

**Выводы**

Долгосрочная выживаемость больных ХМЛ, перенесших аллотГСК, свидетельствует в пользу высокой эффективности данного метода лечения. Расчетная 15-летняя общая выживаемость больных после аллотГСК составила 56 %.

Успех аллотГСК во многом зависит от стадии заболевания на момент трансплантации. Наилучшие результаты достигнуты при проведении трансплантации больным ХМЛ в хронической фазе.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Maziarz, R. T. Who to transplant with CML in the era of tyrosine kinase inhibitors? / R. T. Maziarz // *Curr. Opin. Hematol.* — 2008. — Vol. 15(2). — P. 127–133.
2. Goldman, J. M. Long term outcome after allogeneic stem-cell transplantation for CML / J. M. Goldman // *Hematol J.* — 2004. — Vol. 5. — P. 98.
3. Goldman, J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood.* — 2007. — 110(8). — P. 2828–2837.
4. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results — an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / A. Gratwohl [et al.] // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91. — P. 513–521.

УДК 616.155.394.5-006.6

**АЛГОРИТМ РАСПОЗНАВАНИЯ СИНДРОМА СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

**В. В. Дмитриев, А. М. Какунин, И. А. Дунаев, В. М. Захаревич**

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

Чувствительность прокальцитонина (ПКТ) в качестве диагностического теста для выявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), равная 68 %, была ниже, чем у Ц-реактивного протеина ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,01$ ). Специфичность ПКТ 89 % была выше ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,025$ ), чем специфичность Ц-реактивного протеина (ЦРП), равная 76 %. Диагностическая значимость обоих тестов в плане выявления или распознавания ССВО существенно не отличалась, на что указывала площадь под кривой (area under curve, AUC) для ЦРП — 0,84 и ПКТ — 0,84. Параллельное определение ЦРП и ПКТ у пациентов с признаками фебрильной нейтропении позволило с вероятностью 78 % выявить пациентов, способных в течение 24–48 ч развить клинику ССВО на бактерию, и с вероятностью 56 % выявить пациентов, у которых в течение 24–48 ч не было клиники ССВО.

**Ключевые слова:** фебрильная нейтропения, синдром системного воспалительного ответа, прокальцитонин, Ц-реактивный протеин.

**RECOGNITION ALGORITHM FOR SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN FEBRILE NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH MALIGNANT NEOPLASMS AND HEMOBLASTOSES**

**V. V. Dmitriyev, A. M. Kakunin, I. A. Dunayev, V. M. Zaharevich**

**Republican Research Centre for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk**

The sensitivity of procalcitonin (PCT) as a diagnostic test of 68 per cent to detect systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was lower than that of C-reactive protein (CRP) ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,01$ ). The specificity of both tests to detect and identify SIRS did not substantially differ, which was indicated by the area under curve for CRP — 0,84 and PCT — 0,84. The parallel detection of CRP and PCT in patients with the signs of febrile neutropenia made it possible to identify the patients, who were able to develop the clinic of SIRS within 24–48 hours with probability of 78 per cent and to identify the patients, who did not develop the SIRS clinic within 24–48 hours with probability of 56 per cent.

**Key words:** febrile neutropenia, systemic inflammatory response syndrome, procalcitonin, C-reactive protein.

Фактором риска развития септических осложнений у больных с онко-гематологическими заболеваниями авторы [1] рассматривают глубину и продолжительность нейтропении. Нейтропения менее 500 клеток/мм<sup>3</sup> ( $0,5 \times 10^9$ /л) в течение 7–10 дней и более указывает на тяжелый и продолжительный агранулоцитоз, что делает данное сочетание признаков основным фактором риска развития первичной инфекции, ее рецидивов или вторичной инфекции, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Ряд авторов

рассматривают повышение температуры тела до 38 °С и выше в состоянии нейтропении как фебрильную нейтропению и считают данный признак в качестве основного фактора прогноза развития септических осложнений [2].

Для дифференциальной диагностики между локальными изменениями и системной воспалительной реакцией на предполагаемую инфекцию многие исследователи используют повышение в крови на 2 стандартных отклонения, по сравнению с нормой, содержания ЦРП или ПКТ [3]. Ди-

агностический порог для ЦРП, по достижении которого у пациентов с гемобластомами фебрильную нейтропению расценивают как проявление сепсиса, не определен. По мнению ряда авторов, значения концентрации прокальцитонина, превышающие 0,5 нг/мл, рассматривают как патологические, подтверждающие подозрение на септический синдром. Значения ПКТ в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл находятся в зоне неопределенности, в которой для констатации сепсиса необходимо микробиологическое подтверждение бактериемии [4]. Повышение уровня ПКТ свыше 2,0 нг/мл у лихорадящего пациента большинство исследователей однозначно связывают с сепсисом.

#### **Цель исследования**

Разработать алгоритм распознавания ССВО при фебрильной нейтропении у детей со злокачественными новообразованиями и гемобластомами.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 170 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет (медиана — 7 лет), находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» с 2008 по 2010 гг. со злокачественными новообразованиями и гемобластомами. Обязательный критерий включения в исследование для всех пациентов — уровень лейкоцитов периферической крови —  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и менее. Календарной датой включения в исследование был день регистрации повышения аксиллярной температуры тела до  $38^\circ\text{C}$  в течение суток дважды, или однократного подъема до  $38,5^\circ\text{C}$ . Из числа обследованных пациентов в состоянии фебрильной нейтропении выделено две подгруппы: обучающая выборка — 122 ребенка и экзаменационная выборка — 48 детей.

Среди 76 пациентов обучающей выборки с клиникой ССВО — 68 больных нуждались в кардиотонической поддержке и применении вазопрессоров путем назначения дофамина и норадреналина, у 52 больных на день включения в исследование из крови была выделена различная, преимущественно грамотрицательная, микрофлора. У 46 пациентов обучающей выборки без клинических проявлений ССВО состояние было расценено как компенсированное, не требовавшее мероприятий интенсивной терапии и не представлявшее угрозы для жизни; результаты бактериологического исследования крови у всех отрицательны.

Для каждого из 48 пациентов экзаменационной выборки на день включения в исследование (фебрильная лихорадка в состоянии нейтропении) в соответствии с методикой, разработанной нами на основании анализа данных обучающей выборки, было сформулировано решение о возможности развития ССВО в течение ближайших суток. Через сутки после включения в исследование была произведена оценка

состояния и констатировано наличие или отсутствие клиники ССВО. В зависимости от наличия или отсутствия клиники ССВО через сутки после включения в исследование выделено две подгруппы: 1-я подгруппа — 32 пациента, у которых в течение ближайших 24 часов ухудшение состояния было расценено как системный воспалительный ответ, 2-я подгруппа — 16 детей без клинических признаков ССВО.

#### **Результаты исследования**

Среди пациентов обучающей выборки выявлена тесная взаимосвязь ( $\chi^2 = 41$ ;  $p = 0,00001$ ) между фактом выделения из крови бактериального (либо грибкового) возбудителя и регистрацией клиники системного воспалительного ответа, что позволяет говорить о развитии системного воспалительного ответа на бактериемии (либо фунгемию). Суть решения задачи по распознаванию системного воспалительного ответа на бактериемии была сведена к построению характеристической кривой (receiver-operator characteristic curve, ROC-curve) с расчетом точки перехода для определения оптимальной чувствительности, специфичности и диагностического порога для уровня ЦРП и ПКТ. Для ЦРП на основании расчета точки перехода диагностический порог составил  $6,4 \times 10^{-2}$  г/л с уровнем специфичности 76 % и показателем чувствительности 84 %. Точка разделения между отсутствием и наличием клиники ССВО на бактериемии определила оптимальный порог для ПКТ, равный  $0,86 \times 10^{-8}$  г/л. Чувствительность ПКТ в качестве диагностического теста для выявления ССВО, равная 68 %, была ниже, чем у ЦРП ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $p = 0,01$ ). Специфичность ПКТ 89 % была выше ( $\chi^2 = 4,9$ ;  $p = 0,025$ ), чем специфичность ЦРП, равная 76 %. Диагностическая значимость обоих тестов в плане выявления или распознавания ССВО существенно не отличалась, на что указывала площадь под кривой (area under curve, AUC) для ЦРП — 0,84 и ПКТ — 0,84.

Построение классификационного дерева принятия решения о наличии или отсутствии ССВО на бактериемии (фунгемию) позволило сформулировать решающее правило:

— если уровень ЦРП равен или превышает диагностический порог  $6,4 \times 10^{-2}$  г/л, то принимают решение о наличии у пациента системного воспалительного ответа, связанного с бактериальным агентом. Процедуру распознавания прекращают, ограничивая исследование регистрацией ЦРП;

— если уровень ЦРП менее  $6,3 \times 10^{-2}$  г/л, но больше его значения в норме  $0,5 \times 10^{-2}$  г/л, имеющейся информации недостаточно для принятия решения. Процедуру распознавания ССВО повторяют при наличии лихорадки до  $38^\circ\text{C}$  или гипотермии (менее  $36^\circ\text{C}$ ) через 12–24 ч, или

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.