический гемолиз, синдром ДВС), а также при гиперспленизме (спленомегалии любого генеза). Переливание тромбоцитной массы от нескольких доноров имеет ограниченное значение, так как эти трансфузии приводят к аллоиммунизации и донорские тромбоциты подвергаются быстрому разрушению. Отечественная терапия включает введение тромбоцитарного концентрата, полученного на сепараторах крови из расчета 4 дозы/м^2 поверхности тела в сутки, назначение глюкокортикоидов в дозе 2–5 мг/кг массы тела, рекомбинантного препарата VIIф (Ново-Севен) из расчета 100–200 мкг/кг 3–4 раза в сутки до купирования кровотечения.

ДВС является следствием общей активации механизмов гемостаза. Для диагностики ДВС основное значение имеет снижение числа тромбоцитов и уровня фибриногена одновременно с повышением содержания продуктов деградации фибрина, при этом наблюдается увеличение ПВ и ЧТВ. ДВС наблюдается при шоке, сепсисе, травмах, оперативных вмешательствах, акушерской патологии, злокачественных новообразованиях, тепловом ударе, гемолитических реакциях на гемонтрансфузию, укусах змей и пауков, а также при повреждении сосудов различной этиологии. Успешное лечение ДВС зависит от результатов лечения основного заболевания. Пока этиологическая терапия не дала определенных результатов, патологическую кровоточивость можно снизить переливанием тромбоцитной массы и свежезамороженной плазмы (СЗП). Введение гепарина может прервать патологическое свертывание, но может и усугубить кровоточивость, поэтому гепарин назначают с осторожностью под контролем определения содержания антитромбина-III и коррекции его возможного дефицита.

Расстройства свертывания определяют по увеличению ПВ и/или ЧТВ. У больных с наследственными заболеваниями (например, гемофилия, болезнь Виллебранда) кровоточивость проявляется с детства; часто имеется семейный анамнез. Причиной приобретенных дефектов свертывания крови могут быть патология печени, дефицит витамина К, прием антикоагулянтов или наличие в кро-

вотоке ингибиторов различных факторов свертывания. Кровоточивость при этих расстройствах носит различный характер и чаще всего коррелирует со степенью удлинения ПВ и/или ЧТВ. В большинстве случаев для установления диагноза и выбора тактики лечения необходима консультация гематолога. Переливание СЗП позволяет компенсировать большинство дефектов свертываемости (за исключением случаев, когда причиной дефекта является наличие ингибиторов коагуляции) и является методом выбора при лечении кровотечений, даже когда их конкретные причины неизвестны. Витамин К назначают, если предполагается его дефицит (обычно у больных, получающих антибиотики широкого спектра действия).

Тромбоцитопатии характеризуются увеличением времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов и неизмененном ПВ и ЧТВ Врожденные дефекты часто могут вызывать значительную кровоточивость; при подозрении на наследственную тромбоцитопатию необходима консультация гематолога. Приобретенные дефекты часто встречаются при уремии, приеме лекарственных препаратов, например, ацетилсалициловой кислоты, а также при миелопролиферативных и диспластических процессах или парапротеинемии; в отсутствии других дефектов гемостаза кровоточивость обычно выражена умеренно. Если при исследовании гемостаза все скрининговые тесты остаются в пределах нормы, для устранения локального анатомического дефекта может потребоваться консультация хирурга.

Кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта

Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет распространенное в медицинской практике состояние, при котором встречается значительное количество осложнений (в связи с гемотрансфузиями, ишемией миокарда и мозга), а летальность достигает 10%. При подозрении на кровотечение необходимо принять активные меры по обеспечению стабильности гемодинамических параметров и быстро определить локализацию кровотечения. Примерно у 75% больных это состояние связано с пептической язвой или лекарственным гастритом (вследствие приема противовоспалительных препаратов). Тщательная оценка анамнеза помогает конкретной диагностике при выявлении таких факторов, как абдоминальная боль, прием лекарственных препаратов, оперативное вмешательство на брюшной полости либо заболевание печени. Физикальное обследование должно быть направлено в первую очередь на выявление портальной гипертензии ввиду высокой вероятности кровотечения из варикозно расширенных пищевода, так как кровотечение приводит к утяжелению состояния больных и требует специализированного лечения.

Определить состояние гемодинамики больного можно при помощи функциональных проб, наблюдения за динамикой гематокрита, а также благодаря своевременному выявлению гипоперфузии жизненно важных органов (например, ишемия миокарда или мозга). Как правило, при наличии кровотечения проводят исследование коагулограммы, определение группы крови больного, пробу на совместимость с донорской кровью. У больных с гипотензией и/или признаками серьезной дисфункции жизненно важных органов проведение реанимационных мероприятий требует возмещения дефицита ОЦК кровью и плазмозамещающими растворами до начала более специализированных диагностических мероприятий. Следует ввести назогастральный зонд для повторного промывания физиологическим раствором; эта процедура не останавливает кровотечение, но позволяет оценить его активность, а также отмыть желудок от крови для проведения эндоскопического исследования. Не следует слишком полагаться на сомнительные результаты назогастрального промывания желудка, так как отсутствие крови в аспирате не исключает кровотечения, если источник последнего расположен дистальнее закрытого привратника, а также учитывая, что незначительное количество крови и дающего положительную пробу материала может быть получено вследствие повреждения слизистой при введении зонда.

Нет доказательств, что применение антацидов или циметидина способствует остановке острого кровотечения. Эндоскопия является наиболее эффективным средством для определения источника кровотечения; ее проводят лишь после реанимационных мероприятий; во время процедуры следует обратить особое внимание на свободную проходимость дыхательных путей. Больные со стабильной гемодинамикой и быстро остановившимся кровотечением не нуждаются в экстренной эндоскопии; им проводят либо эндоскопическое либо рентгенологическое исследование верхнего отдела ЖКТ в течение 24 ч от момента прекращения кровотечения. При подозрении на кровотечение из нижнего отдела ЖКТ следует избегать введения бария. Экстренная эндоскопия показана следующим больным: 1) при портальной гипертензии, в связи со специфической лечебной тактикой при кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода; 2) при протезах аорты ввиду важности своевременного выявления аортокишечного свища; 3) при массивном или повторном кровотечении на фоне кровоостанавливающей терапии, когда рассматривается вопрос о необходимости оперативного вмешательства.

У большинства больных кровотечение останавливается и без лечебного вмешательства; отсюда трудности в оценке эффективности стандартной терапии. Больным с пептической язвой и/или лекарственным гастритом следует прекратить прием всех потенциально опасных препаратов. Положительный эффект антацидов или циметидина отмечается примерно у 70% этих больных. Возмож-

ность хирургического вмешательства следует рассматривать в том случае, если больному потребовалось перелить свыше 1500 мл крови в течение 24 ч или при повторном кровотечении на фоне адекватной терапии. У больных с кровотечением из варикозно расширенных вен в качестве первичной лекарственной терапии с переменным успехом используется вазопрессин. Упорное кровотечение служит показанием для тампонады баллонным зондом и/или эндоскопии со склерозирующей терапией варикозных вен; эти процедуры должны проводиться опытными специалистами. Подобная тактика при кровотечениях эффективна у 50–90% больных. Хирургическая декомпрессия портальной системы является эффективным средством, однако, сопровождается высокой оперативной смертностью и значительным риском послеоперационных осложнений.

Кровотечение из нижних отделов пищеварительного тракта

При кровотечении из нижнего отдела пищеварительного тракта следует быстро оценить величину кровопотери (клинические признаки, определить, имеется ли дисфункция жизненно важных органов и начать коррекцию имеющихся нарушений. Анамнез и физикальное обследование помогают различить кровотечение из верхнего (гематемезис, указания на боль в эпигастрии после еды либо язвенную болезнь, прием нестероидных противовоспалительных препаратов) и нижних (гематохезия – свежая кровь в кале, указания на колит или недавние изменения характера пищеварения) отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Отсутствие крови в аспирате, полученном с помощью назогастрального зонда, не является однозначным признаком кровотечения из нижнего отдела ЖКТ; кровотечение может быть перемежающимся кровь может не попадать ретроградно через привратник в желудок. Следы крови в аспирате говорят о вероятной локализации источника кровотечения в верхнем отделе ЖКТ.

Необходимо проведение аноскопии и жесткой сигмоидоскопии для выявления новообразований дистального отдела толстой кишки, геморроя или колита. Удовлетворительной альтернативой является гибкая сигмоидоскопия.

Примерно у 10% больных, которым выполняют артериографию по поводу подозреваемого кровотечения из нижнего отдела ЖКТ, оказывается, что источник кровотечения на самом деле расположен в верхнем отделе пищеварительного тракта; именно поэтому желательно выполнение эндоскопического исследования верхнего отдела ЖКТ.

При артериографии можно локализовать источник со скоростью кровотечения не менее 0,5 мл/мин; в 25–50% исследований не удается обнаружить место кровотечения, в основном, из-за его прекращения. Первую инъекцию контрастного вещества делают в верхнюю брыжеечную артерию (тонкий кишеч-

ник и правая половина толстой кишки), за исключением тех случаев, когда имеется подозрение на кровотечение из верхнего отдела ЖКТ (инъекция в чревный ствол) или из нисходящего отдела толстой кишки (инъекция в нижнюю брыжеечную артерию). У больных с портальной гипертензией чрезвычайно важно получить снимки венозной фазы артериографии для выявления варикознорасширенных вен кишечника. Если удается локализовать источник артериального кровотечения, можно оставить катетер в артерии, а затем попытаться остановить кровотечение эмболизацией сосуда или инфузией раствора вазопрессина. Диагностическим методом выбора является сканирование с введением меченого ^{99m}Te серного коллоида (сканирование пула крови) или меченых пертехнетатом (^{99m}Te) эритроцитов. Ввиду более высокой чувствительности сканографии (при инъекции меченых эритроцитов удается выявить кровотечения от 0,1 мл/мин) в некоторых клиниках артериографию проводят лишь после радионуклидного исследования.

Примерно у 2/3 больных с активным кровотечением колоноскопия позволяет выявить его источник. Иногда у больного с активным кровотечением предпочтительнее выполнить артериографию, чем эндоскопическое исследование; колоноскопию проводят при невозможности локализовать кровотечение с помощью артериографии и возникновении необходимости в экстренном оперативном вмешательстве. Для лечения кровотечений из сосудистых эктазий или других патологически измененных сосудов в некоторых клиниках используют лазерную коагуляцию под колоноскопическим контролем, а также электрокаутеризацию.

Ирригоскопия не используется в обследовании больных с активным кровотечением, так как не всегда возможно выявить источник кровотечения, а введенный барий затрудняет последующее проведение артериографического или эндоскопического исследования. При обследовании больных с недавно остановившимся желудочно-кишечным кровотечением ирригоскопия с двойным контрастом и колоноскопия взаимно дополняют друг друга. До 40% патологических изменений, которые не удалось выявить при ирригоскопии, обнаруживаются с помощью колоноскопии; иногда ирригоскопия позволяет выявить источник кровотечения, не замеченный при колоноскопии. При этом ирригоскопию обычно проводят до начала колоноскопии. Если источник кровотечения не обнаружен при помощи этих двух методов исследования, следует обратить внимание на целесообразность обследования верхнего отдела ЖКТ и/или элективной артериографии для выявления сосудистых аномалий.

Среди заболеваний, часто приводящих к кровотечениям из нижнего отдела ЖКТ, встречаются новообразования, приобретенные и врожденные сосудистые аномалии, артериально-кишечные свищи, дивертикулез толстой кишки, инфекционные заболевания кишечника, ишемическая болезнь кишечника, меккелев дивертикул, геморрой, и некоторые другие расстройства. При-

мерно в 75% случаев кровотечения из нижнего отдела ЖКТ прекращаются самостоятельно.

Легочное кровотечение

Легочное кровотечение является грозным осложнением, которое в случае, если проходимость дыхательных путей не будет обеспечена отсасыванием крови или восстановлена за счет кашля, угрожает больному смертью от асфиксии уже через несколько минут. Серьезному кровотечению нередко предшествует умеренная кровоточивость, поэтому даже умеренное кровохарканье требует немедленного установления его причин. Легочное кровотечение у больного с установленным в легочной артерии (ЛА) плавающим катетером может указывать на разрыв одной из ветвей ЛА.

При подозрении на легочное кровотечение следует исключить возможность геморрагического состояния, кровотечения из носоглотки и желудочно-кишечного тракта. При наличии трахеостомы нужно убедиться в отсутствии кровотечения из трахеостомического разреза. При обнаружении артериального кровотечения необходимо немедленно пережать кровоточащий участок; для остановки кровотечения из сосуда такого диаметра, как безымянная артерия, часто требуется оперативное вмешательство.

При подозрении на легочное кровотечение следует выполнить рентгенограмму грудной клетки. Кардиомегалия на снимке в сочетании с данными анамнеза и физикального исследования позволяют заподозрить застойную сердечную недостаточность либо митральный стеноз.

Если на рентгенограмме кардиомегалия отсутствует, а кровотечение становится непосредственно угрожающим жизни, следует приложить все усилия для поддержания проходимости дыхательных путей при помощи отсасывания крови на то время, которое потребуется для скорейшей доставки больного в операционную и проведения бронхоскопии жестким бронхоскопом и/или экстренного оперативного вмешательства для остановки кровотечения. Если кровотечение не угрожает непосредственно жизни больного, следует безотлагательно произвести бронхоскопию для определения сегмента, в котором находится кровоточащий сосуд. Для устранения источника кровотечения выполняют тампонаду баллонным катетером, или артериографию с эмболизацией сосуда, или резекцию данного участка. Иногда в ходе бронхоскопии не удается установить источник кровотечения; в этом случае следует продолжать поддерживающую терапию и поиск патологии, которая могла привести к диффузной легочной кровоточивости (например, синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, другие редкие легочные васкулиты). Кровотечение может прекратиться еще до начала бронхоскопии, во время которой не удается обнаружить патологических изменений; в этом случае больной нуждается в тщательном наблюдении с повторной бронхоскопией при рецидиве кровотечения.

Маточное кровотечение

При наличии значительного выделения крови из влагалища важно определить его продолжительность, количество и цвет крови, а также сроки последнего менструального цикла. Быстро вытекающая из матки кровь имеет ярко-красный цвет и вскоре сворачивается. Массивная, но непродолжительная меноррагия, которая переходит в соответствующее нормальной менструации кровотечение, свидетельствует о наличии механического препятствия, например, миомы, полипа либо аденомиоза. Полименоррея наиболее часто связана с ановуляторными кровотечениями. Нарушения коагуляции часто приводят к меноррагиям, однако являются относительно редкой причиной патологического маточного кровотечения. Важное значение имеет способ контрацепции больной, так как прием оральных контрацептивов почти исключает вероятность наступления беременности, в то время как беременность у женщины с установленным внутриматочным противозачаточным устройством чаще имеет эктопическую локализацию. Физикальное обследование больной должно включать приблизительную оценку объема циркулирующей крови. Важное значение для определения причин кровотечения придается наружному и внутреннему гинекологическому обследованию; при этом следует исключить вероятность кровотечения из наружных половых органов или стенки влагалища. Гинекологическое обследование заключается в тщательном осмотре в зеркалах, а также бимануальном влагалищном исследовании. Общий анализ крови помогает определить степень и длительность кровопотери. Результаты чувствительных диагностических проб на беременность позволяют исключить или предположить патологическую беременность, лежащую в основе маточного кровотечения.

Решающими для выбора лечебной тактики факторами являются интенсивность кровотечения, возраст больной, вероятность органической патологии, а также желание больной сохранить возможную беременность. Ановуляторное кровотечение чаще всего встречается на нижней и верхней границах репродуктивного возраста. Повторные эпизоды гиперполименореи наблюдаются при овуляторных циклах на фоне аденомиоза, миомы или внутриматочного полипа. Внутриматочные контрацептивы (ВМК) также могут приводить к гиперполименорее, которой в этом случае предшествуют мажущие выделения в течение от нескольких дней до 1 нед. Во многих случаях патологической маточной кровоточивости дилатация с последующим выскабливанием является одновременно и диагностическим, и лечебным мероприятием. При кровотечениях, обусловленных доброкачественными состояниями, в схему терапии входят также эстрогены, прогестины и ингибиторы простагландинов Иногда, например, при злокачественных новообразованиях, возникают показания к гистерэктомии.

Геморрагический синдром при гемофилии

В клинической практике наиболее часто встречаются больные с гемофилией А, имеющие дефицит VIII фактора. Реже отмечается дефицит IX фактора – гемофилия В, XI фактора – гемофилия С, еще реже другие.

Наиболее частые провоцирующие и предрасполагающие факторы кровоточивости при гемофилии:

1. Травмы ребенка при контакте с колющими и режущими предметами, при падениях, ушибах и др.;
2. Хирургические вмешательства, в том числе «малые» (экстракция зуба, тонзиллэктомия);
3. Внутримышечные инъекции;
4. Длительный прием медикаментозных препаратов, способствующих развитию эрозивно-язвенных процессов в слизистой желудочно-кишечного тракта (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов).

Клиническая диагностика

Гемофилии – наследственные заболевания, сцепленные с Х-хромосомой, передающиеся от матери и развивающиеся у лиц мужского пола (гемофилии А и В). Признаки заболевания появляются с первого года жизни, и с ростом ребенка возникают новые локализации кровоточивости.

Характерен гематомный тип кровоточивости:

1. Гемартрозы – кровоизлияния в суставы, обычно крупные (коленные, голеностопные, локтевые, плечевые, лучезапястные); пораженный сустав увеличивается в размере, теплый на ощупь, болезненный; при повторных кровоизлияниях развивается деформация и контрактура сустава.
2. Гематомы – подкожные и межмышечные кровоизлияния, постепенно нарастающие после травмы, глубокие, напряженные, сопровождающиеся резким болевым синдромом.
3. Кровотечения из слизистых оболочек и раневой поверхности – при прикусывании языка, прорезывании и смене зубов, после экстракции зуба, возможны спонтанные кровотечения, обычно отсроченные (через 1–24 часа), но очень упорные, длительные, анемизирующие.
4. Внутренние кровотечения: почечные, желудочно-кишечные, гематомы брюшной полости, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при оперативных вмешательствах и др.
5. Значительное удлинение времени свертывания при нормальном количестве тромбоцитов.

Непосредственную угрозу для жизни ребенка представляют внутренние кровотечения и обширные гематомы, так как они могут вызвать компрессию и ишемию жизненно важных органов (гипертензионный синдром при внутричереп-

ном кровоизлиянии, удушье при заглоточной гематоме и т. д.), а при профузном кровотечении возможно развитие коллапса и геморрагического шока.

Неотложная помощь:

1. Немедленно принять меры по местной остановке кровотечения, по показаниям провести противошоковую терапию и обеспечить госпитализацию ребенка;
2. Проведение заместительной терапии антигемофильными препаратами.

Парентеральные инъекции должны проводиться строго в периферические вены (!).

Противопоказаны катетеризация центральных вен и в/м инъекции.

При гемофилии А необходимо назначить:

а) Концентрат фактора VIII (Гемофил М, Иммунат, Коэйт ДВИ, Эмоклот ДИ) 30 МЕ/кг струйно каждые 8–12 часов в течение 2–3 дней

б) При отсутствии концентратов – криопреципитат (I доза криопреципитата соответствует 200 ЕД антигемофилыюй активности) в/в струйно, сразу же после оттаивания (препарат хранится в замороженном виде при t = –20° С) в следующих дозах:

- при небольших порезах и травмах, перед малыми хирургическими манипуляциями – 15–20 ЕД/кг в сутки в 1 прием;
- при гемартрозах, подкожных и межмышечных гематомах, полостных операциях – 35–40 ЕД/кг в сутки в 2 приема;
- при обширных травмах и при кровотечениях, угрожающих жизни (травмы головы, гематомы в области шеи, травматические операции на легких, печени) – 50–100 ЕД/кг в сутки в 2 приема.

Повторные введения в той же дозе рекомендуются в течение 4–5 дней до полной остановки кровотечения и предотвращении угрозы его возобновления.

- при экстракции зубов – доза 30–40 ЕД/кг с введением за 12 ч и за 1 час до манипуляции, повторные введения указанной дозы рекомендуются через 4–10 час после экстракции, еще 3 дня ежедневно, а затем через день до эпителизации лунки.

в) При отсутствии криопреципитата ввести:

- антигемофильную плазму в разовой дозе 10–15 мл/кг; суточная доза 30–50 мл/кг распределяется на 3 приема с интервалом 8 час. Главная опасность при использовании плазмы – перегрузка объемом (для примера, 1 доза криопреципитата = 200 мл антигемофильной плазмы).

г) При отсутствии указанных выше антигемофильных препаратов в исключительных случаях (!) по жизненным показаниям допустимо провести трансфузию свежей крови в объеме 5–10 мл/кг. Не рекомендуется в качестве донора использовать мать (уровень фактора снижен на 25–30%).

Донорская кровь, заготовленная заранее, не может использоваться в лечении больного гемофилией А, так как VIII фактор быстро разрушается.

При гемофилии В необходимо назначить:

а) Концентрат IX фактора (Иммунин, Аимафикв ДИ, Октанайн) 20 МЕ/кг в/в струйно через 24 часа в течение 3 дней.

б) Концентрат PPSB лиофилизированный (содержит II, VII, IX, X факторы свертывания) в/в струйно (расчет дозы, как у криопреципитата);

в) При отсутствии концентрата PPSB – препаратом выбора является свежезамороженная плазма 10–15 мл/кг.

3. Особенности лечебной тактики при различных проявлениях геморрагического синдрома:

При гемартрозе:

- иммобилизация пораженной конечности в физиологическом положении на 2–3 дня, затем ЛФК;
- теплый компресс на сустав с 30% раствором димексида;
- при напряженном и очень болезненном гемартрозе после введения криопреципитата рекомендуется проведение пункционной аспирации крови из суставной сумки с последующим введением 40–60 мг гидрокортизона;
- при боли противопоказано назначение наркотиков и нестероидных противовоспалительных средств (исключение – парацетамол).

При гематомах:

- избегать пункции гематом и аспирации крови, они показаны только при симптомах сдавления;
- при признаках инфицирования гематомы – назначение антибиотиков; при этом нежелательны пенициллин и его полусинтетические аналоги, так как могут вызвать дисфункцию тромбоцитов и усилить кровоточивость.

При кровотечениях из носа, слизистой ротовой полости и дефектах кожи:

- при носовых кровотечениях – избегать тугой тампонады, особенно задней, что может спровоцировать более опасные гематомы в мягких тканях носа, зева и глотки;
- при кровотечениях из слизистой – обработка тромбином 0,025% раствором адроксона или охлажденным 5% раствором У-аминокапроновой кислоты;
- при дефектах кожи – давящая повязка с гемостатической губкой, тромбином.

При почечных кровотечениях:

- эффективны большие дозы антигемофильных препаратов в сочетании с преднизолоном;
- не применять Σ-аминокапроновую кислоту (вызывает тромбирование с отхождением сгустков по мочевым путям, что может привести к анурии).

4. При ингибиторных формах гемофилии необходимо увеличить дозу и кратность введения заместительных препаратов в 1,5 раза на фоне приема преднизолона в дозе 1 мг/кг/сутки в дни введения с быстрой отменой.
5. При развитии тяжелой (Нв < 60–70 г/л) постгеморрагической анемии показаны трансфузии эритроцитарной массы в дозе 10–15 мл/кг.

Госпитализация немедленная при любой локализации и выраженности кровотечения, а также при подозрении на кровоизлияние во внутренние органы в гематологическое отделение или в соматический стационар.

Геморрагический синдром при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре

Наиболее частые провоцирующие факторы кровоточивости при ИТП:

1. Инфекции вирусные и бактериальные;
2. Профилактические прививки;
3. Бытовые травмы;
4. Лекарственные препараты, ухудшающие адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов (салицилаты, пиперазин, препараты красавки и др.).

Клиническая диагностика. Для тромбоцитопенической пурпуры характерен микроциркуляторный или петехиально-гематомный тип кровоточивости, проявляющийся следующими симптомами:

1. «Сухая» пурпура – кровоизлияния в кожу с полиморфностью (петехии и экхимозы), полихромностью, ассиметричностью, спонтанностью возникновения преимущественно в ночные часы.
2. «Влажная» пурпура – кровотечения из слизистых оболочек носа, полости рта, желудочно-кишечного тракта, почек, матки; спонтанные, профузные и длительные.
3. Кровоизлияния во внутренние органы (головной мозг, сетчатку глаза, поджелудочную железу, яичники и др.).
4. Тромбоцитопения в анализе периферической крови.

Угрозу для жизни ребенка представляют профузные кровотечения, ведущие к развитию коллапса и геморрагического шока, а также кровоизлияния в головной мозг.

Неотложная помощь:

1. Немедленно принять меры по местной остановке кровотечения, по показаниям провести противошоковую терапию и обеспечить госпитализацию с соблюдением строгого постельного режима.
2. Ввести 5% раствор У-аминокапроновой кислоты 100–200 мг/кг в/в капельно; при продолжающемся кровотечении повторить в/в введение через 4 часа; после остановки кровотечения перейти на прием препарата внутрь в дозе 50–100 мг/кг.

3. Ввести 12,5% раствор дицинона (этамзилат натрия) в дозе 1,0–2,0 мл (до 2–3 раз в сут.) в/в или в/м или 0,025% масляный раствор адроксона в дозе 1,0–2,0 мл в/м или п/к (1–2 раза в сут).
4. Особенности лечебной тактики при различных проявлениях геморрагического синдрома:
   - при носовом кровотечении: провести переднюю тампонаду носовых ходов с 3% перекисью водорода или раствором тромбина и адроксона в аминокапроновой кислоте (ампулу тромбина растворяют в 50 мл 5% раствора У-аминокапроновой кислоты и добавляют 2 мл 0,025% раствора адроксона);
   - при желудочно – кишечном кровотечении: назначить внутрь 5% раствор У-аминокапроновой кислоты 50 мл + 0,025% раствор адроксона 1 мл, 4- тромбин;
   - при маточном кровотечении: назначить прегнин по 0,01 2 раза в сутки под язык или 0,05% раствор фолликулина по 1,0 мл 1 раз в день в/м, или 1% раствор прогестерона по 1,0 мл 1 раз в день в/м.
5. При подтвержденном диагнозе аутоиммунной тромбоцитопении строго по показаниям назначается преднизолон в дозе 1–2 мг/кг сут:
   - генерализованный кожный синдром с геморрагиями на лице (включая склеру и сетчатку глаза), шее, верхней половине туловища;
   - кровотечения из слизистых и кровоизлияния во внутренние органы;
   - выраженная тромбоцитопения (< 30 х 10^9/л).
6. При развитии тяжелой (Нв < 60–70 г/л) постгеморрагической анемии показаны трансфузии отмытых эритроцитов в дозе 10–15 мл/кг с индивидуальным подбором.

Возможно при соблюдении специальных правил только в условиях специализированного гематологического отделения.

Внутричерепное кровоизлияние

Хотя с прогрессом тромбоцитотерапии частота внутричерепных кровоизлияний значительно снизилась, это осложнение продолжает являться одной из ведущих причин смертности в гематологических отделениях. Как уже отмечалось, риск внутричерепных кровоизлияний максимален при тромбоцитопении меньше 5000 в 1 мкл. Кроме того, повышенный риск внутричерепного кровоизлияния ассоциирован с некоторыми инфекциями, особенно с аспергиллезом, коагулопатией и артериальной гипертензией.

В основе патофизиологии синдрома внутричерепного кровоизлияния лежат несколько возможных причин: дислокация соединительных структур (при массивном кровоизлиянии), отек головного мозга, синдром внутричерепной гипертензии и синдром постгеморрагическою вазоспазма (при любом объеме кро-

вотечения). Особый интерес вызывает синдром постгеморрагического вазоспазма. Суть его заключается в резком рефлекторном сужении просвета средних и мелких мозговых артерии в ответ на попадание крови в субарахноидальное, субдуральное пространства или в желудочки. Результатом является резкая ишемия мозга. Этот феномен развивается в период от нескольких часов до нескольких суток от момента кровоизлияния и является непосредственной причиной смерти больных с внутричерепным кровоизлиянием.

Клиническая картина внутричерепного кровоизлияния. У детей клинические проявления внутричерепного кровоизлияния могут быть крайне полиморфными и неспецифичными и не всегда имеют прямые корреляции с собственно объемом кровоизлияния. На первое место выступают общемозговые симптомы – рвота, загруженность, головная боль, в то время как моторный дефицит зачастую выявляется только при тщательном неврологическом осмотре.

Диагностика внутричерепного кровоизлияния. Лучший метод диагностики внутричерепного кровоизлияния – рентгенологическая компьютерная томография головного мозга без контрастирования, которая является первым и зачастую единственно нужным исследованием. Все остальные методы (за исключением ЯМР-исследования) – ультразвуковое исследование черепа, М-эхо и др. – вследствие своей неудовлетворительной чувствительности и специфичности могут вовсе не применяться при наличии возможного проведения компьютерной томографии. Что касается исследовании ликвора, то оно показано только при наличии сомнения при анализе результатов компьютерной томографии, например, для дифференциального диагноза кровоизлияния и туморозной формы нейролейкоза или внутричерепной инфекции. Очень трудной является дифференциальная диагностика с внутричерепной аспергилломой, особенно учитывая тот факт, что аспергиллезные артериальные эмболы с последующей грибковой инвазией сосудистой стенки зачастую являются непосредственной причиной кровоизлияний.

Лечение внутричерепного кровоизлияния. Наилучшим методом лечения, обеспечивающим наивысшую выживаемость и восстановление функций, являются нейрохирургическая эвакуация гематомы с последующим дренированием и промыванием субдурального пространства. Поэтому после установления диагноза внутричерепного кровоизлияния необходимо поставить перед нейрохирургом вопрос о возможности эвакуации гематомы. Естественно, что главным требованием перед оперативным вмешательством является достижение уровня тромбоцитов, превышающего 80 000 в 1 мкл, чего не всегда легко добиться, особенно у больных, рефракторных к трансфузиям тромбоцитов.

Если оперативное вмешательство невозможно, терапия должна быть направлена на предупреждение и лечение синдромов, осложняющих внутричерепное кровоизлияние. Целью консервативного лечения является восстановление адек-

ватного мозгового кровотока и предупреждение повреждения нейронов в результате феномена ишемия-реперфузия.

Естественно, что первоочередной задачей является предупреждение повторного кровоизлияния адекватным замещением тромбоконцентратом.

Предупреждение и лечение постгеморрагического вазоспазма.

1. Гиперволемия. Гиперволемия достигается внутривенным введением растворов до повышения ЦВД до 10–13 см вод.ст. Естественно, требуется контроль функции легких и сократительной функции сердца во избежание развития отека легких.
2. Медикаментозная гипертензия. Достигается инфузией допамина и добутрекса. Цель – повышение систолического АД на 40–50 мм рт.ст. выше нормального возрастного уровня (для детей старшего возраста – это 160–170 мм рт.ст.). Задача медикаментозной гипертензии кажется парадоксальной – на первый взгляд, повышение артериального давления может вызвать усиление кровотечения, однако при обеспечении надежного гемостаза введением адекватного количества тромбоконцентрата эти опасения неоправданны.
3. Церебральная вазодилатация. Может быть достигнута инфузией нимодипина (нимотоп, Байер) – кальциевого блокатора, относительно специфичного в отношении мозговых сосудов. Доза препарата 0,25 мкг/кг/мин. Скорость инфузии препарата увеличивается до такой, при которой начинается снижение АД. Другие кальциевые блокаторы значительно менее эффективны, поскольку не имеют тропности к мозговым сосудам.
4. Терапия отека головного мозга и черепномозговой гипертензии. С этой целью используют дексаметазон в дозе 1 мг/кг в сутки на 4 введения, маннитол по 1 г/кг на введение (хотя по поводу введения маннитола существуют противоречивые мнения) и лазикс по 0,5 мг/кг на введение. С целью уменьшения продукции спинномозговой жидкости показан прием диакарба.

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия (геморрагический шок, гиповолемический шок) – ургентное состояние, сопровождающееся признаками декомпенсации кровообращения: бледная кожа, холодный липкий пот, нитевидный пульс, артериальная гипотония, уменьшение диуреза (табл. 163).

Тактика ведения этих пациентов следующая:

1. Необходимо определить источник кровотечения и принять меры к его остановке.
2. Обеспечить доступ к вене и начать сосудистую терапию кристаллоидными растворами со скоростью 20–30 мл/кг в час при компенсированном со-

Таблица 163

Стадии нарушения гемодинамики при анемическом/геморрагическом шоке

Стадии нарушения	Дефицит ОЦК	Клиническая характеристика кровообращения
Централизация кровообращения	25% от возрастной нормы – 15 мл/кг	Проявляется тахикардией в сочетании с нормальным или несколько повышенным АД, бледностью или «мраморностью» кожи, холодными, «ледяными» конечностями, пепельно-цианотичной окраской губ и ногтевых лож, олигурией
Переходная	35% от возрастной нормы – 25 мл/кг	Ребенок заторможен, систолическое АД < 80 мм рт.ст., пульс нитевидный, тахикардия до 150% от возрастной нормы, тахипноэ, резкая бледность кожи, отчетливый акроцианоз, олигурия
Децентрализация кровообращения		Систолическое АД < 60 мм рт.ст., распространенный цианоз кожи и слизистых оболочек, «гипостазы», анурия
Терминальная стадия	>45% от возрастной нормы – 35 мл/кг	Клиника агонального состояния

стоянии и 40–60 мл/кг в час при декомпенсации. Цель терапии – восстановить ОЦК.

3. После восстановления ОЦК – оценка уровня кровопотери (определение Нв и гематокрита) и принятие решения о заместительной эритроцитотерапии (см. главу «Гемотрансфузионная терапия).

Острый гемолиз эритроцитов

Острый гемолиз эритроцитов во всех случаях требует экстренной дифференциальной диагностики. При внутриклеточном гемолизе принципиально важно выявить иммунные формы гемолиза, требующие назначения иммуносупрессивной терапии и строгих показаний к заместительной терапии (отмытые эритроциты, индивидуальный подбор и т.д.). При внутрисосудистом гемолизе, а это, как правило, связано с дефицитом Г6ФДГ, тактика ведения – детоксикационная и заместительная терапия эритроцитами.

Криз при серповидно-клеточной анемии

Серповидно-клеточная анемия – аномалия структуры гемоглобина, распространенная среди населения Юго-Восточной Азии, Китая, Индии, Ближнего и Среднего Востока. В основе заболевания лежит аномальный гемоглобин HbS, отличающийся от HbA тем, что в положении 6 в-цепи глютаминовая кислота замещена валином. Это изменение усиливает связь одной молекулы гемоглобина с другой, в связи, с чем эритроциты принимают серповидную форму, что значительно усиливает вязкость крови и приводит к окклюзии/тромбозам сосудов и разрушению эритроцитов.

Подозрение на вазоокклюзивный криз должно возникнуть при наличии острой боли в грудной клетке, спине, суставах у любого африканца, араба, индуса или жителя Средиземноморья в условиях инфекции, дегидратации, большой физической нагрузке, воздействия холода или психологического стресса. Лечение вазоокклюзивного криза включает назначение аналгетиков (ацетоменофен, другие НПВС, при отсутствии эффекта морфин), инфузионную терапию в объеме 3 л/м² в сутки; средств, улучшающих реологию крови (трентал, ноотропы).

При апластическом кризе (часто сочетается с парвавирусной инфекцией) показана эритроцитотерапия в сочетании с иммуносупрессивным лечением глюкокортикоидами.

При геморрагическим кризе необходима профилактика острой почечной недостаточности, ацидоза и ДВС-синдрома.

Литература

1. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. / Под ред. Л.С. Страчунского и др. М.: 2000. 190 с.
2. Румянцев А.Г. Терапия неотложных состояний у онкологических больных. Труды VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: Геотар-Медицина, 1999. С. 308–329.
3. Румянцев А.Г. Неотложные состояния в детской гематологии. / Лекции по актуальным проблемам педиатрии. РГМУ, 2000. С. 215-234.
4. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: Макс-Пресс. 2002. 450 с.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство. 2003. 910 с.
6. Спрингс Д., Чермерс Д. Джефри Э. Неотложная терапия. Пер. с англ. М.: Геотар-Медицина. 2000. 333 с.
7. Wingard J.R., Bowden R.A. Management of Infection in Oncology Patients. MD, London. 2003. 451 p.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным лечением больных многими тяжелыми приобретенными и врожденными заболеваниями, для которых не существует эффективной альтернативной терапии. Больные с любой нозологией, которая может быть излечена высокодозной химиотерапией и/или установлением полноценной функции зрелых потомков стволовых клеток – эритроцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов – могут рассматриваться в качестве кандидатов на ТГСК. Количество проводимых в мире трансплантаций постоянно возрастает, достигая в последние годы порядка 40 000 процедур в год, из которых не менее четверти проводится детям. Существует два вида ТГСК – аллогенная, когда в качестве трансплантата используется гемопоэтические клетки от семейного или совместимого неродственного донора, и аутологичная, когда трансплантируется собственный материал больного. Эффект аутологичной трансплантации основан на воздействии сверхвысоких, непереносимых без трансплантации, дозах химиопрепаратов, поэтому естественно, что показаний для аутотрансплантации существенно меньше, чем для аллогенной. В частности, очевидно, что генетические синдромы (иммунодефициты, гемоглобинопатии, нейтропении и т.д.) лежат вне области применения аутологичных трансплантаций.

В табл. 164 приведены заболевания, при которых показана возможность излечения с помощью ТГСК

Данный список является и неполным и изменяющимся, поскольку появление более эффективных методов менее агрессивного медикаментозного лечения

Таблица 164

Заболевания, потенциально излечимые при помощи ТГСК

Врожденные	*Приобретенные*	
	Злокачественные	*Незлокачественные*
Врожденные ИДС с дефектом Т-клеточного звена Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы Врожденные и наследственные моно-, ди- и трехростковые аплазии Гемоглобинопатии и талассемические синдромы Болезни накопления (мукополисахаридозы, муколипидозы, лизосомальные болезни Остеопетроз	Острый миелобластный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз Хронический миелолейкоз Неходжкинские лимфомы Болезнь Ходжкина Миелодиспластические синдромы Нейробластома Другие опухоли	Апластическая анемия Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Гистиоцитарные синдромы (гистиоцитоз из клеток Лангерганса, синдромы активации макрофагов) Истинная эритроцитарная аплазия Аутоиммунные синдромы Системная красная волчанка Склеродермия Ревматоидный артрит Рассеянный склероз ИТП, с-м Фишера-Ивенса

может либо перемещать трансплантацию во вторую линию терапии, либо делать ее вовсе ненужной для большинства пациентов. Высокая эффективность стандартной химиотерапии ОЛЛ у детей, лечение промиелоцитарного лейкоза, основанное на комбинации химиотерапии и ATRA, начальный опыт генной терапии некоторых врожденных синдромов являются ярким тому подтверждением. Среднесрочные результаты исследования эффективности иматиниба мезилата (Гли-

Таблица 165

Показания к трансплантации гемопоэтических клеток у детей со злокачественными гемопатиями

Вид трансплантации	Алло	Ауто
ОЛЛ		
1 ПР	Ph' (+) Рефрактерные к индукционной терапии t(4;11) ?	Никто
≥ 2 ПР	Все, кроме поздних экстрамедуллярных рецидивов	?*
Рефрактерный рецидив	Никто	Никто
ОМЛ		
1 ПР	Все кроме t(15;17), t(8;21) inv16	?
> 2 ПР	Все	Все
Рефрактерный рецидив без лейкемических клеток в периферической крови	Все	Никто
Рефрактерный рецидив с лейкемическими клетками в периферической крови	Никто	Никто
Рецидив после ТГСК	Все	Никто
ХМЛ		
Хроническая фаза, фаза акселерации	Все	?**
Бластный криз (лучше после реставрации ХФ)	Все	?
Злокачественные лимфомы		
1 ПР	При неполном ответе на первые 2–3 курса ХТ	При неполном ответе на первые 2–3 курса ХТ
Неполная ремиссия	Все	Все
≥ 2 ПР	Все	Все
Первичная резистентность	Все	Все
Рефрактерный рецидив	Никто	Никто
Болезнь Ходжкина		
1 ПР	Никто	Никто
Неполная ремиссия	??	Все
2 ПР	??	Ранний рецидив
Химиочувствительный рецидив	HLA-генноидентичные	Все
Рефрактерный рецидив	Немиелоаблативные режимы	Никто

века) у пациентов с ХМЛ, рождают надежду, что исследования в области геномики и протеомики злокачественных опухолей и молекулярно направленный синтез новых препаратов приведут к существенному прогрессу в лечении.

Среди злокачественных заболеваний главными показаниями к аллогенной трансплантации являются злокачественные гемопатии. Пациенты с солидными опухолями являются главным образом кандидатами на аутологичные трансплантации (табл. 165).

В педиатрии показания к трансплантации не ограничены злокачественными гемопоэтическими и негемопоэтическими опухолями и синдромами костномозговой недостаточности, а включают в себя множество наследственных синдромов, связанных с нарушением функции как гемопоэтической, так и негемопоэтических тканей (табл. 166).

Таблица 166

Наследственные синдромы, корригируемые ТГСК

I. **УСПЕШНО КОРРИГИРУЕМЫЕ** (абсолютные показания к трансплантации)
Дефекты лимфоидного звена:
– Ретикулярная дисгенезия;
– Х-сцепленный ТКИН Т(-) В(+) (дефицит общей g-цепи рецепторов IL-2, IL-7,IL-15);
– Дефицит аденозиндезаминазы;
– Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы;
– Гипер IgM синдром (дефицит CD40-лиганда, дефект проведения сигнала CD40- CD40-L);
– Синдром Ди-Джорджи;
– Синдром Вискотта–Олдрича;
– Синдром Луи–Бар;
– Синдром Чедиак–Хигаши, синдром Гриселли;
– Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
– ТКИН с дисплазией хрящей и волос;
– Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром;
– Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (с-м Пуртилло).
Нарушения продукции и функции гранулоцитов:
– Синдром Костмана;
– Хроническая гранулематозная болезнь;
– **Аутосомно-доминантный агранулоцитоз.**
Синдромы костномозговой недостаточности:
– Анемия Фанкони;
– Анемия Даймонда–Блекфана;
– С-м Швахмана–Даймонда;
– Амегакариоцитарная тромбоцитопения;
– Наследственный дискератоз;
– Талассемии и гемоглобинопатии;
– Большая талассемия и гомозиготная серповидно-клеточная анемия.
Дефекты тромбоцитов:
– Тромбастения Гланцмана.
Лизосомальные болезни и другие нарушения обмена:
– Синдром Гурлера;
– Синдром Санфилиппо В;
– Болезнь Гоше;
– Болезнь Фабри;
– Болезнь Рефсума;

Таблица 166 (окончание)

– Метахроматическая лейкодистрофия; – Синдром Вольмана; – Фукозидоз; – Синдром Оммена; – Болезнь Ниманна–Пика В;
II. **ЧАСТИЧНО КОРРЕГИРУЕМЫЕ** (относительные показания к трансплантации): – Болезнь Гоше; – Синдром Санфилиппо А; – Синдром Моркио В; – Синдром Марото–Лами; – Адренолейкодистрофия; – Болезнь Люка–Накама.
III. **ПОТЕНЦИАЛЬНО КОРРИГИРУЕМЫЕ** (отсутствие достаточного количества наблюдений): – Циклическая нейтропения; – Синдром ленивых лейкоцитов; – Аутосомно-рецессивный остеопетроз; – Хронический кожно-слизистый кандидиаз. Дефекты красного ростка: – Анемия Даймонда–Блэкфана; – Мембранопатии с тяжелым гемолизом; – Эритропоэтическая порфирия; – Ферментопатии: дефицит пируваткиназы, тяжелый дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; – Не HbS гемоглобинопатии. Дефекты фагоцитоза: – Липохромный гистиоцитоз; – Дефицит тубулина; – Дефицит лактоферрина; – Дефицит миозина. Лизосомальные болезни и другие нарушения обмена: – Синдром Шедье; – Синдром Санфилиппо С и D; – Маннозидоз; – Сиалидоз; – Муколипидоз III типа; – Болезнь Ниманна–Пика D; – Болезнь кленового сиропа; – Галактоземия; – Синдром Баттона; – Синдром Моркио А; – Пигментная ксеродерма; – Пропионовая ацидемия; – Другие.

Показания к трансплантации определяются либо сразу после установления диагноза, либо в течение первых нескольких недель после начала терапии. Реже вопрос о трансплантации встает в более поздние сроки – например, после рецидива острого лимфобластного лейкоза, или, что в педиатрической практике случается не так уж и редко, после рождении HLA-совместимого сиблинга

Показания к трансплантации определяются не только в зависимости от теоретической возможности излечения данного заболевания с помощью ТГСК. Не

меньшее значение имеет соматический статус пациента до трансплантации, наличие органных дисфункций, латентных инфекций, а также уверенность в том, что больному будет обеспечен надлежащий уход и мониторинг не только в раннем посттрансплантационном периоде, но и в дальнейшем.

HLA-типирование и выбор донора

После принятия решения о том, что трансплантация показана, необходимо проведение HLA-типирования пациента и его семьи. Самым адекватным методом типирования является ДНК-типирование как по I, так и по и II классу HLA-антигенов, хотя для первого класса может применяться и тест комплемент-зависимой микролимфоцитотоксичности. Т.н. «смешанная культура лимфоцитов», в которой ранее определялось отсутствие или наличие иммунной реактивности в паре «потенциальный донор-реципиент» с применением методов молекулярного типирования утратила свое значение. Учитывая сцепленное наследование аллелей генов HLA, типирование внутри одной семьи может проводиться по 6 антигенам: двум HLA A , двум HLA B и двум DRB1. Совместимым геноидентичным семейным донором считается брат или сестра реципиента, серологически совпадающий по всем 4 антигенам 1 класса и молекулярно – по двум генам DRB1, определяемым методами промежуточного или высокого разрешения. Такой донор считается совместимым на 6/6, хотя под этим подразумевается полное совпадение по всем аллелям локуса MHC, независимо от количества типированных аллелей. Если невозможно установить происхождение аллелей донора и реципиента (например, если родители имеют один или более общих аллелей) или полное совпадение обнаружено с одним из родителей или другим родственником, то донор называется семейным феноидентичным.

Необходимый минимум типируемых аллелей при подборе неродственного донора равен десяти – по паре A, B, C, DR и DQ антигенов. Именно донор, совпадающий с реципиентом по 10 антигенам из 10, считается сегодня совместимым и подходящим для неродственной трансплантации, хотя совместимость на 9/10 может быть в некоторых случаях расценена как приемлемая. Результаты неродственных трансплантаций с использованием таких доноров идентичны результатам геноидентичных трансплантаций при острых лейкозах и лишь несколько хуже при ХМЛ и при некоторых незлокачественных заболеваниях. В настоящее время, при наличии в 49 регистрах 37 стран около 8 миллионов потенциальных добровольных доноров вероятность нахождения донора для реципиента кавказской расы совместимого по 10 аллелям равна 68%. Поскольку в регистрах представлены главным образом данные типирования лиц именно кавказоидной расы, то шансы найти совместимого донора для многих этнических групп слабо представленных в европейских и американских регистрах существенно ниже.

Поскольку трансплантация является сложной и токсичной процедурой, чреватой тяжелыми инфекционными и органными осложнениями, очень важно приложить все усилия, чтобы пациент подошел к пересадке в наилучшем клиническом состоянии, будучи способным перенести высокодозную химиотерапию, период нейтропении, полный объем иммуносупрессивной терапии, РТПХ и т.д. Предтрансплантационное обследование реципиента окончательно подтверждает статус заболевания и приносит информацию, которая позволяет предвидеть тяжесть последствий высокодозной терапии, вероятность развития органных осложнений, связанных с иммуносупрессивной терапией, выявить латентные инфекционные очаги, выявить генетические различия донора и реципиента для мониторинга химеризма и т.д. Ниже приведен список необходимых предтрансплантационных обследований.

Потенциальный донор должен быть обязательно обследован на серологические признаки ЦМВ, ВИЧ, токсоплазмоза, гепатитов, поскольку от этих данных зависит обработка трансплантата, подход к профилактике инфекций после ТГСК, и иногда сама возможность выполнения ТГСК. Необходимыми требованиями к донору костного мозга является, во-первых, отсутствие противопоказаний к забору костного мозга или СКПК, и, во-вторых, отсутствие у донора заболеваний, способных причинить вред реципиенту. При наследственных заболеваниях необходимо однозначно доказать, что донор-сиблинг здоров. В одних случаях это сделать легко – например, при талассемии или анемии Фанкони, а в других трудно, если вообще возможно – как, к примеру, при гемофагоцитарных лимфогистиоцитозах.

Режимы кондиционирования

В большинстве случаев терапия кондиционирования преследует три цели: удаление патологических клеток, создание «ниш» для приживления трансплантата и индукцию глубокой иммуносупрессии, которая предотвращает отторжение. В качестве патологических клеток могут выступать как опухолевые популяции, так и незлокачественные, но функционально дефектные стволовые клетки – например при талассемиях или серповидноклеточной анемии. Препараты, используемые в режимах кондиционирования, можно разделить в зависимости от их доминирующего свойства: иммуносупрессивного или противоопухолевого, хотя некоторые компоненты сочетают в себе оба эффекта.

К преимущественно миелосупрессивным препаратам со слабым иммуносупрессивным потенциалом относятся бусульфан, цитозин-арабинозид, ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, митоксантрон) производные нитрозомочевины, карбоплатина. Иммуносупрессивные свойства преобладают над миелосупрессивными/противоопухолевыми у циклофосфамида и являются единственным механизмом действия антитимоцитарного глобулина, антилимфоцитарных

моноклональных антител и лимфоидного облучения. Наконец, тотальное облучение тела, мельфалан и тиотепа сочетают в себе сильные миело- и иммуносупрессивный эффект. Основа режимов кондиционирования – препараты или воздействия, миелотоксический эффект которых значительно меньше висцеральной токсичности (бусульфан, мельфалан, тотальное облучение тела), вторым компонентом, как правило является иммуносупрессант (циклофосфамид, флюдарабин). Усиленные режимы дополнительно включают один из противоопухолевых препаратов (этопозид, тиотепа и т.д.). Суммарные дозы препаратов, включенных в режимы кондиционирования, подобраны на грани тяжелой висцеральной токсичности. Выбор режима кондиционирования диктуется диагнозом, стадией заболевания клиническим состоянием реципиента, наличием технической возможности выполнения ТОТ и, в случае аллогенной трансплантации – степенью совместимости донора, наличием аллосенсибилизации и необходимостью Т-деплеции трансплантата. Чем агрессивнее основное заболевание, тем больше стремление к максимальной интенсификации режимов кондиционирования (табл. 167, 168).

Классические режимы кондиционирования являются экстремально агрессивными по определению, поскольку их дозы отрабатывались для достижения максимальной эрадикации опухолевых клеток на грани жизнеугрожающей токсичности. Основные виды негематологической токсичности и подходы к борьбе с ними приведены в табл. 169.

Бесспорно, аллогенная трансплантация является самым эффективным лечением в отношении снижения риска рецидива, что опосредуется как сверхинтенсивной химиотерапией, так и аллогенным эффектом «трансплантат-противопухоли». В то же время преимущества алло-ТГСК в отношении общей выживаемости гораздо скромнее за счет повышенной смертности в результате токсичности режимов кондиционирования, РТПХ и поздней инфекционной летальности.

Таблица 167

Суммарные дозы ТОТ и химиопрепаратов в режимах кондиционирования перед ТГСК

Препарат	*Суммарная доза*
ТОТ	10–13,75 Грей
Циклофосфамид	120–200 мг/кг
Этопозид	30–60 мг/кг
AraC	12 г/м²
Мельфалан	140–180 мг/м²
Тиотепа	300–750 мг/м²
Карбоплатин	1800–2100 мг/м²
BCNU	300 мг/м²

Летальность, связанная с непосредственной токсичностью режимов кондиционирования составляет около 5% у детей и около 20% у реципиентов старше 55 лет. Кроме того, высокодозные режимы вызывают развитие поздних осложнений, значительно ухудшающих качество жизни излеченных пациентов. Это заставляет искать режимы кондиционирования с более низким потенциалом не-

Таблица 168

Нозологические формы и применяющиеся режимы кондиционирования

Нозология	Режимы кондиционирования
Злокачественные заболевания	
ОМЛ	ТОТ + Cy, BuCy, BuVpCy, BuCyMel, Mel
МДС	BuCyMel, BuVpCy, BuCy
ОЛЛ	ТОТ + Cy, TAM, BuCyThio
НХЛ	BEAM, BVC, BuVpCy
ЛГМ	BEAM, BVC
Опухоль Вильмса, рабдомиосаркома, ПНЭТ	BuMel, Карбоплатина+Vp+IFO
Опухоли мозга	Карбоплатина+Vp, Bu+ Thio+Cy
Незлокачественные заболевания	
Приобретенные АА	Cy+ATГ, Cy, Cy+Флюдарабин+АТГ
Анемия Фанкони	ТАО+Cy20-40, Bu4-6+Cy20-40+АТГ, Флюдарабин+АТГ+Bu, Cy20-40+Флюдарабин + АТГ
Талассемии и SS-гемоглобинопатия	BuCy ± АТГ
ТКИН*	Bu 8 Cy При плохом клиническом состоянии – без кондиционирования
С-м Вискотта-Олдрича и другие ИДС	BuCy ±АТГ
Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы	Bu Cy АТГ
Болезни накопления	BuCy

Bu – бусульфан 16 мг/кг, Bu 4-8 бусульфан 4–8 мг/кг
Cy – циклофосфамид 120–200 мг/кг, Cy 20-40 циклофосфамид 20–40 мг/кг

желательных последствий. Уже с начала 70-х годов было известно, что для приживления донорского костного мозга при некоторых заболеваниях (апластические анемии) может быть достигнута за счет только интенсивной иммуносупрессии.

Кроме того, в середине 80-х годов было замечено, что лечебное действие аллогенной ТГСК напрямую коррелирует с возникновением хронической болезни «трансплантат-против-хозяина». Этот противоопухолевый эффект, присущий аллогенной трансплантации, был назван эффектом «трансплантат-против-лейкемии». Сегодня важная роль этого механизма в клиническом излечении пациентов убедительно показана при хроническом миелоидном лейкозе, острых лейкозах, ювенильном миеломоноцитарном лейкозе, множественной миеломе, миелофиброзе и хроническом лимфолейкозе. Более того, с помощью редукции иммуносупрессивной терапии и дозированных инфузий донорских лимфоцитов стало возможным в какой-то мере «управлять» эффектом «трансплантат-против-лейкемии». Из этих наблюдений стало ясно, что лечебный эф-

Таблица 169

Основные побочные эффекты режимов кондиционирования

Препарат	*Вид токсичности*	*Профилактика*	*Лечение*
Бусульфан	Судороги	Клоназепам Дифенин*	Бензодиазепины
	ВОБ	? (гепарин, дефибротид)	Гепарин, дефибротид, t-PA?
	Мукозит	Строгая оральная гигиена Профилактика рвоты	Морфин Парентеральное питание А/б + зовиракс+ антимикотики
	Нейтропенический Энтероколит	?	П/э питание Коррекция потерь электролитов и жидкости А/м терапия
	Токсидермия	–	–
	Необратимая алопеция	–	–
Циклофосфамид	Бесплодие	–	–
	Повадо-СНСАДГ	–	Мочегонные Рестрикция жидкости Инфузия 3% NaCl
	Геморрагический Цистит	Месна Гипергидратация 4000 мл/м²	Ирригация пузыря в/п инстилляции формалина
			Электрокоагуляция
	Кардиопатия	–	Инотропные препараты, мочегонные
Этопозид	Рвота	HT_3-блокаторы±Дексаметазон	HT_3-блокаторы±Дексаметазон
	Акромелалгия		Глюкокортикоиды Наркотики β-блокаторы Холодные обертывания
	Токсидермия	–	Глюкокортикоиды
Мельфалан	Мукозит	Строгая оральная гигиена	Морфин
		Амифостин (?)	Парентеральное питание А/б+ зовиракс+ антимикотики
ТОТ	Мукозит	Строгая оральная гигиена	Морфин Парентеральное питание А/б+ зовиракс+ антимикотики
	Эритродерма	–	–
	Паротит	–	–
	Рвота	HT_3-блокаторы±Дексаметазон	HT_3-блокаторы+Дексаметазон
	Интерстициальный пневмонит	Экранирование легких Фракционированное облучение	Кислородотерапия Глюкокортикоиды Лечение сопутствующих инфекций
	Нейтропенический энтероколит	?	Парентеральное питание Коррекция потерь электролитов и жидкости А/м терапия

Таблица 169 (окончание)

Препарат	Вид токсичности	Профилактика	Лечение
	Бесплодие	–	–
	Эндокринопатии Нарушения роста		Заместительная гормональная терапия
	Радиационный нефрит	–	–
	Катаракта	–	Оперативное лечение
Высокие дозы AraC	Лихорадка	–	Метилпреднизолон 1 мг/кг
	Сыпь (~ 30%)	–	Метилпреднизолон 1 мг/кг
	Конъюнктивит	Капли с глюкокортикоидами	Капли с глюкокортикоидами
	Энцефалопатия	Снижение дозы до 12 г/м²	?
Нитрозомочевина	Фиброз легких при дозах > 750 мг/м²	Снижение дозы до 450–600 мг/м²	Глюкокортикоиды?
Тиотепа	Фиброз легких	–	Глюкокортикоиды?

ВОБ – вено-окклюзивная болезнь печени, СНАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

фект аллогенной ТГСК, по крайней мере отчасти, связан именно с установлением иммунологического контроля над опухолью с возможной последующей ее полной эрадикацией.

Еще одним важным открытием явилось доказательство облегчения приживления аллогенного трансплантата с помощью повышения в 5–10 раз повышения количества трансплантируемых гемопоэтических предшественников, которое можно получить в результате «мобилизации» гемопоэтических предшественников с помощью G-CSF. Наконец, появление в клинической практике аналогов нуклеозидов и, в частности, флюдарабина, который в дозах, не вызывающих практически никакой органной токсичности, способен вызывать многомесячный «паралич» функции Т-лимфоцитов, сделало возможным испытание т.н. «немиелоаблативных» режимов. Классическая концепция ТГСК делает акцент на интенсивности режима кондиционирования, который опустошает костный мозг, оказывает мощное противоопухолевое действие и подавляет иммунную систему реципиента. Основной ролью трансплантата в этом случае является восстановление гемопоэза. Для миелоаблативных режимов характерно быстрое установление полного донорского химеризма. В отличие от этого, при немиелоаблативных режимах сильная иммуносупрессия, обеспечиваемая флюдарабином, малыми дозами тотального облучения тела, и во многих режимах, антитимоцитарным глобулином, сочетается с умеренной, полностью обратимой миелосупрессией. Задачей циторедуктивной терапии в данном случае является создание «ниш» для донорских гемопоэтических стволовых клеток. Подавление функции и снижение количества Т-лимфоцитов реципиента делает возможным приживление трансплантата.

Главное преимущество немиелоаблативных режимов – сниженная ранняя висцеральная токсичность, делающая возможным применение аллогенной ТГСК у пожилых пациентов, а также у всех потенциальных кандидатов на ТГСК, клиническое состояние которых не позволяет рассчитывать на благополучный исход классической трансплантации. Вследствие малоинтенсивной химиотерапии аплазия кроветворения может не развиваться вовсе, либо быть очень короткой. Соответственно, в отношении тяжести посттрансплантационного периода и в необходимости интенсивной сопроводительной терапии (наркотические анальгетики, парентеральное питание, антибиотики и т.д.) немиелоаблативные трансплантации переносятся гораздо легче. Сопоставление профиля токсичности классических режимов кондиционирования и режимов со сниженной интенсивностью (РСИ) приведено в табл. 170.

На основании анализа опыта первых лет использования режимов со сниженной интенсивностью можно заключить, что условиями для проведения немиелоаблативных трансплантаций при злокачественных заболеваниях являются:

- Невозможность проведения классической миелоаблативной ТГСК (клиническое состояние или органные дисфункции, препятствующие проведе-

Таблица 170

Токсичность режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью

Токсические эффекты	*РСИ*	*Миелоаблативные режимы*
	Ранние осложнения	
Рвота	–/+	+++
Судороги	–	++ (бусульфан)
Аплазия кроветворения	+/–	+++
Мукозиты	–	+++
Выпадение волос	+/–	+++ (иногда необратимое)
ВОБ	–	++
Инфекции	++	+++
Отторжение	Нефатальные относительно часто	Как правило, фатальные редко
Острая РТПХ	+++	+++
	Поздние осложнения	
Хроническая РТПХ	+++	+++
Бесплодие	? (возможно, нет)	+++
Катаракта	–	++
Эндокринопатии	–	++
Вторичные опухоли	?	++

нию классической трансплантации, ранний рецидив после миелоаблативной трансплантации);
- Медленный темп прогрессии опухоли;
- Способность опухоли индуцировать аллогенный иммунный ответ.

Естественно, что при врожденных и приобретенных апластических анемиях и при некоторых иммунодефицитах применяются только такие режимы.

Самыми популярными являются следующие режимами со сниженной токсичностью:

1. АТГ + Флюдарабин 155 мг/м^2 + Bu 8 мг/кг.
2. Флюдарабин 120–125 мг/м^2 + идарубицин+ мельфалан 140–180 мг/м^2.
3. Флюдарабин+ циклофосфамид 120 мг/кг.
4. ТОТ 2 Грея + Флюдарабин 90 мг/м^2.
5. Флюдарабин 155 мг/м^2 + Мельфалан 140 мг/м^2 +Campath 1H 20 мг х 4 р.
6. Тиотепа10 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг.
7. Тиотепа10 мг/кг + циклофосфамид 60 мг/кг + Флюдарабин 150 мг/м^2.

Сама по себе трансплантация является технически очень простой процедурой – трансплантат переливается пациенту внутривенно. В качестве источника стволовых клеток может использоваться костный мозг, «мобилизованные» стволовые клетки периферической крови (СКПК) или пуповинная кровь. Костный мозг, забранный у донора путем множественных пункций задних верхних гребней подвздошной кости трансплантируется в количестве 20–30 мл/кг веса. Клеточность трансплантата костного мозга должна превышать $3x10^8$ клеток/кг веса реципиента. Стволовые клетки мобилизуются в периферическую кровь с помощью ростовых факторов (при аллогенной трансплантации) или сочетанием химиотерапии и ростовых факторов (при аутологичной трансплантации) и собираются с помощью клеточных сепараторов. Качество трансплантата СКПК определяется по содержанию CD34+ . Оптимальным считается введение $\geq 5x10^6$ CD34+ клеток на килограмм веса реципиента. Дозы аллогенных клеток выше $10x10^6$ CD34+ /кг ассоциированы с повышенной смертностью после трансплантации. Приживление после трансплантации СКПК происходит значительно быстрее, чем после трансплантации костного мозга, особенно в отношении тромбоцитов.

Профилактика отторжения и реакции «трансплантат-против-хозяина»

Несмотря на сильный иммуносупрессивный эффект режима кондиционирования, резидуальные лимфоциты, пережившие мощное цитотоксическое воздействие в некоторых случаях способны к отторжению трансплантата. С другой стороны лимфоциты, содержащиеся в трансплантате – 3–10 х 10^7/кг при пересадке костного мозга и в десять раз больше при трансплантации СКПК при от-

сутствии профилактики вызывают смертельную РТПХ у большого числа реципиентов аллогенной ТГСК. Это обусловливает необходимость длительной иммуносупрессивной терапии после ТГСК. Наилучшим методом профилактики РТПХ является удаление Т-клеток из трансплантата – Т-деплеция. Частота острой РТПХ при современных методах очистки составляет менее 5%, однако Т-деплеция сопровождается увеличением риска отторжения трансплантата, повышенным риском рецидивов злокачественных гемопатий и значительно отсроченным восстановлением клеточного иммунитета, сопряженным с риском поздних смертельных вирусных и бактериальных инфекций. В связи с этими факторами, Т-деплеция применяется главным образом при гаплоидентичных трансплантациях. Современная профилактика отторжения и РТПХ при HLA-идентичных трансплантациях основана на применении ингибиторов кальциневрина – циклоспорина А или, реже, такролимуса, к которому добавляется второй препарат – метотрексат или микофенолата мофетил. Введение циклоспорина А начинается за день до инфузии стволовых клеток и продолжается в течение 3–12 месяцев при отсутствии РТПХ и значительно дольше при ее наличии. Метотрексат вводится 3–4 кратно с 1 по 11 день после трансплантации с интервалом в 2–4 дня.

Несмотря на профилактику у реципиентов родственных HLA-геноидентичных трансплантаций частота острой РТПХ составляет 30–70%, в то время как при неродственных ТГСК этот показатель может составлять 80–90%. Смертность от РТПХ и осложнений её лечения составляет 20–30%. У детей эти показатели существенно меньше, чем у взрослых. Тремя необходимыми условиями для развития РТПХ являются:

- Наличие в трансплантате достаточного количества иммунокомпетентных клеток
- Наличие у реципиента антигенов, отсутствующих у донора и способных активировать Т-лимфоциты донора
- Неспособность самого реципиента развить иммунный ответ против трансплантата
- В настоящее время РТПХ рассматривается как иммунопатофизиологический процесс, состоящий из двух последовательных фаз: афферентной и эфферентной.

В афферентную фазу ткани реципиента активируют донорские Т-лимфоциты. Активированные Т-лимфоциты пролиферируют и функционально разделяются на собственно цитотоксические эффекторы и Т-клетки, секретирующие провоспалительные цитокины. В эфферентную фазу Т-клетки, реактивные в отношении реципиента повреждают ткани хозяина как непосредственно, так и опосредованно через мобилизацию вторичных эффекторов: NK- клеток и макрофагов.

Известно, что риск развития острой РТПХ различается в разных категориях пациентов. Неоспоримо, что главной детерминантой вероятности острой РТПХ

является степень генетического различия между донором и реципиентом. Так, при трансплантациях от однояйцовых близнецов вероятность развития тяжелой РТПХ практически нулевая, а при гаплоидентичных трансплантациях или при использовании неполностью совместимых неродственных доноров она составляет 70–90%. Повышает риск РТПХ и трансплантация от донора женского пола реципиенту мужского пола. Дополнительным фактором риска является возраст реципиента – чем он старше, тем выше риск РТПХ.

РТПХ, развившаяся до 100-го дня после трансплантации ГСК, считается острой, после этого срока – хронической. Клиническая практика, однако, показывает, что развитие классических симптомов оРТПХ может возникать значительно позже 100 дней, особенно при трансплантациях стволовых клеток периферической крови и попытках слишком ранней или быстрой отмены иммуносупрессивной терапии.

Основными мишенями оРТПХ являются – кожа, желудочно-кишечный тракт и печень. Редко поражаются слизистые рта, конъюнктива и роговица, легкие, дыхательные пути, экзокринные железы. Широко принятая клиническая классификация острой РТПХ выделяет 4 степени поражения (grade) каждой из трех главных мишеней – кожи, печени и кишечника и 4 клинических стадии (stage), определяемых в зависимости от степени поражения каждого из органов и их комбинации (табл. 171, 172).

Таблица 171

Классификация РТПХ по степени органного поражения

Степень (stage)	***I***	***II***	***III***	***IV***
Кожа	Сыпь<25% поверхности тела	Сыпь25–50% поверхности тела	Генерализованная эритродерма	Буллезный эпидермолиз
		Диарея		
Кишечник	500–1000 мл/сутки Изолированная тошнота и рвота	1000–1500 мл/сутки	>1500 мл/сутки	Сильная боль Илеус
		Билирубин		
Печень	34–51 ммоль/л	51–102 ммоль/л	102–255 ммоль/л	>255 ммоль/л

Таблица 172

Классификация острой РТПХ по стадиям

Стадия	***0***	***I***	***II***	***III***	***IV***
(grade)	нет	легкая	умеренная	тяжелая	жизнеугрожающая
Кожа	0	I–II	I–III	I–III	II–IV
Кишечник	0	0	I	II–III	II–IV
Печень	0	0	I	II–III	II–IV

Самым типичным и ранним проявлением кожной РТПХ является покраснение кожи. В разные сроки, чаще через 5–7 дней от появления эритемы, появляется красная пятнисто-папулезная сыпь, которая может локализоваться повсюду, в том числе она не щадит ладоней и подошв, и имеет тенденцию к слиянию. Изредка возникает буллезное поражение кожи с отслойкой эпидермиса, и пациент приобретает вид «ожогового» больного. Дальнейшие волны кожной РТПХ не всегда протекают на фоне сильной эритемы, и инфильтративный компонент может быть выражен в меньшей степени.

Преимущественной локализацией поражения при кишечной РТПХ является тонкий и толстый кишечник, а самым типичным ее проявлением является диарея. По времени диарейный синдром либо совпадает с кожными проявлениями РТПХ, либо следует вскоре за ними. В дебюте кишечной РТПХ стул, как правило, жидкий, богатый белком, без патологических примесей, зеленого цвета. Иногда стул сохраняется полуоформленным и обращает на себя внимание лишь его учащение до 5–8 раз в сутки. При прогрессировании кишечной РТПХ стул приобретает водянистый характер, иногда его объем доходит до нескольких литров в сутки с развитием обезвоживания и тяжелых электролитных нарушений. Типичной является гипоальбуминемия из-за массивной потери белка вследствие экссудации через кишечную стенку. При неэффективности лечения в стуле появляется примесь крови, которая, в зависимости от локализации преимущественного поражения и скорости кишечного транзита может быть темно-красной, ярко-красной или черной. Поскольку РТПХ может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, помимо примеси крови в стуле может наблюдаться и рвота с кровью. Боль не характерна для дебюта и ранней фазы кишечной РТПХ, однако появление выраженной гематомезии часто совпадает с развитием кишечного болевого синдрома.

Особой формой РТПХ, пока не входящей в общепринятые классификации, является изолированная пищеводно-желудочная РТПХ. При этой форме клиническая картина состоит из тяжелой анорексии и мучительной тошноты и рвоты без каких-либо нарушений стула.

Дифференцировать острую кишечную РТПХ необходимо с инфекционными поражениями тонкого и толстого кишечника – нейтропеническим энтероколитом, псевдомембранозным колитом и ЦМВ-колитом, ротавирусным гастроэнтеритом и т.д. Трудность этого дифференциального диагноза в том, что РТПХ может сосуществовать с инфекциями или непосредственно запускаться вследствие инфекционного поражения кишечника.

Основной мишенью острой РТПХ на территории печени является эпителий желчных капилляров, поэтому главное клиническое проявление РТПХ – желтуха и соответствующее ей повышение сывороточного билирубина. В большей степени повышение касается прямой фракции билирубина, однако при высоких его значениях абсолютные значения непрямой фракции также могут быть

значительно повышены. Сопутствующий повышению билирубина умеренный рост активности сывороточной щелочной фосфатазы также является типичным, хотя и неспецифичным проявлением печеночной РТПХ. Повышение активности «печеночных» ферментов в крови традиционно не принимается в расчет как критерий печеночного поражения при РТПХ, однако иногда повышение АлАТ и АсАТ является единственным проявлением печеночной РТПХ.

Несмотря на прогресс в понимании патофизиологии острой РТПХ основным средством ее лечения в течение более 30 лет остается системное применение глюкокортикоидов. Стартовой терапией РТПХ является назначение метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг внутривенно. Полным ответом на глюкокортикоиды считается полное исчезновение старых и отсутствие новых проявлений РТПХ. Отсутствием ответа (рефрактерностью) считается сохранение той же клинической стадии РТПХ или степени органного поражения, а о прогрессии говорят, когда клиническая стадия степень органного поражения нарастает на фоне лечения глюкокортикоидами. При снижении клинической стадии РТПХ на одну и более клиническую стадию, но при неполном ее разрешении речь идет о частичном ответе на глюкокортикоиды. Деление на неполный эффект и рефрактерность является достаточно условным, поскольку не до конца разрешившаяся РТПХ в прогностическом отношении ненамного лучше, чем рефрактерная и может точно также требовать альтернативного лечения. О рецидиве острой РТПХ говорят в случае возникновения ее симптомов повторно после полного разрешения на фоне проводимого лечения. Международным консенсусом закреплены следующие критерии рефрактерности/резистентности к глюкокортикоидам:

- прогрессия в течение трех дней от начала терапии метилпреднизолоном (МП) 2 мг/кг;
- отсутствие положительной динамики в течение 7 дней терапии МП 2 мг/кг;
- неполный ответ в течение 14 дней терапии терапии МП 2 мг/кг.

Вероятность полного и окончательного разрешения первой волны РТПХ с помощью инициальной терапии глюкокортикоидами составляет 40–60%, у остальных больных РТПХ либо рецидивирует на каком-либо из этапов снижения доз глюкокортикоидов, либо оказывается резистентной к ним.

При резистентности РТПХ к глюкокортикоидам применяются препараты 2-й линии – АТГ, микофенолата мофетил, реже – моноклональные антитела к различным антигенам лимфоцитов – анти-CD3 и даклизумаб. Прогноз при рефрактерной к глюкокортикоидам РТПХ плохой – выживает не более 30% пациентов.

Лечение и профилактика инфекций у реципиентов ТГСК

Интенсивная миело- и иммуноаблативная терапия, применяемая для подготовки реципиента к трансплантации, РТПХ и интенсивная медикаментозная иммуносупрессия повреждают практически все естественные факторы антимик-

робной защиты: физическую целостность кожи и слизистых, функцию и количество нейтрофилов и макрофагов, функцию Т- и В-лимфоцитов, опсонизирующую функцию селезенки и другие. Следствием этого является подверженность больного широкому спектру оппортунистических инфекций. По существу реципиенты ТГСК страдают от тяжелого комбинированного иммунодефицита. Риск развития тех или иных инфекций распределен неравномерно в течение посттрансплантационного периода и зависит от скорости восстановления уровня нейтрофилов, развития РТПХ и успешности ее лечения (рис. 58).

Существует несколько постулатов, определяющих принципы лечения инфекций у реципиентов ГСК:

– Все инфекции, возникающие у иммунологически скомпрометированных больных, являются потенциально смертельными и имеют склонность к фульминантному течению.

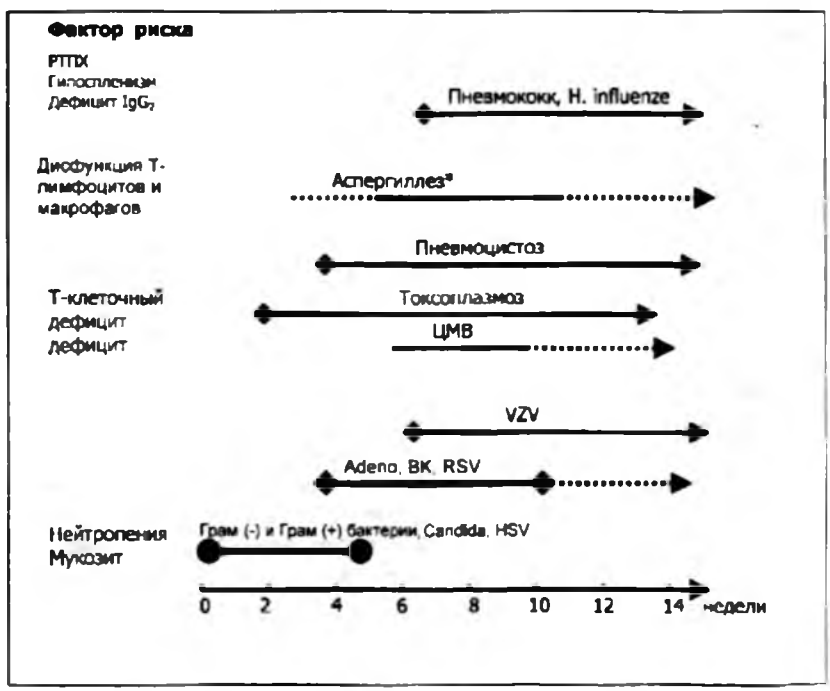


Рис. 58. Факторы риска и сроки развития инфекций после аллогенной ТГСК
* К предрасполагающим факторам развития инвазивного аспергиллеза также относятся предшествующая бронхолегочная колонизация и дисфункция ресничек бронхиального эпителия

- Возникновение любой, даже самой тяжелой, инфекции после ТГСК может иметь скудную локальную клиническую симптоматику и маскироваться признаками токсичности высокодозной химиотерапии. Самое типичное проявление инфекции – лихорадка неясного генеза.
- Эмпирическое лечение инфекции должно быть начато немедленно по возникновении подозрения на нее. Коррекция эмпирической терапии проводится в соответствии с клиническим и, при доступности соответствующих данных, микробиологическим ответом на терапию.
- Очень важно установление точного этиологического диагноза. В связи с этим максимум диагностических мероприятий должен быть выполнен в кратчайшие сроки.
- Критическим является восстановление нарушенных факторов защиты.

Медикаментозное предупреждение бактериальных инфекций после ТГСК является очень сложной задачей и единых подходов к нему нет. Мнения о целесообразности проведения т.н. «селективной деконтаминации» значительно разнятся, хотя в большинстве центров все же прибегают к профилактическому применению фторхинолонов в перитрансплантационном периоде. В отличие от антибактериальной профилактики необходимость попыток предупреждения грибковых инфекций очевидна. Практически все реципиенты ТГСК в настоящее время получают длительную профилактику флюконазолом, применение которого улучшает выживаемость после алло-ТГСК. Необходимая длительность приема флюконазола неизвестна, однако показано, что его продленное применение увеличивает выживаемость больных. Если у больного до трансплантации был инвазивный легочный аспергиллез, то необходимо назначение вориконазола на весь период нейтропении и терапии глюкокортикоидами. Помимо противогрибковой и антибактериальной профилактики все реципиенты ТГСК должны получать профилактику пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфометоксазолом в дозе 20–30 мг/кг в сутки по сульфометоксазолу по 3 дня в неделю до трансплантации и начиная с 21-го дня после трансплантации вплоть до окончания посттрансплантационной иммуносупрессии. Эффективность такой профилактики приближается к 100%.

Профилактика вирусных инфекций чаще всего сводится к внутривенному назначению ацикловира в дозе 250 мг/м^2 х 3 раза в сутки начиная со дня (-7) и заканчивая днем, когда препарат может приниматься через рот. Далее прием ацикловира (или валацикловира) внутрь продолжается минимум до срока 180 дней после трансплантации.

Профилактическое применение ганцикловира или фоскарнета способно предотвратить раннюю реактивацию ЦМВ и ранние ЦМВ-ассоциированные синдромы, поэтому в некоторых центрах они применяются у больных высокого риска (например, у серопозитивных реципиентов Т-деплетированного костного моз-

га). Однако потенциальная миелотоксичность одного и нефротоксичность другого ограничивают их применение. Не менее серьезной опасностью является увеличение частоты поздних ЦМВ-пневмоний в связи с замедлением становления анти-ЦМВ иммунитета.

Несмотря на многоплановые и дорогие профилактические мероприятия, инфекции остаются серьезной проблемой раннего посттрансплантационного периода. Поражение слизистых и абсолютный агранулоцитоз предрасполагают к развитию фульминантных бактериемий, которые в группе реципиентов ТГСК встречаются гораздо чаще, чем в других группах пациентов. Наиболее типичными возбудителями, высеваемыми из крови реципиентов ТГСК являются коагулазо-негативные стафилококки, зеленящие стрептококки, Грам(-) аэробы (E.coli, K.pneumoniae, Ps. aeruginosa) и грибы рода Candida.

Первый же эпизод лихорадки у больного после ТГСК является показанием к немедленному началу агрессивной эмпирической антибактериальной терапии. Подход к выбору начальной эмпирической терапии диктуется тяжестью состояния больного, проводимым профилактическим лечением, наличием симптомов септического шока и клинической нестабильности, наличием какой-либо локальной симптоматики. Кроме того, интенсивность режима кондиционирования и наличие поражений полости рта и желудочно-кишечного тракта также влияет на выбор стартовой терапии. Базовыми препаратами инициального режима являются бета-лактамы широкого спектра с антисинегнойной активностью (цефепим, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы, цефтазидим). В зависимости от клинической ситуации бета-лактам комбинируется с амикацином и/или ванкомицином.

Время ожидания до постановки вопроса о коррекции терапии составляет 72 часа при отсутствии ухудшения состояния пациента. При сохранении лихорадки в течение этого периода, как правило происходит смена бета-лактама и назначение эмпирической антимикотической терапии Оптимальным препаратом для эмпирической противогрибковой терапии у реципиентов аллогенной ТГСК, которым необходимо совместное применение противогрибковых препаратов и нефротоксичного циклоспорина А является каспофунгин. У реципиентов аутологичной трансплантации препаратом выбора является по-прежнему амфотерицин В вследствие его дешевизны (рис. 59).

Нестабильность: артериальная гипотензия, нарушения сознания, ознобы, тяжелый мукозит, признаки фокальной инфекции.

Как правило, больные выписываются из отделения трансплантации в районе 5–7-й недели после ТГСК. В этот период особую опасность для больных, попавших из стерильного в нестерильное окружение представляют собой плесневые грибы, респираторные вирусы и капсулообразующие бактерии. При развитии умеренной и тяжелой РТПХ, ее лечение требует назначения длительной комби-

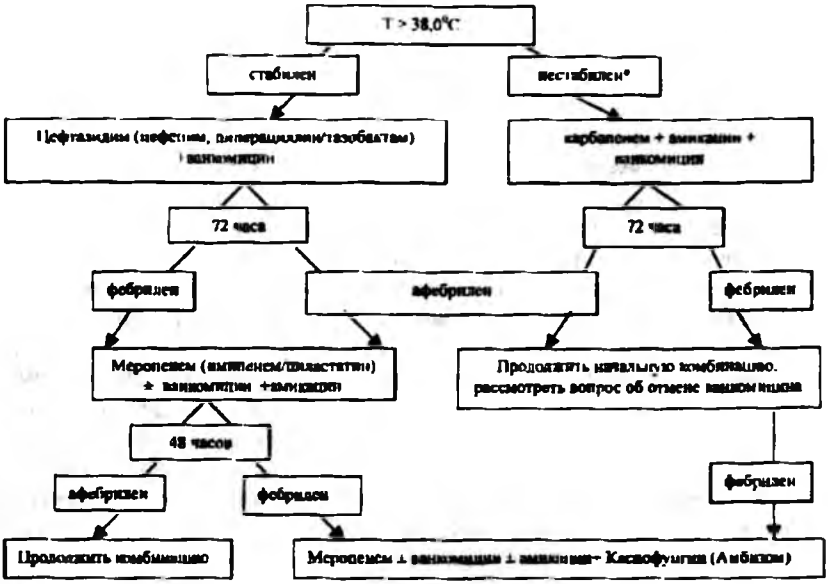


Рис. 59. Алгоритм эмпирической антимикробной терапии при лихорадке неясной этиологии у реципиентов ТГСК

нированной иммуносупрессивной терапии. Поэтому большинство тяжелых инфекций, наблюдаемых в этой фазе, возникают именно у пациентов с РТПХ. Все инфекции, особенно сопровождаемые признаками системного воспалительного ответа должны лечиться современными антибиотиками широкого спектра, активными в отношении пневмококка, гемофилюса, клебсиеллы и синегнойной палочки, с последующей коррекцией в зависимости от ответа.

Излюбленной локализацией инфекций в промежуточном посттрансплантационном периоде являются легкие. Это связано с поражением функции ресничек респираторного тракта, реактивацией эндогенных вирусов и контактом с банальными инфекционными агентами. Если легочная инфекция имеет очаговый характер, то ее этиология чаще всего бактериальная или грибковая и, соответственно, инициальная терапия обычно состоит из антибиотиков широкого спектра. Часто, однако, в этой стадии легочное поражение имеет диффузный интерстициальный характер. Интерстициальное поражение легких, как правило, имеет вирусную природу – среди этиологических агентов доминирует ЦМВ, значительно реже выделяются аденовирус, респираторно-синтициальный вирус, вирусы парагриппа и гриппа. Если инфекционный агент не обнаружен, то такие случаи относят к «идиопатическим» интерстициальным пневмонитам. В

прошлом ЦМВ-пневмония являлась доминирующим фактором смертности в промежуточную посттрансплантационную фазу. До 15–20% всей посттрансплантационной летальности было либо непосредственно обусловлено, либо тесно связано с ЦМВ-пневмонией. В настоящее время и частота ЦМВ-пневмонии и смертность от этого осложнения значительно снизилась. У детей риск ЦМВ-пневмонии в целом существенно ниже, чем у взрослых. Наилучшей на сегодня мерой контроля ЦМВ-инфекции является мониторинг виремии и упреждающее лечение. Выявление виремии в доклинической фазе позволяет начать эффективную терапию раньше развития тяжелых висцеральных поражений и начать упреждающую терапию ганцикловиром. Развившаяся ЦМВ пневмония проявляется одышкой, сухим кашлем, лихорадкой и прогрессирующей гипоксемией. Рентгенологическая картина – интерстициальное поражение, не имеющее существенных отличий от других интерстициальных пневмоний. Диагноз ЦМВ-пневмонии документируется обнаружением либо характерных ЦМВ включений в клетках полученных из легких методом БАЛ, либо обнаружением цитомегаловирусной ДНК в лаважной жидкости. Лечение ЦМВ пневмонии очень затруднительно, наилучший на сегодня метод – ганцикловир и высокие дозы иммуноглобулина (1 г/кг через день –3 раза, далее по 500 мг/кг 1 раз в неделю) позволяют вылечить только 50% больных.

Другой частой причиной интерстициальной пневмонии с высокой летальностью в прошлом являлась Pneumocystis carinii. Применение триметоприма/сульфометоксазола является в высшей степени эффективной профилактикой. Практически все случаи развития пневмоцистоза связаны с перерывом в профилактике длительностью более 2-х недель. В лечении развившейся пневмоцистной пневмонии препаратом выбора является триметоприм-сульфаметоксазол внутривенно в дозе 75-100 мг/кг по СМЗ на 21 день. Для улучшения диффузии кислорода, в очень важно предотвращение задержки жидкости, кроме того, возможно, что назначение глюкокортикоидов уменьшает интерстициальный воспалительный компонент и улучшает оксигенацию.

Инфекционное интерстициальное легочное поражение может быть вызвано и внутриклеточными микроорганизмами – микобактериями, легионеллой, микоплазмой и хламидией, профилактика которых обычно не проводится после ТГСК. Установить этиологический диагноз в таких случаях можно только при исследовании лаважной жидкости микробиологическими и молекулярно-биологическими методами.

Другие инфекционные поражения, часто возникающие в промежуточный посттрансплантационный период, включают синуситы (бактериальной или грибковой этиологии), кожные инфекции или катетерный сепсис.

Пациенты, достигшие поздней посттрансплантационной фазы (после сотого дня) без экстенсивной хронической РТПХ, относительно редко подвергаются

воздействию серьезных инфекций. Пациенты же, получающие иммуносупрессивное лечение по поводу РТПХ, остаются подвержены высокому риску тяжелых инфекций, в основном бактериальной и грибковой этиологии. Основная проблема в этой фазе – местные и диссеминированные бактериальные инфекции, вызванные капсульными микроорганизмами, такими как Streptococcus pneumoniae и Hemophilis influenzae, которые развиваются на фоне гипоспленизма и дефицита субкласса IgG_2. В связи с этим все реципиенты ТГСК должны получать профилактическую антибактериальную терапию препаратами, активными против пневмококка и гемофилюса.

Из вирусных инфекций на этом этапе чаще возникает реактивация вируса varicella zoster. Профилактика ацикловиром снижает частоту реактивации VZV до 180 дня, однако в более поздних стадиях его эффект не отличается от эффекта плацебо. Несмотря на то, что zoster -инфекция чаще остается ограниченной одним или несколькими дерматомами, она может диссеминировать и вызвать тяжелые висцеральные поражения (гепатиты, пневмонии, энцефалиты) Во всех случаях zoster инфекции в первые 7 дней рекомендуется применять ацикловир внутривенно (500 мг/м² каждые 8 часов), и только если инфекция остается ограниченной дерматомами можно перейти на пероральное назначение ацикловира (500 мг/м² х 5 раз в день) или валацикловира 1000 мг/м² х 3 раза в день).

Реципиенты аутологичных трансплантаций

Подход к профилактике и лечению инфекций в перитрансплантационную фазу совпадают у реципиентов аллогенных и аутологичных трансплантаций, поскольку иммуносупрессивный и миелоаблативный потенциал режимов кондиционирования идентичен. Однако отсутствие посттрансплантационной иммуносупрессии существенно снижает инфекционные риски после выхода из агранулоцитоза. В связи с этим после восстановления числа гранулоцитов профилактическое назначение флюконазола не рекомендуется. Профилактика пневмоцистоза и реактивации HSV и VZV проводится зовираксом до дня (+90), если основное заболевание (например, болезнь Ходжкина) не требует более длительной профилактики. Профилактика пневмококковой и гемофилюсной инфекции не отличается от таковой у реципиен-

Таблица 176

Основные результаты ТГСК

Нозология	Выживаемость	
	Алло ТГСК	Ауто ТГСК
ОЛЛ	30–60%	–
ОМЛ	30–70%	40–50%
ХМЛ	ХФ 50–90 % ФА 30 % БК 5–10 %	–
Лимфомы	–	50–70%
Апластические анемии	80–90%	–
Иммунодефициты	50–75%	–
Гемоглобинопатии	50–80%	–
Солидные опухоли	–	20–30%

тов алло-ТГСК, хотя функция селезенки может страдать меньше, чем при аллогенных трансплантациях.

Результаты ТГСК

Причинами смерти после ТГСК являются токсичность режимов кондиционирования, РТПХ, инфекции и рецидивы заболевания. Эти факторы являются тесно связанными – при продвинутых стадиях злокачественных гемопатий выше риск и токсичности, и РТПХ, и рецидивов.

Результаты, достижимые с помощью ТГСК, приведены в табл. 173.

Литература

1. Румянцев А.Г. Масчан А.А., и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: 2003.
2. Apperley J., Gluckman E., Gratwohl A. Blood and Marrow Transplantation. EBMT handbook, 2001.
3. Forman S.J., Blume K.G., Thomas E.D. Marrow Transplantation. Bone: Blackwell Scientific Publications, 1994.
4. Kanfer E. Chemotherapy Conditioning Agents. / Bone Marrow Transplantation. Mosby-Wolfe, 1995. P. 161–168.
5. Giralt S., Estey E., Albitar M. et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. // Blood, 1997. №89. P. 4531–4536.
6. Horowitz M.M., Gale R.P., Sondel P.M. et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. // Blood, 1990. №75(3). P. 555–62.
7. Khouri I.F., Lee M.S., Romaguera J. et al. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. // Ann Oncol., 1999. №10(11). P. 1293–9.
8. Khouri I.F., Keating M., Korbling M. et al. Transplant lite: induction of graft versus malignancy using fludarabine based non ablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor cell transplantation as treatment for lymphoid malignances. // J. Clin. Oncol., 1998. №16. P. 2817–2824.
9. Kolb H.J., Mittermuller J., Clemm C. et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. // Blood, 1990. №76. P. 2462–2465.
10. Kolb H.J., Schattenberg A., Goldman J.M. et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. // Blood, 1995. Sep 1. №86(5). P. 2041–50.
11. Le Blanc R., Montminy-Metivier S. et al. Allogeneic transplantation for multiple myeloma: further evidence for a GVHD-associated graft-versus-myeloma effect. // Bone Marrow Transplant., 2001 Nov. №28(9). P. 841–8.

12. Nagler A., Aker M., Or R. et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. // Exp. Hematol., 2001. №29. P. 362–370.

13. Pulsipher M.A., Woolfrey A. Nonmyeloablative transplantation in children. Current status and future prospects. // Hematol./Oncol. clinics of North Am., 2001. №15(5). P. 809–834.

14. Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. // Blood, 1998. №91. P. 756–763.

15. Bacigalupo A. Hematopoietic stem cell transplants after reduced intensity conditioning regimen (RI-HSCT): report of a workshop of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). // Bone Marrow Transplant, 2000. №25. P. 803–805.

16. Bacigalupo A., van Lint M.T., Valbonesi M. et al. Thiotepa-cyclophosphamide followed by granulocyte colony-stimulating factor mobilized allogeneic peripheral blood cells in adults with advanced leukemia. // Blood, 1996. №88. P. 353–357.

17. Raiola A.M., van Lint M.T., Lamparelli T. et al. Reduced intensity thiotepa? cyclophosphamide conditioning for allogeneic hemopoietic stem cell transplants (HSCT) in patients up to 60 years of age. // Br. J. Haematol., 2000. №109. P. 716–721.

Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонаталогии

Успехи, достигнутые в последние десятилетия в детской гематологии/онкологии, иммунологии, неонатологии, детской хирургии, реанимации и интенсивной терапии, трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, сделали гемотрансфузионную терапию неотъемлемой частью их лечебной тактики. Трансфузиология новорожденных, детей и подростков в настоящее время рассматривается как субспециальность трансфузионной медицины со своими технологиями и методами, обусловленными возрастной спецификой становления и развития физиологических и патологических процессов детского организма.

К сожалению, в большинстве стран отсутствуют национальные стандарты и специальные инструкции для детей. Это связано с трудностью организации и проведения контролируемых рандомизированных клинических исследований по использованию компонентов крови в педиатрической практике. Поэтому основные положения детской и неонатальной трансфузиологии экстраполированы из клинической трансфузиологии взрослых больных. К ним относятся:

- отсутствие показаний к переливанию цельной крови (свежей, консервированной, а также прямые переливания, в том числе от родителей)*;
- использование принципа гемокомпонентной терапии, суть которого состоит в дифференцированном применении клеточных или белковых компонентов крови в зависимости от их дефицита при той или иной патологии с учетом функциональной полноценности клеток и белков;
- жесткого ограничения показаний к компонентной терапии с целью максимального снижения риска посттрансфузионных реакций и осложнений и, прежде всего, переноса трансмиссивных прионных, вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных заболеваний;
- ограничение использования свежезамороженной плазмы (СЗП) для восполнения ее объема (предпочтительно – альбумин или синтетические коллоиды), факторов свертывания (предпочтительно – концентраты факторов VIII, IX, PPSB, Фейба, AT-III) и антител (предпочтительно – иммуноглобулины для внутривенного введения)**;
- строгое соблюдение стандартов кроводачи (500,0+50,0), доз, получаемых из этой крови плазмы – 250,0, эритромассы – 250,0 и тромбовзвеси – 0,5–0,75 x 10^{11};

* Исключение составляют заменные переливания у новорожденных с резус и АВО-несовместимостью и операции с применением экстракорпорального кровообращения.

** СПЗ с международной практике используется как сырье для получения препаратов плазмы (альбумин, иммуноглобулины, факторы свертывания и др.).

– неукоснительное соблюдение правил хранения (табл. 174) и проведения (табл. 175) трансфузий компонентов крови.

К новым положениям гемотрансфузиологии, сформулированным в последние десятилетия, относятся:

– организация аппаратного забора крови у доноров с использованием закрытых систем на сепараторах крови. С помощью этих технологий в течение 30 минут можно получить 600,0 мл плазмы, в течение 1 часа – 500,0 мл эритроцитов и в течение 2,5 часов – 4–6 доз тромбоцитов, что особенно важно в условиях ограничения безвозмездного донорства в России;
– применение скрининга крови и компонентов на трансмиссивные инфекции. В табл. 176 представлен перечень обязательных исследований крови и компонентов в педиатрии и неонатологии, в то время как современный скрининг крови и компонентов, проводимый на станциях переливания крови, не включает исследования на ЦМВ, HTLV-1, СПИД-2, т.к. это не актуально для взрослой сети;
– необходимость обязательной лейкофильтрации и облучения компонентов в неонатологии и гематологии/онкологии для предупреждения посттрансфузионных реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у иммунологически скомпрометированных пациентов.

Правильная и эффективная организация лечебной гемотрансфузионной помощи потребовала создания отделений переливания крови (отделений транс-

Таблица 174

Правила хранения компонентов крови

Цельная кровь и эритроциты при t° +2–6°С до 4 недель.
Свежезамороженная плазма (замороженная в течение первых 4-х часов после забора) при t° –18 – 20°С и ниже – 12 месяцев.
Тромбоциты в мешках на магнитных мешалках (встряхивателях, вибраторах при t° +22, +24°С – 5 дней

Примечание: у недоношенных и новорождённых детей используется эритромасса со сроком хранения не более 5–7 дней из-за угрозы гипержелезиемии

Таблица 175

Правила проведения трансфузий компонентов крови

– контроль маркировки, групп крови донора и реципиента, перекрестная проба на совместимость;
– осмотр флакона, мешка с компонентом на повреждение и/или гемолиз;
– компоненты крови не подогреваются в мешке, их можно подогревать только во время прохождения по трубке (системе);
– переливание компонентов крови проводят только через фильтры с порами 170–260 мкм; нельзя!!! Подсоединять к инфузионным системам, содержащим жидкости: 5% декстроза вызывает гемолиз, лактат Рингера из-за содержания Ca^{++} может вызвать свертывание;
– вводить медленно, особенно в первую 30 мин. (биологическая проба);
– помнить о контроле через 2 часа после трансфузии

Таблица 176

Скрининг крови и компонентов в педиатрии и неонатологии

– HVG-B	– HbsAg anti-Hbcor IgM (EIA ELISA); anti-HBs
– HVG-C	– Антитела к Ag C100-3 (ИБ)
– Другие гепатиты (D, G, F, E и др.)	– Определение сывороточной аланинаминотрансферазы
– СПИД	– I + II (p 24, gp 160 и др.)
– ЦМВ	– Обязательно (ИФА)
– HTLV-1	– Обязательно (ELISA)
– Сифилис	– Единые стандарты для взрослых и детей
– Серологические тесты (AB0, RhD)	– Единые стандарты для взрослых и детей

Примечание: запрещено использовать доноров с любыми формами энцефалита, малярии, паразитарных заболеваний, лептоспирозом, геморрагическими лихорадками.

фузиологии, банков крови) в многопрофильных детских больницах, где есть отделения гематологии/онкологии, неонатологии, реанимации и интенсивной терапии. Организация таких отделений в Российской Федерации позволила решить вопрос заготовки компонентов за счет семейного донорства для конкретного ЛПУ, производить забор компонентов с помощью сепараторов, приблизить скрининг компонентов крови к требованиям, осуществлять действенный контроль за состоянием организации гемотрансфузионной помощи, включающий соблюдение правил хранения компонентов, их трансфузии и профилактики многочисленных осложнений (табл. 177).

Важным направлением работы отделений трансфузиологии в многопрофильных детских больницах является заготовка аутокрови и аутокомпонентов для плановых операций и др. манипуляций, требующих заместительной терапии. В ряде ЛПУ, где проводятся трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, в этих отделениях идет заготовка стволовых клеток костного мозга, периферической и пуповинной крови, их обработка и хранение.

Гемотрансфузионная терапия острой кровопотери

Острая кровопотеря у детей чаще всего обусловлена травмой, наследственными или приобретенными нарушениями гемостаза, осложнениями болезней сосудов, внутренними кровотечениями (разрыв аневризмы, перфорация язвы/гипертензия вен пищевода). Острая кровопотеря/геморрагический шок клинически проявляются также как острый гемолиз и/или инфекционный токсикоз/дегидратация. Начальные признаки острой кровопотери и угрожающего шока, такие как бледность, холодный пот, беспокойство, учащенный пульс и дыхание, бывают слабо выражены и нередко просматриваются врачом. К моменту появления очевидных клинических симптомов кровопотери и сердечно-легочной недоста-

Таблица 177

Основные причины и опасности гемотранфузионных осложнений в педиатрии и неонатологии

Технические погрешности:
- Ошибки в документации трансфузионных сред;
- Воздушная эмболия;
- Тромбоэмболия;
- Превышенные объемы трансфузии и сроки хранения трансфузионных сред;
- Перегревание, переохлаждение;
- Бактериальное загрязнение.

Негемолитические реакции и осложнения:
- Пирогенные;
- Аллергические;
- Анафилактические;
- Цитратная интоксикация (гипокальциемия);
- Гиперкальциемия;
- Гемосидероз;
- Недоучет противопоказаний к трансфузиям;
- Гиперволемия;
- Синдром массовых трансфузий;
- Острая легочная и/или сердечная недостаточность;
- Коагулопатия (ДВС-синдром и др.).

Иммунные реакции и осложнения:
- Несовместимость по системе АВО;
- Несовместимость по системе резус;
- Несовместимость по системе Келл, Даффи, Челано и др.;
- Опасный универсальный донор 0(1) группы;
- Аллоиммунизация;
- Аллоиммунная рефрактерность;
- Болезнь «трансплантат-против-хозяина»;
- Иммуносупрессия;
- Тромбоцитопеническая пурпура.

Трансмиссивные инфекции:
- Бактериемия/септицемия;
- Вирусы гепатита (HVB, HVC, HVD, HVG, HVE, HVF и др.);
- Вирусы иммунодефицита (HIV I/II);
- Т-лимфотропный вирус (HTLV I/II);
- Цитомегаловирус (CMV);
- Малярия;
- Сифилис;
- Токсоплазмоз;
- Хламидиоз;
- Грибковые заболевания;
- Паразитарные заболевания;
- Прионные заболевания

точности (тахикардия или брадикардия, ступор, гипотония, слабый пульс, похолодание конечностей и др.) ребенок уже потерял 20–25% объема циркулирующей крови (ОЦК). Гемотрансфузионная тактика при острой кровопотере (табл. 178) основана на коррекции известных звеньев патогенеза кровопотери: нарушений волемии и центральной гемодинамики (снижение ОЦК, общего пери-

Таблица 178

Правила трансфузий эритроцитов при острой кровопотере и/или гемолизе (ГБН, дефицит Г6ФДГ и др.)

- Клинические проявления недостаточности возникают при потере ОЦК от 25% и более (гиповолемия, артериальная гипотензия, нарушение центральной гемодинамики, микроциркуляции, сердечно-сосудистая недостаточность);
- I-й этап – гемодилюция – восполнение ОЦК кристаллоидами и/или коллоидами (30–40 мл/кг);
- II-й этап – трансфузия эритроцитов из расчета 15–20 мл/кг.
- При потере ОЦК > 30–40% – трансфузии эритромассы и кровезаменителей могут использоваться одновременно;
- При ОЦК < 10% и/или отсутствии клинических признаков гиповолемии гемотрансфузии не показаны

ферического сопротивления, нарушения функции сердца, падение АД, нарушение центральной гемодинамики и дыхания), нарушений микроциркуляции (снижение скорости кровотока, повышение вязкости, шунтирование кровотока, ухудшение газообмена, секвестрация и депонирование крови, нарушение циркуляции в легких, печени, почках) и транскапиллярного обмена (изменение гидродинамического и онкотического давления в капиллярах, нарушение ультрафильтрации и реабсорбции, гипоксия тканей). Гемотрансфузионная тактика должна учитывать и защитно-приспособительные (компесаторные) реакции организма при потере 10–15% ОЦК: вазоконстрикция, перераспределение крови, аутогемодилюция, увеличение ударного и минутного объема сердца, повышение АД и т.д. В этой связи принципиальное правило ведения острой кровопотери гласит: гемотрансфузия крови или эритроцитов должна проводиться только при восстановлении ОЦК кристаллоидами и/или коллоидами.

Гемотрансфузионная терапия хронических анемий

При хронической постгеморрагический анемии, хроническом гемолизе или анемии, связанной с нарушенным кровообразованием, тактика гемотрансфузионной терапии должна учитывать тот факт, что в отличие от взрослых дети более толерантны к анемии из-за большего сердечно-легочного резерва и отсутствия коронарных заболеваний. Организм ребенка быстро компенсирует потерю кислородтранспортной способности из-за дефицита эритроцитов посредством смещения кислороддиссоционной кривой вправо и снижения сродства к кислороду; увеличения сердечного выброса не происходит, пока концентрация Нв не станет ниже 70 г/л (табл. 179). Важно иметь ввиду два основных правила ведения больных: ориентир не на гематологические, а на клинические показатели (наличие или отсутствие сердечно-сосудистых и/или дыхательных симптомов, нарушений со стороны ЦНС) и необходимость медленного введения эритроцитов при уровне Нв<50 г/л. Возможен проспективный расчет требуемой общей дозы эритроцитов: 1 $см^3$ клеток/кг увеличивает гематокрит на 1%. Особенности эритроцитотерапии новорожденных изложены ниже.

Таблица 179

Показания к трансфузиям эритроцитов при хронической анемии

Гемоглобин 70–80 г/л (Ht-0,25-0,3)
– при нестабильности сердечно-сосудистой системы и/или продолжающемся кровотечении;
– доза 10 см³/кг в течение 3–4 часов
Гемоглобин < 50 г/л (Ht-0,2)
– скорость трансфузии уменьшается до 3–5 см³/кг в течение 3–4 часов с тщательным мониторингом жизненно-важных функций;
– повторные трансфузии через 12–24 час;
– 1 см³ клеток/кг увеличивает Ht на 1%

Тромбоцитотерапия тромбоцитопенического синдрома

Трансфузии концентратов тромбоцитов (КТ) имеют важное значение преимущественно в детской гематологии/онкологии, показаниями к заместительному лечению тромбоцитами являются тромбоцитопении/тромбоцитопатии, сопровождающиеся кровоточивостью, и депрессии кровотворения, вызванные заболеваниями или миелотоксическим действием химиопрепаратов. Показания к трансфузиям тромбоцитов представлены в табл. 180. При соматических заболеваниях, в клинике острых состояний, реанимации и интенсивной терапии детей и подростков в настоящее время тромбоциты практически не используются. Назначение тромбоцитов при тромбо-геморрагическом синдроме исключается. Показания к использованию тромбоцитов в неонатальный период подробно изложены ниже.

Трансфузии концентратов лейкоцитов

Обсуждение целесообразности лечебного применения концентратов лейкоцитов, основной эффективной частью которых являются нейтрофильные лейкоциты, в педиатрической практике ограничено – в связи с недостаточностью

Таблица 180

Показания к трансфузиям и расчет дозы тромбоцитов в детской гематологии/онкологии

– Количество тромбоцитов < 15–20.000 в 1 мкл при высокодозовой полихимиотерапии;
– Количество тромбоцитов < 30–50.000 в 1 мкл при кровотечении или кровоизлияниях в слизистые/ при операциях;
– Количество тромбоцитов < 100.000 при наличии кровоизлияния в мозг;
– 1 доза тромбоцитов от 5×10^{10} до 1×10^{11} клеток или 4 дозы на 1 м² тела;
– Доза тромбоцитов при аферезе – $4–6 \times 10^{8}$ клеток или 1 доза расчет для введения 1 доза на 10 кг или 1 доза при аферезе
– Формула расчета прироста тромбоцитов:
Прирост тромбоцитов = $\frac{5,5 \times 10^{10} \text{ (число доз)} \times 0,5}{\text{общий объем крови} \times 10}$
– 1 доза тромбоцитов повышает уровень на 10.000 – 12.000 в 1 мкл

лечебного эффекта, высокий стоимостью компонента, техническими трудностями получения больших доз концентрата (2–3 х 10^9/кг), выраженными побочными эффектами и опасностью передачи трансмиссивных инфекций. У онкогематологических больных с тяжелой нейтропенией (<0,5·10^9/л) и документированной бактериальной инфекцией, не поддающейся антибактериальной терапии, может быть использован лейкоконцентрат 2,0–5,0 х 10^{8-10} с интервалом в 24 часа; концентрат должен вводится не позднее 6–12 часов после заготовки. Для концентрата остаются требования по совместимости донора и реципиента по системам АВО и Rh. Для этой категории больных может быть использован концентрат лейкоцитов, полученных при лейкоферезе у больных ХМЛ в хронической фазе заболевания. Возможности использования концентрата при неонатальном сепсисе обсуждаются ниже.

Трансфузии свежезамороженной плазмы

Сложившаяся в нашей стране ситуация, связанная с недостатком официнальных препаратов плазмы и/или их генноинженерных аналогов, искусственно расширила показания к использованию свежезамороженной (СЗП) плазмы без достаточных к тому оснований. Универсальных общепринятых доказательных показаний к использованию СЗП в лечебной педиатрической практике немного, по существу они ограничиваются лечением наследственных коагулопатий (в условиях дефицита/отсутствия концентратов свертывания), ДВС (коагулопатия потребления) и геморрагической болезни новорожденных, особенно, недоношенных детей (замещение PIVKA – белков, кофактором к которым является витамин К).

Британский Комитет по стандартализации службы крови предложил следующие обоснованные рекомендации для использования СЗП в педиатрии:

- документированный изолированный дефицит факторов свертывания (II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XIII) или ингибиторов (АТ-III, протеины С и S, С-1-эстераза) при отсутствии специфического препарата;
- дефицит витамина К;
- острый ДВС-синдром;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Мошковица);
- сепсис (включая сепсис новорожденных);
- тяжелое поражение печени;
- совместно с эритроцитарной массой у больных, требующих экстракорпорального кровообращения или заместительных обменных трансфузий при ГБН («модифицированная кровь»).

Для лечения большинства заболеваний рекомендуется стандартная доза СПЗ – 10–15 мл/кг массы пациента. В тех случаях, когда после первой трансфузии протромбиновое время остается больше 18 сек. или активированное тром-

бопластиновое время больше 60 сек. может потребоваться дополнительная трансфузия с постоянным клиническим контролем динамики кровотечения.

Неонатальная анемия и переливание эритроцитов

Патофизиология неонатальной анемии

У всех новорожденных детей в течение первой недели внеутробной жизни отмечается снижение концентрации гемоглобина, гематокрита и количества циркулирующих эритроцитов. Это снижение с одной стороны является результатом действия физиологических факторов у здоровых детей, с другой – следствием потери крови в результате повторных флеботомий для осуществления мониторинга у детей с патологическими состояниями. У здоровых доношенных детей уровень гемоглобина к 10–12 неделе внеутробной жизни редко опускается ниже 90 г/л. Это снижение прогрессирует быстрее (минимальный уровень гемоглобина наблюдается на 4–6 неделе) и достигает меньших значений у недоношенных детей. Без трансфузионной коррекции у детей, родившихся с весом 1,0–1,5 кг, гемоглобин снижается с 160 г/л до 80 г/л. Если вес ребенка менее 1,0 кг, то снижение гемоглобина может достигать 70 г/л. Поскольку это постнатальное снижение гемоглобина является универсальным событием и хорошо переносится всеми зрелыми доношенными детьми, его часто называют *физиологической анемией грудного возраста*. Однако выраженное падение концентрации гемоглобина, отмечаемое у большинства глубоконедоношенных детей, ассоциируется с нежелательными клиническими проявлениями и требует переливания эритроцитарной массы. В этом случае принятие анемии недоношенных детей за нормальное, доброкачественное событие вызывает сомнение.

В патогенезе неонатальной анемии принимают участие множество взаимодействующих факторов. Ключевой причиной более низких показателей гемоглобина у недоношенных новорожденных является меньшее содержание эритропоэтина (ЭПО) в плазме в ответ на анемию по сравнению с доношенными детьми. Несмотря на то, что анемия провоцирует образование ЭПО у недоношенных детей, уровень его в плазме у детей с анемией при любой концентрации гемоглобина ниже, чем у детей более старшего возраста при сравнимых показателях анемии. Эритроидные предшественники в крови и костном мозге недоношенных детей чрезвычайно чувствительны к ЭПО in vitro, что предполагает недостаточное образование ЭПО, а не ареактивность костного мозга в качестве ключевой причины физиологической анемии.

Механизмы, формирующие сниженное образование ЭПО у недоношенных детей, охарактеризованы только частично. Одним из механизмов является преимущественное образование ЭПО у недоношенных детей в печени, а не в почках. Эта зависимость от печеночного ЭПО играет важную роль, поскольку пе-

чень менее чувствительна к анемии и тканевой гипоксии. Поэтому наблюдается относительно замедленная секреция ЭПО в ответ на падение количества эритроцитов. Время переключения на преимущественное образование ЭПО в почках определяется временем, прошедшим от зачатия, и преждевременное рождение не ускоряет этот процесс. С другой точки зрения, сниженное образование ЭПО в печени во время внутриутробного развития в условиях тканевой гипоксии может создавать преимущества для плода. В противном случае нормальная фетальная гипоксия могла бы провоцировать высокий уровень ЭПО, приводя к эритроцитозу и последующей гипервязкости крови у плода. Однако после рождения сниженная чувствительность к образованию ЭПО в ответ на гипоксию является недостатком.

Сниженное образование ЭПО не может полностью объяснить низкие показатели уровня ЭПО в плазме у недоношенных детей. Очень высокий уровень ЭПО был обнаружен в плазме некоторых плодов, что сравнимо с показателями новорожденных, получавших лечение в условиях отделений интенсивной терапии, а макрофаги из пуповинной крови продуцируют нормальное количество мРНК и протеина ЭПО. Эти исследования документируют интактную способность к синтезу в определенных условиях. Вероятно, существуют дополнительные механизмы, вносящие вклад в снижение уровня ЭПО в плазме. Например, на уровень ЭПО в плазме несомненно влияет его метаболизм (клиренс) и образование. Результаты, полученные при обследовании новорожденных детей и обезьян, продемонстрировали, что низкие показатели ЭПО могут определяться повышенным клиренсом цитокина из плазмы, объемом распределения, а также более короткой фракционной элиминацией и средним временем персистирования ЭПО у новорожденных по сравнению с взрослыми. Повышенный катаболизм может также вносить вклад в снижение уровня ЭПО, тогда низкий уровень цитокина может являться следствием сниженного синтеза и повышенного разрушения.

Потери крови в результате забора для проведения анализов могут также играть ключевую роль у недоношенных детей. Критически больные дети нуждаются в постоянном мониторинге, включающем серии культур крови и лабораторные исследования состава газов крови, электролитов и показателей картины крови. В наиболее тяжелом состоянии находятся глубоконедоношенные дети с минимальным весом, поэтому именно они требуют повторных заборов крови, но именно у этой категории пациентов имеется наименьший объем циркулирующих эритроцитов. В прошлом средний объем крови для исследований составлял 0,8–3,1 мл/кг в день во время первых недель жизни недоношенного ребенка, находящегося в условиях отделения интенсивной терапии. В настоящее время проводится разработка многообещающих методов, позволяющих забирать образец крови у ребенка, проводить необходимые исследования, а затем прово-

дить реинфузию. До тех пор, пока не будут разработаны эффективные и безопасные для детей методы, замещение потерь крови, возникающих при осуществлении флеботомий, остается ключевым фактором показаний к повторным переливаниям эритроцитарной массы у недоношенных, находящихся в критическом состоянии.

Потребность в переливании эритроцитарной массы

Новорожденные, особенно глубоконедоношенные дети, являются группой пациентов, которым наиболее часто осуществляют трансфузии. Всего несколько лет назад 80% недоношенных детей с весом при рождении менее 1,5 кг подвергались множественным переливаниям эритроцитарной массы, а у многих из них суммарный объем перелитой массы превышал собственный объем крови при рождении. Меньше детей получали другие компоненты крови, такие как свежезамороженную плазму, криопреципитат, концентраты тромбоцитов и гранулоцитов (нейтрофилов).

Среднее количество трансфузий на одного ребенка (вес при рождении менее 1,5 кг) снизилось с 7,0 в 1982 году до 5,0 в 1989 и 2,7 в 1993 ($p<0.001$). Процент недоношенных детей (вес при рождении от 1,0 до 1,5 кг), которые не получали трансфузий, увеличился с 17% в 1982 до 32% в 1989 и 64% в 1993 году. Напротив, для 100% глубоко недоношенных детей (вес при рождении менее 1,0 кг) требовались переливания эритроцитарной массы независимо от времени исследования. Особое значение имеет эффективное ведение пациентов с ранней анемией недоношенных, поскольку 70% трансфузий осуществляется в течение первого месяца жизни. Продолжающееся улучшение выживаемости глубоконедоношенных детей ставит врача перед необходимостью переливаний компонентов крови. Для большого количества недоношенных детей переливание компонентов крови является несомненно необходимым, что не позволяет неонатологам избежать этой процедуры.

Руководство к переливанию эритроцитарной массы

Практические рекомендации по переливанию эритроцитов у новорожденных детей противоречивы и вариабельны вследствие ограниченных знаний клеточной и молекулярной биологии эритропоэза во время перинатального периода, а также неполного понимания ответа грудного ребенка на анемию. Обычно переливание эритроцитов проводится для поддержания гемоглобина или гематокрита на уровне, считающемся наиболее подходящем для клинического состояния ребенка. Общепринятый спектр показаний к переливанию эритроцитарной массы представлен в табл. 181.

Клинические показания к переливанию эритроцитарной массы у недоношенных детей, которые не находятся в критическом состоянии, но тем не менее развивают умеренную анемию (гематокрит менее 24%, гемоглобин менее 80 г/л), чрезвычайно вариабельны. В целом, клинически стабильные дети с умеренной

анемией не требуют переливаний эритроцитарной массы до тех пор, пока у них не развиваются выраженные проблемы, связанные с анемией или корригируемые с помощью переливания эритроцитов. Например, сторонники переливаний эритроцитарной массы с целью лечения нарушений кардиопульмонального ритма считают, что низкое количество эритроцитов в крови способствует появлению тахипноэ, диспноэ, апноэ, тахикардии или брадикардии из-за пониженного поступления кислорода в дыхательный центр головного мозга. Переливания эритроцитов могут снижать количество эпизодов апноэ вследствие улучшения обеспечения кислородом центральной нервной системы.

Другим клиническим показанием к переливанию эритроцитарной массы, правда, вызывающим споры, является необходимость поддержания достаточного уровня гематокрита для лечения необъяснимой задержки роста. Некоторые неонатологи считают, что плохая прибавка в весе также является показанием к переливанию эритроцитов, особенно если уровень гематокрита менее 24% (гемоглобин менее 80 г/л) и при этом присутствуют другие признаки дистресса (тахикардия, затрудненное дыхание, слабое сосание и крик, сниженная активность). В этих случаях задержку роста объясняют увеличением метаболических затрат для поддержания усилий для адекватного дыхания.

На практике решение о переливании эритроцитов основывается на желании поддержать гематокрит или гемоглобин на уровне, считающемся наиболее благоприятным для клинического состояния ребенка. Исследователи, которые считают этот подход слишком неточным, предлагают использовать физиологичес-

Таблица 181

Показания к переливанию компонентов крови у новорожденных

Эритроциты
Гемоглобин <130 г/л (Ht<40%) при наличии тяжелых кардиопульмональных расстройств
Гемоглобин <100 г/л (Ht<30%) при наличии умеренных кардиопульмональных расстройств
Гемоглобин <100 г/л (Ht<30%) при наличии большого оперативного вмешательства
Гемоглобин <80 г/л (Ht<24%) при наличии симптомов анемии
Кровотечение с потерей >25% объема циркулирующих эритроцитов
Тромбоциты
Количество тромбоцитов $<100x10^9$ при наличии кровотечения
Количество тромбоцитов $<50x10^9$ при проведении инвазивных процедур
Количество тромбоцитов $<20x10^9$ при отсутствии кровотечении и клинической стабильности
Количество тромбоцитов $<100x10^9$ при отсутствии кровотечения, но клинической нестабильности
Свежезамороженная плазма
Тяжелый дефицит факторов свертывания при наличии кровотечения
Тяжелый дефицит факторов свертывания при проведении инвазивных исследований
Дефицит витамина К, сопровождающийся кровотечением
Дилюционная коагулопатия, сопровождающаяся кровотечением
Тяжелый дефицит антикоагулянтных белков
Нейтрофилы
Нейтрофилы $<3 x10^9$/л при наличии молниеносного сепсиса в первую неделю жизни
Нейтрофилы $<1 x10^9$/л при наличии молниеносного сепсиса после первой недели жизни

кие критерии, таких как определение массы циркулирующих эритроцитов и венозного насыщения кислородом для разработки показаний к трансфузионным мероприятиям. Однако эти перспективные, но технически сложные методы трудно применить в ежедневной неонатологической практике.

Для небольших объемов трансфузий (10–15 мл/кг) в неонатологии большинство отделений переливания крови или банков крови предпочитают использовать эритроциты, полученные от аллогенных доноров, суспендированные в растворах, обладающих антикоагулянтными и предохраняющими свойствами и осажденные или центрифугированные перед переливанием. Недоношенным детям переливают относительно свежие эритроциты из-за повышения содержания калия и кислотности и снижения содержания 2-глютатионредуктазы в эритроцитах в процессе хранения. Для осуществления больших объемов трансфузии у новорожденных детей предпочтительно использовать только свежие или отмытые эритроциты.

Альтернативы трансфузиям эритроцитов

Обнаружение низкой концентрации ЭПО в плазме недоношенных детей обеспечивает рациональную основу для применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЭПО) для лечения анемии недоношеннных. Более 20 контролированных исследований тестировали различные дозы и схемы применения ЭПО у недоношенных детей. Результаты исследований противоречивы, поэтому окончательный вывод об оптимальном лечении с применением ЭПО невозможен. Несомненно то, что правильно подобранные дозы ЭПО в сочетании с назначением железа эффективно стимулируют эритропоэз, о чем свидетельствует возрастающая активность эритроидных предшественников в костном мозге и повышение количества ретикулоцитов в периферической крови. При этом достигается главный эффект лечения – снижение потребности в трансфузиях эритроцитов у детей.

Еще одной альтернативой переливанию аллогенных эритроцитов является использование плацентарной крови в качестве источника аутологичных клеток крови. Однако сбор, хранение и трансфузия плацентарной крови после родов должны тщательно обсуждаться, поскольку необходимо учитывать по меньшей мере три фактора, прежде чем внедрять в практику переливание сохраненной плацентарной крови. Во-первых, из плацентарной крови далеко не всегда можно выделить необходимое количество эритроцитов, чтобы в дальнейшем избежать аллогенных трансфузий. Во-вторых, не решен вопрос о стерильности плацентарной крови. Поскольку бактериальная контаминация плацентарной крови весьма вероятна, необходимо тщательное тестирование для обеспечения максимальной безопасности. В-третьих, необходимо поддержание приемлемого качества сохраняемой плацентарной крови. Исходя из указанных соображений, сбор и сохранение плацентарной крови до настоящего времени не приветствуется. Напротив, вновь возник интерес к более позднему пережатию пуповины после рождения, так как известно, что указанный подход позво-

ляет увеличить объем крови, циркулирующую массу эритроцитов и улучшить кардиоваскулярную гемодинамику новорожденного.

Неонатальная тромбоцитопения и трансфузионная терапия

Патофизиология неонатальной тромбоцитопении

У нормального плода (старше 17 недели гестации) и новорожденного ребенка количество тромбоцитов превышает $150x10^9$/л. Снижение количества тромбоцитов может указывать на развитие потенциальных проблем, и дети из группы высокого риска – обычно недоношенные дети с низкой массой тела – часто имеют тромбоцитопению. Исследования, проведенные у недоношенных детей, показали, что у четверти пациентов на том или ином сроке госпитализации количество тромбоцитов было менее $150x10^9$/л. В патологический процесс вовлечено множество механизмов, но одним из основных является ускоренное разрушение тромбоцитов, что подтверждается укорочением времени их жизни, увеличением среднего объема тромбоцитов, нормальным количеством мегакариоцитов и неадекватным приростом тромбоцитов после переливания тромбоцитарной массы. У отдельных детей механизм, приводящий к ускоренному разрушению тромбоцитов, не всегда может быть идентифицирован, но обычно наблюдается повышенный уровень тромбоцит-ассоциированного IgG и признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Определенный вклад в развитие неонатальной тромбоцитопении вносит сниженное образование тромбоцитов, подтвержденное уменьшением количества клоногенных мегакариоцитарных предшественников и относительно низким количеством тромбопоэтина по сравнению с уровнем у детей и взрослых.

Тромбоцитопения является не единственным фактором риска развития кровоизлияний, связанных с тромбоцитами. Существуют данные о нарушении функций тромбоцитов у плода и новорожденного. В частности, имеются доказательства сниженной агрегационной способности тромбоцитов к коллагену, аденозиндифосфату, тромбину и адреналину. Последнее связано со снижением количества альфа-адренергических мест связывания на мембране тромбоцита. Другими описанными аномалиями тромбоцитов новорожденных являются снижение адгезии к стеклу, низкий уровень 3-го фактора тромбоцитов, нарушение ретракции кровяного сгустка, низкое содержание серотонина, дефицит цитоплазматических гранул, нарушение высвобождения адениновых нуклеотидов, аномалии метаболизма арахидоновой кислоты (например, относительно небольшое количество циклооксигеназных метаболитов по сравнению с относительно высоким содержанием липоксигеназных продуктов).

Количество тромбоцитов менее $100x10^9$/л составляет серьезный клинический фактор риска для недоношенных новорожденных. Частота внутричерепных кровоизлияний у детей с тромбоцитопенией и весом менее 1,5 кг составляла 78% по сравнению с 48% у детей со сходным весом, но нормальным количе-

ством тромбоцитов. Более того, выраженность кровотечений и неврологические последствия были значительнее у детей с тромбоцитопенией.

Тромбоцитопения встречается наиболее часто у больных недоношенных детей. В случае обнаружения тяжелой тромбоцитопении у ребенка, здорового по всем остальным показателям, необходимо подозревать иммунный процесс, вызванный трансплацентарным транспортом материнских антитромбоцитарных антител. Указанные антитела являются либо аутоиммунными с широкой реактивностью против тромбоцитов всех индивидуумов, включая мать ребенка, либо аллоиммунными. Реактивность последних направлена против тромбоцитарного антигена, унаследованного плодом от отца, а иммунизация матери наступает в том случае, если ее собственные тромбоциты не обладают подобным антигеном. Диагноз пассивно пробретенной аутоиммунной тромбоцитопении у новорожденного обычно очевиден вследствие анамнеза тромбоцитопении или присутствия повышенного уровня тромбоцит-ассоциированного иммуноглобулина у матери. Диагноз аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении поставить сложнее, но о нем следует думать в случае необъяснимого снижения количества тромбоцитов у новорожденного, мать которого имеет нормальный уровень тромбоцитов без повышения тромбоцит-ассоциированного иммуноглобулина.

Аллоиммунная тромбоцитопения может иметь чрезвычайно серьезные последствия для плода и новорожденного. Необходимо тщательное ведение такого случая во время беременности и в перинатальный период. Если плоду или новорожденному необходимо переливание тромбоцитов, наилучшим подходом будет получение дозы тромбоконцентрата от матери путем афереза с последующим использованием частей (с соблюдением стерильности) по мере необходимости трансфузии. Обычно материнская плазма (источник антител) удаляется путем центрифугирования или отмывания перед переливанием. Напротив, аутоиммунная тромбоцитопения почти никогда не бывает у плода тяжелой, и только в редких случаях представляет опасность для новорожденного. Необходимо выявлять аутоиммунную тромбоцитопению во время беременности для проведения дифференциального диагноза с более тяжелой аллоиммунной формой. Дети, рожденные от матерей с аутоиммунной формой заболевания, редко нуждаются в терапии после рождения. Легкая или среднетяжелая тромбоцитопения, обнаруженная у женщины только во время беременности, не составляет риска для беременной или плода (новорожденного) и не требует вмешательства.

Руководство к переливанию тромбоцитов

Несмотря на то, что использование профилактических переливаний тромбоконцентрата для предотвращения кровоизлияний у недоношенных новорожденных детей изучалось достаточно подробно, не сообщается о рандомизированных исследованиях, свидетельствующих о неэффективности предложенной лечеб-

ной тактики для новорожденных, страдающих кровотечениями в условиях тромбоцитопении. Даже теоретические вопросы, касающиеся относительного риска различной степени тромбоцитопении в различных клинических условиях у детей в период новорожденности, остаются без ответа. Тем не менее, кажется логичным осуществление переливаний тромбоцитов в ряде ситуаций, и основные показания перечислены в табл. 8. Двумя жесткими показаниями к трансфузии являются лечение уже присутствующего кровотечения и предотвращение его развития в условиях инвазивных процедур. Небольшие разногласия существуют по поводу адекватности использования показателя тромбоцитов $50x10^9$/л в качестве пускового фактора трансфузии в вышеуказанных случаях. Существует практика применения переливаний для лечения кровотечений, протекающих при более высоком количестве тромбоцитов ($50–100x10^9$/л), а также для снижения риска развития внутричерепного кровоизлияния у недоношенных из группы высокого риска, когда количество тромбоцитов не превышает $100x10^9$/л.

Профилактическое переливание тромбоцитов оправдано в двух случаях – для предотвращения кровотечения, когда тяжелая тромбоцитопения представляет фактор высокого риска развития спонтанного кровотечения, а также для поддержания нормального числа тромбоцитов, чтобы не дать ребенку перейти в группу высокого риска по развитию различных патологических процессов. Относительно первого показания, большинство врачей соглашаются, что наиболее рациональным является применение трансфузии, если уровень тромбоцитов ребенка менее $20x10^9$/л. Во-первых, существует высокий риск развития спонтанных кровотечений, если количество тромбоцитов снижается далее. Во-вторых, этот риск повышается даже у здоровых новорожденных, испытывающих транзиторные аномалии тромбоцитов и факторов свертывания, также оказывающих вклад в развитие кровоточивости. Практически любой стресс может усиливать упомянутые аномалии, увеличивая риск формирования кровотечения по сравнению с ожидаемым соответственно степени тромбоцитопении. В-третьих, тяжелая тромбоцитопения чаще всего наблюдается у больных детей, которые получают лечение по поводу основных проблем, и применяемые препараты могут в свою очередь нарушать функцию тромбоцитов. Поскольку все эти факторы встречаются одновременно у глубоконедоношенных детей, некоторые неонатологи отдают предпочтение профилактическим переливаниям тромбоконцентрата, когда уровень тромбоцитов падает ниже $50x10^9$/л, а у особо тяжелых детей ниже $100x10^9$/л.

Относительно второй рекомендации – поддержании нормального уровня тромбоцитов у недоношенных детей без признаков кровотечения, обоснованность этой тактики не подтверждена. Внутричерепные кровоизлияния часто развиваются у больных недоношенных детей, и хотя этиологическая роль тромбоцитопении и терапевтические преимущества трансфузий тромбоцитов не доказаны, кажется логичным рассматривать тромбоцитопению в качестве фактора риска.

Переливание плазмы у новорожденных детей

Гемостаз у новорожденного отличается по количественным и качественным показателям от ребенка старшего возраста или взрослого, и существует высокий потенциал для кровотечений или тромбозов.

Материнские факторы свертывания не проникают через плаценту, и уровень соответствующих белков у плода зависит от эндогенного образования. Синтез факторов свертывания у плода начинается в первом триместре, и концентрация их по мере увеличения срока гестации нарастает. При рождении средний уровень контактных факторов (т.е. XII и XI факторов, прекалликреина и кининогена с высокой молекулярной массой) составляет 40–50% от уровня взрослых у доношенных детей и 30–40% у недоношенных. Витамин К-зависимые факторы (II, VII, IX и X) составляют 40–50% от уровня взрослых у доношенных детей и 30–50% у недоношенных, при этом чрезвычайно низкие показатели характерны для очень незрелых новорожденных. Уровень факторов VIII, XIII и фибриногена сравним с показателями у взрослых, хотя у некоторых детей при рождении количество XIII фактора может быть очень низким. Естественные антикоагулянтные белки (антитромбин III, протеины С и S) составляют 30–50% от уровня взрослых. Фибринолиз изучен значительно хуже, но скорее всего его показатели также снижены из-за низкого уровня плазминогена.

Руководство к переливанию плазмы. Показания к переливанию свежезамороженной плазмы (СЗП) у новорожденных перечислены в таблице 8: включают восстановление концентратов эритроцитов для имитации цельной крови при массивных трансфузиях (например, заменные переливания или сердечно-сосудистая хирургия), при кровотечениях, обусловленных дефицитом витамина К, ДВС-синдроме с кровотечением, а также в случаях врожденного дефицита факторов свертывания, когда более специфическое лечение (очищенные концентраты факторов) недоступно или не приносит успеха. Профилактическое использование СЗП с целью предотвращения внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных детей не рекомендуется. Хотя в ряде случаев СЗП используется в качестве восстановительной среды для коррекции гематокрита эритроцитарной массы перед переливанием в небольших объемах, эту практику не стоит поддерживать, поскольку использование СЗП для этой цели не обладает преимуществами перед стерильными растворами. Соответственно, использование СЗП при частично-заменных трансфузиях для лечения неонатального синдрома повышенной вязкости крови (эритроцитоза) не является необходимым, поскольку доступны более безопасные коллоидные растворы. При лечении детей с кровотечениями, криопреципитат чаще рассматривается в качестве альтернативы СЗП, поскольку он обладает меньшим объемом. Однако, криопреципитат содержит только фибриноген, VIII и XII факторы и неэффективен для лечения выраженного дефицита других важнейших факторов свертывания, несмотря на необходимость ограничения объемов.

Неонатальный сепсис и трансфузии нейтрофилов

Патофизиология неонатальной нейтропении и дисфункции гранулоцитов. Новорожденные обычно очень чувствительны к тяжелым бактериальным инфекциям, что связано с дефектами в системе защиты, способствующими развитию инфекционного процесса. Полиморфноядерные нейтрофилы, выделенные из крови новорожденных, обладают качественными и количественными аномалиями, которые обусловливают повышенную заболеваемость и смертность от бактериальных инфекций. Изменения нейтрофилов у новорожденных включают абсолютную и относительную нейтропению, сниженный хемотаксис, аномальную адгезию и агрегацию, нарушение клеточной ориентации и функционирования рецепторов, снижение способности к изменению формы, неспособность изменять мембранный потенциал во время стимуляции, дисбаланс оксидативного метаболизма и сниженную способность противостоять оксидантному стрессу.

Нейтропения может наблюдаться во время бактериальной инфекции у новорожденного ребенка, особенно при фульминантном (молниеносном) сепсисе. Поскольку для здоровых новорожденных характерен физиологический нейтрофилез, аномальным для детей первой недели жизни считается снижение количества нейтрофилов ниже $3{,}0 \times 10^9$/л. Несмотря на то, что аномально низкое количество нейтрофилов может наблюдаться у новорожденных с различными нарушениями, такими как сепсис, асфиксия, гипертония у матери, подозрение на бактериальную инфекцию должно занимать одно из первых мест в дифференциально-диагностическом ряду в том случае, если наблюдается относительная нейтропения (менее $3{,}0 \times 10^9$/л). Механизмы, ответственные за этот процесс охарактеризованы неполно, при этом считается, что аномалии гранулоцитопоэза у новорожденных играют важную роль. Во-первых, запасной пул постмитотических гранулоцитов в костном мозге (т.е. метамиелоциты и зрелые сегментоядерные нейтрофилы) очень ограничен. Этот пул составляет от 26% до 60% всех ядерных клеток костного мозга здоровых новорожденных. У детей с сепсисом величина запасного пула может снижаться до менее 10% от всех ядерных клеток костного мозга. Костный мозг указанной категории новорожденных имеет также значительно сниженную гранулоцитарную резервную способность. Во-вторых, запасной пул нейтрофилов высвобождается из костного мозга под воздействием стресса чрезвычайно быстро и подлежит очень плохой регуляции. В-третьих, образование гранулоцитов в ответ на инфекционный процесс также значительно снижено. Количество коммитированных (клоногенных) гранулоцитарных предшественников в костном мозге у новорожденных ниже, чем у более старших пациентов, и большой процент этих клеток пролиферирует даже в условиях изучения без применения стимуляторов. Таким образом, костный мозг новорожденного ребенка функционирует на грани своих возможностей и неспособен быстро увеличить продукцию гранулоцитов в случае инфекции. На основании изложенных фактов представляется логичным приме-

нение трансфузий гранулоцитов до тех пор, пока не произойдет восстановление способностей костного мозга.

Руководство к переливанию гранулоцитов

Учитывая вышиезложенные аномалии количества и функционирования нейтрофилов у новорожденных, трансфузии гранулоцитарной массы используются для лечения неонатального сепсиса независимо от наличия нейтропении. Новорожденные с признаками фульминантного сепсиса, относительной нейтропенией (количество нейтрофилов менее $3{,}0x10^9$/л в течение первой недели жизни или менее $1{,}0x10^9$/л в последующем) и резко сниженным пулом хранения в костном мозге (количество постмитотических гранулоцитов менее 10% от всех ядерных клеток костного мозга) имеют высокий риск летального исхода при лечении только антибактериальными препаратами. Существующие представления на этот счет изложены в табл. 1.

Характеристики идеального концентрата нейтрофилов для переливания новорожденному включают количество клеток в пределах $1–2x10^9$/кг на одну инфузию, объем составляет 10–15 мл/кг, донор должен быть серонегативен к цитомегаловирусу и другим признанным вирусам, а также должна соблюдаться совместимость по группам крови. Идеальным является проведение гамма-облучения клеточных продуктов крови, предназначенных для новорожденных. Гранулоциты не следует долго хранить, переливание должно осуществляться в пределах нескольких часов после получения. До тех пор, пока не будет получена дополнительная информация, единственным продуктом, показавшим свою эффективность, должен быть концентрат, полученный путем автоматического лейкафереза.

Альтернативы переливаниям нейтрофилов

Не все неонатологи назначают переливания гранулоцитов. Их точная роль не установлена с помощью контролированных клинических исследований. Более того, приготовление концентрата гранулоцитов является сложным и дорогим, а процесс сбора и переливания нейтрофилов новорожденным представляет риск для ребенка и донора. В связи с этим предлагаются альтернативные виды терапии. К сожалению, их эффективность на сегодня достаточно спорна, степень риска определена только приблизительно, и требуются широкомасштабные дорогостоящие исследования прежде чем их можно рекомендовать для широкой практики. Предложены два направления – применение внутривенного иммуноглобулина (IVIG) и миелоидных цитокинов или ростовых факторов.

Использование IVIG для предотвращения или лечения неонатального сепсиса является обещающим, т.к. может позволить скорригировать аномалии гуморального иммунитета и функции нейтрофилов. Показано, что IVIG обладает преимуществами особенно в случае совместного применения с антибиотиками при лечении экспериментальных инфекций, вызванных широким спектром мик-

роорганизмов. Ожидаемое повышение опсонизирующей активности наблюдалось при инфузии IVIG, при этом также улучшались показатели кинетики нейтрофилов. Не отмечалось ни нейтропении, ни истощения запасного пула, а нейтрофилы высвобождались из костного мозга и быстро аккумулировались в очагах воспаления. И хотя клинические испытания у детей имеют противоречивые результаты, IVIG помогал предотвращать и лечит инфекции. Дозы IVIG для новорожденных и недоношенных детей отрабатываются, средние дозы составляют 0,3–0,5 г/кг массы тела.

Терапия миелоидными цитокинами может быть полезна с целью предотвращения или лечения неонатального сепсиса в будущем. Большое количество цитокинов – растворимых молекул, включая ростовые факторы и интерлейкины, продуцируемые широким спектром клеток, регулируют образование клеток крови (т.е. гемопоэз) и их активность. Цитокином, в первую очередь ответственным за образование и активацию нейтрофилов, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Исследования его у новорожденных представили противоречивые результаты, авторы обнаружили сниженный или равный уровень Г-КСФ по сравнению со взрослыми. Несмотря на чрезвычайно вариабельные результаты, уровень Г-КСФ обычно несколько ниже у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. При этом способность лейкоцитов новорожденного к увеличению образования Г-КСФ в ответ на различные стимулы снижена у недоношенного ребенка. Уровень Г-КСФ в плазме, по сообщениям ряда авторов, значительно выше у детей с инфекционными процессами, но при этом многие исследователи отмечают снижение экспрессии мРНК и белка Г-КСФ в лейкоцитах новорожденных. Это наиболее выражено когда осуществляются попытки увеличить образование цитокина путем активации клетки. Похожие результаты получены по образованию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в лейкоцитах новорожденных.

При клинических испытаниях назначение рекомбинантного Г-КСФ и ГМ-КСФ новорожденным с тяжелыми инфекциями приносило значительные преимущества. Комбинированная терапия Г-КСФ плюс фактор роста стволовых клеток или интерлейкин 6 была эффективнее, чем терапия только с использованием Г-КСФ. Улучшение излечения от инфекции и уровня выживаемости сопровождалось коррекцией нейтропении и аномальной кинетики нейтрофилов.

Риск при трансфузиях новорожденным детям

Общий риск при переливании аллогенной крови

Неизбежная потребность в многочисленных трансфузиях больным новорожденным, особенно продуктов, полученных от множества доноров, создает высокий риск заражения инфекционными заболеваниями. Более того, тяжесть этих приобретенных инфекций может быть значительно выраженнее из-за незрелости иммунитета новорожденного ребенка.

В ранних исследованиях процент новорожденных и детей ВИЧ инфекцией, полученной в результате переливаний, а не других способов передачи, был диспропорционально высок по сравнению с процентом взрослых, инфицированных в результате трансфузии: до 15% детских случаев ВИЧ инфекции были вызваны переливанием крови по сравнению с 2% у взрослых, правда эти показатели были получены до того, как были внедрены современные методы скрининга и тестирования доноров. В настоящее время частота передачи ВИЧ при переливаниях теоретически возможна и составляет 1 на 680 тыс. экспозиций к донорской крови. Если ребенок был инфицирован, разные группы авторов сообщают о более высокой или более низкой экспрессии ВИЧ у детей по сравнению с взрослыми. Независимо от этих противоречий необходимо продолжать усилия, направленные на искоренение этого редкого теперь осложнения переливаний компонентов крови у детей.

Уровень трансфузионного гепатита у новорожденных детей точно не определен. Несмотря на то, что частота гепатита ни А, ни В (преимущественно гепатита С) считается низкой, его уровень, обусловленный трансфузиями, сложно достоверно определить. Нет оснований думать, что частота его выше у детей по сравнению с общими цифрами (т.е. 1 случай на 100 тыс. экспозиций к донорской крови). Расстройства, связанные с гепатитом С, приводящие к отдаленным последствиям (постгепатитный цирроз, рак печени), вызывают серьезную тревогу, если гепатит был получен в ранний период детства, поскольку он обусловит необходимость длительного дорогостоящего процесса лечения и развитие инвалидности.

Риск неинфекционной природы, связанный с осуществлением трансфузий, включает передозировку жидкости, развитие РТПХ, электролитный и кислотно-основной дисбаланс, перегрузку железом, повышенную чувствительность к окислительному повреждению, контакт с пластиковыми компонентами, гемолиз после переливания плазмы при активации Т-антигена эритроцитов, иммуносупрессию, аллоиммунизацию, хотя аллоиммунизация к эритроцитарным и лейкоцитарным антигенам у маленьких детей встречается редко. Некоторые побочные эффекты наблюдаются только при проведении массивных трансфузий, таких как заменное переливание крови, при которых используется достаточно большой объем крови, и встречаются редко при осуществлении более частых переливаний в малых объемах. Потенциальный риск гемотрансфузии включает тяжелые осложнения, поэтому переливание должно осуществляться только по строгим показаниям и при использовании оптимальных технических условий.

Уменьшение количества лейкоцитов для предотвращения цитомегаловирусной инфекции. Некоторые инфекционные агенты ассоциированы с лейкоцитами, и степень риска передачи инфекции при трансфузии может быть уменьшена при значительном снижении содержания лейкоцитов в клеточных компонентах крови. Примером таких микроорганизмов могут служить герпес-

вирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейн–Барр), ретровирусы (человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус) и некоторые бактерии (Yersinia enterocolitica). Первичная инфекция ЦМВ, как и другими герпес-вирусами, начинается с острой, транзиторной, часто субклинической инфекции, которая затем сменяется латентным состоянием хронической инфекции, которое до сих пор не изучено. Скорее всего, ЦМВ ассоциируется с клетками, и считается, что удаление лейкоцитов из трансфузируемых продуктов, полученных от серопозитивного донора, должно приводить к снижению риска инфицирования серонегативного реципиента.

Если принимается решение о трансфузиях компонентов, представляющих низкий риск передачи ЦМВ, клеточные продукты следует получать от серонегативных доноров или эффективно удалять лейкоциты. Некоторые центры используют замороженные деглицеролизированные эритроциты, и этот подход позволяет снизить или предотвратить риск передачи ЦМВ. Следует учитывать, что замороженные эритроциты дороги, при этом неизбежна потеря части клеток при деглицеролизации, что приведет к экспозиции к большему числу доноров. Точно также замороженные тромбоциты не передают ЦМВ, но в большинстве центров этот продукт недоступен. Более практичной альтернативой являются клеточные компоненты крови, подвергшиеся удалению лейкоцитов с помощью фильтров. Содержание лейкоцитов в пределах 5×10^6 в одной дозе по безопасности сравнимо с продуктами, полученными от серонегативного донора.

Альтернативой удалению лейкоцитов является использование компонентов крови, полученных от доноров, не обладающих антителами к ЦМВ. Существует строгая рекомендация о том, что серонегативные дети должны получать только серонегативные компоненты крови. Несмотря на то, что этот подход позволяет значительно снизить частоту инфицирования ЦМВ, он тем не менее несовершенен. Сообщается о 1–4% случаев ЦМВ инфекции, доказанной сероконверсией с образованием антител к ЦМВ, виремией или вирурией, после переливания серонегативных продуктов крови.

Гамма-облучение для предотвращения РТПХ. Новорожденные, особенно глубоконедоношенные, считаются группой риска по развитию реакции трансплантат против хозяина, вызванной трансфузиями. Однако на сегодняшний день не существует объективных данных, свидетельствующих, насколько этот риск повышен, а также о необходимости (если таковая имеется) переливать облученные компоненты крови. Сведения в указанной области ограничены и противоречивы. Не вызывает сомнения, что иммунная система новорожденного аномальна, многие функции ее нарушены по сравнению с показателями более старших детей и взрослых. «Иммуномодулирующий» эффект трансфузии на иммунную систему новорожденного в значительной степени неизвестен, несмотря на актуальность знаний по этому вопросу, особенно у категории детей, получающих многочисленные переливания в первые недели жизни.

В 1990 году Sanders и Graeber впервые подробно описали детей, у которых РТПХ развилась на первом году жизни. В течение 12 лет накоплены сведения о сотнях детей умерших на первом году жизни из-за развития РТПХ вследствие трансфузии, причем у большинства этих пациентов присутствовали факторы риска, при наличии которых рекомендуется переливать только облученные компоненты крови: врожденное иммунодефицитное состояние, внутриутробные или заменные трансфузии по поводу тяжелого гемолитического заболевания, переливания от кровнородственного донора.

На сегодня сложно распознать всех детей, которые находятся в группе высокого риска по развитию посттрансфузионной РТПХ и должны получать облученные клеточные компоненты крови. Подлежащее первичное иммунодефицитное состояние может быть не выявлено вскоре после рождения, когда требуется трансфузия. Из опасения пропустить ребенка, относящегося к группе высокого риска, необходимо обеспечить всех недоношенных детей облученными компонентами крови, не стараясь тщательно проводить разделение на группы высокого и низкого риска. В ряде случаев этот подход становится стандартом практики для местных учреждений, и следует признать, что решение о переливании облученных компонентов часто основывается на логических умозаключениях и юридических правилах, а не на научной основе.

Литература

1. Аграненко В.А., Куликова В.А., Майорова О.А., Румянцев А.Г. Принципы заместительной терапии тромбоцитами и препаратами плазмы при геморрагических расстройствах у новорожденных. // Детская больница. 2002. №1. С. 49–53.
2. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Риск и опасность гемотрансфузий в педиатрии. // Детская больница, 2001. №2. С. 48–54.
3. Балашов Д.Н., Майорова О.А., Румянцев А.Г. Заместительные трансфузии нейтрофильных лейкоцитов и альтернативные методы при неонатальной нейтропении и дисфункции гранулоцитов. // Детская больница, 2001. №3. С. 53–56.
4. Гаврилов А.О., Сейдинов Ш.М., Румянцев А.Г. и др. Современные решения некоторых вопросов клинической трансфузиологии в педиатрической практике. Руководство для врачей. М.: 2001. 170 с.
5. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. М.: МАКС-Пресс, 2002. 643 с.