

дополнительно привлекают результат параллельного определения уровня прокальцитонина:

1. При уровне прокальцитонина  $0,86 \times 10^{-8}$  г/л и более принимают решение о наличии ССВО, ассоциированного с микробным агентом.

2. При уровне прокальцитонина менее  $0,858 \times 10^{-8}$  г/л, но более его значения в норме  $0,05 \times 10^{-8}$  г/л имеющейся информации для принятия решения недостаточно — прогноз неопределенный. Процедуру распознавания при наличии фебрильной лихорадки повторяют в ближайшие 12–24 ч путем обязательной регистрации уровня ЦРП и при необходимости ПКТ.

3. Если уровень ЦРП менее  $0,5 \times 10^{-2}$  г/л — данных за вероятность развития ССВО нет. Процедуру распознавания прекращают, ограничиваясь определением ЦРП. За пациентом продолжают динамическое наблюдение.

Параллельное определение ЦРП и ПКТ у пациентов экзаменационной выборки с призна-

ками фебрильной нейтропении, в соответствии с определенной нами последовательностью действий, позволило с вероятностью 78 % выявить пациентов, способных в течение 24–48 ч развить клинику ССВО на бактериемию, и с вероятностью 56 % выявить пациентов, у которых в течение 24–48 ч не было клиники ССВО.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection inpatients with acute leukemia / G. P. Bodey [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1966. — Vol. 66. — P. 328.

2. *Clouser, M. P. Infections in patients with Hematologic Malignancies / M. P. Clouser, T. Calandra; ed. by M. A. Clouser, P. A. Pizzo // Management of infections in Immunocompromised patients /* — W. B. Saunders Company Ltd., 2000. — P. 141–188.

3. Сепсис в начале XXI в. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. рук-во / под ред. С. С. Соловьева, Б. П. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 172 с.

4. *Шевченко, Н. И. Прокальцитонин — маркер системной инфекции у онкогематологических пациентов / Н. И. Шевченко, О. П. Логина, А. С. Прокопович // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / ГУ РНПЦ Эпидемиологии и микробиологии. — Минск: ФУАинформ, 2009. — Вып. 2. — С. 476–481.*

УДК 616.151.5+616.155.392-053.2-08

### ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КАК ПРИЧИНА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ЭТАПАХ ПРОГРАММНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ЛЕЙКОЗАМИ

В. В. Дмитриев, И. А. Дунаев

Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии и гематологии, г. Минск

Изменения функционального состояния свертывания крови, регистрируемые в процессе лечения больных онкологическими заболеваниями, в большинстве случаев обусловлены комбинированным дефектом плазменного звена на фоне тромбоцитопении. Достижение диагностического порога для уровня тромбоцитов менее  $28 \times 10^9$ /л и активности факторов протромбинового комплекса менее 40 % на фоне клиники системного воспалительного ответа, позволяет высказать предположение о развитии спонтанного кровотечения в течение ближайших суток на этапах лечения пациента со злокачественным новообразованием или гемобластозом. Если число тромбоцитов более  $28,5 \times 10^9$ /л /л в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания не могут быть самостоятельной причиной кровотечения и не требуют коррекции.

**Ключевые слова:** дети, злокачественные новообразования, гемобластозы, приобретенные нарушения свертывания крови, прогноз кровотечения.

### ACQUIRED ABNORMALITIES IN BLOOD COAGULATION AS A CAUSE FOR HEMORRHAGIC COMPLICATIONS IN THE STAGES OF PROGRAM TREATMENT OF CHILDREN WITH SOLID TUMORS AND LEUKEMIA

V. V. Dmitriyev, I. A. Dunayev

Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

The changes of the functional state of blood coagulation, registered in the process of the treatment of oncological patients are caused in the majority of cases by the combined defect of a plasmic component in consequence of thrombocytopenia. The reaching of a diagnostic threshold for the thrombocyte level less than  $28 \times 10^9$ /l and factor activity of prothrombin complex less than 40 per cent as a result of the clinic of systemic inflammatory response allows of making a supposition that a bleeding develops within a few days at the early stage of the treatment of the patient with malignant neoplasm or hemoblastosis. If the number of thrombocytes is more than  $28,5 \times 10^9$ /l /l in the combination with the level of factor activity of the prothrombin complex no less than 40 per cent or there is no systemic inflammatory response syndrome, the changes of blood coagulation cannot be an independent cause for a bleeding and the correction is not needed.

**Key words:** children, malignant neoplasms, hemoblastosis, acquired abnormalities in blood coagulation, prognosis for bleeding.

Геморрагические и инфекционные осложнения занимают одно из первых мест среди причин смерти пациентов со злокачественными новообразованиями и гемобластозами [1, 2]. Изменения функционального состояния свертывания крови, регистрируемые в процессе лечения больных онкологическими заболеваниями, в большинстве случаев обусловлены комбинированным дефектом плазменного звена на фоне тромбоцитопении [3]. Для сочетанных нарушений плазменного и тромбоцитарного звена свертывания крови единых критериев, регламентирующих выбор и пороговые значения ключевых лабораторных показателей для распознавания вероятности кровотечения, не существует [4].

#### **Цель исследования**

Разработать систему распознавания ситуаций, при которых возможно развитие геморрагических осложнений на этапах лечения детей со злокачественными новообразованиями и гемобластозами.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследована группа детей (191 пациент) в возрасте от 1 до 17 лет (медиана — 14 лет), находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» с 2007 по 2010 гг. Для решения задачи по прогнозированию геморрагических осложнений из числа обследованных пациентов выделено 2 подгруппы: обучающая выборка — 82 ребенка и экзаменационная выборка — 109 детей. Обучающую выборку сформировали по принципу «case-control»: 41 пациент, у которых на день включения в исследование зарегистрировано спонтанно возникшее кровотечение с объемом кровопотери от 5 до 10 мл/кг массы тела в течение суток, и 41 пациент аналогичного возраста и пола с таким же диагнозом на том же этапе лечения, но без кровотечения. Экзаменационную выборку составили 24 ребенка с кровотечением и 85 детей без кровотечения.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между фактом кровотечения с одной стороны, и изменением АПТВ ( $G = 0,57$ ;  $p = 0,0012$ ), активностью факторов протромбинового комплекса ( $G = -0,64$ ;  $p = 0,0001$ ), уровнем ПДФ ( $G = 0,48$ ;  $p = 0,002$ ), степенью тромбоцитопении ( $G = -0,64$ ;  $p = 0,00001$ ), величиной эндогенного потенциала тромбина ( $G = -0,59$ ;  $p = 0,0001$ ) с другой стороны. Для определения чувствительности и специфичности ряда коагуляционных показателей, привлекаемых для распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение, были построены характеристические кривые. Наибольшая чувствительность ( $Se$ ) при максимальной специфичности ( $Sp$ ) были характерны для активности факторов протромбинового комплекса ( $Se = 98\%$  и  $Sp = 94\%$ ;  $p = 3,7 \times 10^{-14}$ )

и числа тромбоцитов в периферической крови ( $Se = 95\%$  и  $Sp = 86\%$ ;  $p = 3,7 \times 10^{-10}$ ). Чувствительность и специфичность показателя эндогенного потенциала тромбина ( $Se = 95\%$  и  $Sp = 80\%$ ;  $p = 6,5 \times 10^{-8}$ ) несколько уступали аналогичным параметрам показателя активности факторов протромбинового комплекса. Специфичность и чувствительность других коагуляционных показателей были значительно ниже. Это определило выбор наиболее информативных и независимых друг от друга показателей свертывания, таких как число тромбоцитов и активность факторов протромбинового комплекса, привлекаемых для распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение. Учитывая наличие тесной взаимосвязи между величинами активности факторов протромбинового комплекса и эндогенного потенциала тромбина, уступавшего по своей чувствительности и специфичности производному протромбинового времени, показатель эндогенного потенциала тромбина не был привлечен для последующего анализа.

Для пациентов, имевших кровотечение, были характерны: клиника синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на инфекцию, тромбоцитопения в диапазоне  $(2-55) \times 10^9/\text{л}$  и снижение активности факторов протромбинового комплекса в диапазоне 6,5–59%. Большинство пациентов без клиники системного воспалительного ответа с уровнем тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  и активностью факторов протромбинового комплекса более 50% не имели кровотечения. В каждой из подгрупп обучающей выборки присутствовали пациенты, у которых значения активности факторов протромбинового комплекса и уровня тромбоцитов соответствовали «зоне неопределенности». Поэтому, ориентируясь на любой 1 из 3-х перечисленных признаков, дать правильный ответ о возможности кровотечения не представляется возможным. Данное обстоятельство стало поводом для построения дерева принятия решения с использованием 3-х перечисленных признаков. Для построения дерева принятия решения были использованы результаты обучающей выборки по 41-й паре пациентов.

Выявленные изменения позволили сформулировать решающее правило для принятия решения о возможности возникновения кровотечения на различных этапах химиотерапии детей с гемобластомами и злокачественными новообразованиями:

1. Если нет клинических признаков ССВО, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов менее  $16,5 \times 10^9/\text{л}$ .

2. Если число тромбоцитов менее  $28,5 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании со снижением активности факторов протромбинового комплекса менее 40% на фоне доказанного ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания могут сопровождаться кровотечением. Пациент нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

3. Если число тромбоцитов более  $28,5 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием клиники ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания крови не могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Пациент не нуждается в неотложной ситуационной коррекции свертывания крови.

4. Если 1 или 2 из 3-х названных признаков достигают (или не достигают) диагностический порог (доказанный ССВО, активность факторов протромбинового комплекса менее 40 % и содержание тромбоцитов крови менее  $28,5 \times 10^9/\text{л}$ ), то имеющейся информации недостаточно для принятия решения, процедуру распознавания повторяют через 12–24 ч.

Для оценки эффективности предлагаемого способа распознавания ситуации, при которой возможно кровотечение, обследована экзаменационная выборка из 109 пациентов. На день включения в исследование по результатам обследования для каждого пациента экзаменационной выборки было сформулировано заключение о возможности (или не возможности) кровотечения в течение ближайших 24 ч. В зависимости от исхода ситуации через сутки выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа больных с кровотечением — 24 пациента, 2-я подгруппа — 85 детей, у которых в течение ближайших суток кровотечения не было.

Экспертиза прогноза вероятности кровотечения после оценки ситуации по 3 признакам показала, что положительный прогноз кровотечения был сформулирован у 19 пациентов из 24-х, у которых кровотечение имело место. В 5 наблюдениях — был высказан отрицательный прогноз. Из 85 пациентов, у которых не было кровотечения,

прогноз об отсутствии кровотечения был высказан в адрес 70 пациентов. У 15 пациентов было заподозрено кровотечение. Специфичность (Sp) метода по результатам оценки экзаменационной выборки достигла  $70/85 = 0,82$ ; чувствительность (Se) составила  $19/24 = 0,79$ . Правильных ответов — 89 (82 %), ошибочных — 20 (18 %).

Таким образом, определение диагностического порога уровня тромбоцитов менее  $28 \times 10^9/\text{л}$  и активности факторов протромбинового комплекса менее 40 % у пациентов с клиникой доказанного системного воспалительного ответа на генерализацию инфекционного процесса позволяет высказать предположение о развитии геморрагических осложнений в течение ближайших суток. Если нет признаков ССВО, ассоциированного с инфекцией, то кровотечение возможно при снижении уровня тромбоцитов менее  $16,5 \times 10^9/\text{л}$ . Если число тромбоцитов более  $28,5 \times 10^9/\text{л}$  в сочетании с уровнем активности факторов протромбинового комплекса не менее 40 % и отсутствием ССВО, то можно говорить о том, что изменения свертывания не могут быть самостоятельной причиной кровотечения, а пациент не нуждается в неотложной ситуационной гемостатической терапии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Румянцев, А. Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Е. В. Самочатова. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 504 с.
2. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? // R. Frederick [et al.] // *Thrombosis Research*. — 2007. — Vol. 120, № 2. — P. 99–106.
3. Дмитриев, В. В. Селективная коррекция нарушений гемостаза у детей с острым лейкозом и злокачественными новообразованиями / В. В. Дмитриев, И. А. Дунаев // *Онкогематология*. — 2009. — № 4. — С. 22–26.
4. Румянцев, А. Г. Клиническая трансфузиология / А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1988. — 575 с.

УДК 616.155.392-08-036.12

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИМАТИНИБА (ГЛИВЕК) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Е. В. Зуховицкая<sup>1</sup>, О. П. Чайковская<sup>1</sup>, Н. Ф. Василевская<sup>2</sup>, Ю. Н. Селило<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

<sup>2</sup>Гродненская областная клиническая больница, г. Гродно

Изучена эффективность лечения иматинибом у 15 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), находящихся на различных фазах заболевания на базе гематологического отделения УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Эффективность терапии оценивали по качественным параметрам, к которым относятся: динамика размеров селезенки, данные клинического и биохимического анализов крови, морфологического анализа костного мозга, клинической эффективности и долгосрочных результатов, а также безопасность лекарственного препарата иматиниба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, толерантным к традиционной цитостатической терапии в хронической фазе и в фазе акселерации при многократном использовании. Лечение начиналось с дозы 400 мг/сутки.

К концу 3-го мес. от начала лечения иматинибом был получен полный гематологический ответ у 86 % больных ХМЛ с хронической фазой и продвинутой фазой болезни, что является хорошим результатом для широкой клинической практики. Проведенная работа показала, что препарат обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и относительно редко вызывает гематологические и не гематологические осложнения в сравнении с традиционно проводимой химиотерапией. Лечение иматинибом значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни и позволило получить клиническую и гематологическую ремиссию.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, иматиниб, полный гематологический ответ.