

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК 615.371-071:616.36-002:616.83-006(053.2)
МПК А61К39|29; А61R31|12.

Ахметкалиева Айнур Сагатовна

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И
ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ
ОПУХОЛЯМИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

6М110100-Медицина

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:	к.м.н., доцент Утеубаева Г.Ж.
Научный консультант:	к.м.н., с.н.с. РОНЦ им.Блохина Субботина Н.Н.
Официальный оппонент:	к.м.н. Жумадуллаев Б.М.

Нур-Султан, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	12
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1. Особенности формирования иммунной системы у детей	12
1.2 Состояние периферической крови и иммунного статуса у пациентов с солидными опухолями	16
1.3 Глубина и длительность лейкопении у детей, получающих специализированное лечение по поводу злокачественных опухолей	19
1.4 Фебрильная нейтропения и классификация нейтропении в зависимости от интенсивности	21
1.5 Изменения ОАК у детей, завершивших программное противоопухолевое лечение по поводу опухолей ЦНС	22
1.6 Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста	23
1.7 Нормализация изменений в ОАК после окончания лечения сопровождающегося гематологической токсичностью более 2 степени	24
1.8 Состояние гуморального иммунитета в течение первого года после окончания лечения сопровождающегося гематологической токсичностью более 2 степени	25
1.9 Восстановление гуморального иммунитета после окончания специфического лечения солидных опухолей	27
1.10 Развитие специфического иммунитета на инфекции различного генеза после перенесенного специализированного лечения	29
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Характеристика обследуемых контингентов	32
2.2 Методы исследования	33
3 ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ГРАНУЛОИДНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ В РАЗНЫХ ГРУППАХ	36
3.1 Изучение гематологической токсичности у детей, получивших специализированное лечение	36
3.2 Характер восстановления изменений показателей в зависимости от полученного лечения	39

3.3 Оценка изменений лабораторных данных в зависимости от возраста детей в отдельных группах	41
4 ОБОСНОВАНИЕ СРОКОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ	54
4.1 Обоснование разницы между сроками восстановления в зависимости от полученного лечения в отдельных группах	55
4.2 Обоснование сроков восстановления некоторых показателей периферической крови в зависимости от возраста пациентов внутри исследуемых групп	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
ВЫВОДЫ	64
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	65
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	66
ПРИЛОЖЕНИЯ	71

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Закон Республики Казахстан «Об образовании» №319-III от 27.09.2007.
2. Приказ Председателя ВАК МОН Республики Казахстан «Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» – приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-3ж от 28.09.2004 г.
3. МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
4. МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования.
5. МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования.
6. МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности.
7. ГОСТ 1.5-93 Государственная система стандартизации РФ. Общие требования к построению, изложению и содержанию стандартов.
8. ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.
9. ГОСТ 2.11-68 Единая система конструкторской документации. Нормоконтроль.
10. ГОСТ 6.38-90 Унифицированные системы документации. Система организационно-распорядительной документации. Требования к оформлению документов.
11. ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
12. ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Сокращение слов на русском языке. Общие правила и требования.
13. ГОСТ 7.54-88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление числительных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.
14. ГОСТ 8.417-81 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.
15. ГОСТ 1170-74Е Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки.
16. ГОСТ 4919.2-77 Реактивы и особо чистые вещества.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Гематологическая токсичность—снижение уровня гемоглобина, нейтропения и тромбоцитопения.

Миелосупрессия—уменьшение количества образующихся в костном мозге клеток крови.

Полихимиотерапия – лечение больных с помощью комплекса различных химиотерапевтических средств.

Лучевая терапия –применение ионизирующих излучений с лечебной целью.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АПХТ – адьювантная полихимиотерапия
БАК – биохимический анализ крови
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
КСФ – колониестимулирующие факторы
ЛТ – лучевая терапия
МЗ РК – Министерство здравоохранения Республики Казахстан
НПХТ – неадьювантная полихимиотерапия
ОАК – общий анализ крови
ПМСП – первичная медико-санитарная помощь
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ФН – фебрильная нейтропения
ЦНС – центральная нервная система
ЭСП – эритропоэзстимулирующие препараты
ALL – острая лимфобластная лейкемия (acute lymphoblastic leukemia)
Ig – иммуноглобулин
NCIC – National Cancer Institute of Canada
NK-клетки – натуральные киллеры

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Степень гематологической токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC, 2002	4
Таблица 2	Коррекция доз химиопрепарата при гематологической токсичности	6
Таблица 3	Распределение обследуемых лиц по полу и возрасту	3
Таблица 4	Показатели лабораторных данных пациентов группы I (n=15)	5
Таблица 5	Показатели лабораторных данных пациентов группы II (n=15)	7
Таблица 6	Показатели лабораторных данных пациентов группы Ia (n=6)	
Таблица 7	Показатели лабораторных данных пациентов группы Ib (n=3)	
Таблица 8	Показатели лабораторных данных пациентов группы Ic (n=6)	
Таблица 9	Показатели лабораторных данных пациентов группы IIa (n=3)	
Таблица 10	Показатели лабораторных данных пациентов группы IIb (n=6)	
Таблица 11	Показатели лабораторных данных пациентов группы IIc (n=6)	
Таблица 12	Показатели лабораторных данных исследуемых групп I и II с допустимыми зонами, в соответствии с нормами анализов «Центра лабораторной медицины», 2013	
Таблица 13	Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ia и IIa с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)	
Таблица 14	Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ib и IIb с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)	
Таблица 15	Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ic и IIc с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)	
Таблица 16	Сроки восстановления иммунного статуса для детей, завершивших полный курс протокольного лечения	

		по поводу опухолей ЦНС
Таблица 17		Динамика общего анализа крови у детей различного возраста, опубликованные в журнале «Медицинская иммунология» В.Я. Розенбергом, в 2011 (M±m)
Таблица 18		Показатели гуморального иммунитета у детей разного возраста, опубликованные в журнале «Медицинская иммунология» В.Я. Розенбергом, в 2011 (M±m)
Таблица 19		Нормативы лабораторных анализов «Центра лабораторной медицины», утвержденный приказом №907 МЗ РК в 23 ноября 2010 года
Таблица 20		Справочные диапазоны для детских гематологических тестов (North Bristol NHS Trust), 2016
Рисунок 1а и 1б	и	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе I
Рисунок 2		Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе I
Рисунок 3		Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе I
Рисунок 4а и 4б	и	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе II
Рисунок 5		Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе II
Рисунок 6		Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе II
Рисунок 7а и 7б	и	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 8		Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 9		Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 10а и 10б	и	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 11		Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 12		Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 13а и 13б	и	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic

Рисунок 14	Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic
Рисунок 15	Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic
Рисунок 16а и 16б	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 17	Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 18	Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia
Рисунок 19а и 19б	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 20	Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 21	Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib
Рисунок 21а и 22б	Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic
Рисунок 23	Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic
Рисунок 24	Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

При развитии любого заболевания, в том числе злокачественного новообразования, существенную роль играет снижение общей неспецифической резистентности организма как одного из механизмов адаптации [1]. Анализ причин онкологических больных свидетельствует о том, что генерализация процесса сопровождается выраженными нарушениями в основных регуляторных системах [2]. Несмотря на важность и необходимость применения современных методов противоопухолевого лечения, агрессивность этих воздействий может усиливать дисрегуляцию гомеостаза и снижать адаптационные возможности организма. Негативное влияние химиотерапии и облучения на факторы, обеспечивающие устойчивость организма к развитию злокачественных новообразований, может приводить не только к развитию осложнений, которые нередко становятся показанием для прекращения лечения, но и к рецидивам заболевания. В литературе имеются данные о том, что и хирургическое удаление опухолевого очага может способствовать процессу метастазирования за счет повышения числа циркулирующих опухолевых клеток в крови и лимфе при операции, а также со стрессорным воздействием операционной травмы [3].

Опухоли головного мозга являются наиболее распространенной группой солидных злокачественных новообразований в детском возрасте [4]. Неизбежными побочными эффектами специфического лечения онкологических больных является токсические повреждения иммунопролиферативных органов и тканей, и как следствие, изменения качественного и количественного состава иммунокомпетентных клеток. Литературные данные свидетельствуют о том, что в каждом возрастном периоде поражаются наиболее лабильные структуры и формируются специфические для своего возраста предпатологические и патологические состояния. С другой стороны, такие функциональные сдвиги в одном возрастном периоде создают базу для возникновения заболеваний в последующем периоде.

Известно, что неопластические процессы сопровождаются угнетающим действием на иммунокомпетентные клетки, обуславливая их прогрессирующую депрессию. По мнению исследователей развитие злокачественного новообразования приводит в первую очередь к нарушению функций лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [5]. При этом количество общего пула лимфоцитов в периферической крови коррелирует с уровнем иммунодефицита, которая, в свою очередь, соответствует степени распространенности злокачественного процесса.

Одним из основных побочных явлений, возникающим в процессе лечения и влияющим на эффективность проводимой терапии, является миелосупрессия, и как следствие нейтропении – инфекционные осложнения [6]. Поэтому все большую практическую значимость в плане оценки побочных цитотоксических эффектов нео- и адьювантной химиолучевой терапии имеет изучение

показателей гуморального звена иммунитета, в частности иммуноглобулинов классов М и G, которые обеспечивают противоинфекционный иммунитет при первичном и последующих внедрениях микроорганизмов, а также в формировании поствакцинного иммунитета.

Цель исследования: Оценить степень гематологической токсичности и сроки восстановления показателей периферической крови и антителообразования у детей с солидными опухолями после проведенного специализированного лечения

Задачи исследования:

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить степень гематологической токсичности у детей, получивших специализированное лечение по поводу злокачественных опухолей;
2. Оценить некоторые показатели гуморального иммунитета и степень восприимчивость организма детей со злокачественными солидными опухолями к вторичным инфекциям;
3. Изучить динамику восстановления показателей периферической крови и антителообразования детей, завершивших специализированную терапию.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей со злокачественными солидными опухолями после проведенной химиолучевой терапии определяется в основном миелотоксичность II и III степени, которая зависит от вида проводимого специализированного лечения.
2. Динамика восстановления основных показателей периферической крови и антителообразования у онкологических больных наблюдается по истечению 3 месяцев после проведенной химиолучевой терапии.

Научная новизна работы

1. Впервые в Республике Казахстан проведен анализ динамики показателей миелотоксичности у детей с солидными опухолями различной локализации;
2. Установлена степень миелотоксичности и определены сроки восстановления показателей периферической крови и антителообразования в изучаемой группе больных после проведенного специализированного лечения.

Практическая значимость работы

Определение степени миелосупрессии позволяет врачу своевременно провести комплекс мероприятий, направленных на профилактику развития вторичных инфекций у детей со злокачественными солидными опухолями после курса специализированной терапии. Сроки восстановления показателей периферической крови в обследованной группе детей позволят медицинским

работникам рассмотреть вопрос о проведение плановых и экстренных вакцинаций против ряда инфекционных болезней.

Результаты исследования внедрены в работу отделении детской онкологии «КФ УМС ННЦМД» г. Нур-Султана в виде ежеквартальных и годовых отчетов, касающиеся вопросов диагностики, терапии и ведения больных с солидными опухолями.

Публикации и апробация работ

По теме диссертации опубликованы следующие работы:

1. Zhumadullayev Bakhram PhD, Ainur Akhmetkaliyeva MD, Saniya Baiturova. «Clinical case of neuroblastoma patient complicated with giant thrombus of an inferior vena cava with intracardiac extension», Journal of clinical medicine of Kazakhstan, 61(12) 2018, 41-43.

2. Ахметкалиева А.С., Утеубаева Г.Ж., Касенова Э.Н. «Состояние гуморального иммунитета у детей, страдающих солидными опухолями на фоне проводимой специализированной терапии». Выступление с докладом на «II республиканской научно-практической конференции с международным участием аллергия и иммунология: достижения и перспективы», Вестник КазНМУ, №3, 2018

3. Ахметкалиева А.С., Субботина Н.Н., Утеубаева Г.Ж. «Клинико-иммунологическое обоснование сроков восстановления иммунного статуса у детей после перенесенного противоопухолевого лечения» (по материалам отделения детской онкологии КФ УМС ННЦМД г. Астана за 2017–2018 годы), «April's Science Week» III Международная научно-образовательная конференция «Интернационализация непрерывного медицинского образования. Взгляд в будущее» 25-26 апреля 2019 года.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии. Список использованной литературы включает 77 наименований, в том числе 59 зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены на 75 страницах и содержат 20 таблиц и 24 рисунка в виде рисунков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1 Особенности формирования иммунной системы у детей

В последние годы во всем мире пристальное внимание исследователей и практических врачей уделяется комплексу проблем, связанных с изучением онкогенеза иммунной системы в норме и функционирования ее при патологических состояниях в детском возрасте. По значимости для становления иммунной системы перинатальный период уникален и не сопоставим ни с одним другим возрастным периодом. Созревание, обучение лимфоцитов и приобретение ими антигенраспознающего репертуара, формирование иммунного ответа, иммунологической памяти, цитотоксичности, феномен иммунологической памяти, имеющий место у новорожденных детей – вот далеко неполный перечень фундаментальных событий, происходящих в перинатальном периоде и раннем детском возрасте [7]. Иммунный статус детей в период новорожденности в значительной мере связан с особенностями течения беременности у их матерей. Формирование системы иммунитета в онтогенезе определяется совокупностью взаимоотношений между матерью и плодом в течении периода ранней адаптации. Существует тесная взаимосвязь состояния основных показателей гуморального и клеточного иммунитета плода к моменту родов, детей в раннем неонатальном периоде и материнского организма независимо от срока гестации и факторов риска внутриутробного инфицирования.

Иммунокомпетентная лимфоидная ткань формируется достаточно рано, уже на 6-7 неделе внутриутробного развития происходит закладка эпителиального тимуса, который на 8-9 неделе заселяется лимфоидными клетками. Основные группы лимфатических узлов закладываются на 12 неделе, а лимфоидный аппарат кишечника на 14-16 неделе. Т-лимфоциты обнаруживаются в крови с 11 недели, причем первыми в онтогенезе появляются цитотоксические лимфоциты. Лимфоциты плода обладают всеми функциональными характеристиками зрелых лимфоцитов (пролиферативная активность к ФГА, цитотоксичность, выработка лимфокинов), однако в несколько меньшей степени, чем лимфоциты взрослых [8].

В-лимфоциты появляются на 10-11 неделе развития, синтез IgM начинается на 12 неделе, однако при физиологическом течении беременности собственные иммуноглобулины у плода практически отсутствуют. Пассивный иммунитет обеспечивается трансланцетарным переносом материнского IgG. Однако внутриутробное инфицирование приводит к ранней активации системы антителообразования и синтезу иммуноглобулинов всех классов [9].

С момента рождения иммунная система переходит на новый уровень своего функционирования. В норме здоровый доношенный новорожденный ребенок имеет особое, отличное от взрослого, состояние иммунной системы, являющееся биологически целесообразным. Из стерильных условий

внутриутробного развития ребенок совершает переход в среду, где на него с первой секунды жизни воздействует огромное количество патогенов инфекционной и неинфекционной природы. Большинство существующих иммунных механизмов новорожденного ребенка направлены на сдерживание избыточного и постепенного формирования нормального по силе иммунного ответа [10]. Такие онтогенетические особенности иммунной системы новорожденного одновременно делают его уязвимым в отношении срыва защитных реакций и возникновения инфекционных заболеваний. Особенности становления иммунореактивности можно проследить по изменениям, происходящим в периферической крови ребенка.

Для периферической крови новорожденного ребенка характерен физиологический лейкоцитоз. Через час после рождения концентрация лейкоцитов в крови составляет $18-25 \times 10^9/\text{л}$. Предположительно, причиной этого явления может быть действие стероидных гормонов. С 34-35 недели гестации от матери к плоду с помощью транспортных белков все в больших количествах начинает поступать кортизол. К этому сроку интенсифицируется функция собственных надпочечников плода. Суммарная доза кортизола обеспечивает плоду выраженный лейкопоэтический и лейкоцитозмобилизирующий эффект. Это основной механизм возникновения лейкоцитоза, который определяется у новорожденных в первые трое суток жизни. Данный эффект относят к проявлению стресса новорожденных. В это же время происходит интенсивная инволюция фетальной зоны коры надпочечников новорожденного, приводящая к снижению кортизола в крови ребенка до критического уровня и соответственно, к резкому ослаблению эффекта кортикостероидов. В этих условиях быстро отмирает прежняя, короткоживущая популяция лейкоцитов при заторможенном восстановительном процессе, в основе которой лежит апоптоз. Другой причиной нейтрофильного лейкоцитоза может быть «наводнение» организма новорожденного бактериальными эндотоксинами, механизм действия которых реализуется через систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, хотя допустимо прямое, колониестимулирующее действие непосредственно на кроветворные клетки костного мозга.

Для лейкоцитов новорожденных характерна выраженная осмотическая устойчивость, хотя двигательная активность лейкоцитов у детей раннего возраста ниже, чем у взрослых [11]. В периферической крови, в первые дни после рождения преобладают нейтрофилы. Лейкоцитарная формула сдвинута влево за счет большого количества палочкоядерных форм и в меньшей степени метамиелоцитов, которые могут обнаруживаться в единичных количествах. Фагоцитарная активность нейтрофилов несколько снижена, чем у взрослых за счет незрелости ферментов, однако, это частично компенсируется их большим количеством [12]. Хемотаксис и фагоцитарная активность макрофагов также снижена.

Количество В-лимфоцитов у новорожденного ребенка обычно повышено в абсолютных и относительных значениях. Однако, в В-клеточном репертуаре

новорожденного ребенка преобладают незрелые В-лимфоциты. Для их фенотипа характерен высокий уровень экспрессии поверхностной молекулы IgM и отсутствие sIgD, в то время как на большинстве В-лимфоцитов взрослых преобладают sIgD и есть лишь незначительное количество sIgM. У новорожденных связывание антигена с поверхностным sIgM ведет к апоптозу незрелых В-лимфоцитов, поскольку оно не сопряжено с инозитолфосфолипидным путем трансдукции сигнала внутри клетки. В-лимфоциты новорожденного лишены второго сигнала при кооперации с неонатальными Т-клетками, поскольку для них характерен крайне низкий уровень экспрессии CD40-лиганда (CD40L). Это снижает способность В-лимфоцитов новорожденных к переключению классов иммуноглобулинов и способность Т-лимфоцитов к дифференцировке в Th1, усиливающие макрофагальные реакции. Отсутствие взаимодействия CD40-CD40L может приводить к преимущественно непрофессиональному представлению антигенов Т-лимфоцитам, так как нарушается экспрессия B-7 молекул на антигенпрезентирующих клетках. Соотношение между количеством профессиональных и непрофессиональных клеток, представляющих антиген наивным Т-лимфоцитам новорожденных, влияет на исход иммунного ответа на антиген: завершится ли он праймингом или толерантностью. Однако в периферической крови новорожденного содержится и небольшое количество зрелых В-лимфоцитов, имеющих на своей клеточной поверхности достаточное количество sIgD. Отсюда низкие дозы антигенов, вводимых новорожденным, могут быть достаточными только для зрелых, дифференцированных В-лимфоцитов, что ведет к гуморальному ответу [13]. Если же доза антигена превышает определенный порог, то большинство незрелых В-предшественников погибает путем апоптоза, а у зрелых развивается анергия.

Из общего числа лимфоцитов около 50% составляют Т-клетки. Субпопуляция CD4⁺ является гетеропатогенной. У новорожденных в ее составе преобладают наивные, не участвовавшие ранее в иммунном ответе, непримированные Т-лимфоциты с фенотипом CD45RA, функционирующие как индукторы супрессорных механизмов и продуцирующие, главным образом, интерлейкин-2. Причем доля необученных индукторов достоверно выше в пуповинной крови новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию [14].

Состояние иммунной системы ребенка в первые недели жизни характеризуется высокой динамичностью. Лейкоцитарная формула претерпевает значительные изменения: происходит снижение числа лейкоцитов, повышается процентное содержание лимфоцитов, уменьшается количество гранулоцитов [15]. На 5-й день жизни их число сравнивается (первый физиологический перекрест), составляя около 40-44% в формуле белой крови при соотношении нейтрофилов и лимфоцитов 1:1. Затем происходит дальнейшее увеличение числа лимфоцитов на фоне снижения количества нейтрофилов. Соотношение между лимфоцитами и нейтрофилами составляет уже 1:2. Постепенно, к концу первого месяца жизни исчезает сдвиг формулы

влево, из крови полностью исчезают миелоциты, содержание палочкоядерных форм снижается до 4-5%. К началу 2-го года жизни число лимфоцитов начинает уменьшаться, а число нейтрофилов увеличивается на 3-4% клеток в год, и в 5 лет наблюдается «второй физиологический перекрест», при котором количество лимфоцитов и нейтрофилов вновь сравнивается.

После 5 лет процент нейтрофилов постепенно нарастает по 2-3% в год, и к 10-12 годам достигает величин, как у взрослого человека – около 60%. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов снова составляет 2:1. Однако появились ряд исследований, где указывает об отклонении картины крови от классического времени перекреста у современных детей. В исследованиях были зафиксированы более позднее наступление «второго физиологического перекреста» в возрасте от 6 до 11 лет. Во всех случаях выявлены особенности гемограммы, представлены как варианты «местной» регионарной нормы. Однако вероятно, представленные особенности являются результатом общей тенденции, когда изменения внешней среды в крупных промышленных городах за последние десятилетия привели к определенным адаптационным сдвигам во внутренней среде организма. С возрастом медленно повышается относительное содержание Т-клеток, а уровень В-лимфоцитов неуклонно снижается до нормальных величин.

В жизни ребенка выделяют несколько критических периодов:

I. 8-12 недель внутриутробного развития плода, когда происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы;

II. Период новорожденности, когда организм подвергается действию огромного числа антигенов. Иммунная система подвержена сильным супрессорным влияниям, а пассивный гуморальный иммунитет представлен материнскими антителами. Отмечается функциональный дисбаланс Т-лимфоцитов.

III. 3-6 месяцев жизни, который характеризуется ослабленностью пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. При этом, супрессорная направленность иммунных реакций сохраняется при наличии выраженного лимфоцитоза. На большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ без формирования иммунологической памяти.

IV. Второй год жизни. В это время сохраняется преимущественно первичный характер иммунного ответа на многие антигены. Однако, уже возможно переключение на образование иммуноглобулина класса G. При этом синтез субклассов IgG2 и IgG4 запаздывает. Супрессорная активность иммунных механизмов начинает сменяться хелперной. Система местного иммунитета несовершенна.

V. На 4-6 году жизни клеточная система иммунитета в целом завершает свое развитие. В тоже время данный период характеризуется максимальным содержанием в крови IgE. В этом промежутке возраста наблюдается высокая частота атопических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний.

VI. В пубертатном периоде наблюдается уменьшение массы лимфоидных

органов, повышение секреции половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета и стимуляции его гуморальных механизмов [16].

Таким образом, в разные периоды детства развитие иммунной системы имеет свои особенности, которые характеризуются динамичностью изменений, крайней функциональной неустойчивостью.

1.2 Состояние периферической крови и иммунного статуса у пациентов с солидными опухолями

Успехи, достигнутые за последние годы в лечении злокачественных опухолей у детей, обусловлены внедрением в практику высокодозной интенсивной полихимиотерапии и совершенствованием сопроводительного лечения. Неизбежными побочными эффектами специфического лечения онкологических больных, являются токсические повреждения здоровых жизненно важных органов (костный мозг, сердце, ЦНС и др.) [17]. Химиотерапия уничтожает все быстро делящиеся клетки, такие как раковые клетки, в том числе клетки, которые становятся всеми типами клеток крови. Одним из основных побочных явлений, возникающим в процессе лечения и влияющим на эффективность проводимой терапии, является миелосупрессия, и как следствие нейтропении, приводящее к инфекционным осложнениям [18].

Миелосупрессия является общим побочным эффектом химиотерапии, которая характеризуется снижением производства клеток крови. В костном мозге организма вырабатываются три разных типа клеток крови – красные кровяные клетки, лейкоциты и тромбоциты. Миелосупрессия может привести к панцитопении- уменьшению содержания в периферической крови эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [19]. Анемия является наиболее распространенным типом миелосупрессии, наблюдаемым у пациентов с химиотерапией, которая наблюдается у 39% онкологических пациентов при первичном осмотре и увеличивается в среднем до 67% в ходе наблюдения. В реальной клинической практике у больных наблюдается опухоль-индуцированная анемию, анемию хронического воспаления и анемию, индуцированную химиотерапией [20]. Анемия служит и прогностическим фактором снижения продолжительности жизни – медиана ежегодного риска смерти пациентов с анемией в целом на 65% выше, чем у больных без анемии [21]. Лейкопения и тромбоцитопения также не редко регистрируется у пациентов с солидными опухолями головного мозга.

Число клеток крови обычно начинает снижаться через 7-10 дней после начала химиотерапии. После того, как химиотерапия завершена, количество крови должно вернуться к норме через несколько недель. В легких случаях лечение не требуется. Однако в редких случаях химиотерапия может нанести непоправимый ущерб. Если выявляются ранние признаки такого повреждения, или панцитопения прогрессирует, химиотерапия может быть остановлена, уменьшена или полностью остановлена, с целью восстановления функции костного мозга [22].

Дети с онкопатологией, получающие лечение противоопухолевыми и цитотоксическими препаратами, испытывают нейтропению как результат прямого воздействия [23]. У пациентов, получающих химиотерапию, следует учитывать, когда была последняя сессия для оценки надир-миелосупрессии [21]. Каждая схема химиотерапии имеет свой собственный надир; однако в общих чертах период наибольшего риска развития нейтропении составляет 7-10 дней после последней дозы химиотерапии, а восстановление обычно происходит через 5 дней после этого [18]. Несмотря на это, важно подчеркнуть, что тип химиотерапии, а также применяемый режим химиотерапии несут в себе разные степени миелотоксичности, и поэтому риск развития нейтропении варьируется. Например, циклы химиотерапии для солидных опухолей обычно вызывают более короткие периоды нейтропении по сравнению с циклами для гематологических злокачественных новообразований [24].

Было отмечено, что у пациентов с солидными опухолями, только в 10-50% развивается лихорадка и нейтропения по меньшей мере на одном цикле химиотерапии, в то время когда у более 80% пациентов с гематологическими злокачественными опухолями развиваются лихорадка и нейтропения на одном цикле химиотерапии [25]. Скорость снижения количества лейкоцитов способствует увеличению риска развития инфекционных осложнений. При вялотекущей, хронической нейтропении вероятность присоединения бактериальных патогенов ниже, чем при остром, транзиторном падении уровня белых телец.

Повышение температуры тела часто является единственным диагностическим признаком лейкопении. Если пациент в составе комплексного лечения получает кортикостероидные препараты, то этот симптом может отсутствовать. Микробиологическим методом в 25% случаев доказать наличие патогенной флоры у пациента не представляется возможным [26].

Нейтропению на фоне агрессивного лечения раковых заболеваний отличают от инфекционного процесса по специфической симптоматике [27]. Признаки лейкопении у детей после химиотерапии лечения цитостатиками следующие: гепатомегалия; стоматиты с образованием афт и изъязвлений; отечность слизистой ротовой полости; энтероколиты, в том числе и некроз участков кишечника; мелена, боли в эпигастрии, повышенное газообразование; в тяжелых случаях – сепсис, септический шок; парапроктит; результаты анализа кала на дисбиоз свидетельствуют о наличии грибковой флоры [23, 27].

Лихорадка в контексте с нейтропенией вторичная по отношению к миелосупрессии на фоне приема химиотерапевтических препаратов и, представляет собой опасное для жизни осложнение, которое требует внимания врача. Его важность заключается в том, что у таких детей очень высокий риск развития инвазивных бактериальных инфекций и риск заболеваемости и смертности напрямую коррелирует с интенсивностью и продолжительностью нейтропении [28].

Надлежащее наблюдение фебрильной нейтропенией подчеркивает раннее выявление пациентов, стратификацию риска и терапию антибиотиками,

начатую в течение первых 60 минут приема в службу экстренной помощи. Не все дети с лихорадочной нейтропенией несут одинаковый риск заболеваемости и смертности, поэтому в последние годы были предприняты усилия для того, чтобы провести различие между пациентами высокого риска, которым рекомендуется наиболее агрессивное руководство больницы [29]. Смертность онкологических больных, связанная с лихорадочной нейтропенией в педиатрии, составляет около 2-3%, если пациенты получают антибактериальную терапию [30]. Летальный исход до 50% наблюдается в случае, если антибиотикотерапия в течение первых 48 ч после начала лечения не проводилась.

В литературе, посвященной изучению показателей иммунологической реактивности организма при злокачественных новообразованиях у детей, наиболее часто описываются изменения, обнаруживаемые в процессе лечения [31]. Лишь единичные работы посвящены исследованию иммунного статуса у детей, находящихся в состоянии длительной ремиссии после окончания специфического лечения по поводу солидных опухолей, таких как нефробластома, нейробластома, ретинобластома и другие [32]. Исследования иммунитета у детей больных нефробластомой и нейробластомой показали, что при обоих видах опухолей в течение всего периода болезни имеются признаки умеренно выраженного иммунодефицитного состояния преимущественным угнетением Т-системы иммунитета. Эти изменения обнаружены еще до начала противоопухолевых мероприятий, то регистрируются так же у нелеченных больных. До начала терапии, дефицит Т-клеток был обусловлен в основном, за счет субпопуляции клеток-хелперов. Со стороны В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G в периферической крови изменений выявлено не было.

Специфическая противоопухолевая терапия оказывает существенное влияние на состояние иммунной системы [33]. Предоперационная полихимиотерапия значительно снижает показатели Т-клеточного иммунитета; присоединение лучевой терапии приводит, по данным авторов, к резкому истощению лимфоидного пула с изменением во всех субпопуляциях Т-лимфоцитов. На фоне комбинированной терапии у всех детей сохранялось достоверное снижение относительного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов и клеток хелперов. Число НК-клеток в периферической крови оставалось высоким, что свидетельствует о сохранении общей противоопухолевой реакции системы естественных киллеров.

При использовании моноклональных антител авторы не выявили существенного влияния различных видов противоопухолевой терапии на показатели иммунитета; у больных, которые получали только оперативное лечение, также отмечалось уменьшение всех зрелых Т-клеток [34]. При изучении иммунологических показателей у больных с двумя разными локализациями солидных опухолей - нефробластомой и нейробластомой в стадии длительной клинической ремиссии авторы обнаружили некоторые общие закономерности в изменении структуры лимфоидного пула периферической крови. На фоне нормального относительного и абсолютного числа лимфоцитов уровень зрелых

Т-клеток был низким. Эти изменения, по-видимому, не зависят от вида опухоли, стадии заболевания и характера ранее проведенной противоопухолевой терапии. Для нефробластомы характерна большая сохранность абсолютного числа и соотношения основных субпопуляций Т-лимфоцитов - Т-хелперов/Т- супрессоров, реакции естественных киллеров, более быстрого восстановления иммунологических показателей после проведения терапии.

Изменения со стороны клеточного иммунитета у пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших полихимиотерапию, лучевую терапию, выраженные в снижении количества иммунокомпетентных клеток, в основном зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и проявляющиеся в анаергии к туберкулину и другим вирусным, бактериальным или паразитарным аллергенам описаны и другими авторами [35].

Ученые установили частую анаергию в тесте (ослабленной) гиперчувствительности замедленного типа с ВСГ-вакциной, с постоянным снижением способности лимфоцитов трансформироваться в базофильные клетки, лимфоцитопению [36]. Гуморальный иммунитет, как правило, страдает незначительно, особенно на ранних стадиях заболевания [37]. Можно заключить, что изменения показателей иммунного статуса у больных онкологическими заболеваниями были обнаружены на всех этапах развития болезни: до применения терапии, на фоне противоопухолевого лечения и в состоянии длительной ремиссии. Это свидетельствует о стойком нарушении системы иммунитета у больных детей. По-видимому, изменения лимфоидных клеток периферической крови не носят специфического характера, так как были описаны при различных видах онкологической и неонкологической патологии.

Таким образом, проведенный литературный обзор позволяет заключить, что исход терапии больных с злокачественными образованиями определяется прежде всего состоянием иммунокомпетентных клеток периферической крови пациента, которые первыми реагируют на токсическое воздействие продуктов распада собственных клеток организма на фоне проводимой химиолучевой терапии. Длительность ремиссии и успех проводимой комплексной терапии у больных с солидными опухолями так же обусловлен гуморальным ответом на инфекционный патоген, который обеспечивается иммуноглобулинами, прежде всего классов М и G.

1.3 Глубина и длительность лейкопении у детей, получающих специализированное лечение по поводу злокачественных опухолей

Дети с раком, получающие лечение противоопухолевыми и цитотоксическими препаратами, испытывают нейтропению как прямое следствие этого [38].

У пациентов, получающих химиотерапию, следует учитывать, когда была последняя сессия для оценки надир миелосупрессии [38, 39]. Каждая схема химиотерапии имеет свой собственный надир; однако в общих чертах период

наибольшего риска развития нейтропении составляет 7-10 дней после последней дозы химиотерапии, а восстановление обычно происходит через 5 дней после этого [40]. Несмотря на это, важно подчеркнуть, что тип химиотерапии, а также применяемый режим химиотерапии несут в себе разные риски миелотоксичности среди них, и поэтому риск развития нейтропении варьируется. Например, циклы химиотерапии для солидных опухолей обычно вызывают более короткие периоды нейтропении по сравнению с циклами для гематологических злокачественных новообразований [42, 43].

Было отмечено, что у пациентов с солидными опухолями, только 10-50% развивается лихорадка и нейтропения по меньшей мере на одном цикле химиотерапии, в то время когда у более 80% пациентов с гематологическими злокачественными опухолями развиваются лихорадка и нейтропения по меньшей мере на одном цикле химиотерапии [44]. Скорость снижения количества лейкоцитов способствует увеличению риска развития инфекционных осложнений. При вялотекущей, хронической нейтропении вероятность присоединения бактериальных патогенов ниже, чем при остром, транзиторном падении уровня белых телец [43, 44].

Повышение температуры тела часто является единственным диагностическим признаком лейкопении. Если пациент в составе комплексного лечения получает кортикостероидные препараты, то этот симптом может отсутствовать. Повышенная температура основной признак лейкопении. У пациентов наблюдается лихорадочное состояние. При этом очаг инфекционного или бактериального поражения не обнаруживают. Микробиологическими способами в 25% случаев доказать наличие патогенной флоры не представляется возможным [45].

Нейтропению на фоне агрессивного лечения раковых заболеваний отличают от инфекционного процесса по специфической симптоматике [46]. Признаки лейкопении у детей после химиотерапии, лечения цитостатиками: увеличение печени; стоматиты с образованием афт и изъязвлений; отечность слизистой ротовой полости; энтероколиты, в том числе и некроз участков кишечника; черный стул, боли в эпигастрии, повышенное газообразование при поражении ЖКТ; появление грибковой флоры; в тяжелых случаях – сепсис, септический шок; парапроктит [46-49].

Лейкопения делится на несколько степени: первая степень, при которой показатель белых клеток составляет $1,5 \times 10^9/\text{л}$; вторая степень – лейкоциты в пределах $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Данная степень развивается преимущественно после проведения процедур химиотерапии; третья степень, также она именуется как агранулоцитоз. При третьей стадии показатель лейкоцитов не достигает $0,5 \times 10^9/\text{л}$. В большинстве случаев у человека при третьей стадии лейкопении могут возникнуть осложнения инфекционного характера [47, 49, 50].

1.4 Фебрильная нейтропения и классификация нейтропении в зависимости от интенсивности поражения

Примерно у одной трети детей с нейтропенией развивается лихорадка во время нейтропенического периода или три эпизода фебрильной нейтропении в год [48, 51]. Лихорадка в контексте нейтропении, вторичная по отношению к миелосупрессии при помощи химиотерапевтических препаратов, представляет собой опасное для жизни осложнение, которое требует немедленного внимания. Его важность заключается в том, что у таких детей очень высокий риск развития инвазивных бактериальных заболеваний настолько, что риск заболеваемости и смертности напрямую коррелирует с интенсивностью и продолжительностью нейтропении [52].

Фебрильная нейтропения представляет собой опасное для жизни состояние, которое требует немедленного внимания, особенно у пациентов, которым он связан с химиотерапией. Эти пациенты имеют гораздо более высокий риск развития бактериальных заболеваний, и в них лихорадка может быть единственным показателем серьезного бактериального заболевания. Надлежащее наблюдение фебрильной нейтропенией подчеркивает раннее выявление пациентов, стратификацию риска и терапию антибиотиками, начатую в течение первых 60 минут приема в службу экстренной помощи. Не все дети с лихорадочной нейтропенией несут одинаковый риск заболеваемости и смертности, [53] поэтому в последние годы были предприняты усилия для того, чтобы провести различие между пациентами высокого риска, которым рекомендуется наиболее агрессивное руководство больниц.

Смертность, связанная с лихорадочной нейтропенией в педиатрии, составляет около 2-3%, если пациенты получают антибактериальное лечение, а смертность до 50% наблюдается у пациентов, которые не получали антибиотикотерапию в течение первых 48 ч после начала лечения [54].

Один из главных факторов влияющие на смертность – это тип злокачественных новообразований (гематологические и солидные опухоли), а также тип инфекции и причинный организм (от грамотрицательных бактерий до грамположительных кокков) [55].

В отсутствие своевременного лечения в течение 48 часов после развития ФН летальный исход имеет место в 50% случаев. Даже при проведении антибактериальной терапии риск смерти сохраняется в 10% случаев. Частота развития такого осложнения в клинической практике превышает данные клинических исследований и составляет 10–15% [49, 53, 56].

В зависимости от интенсивности нейтропения может быть классифицирована как умеренная (1000-1500 абсолютных нейтрофилов/мкл), средне-умеренная (500-1000 абсолютных нейтрофилов/мкл), тяжелая (<500 абсолютных нейтрофилов/мкл) и глубокая (<100 абсолютных нейтрофилов/мкл) [57].

1.5 Изменения ОАК у детей, завершивших программное противоопухолевое лечение по поводу опухолей ЦНС

При диагностике опухолей центральной нервной системы на амбулаторном уровне, в качестве лабораторной диагностики проводится развернутый ОАК, а для профилактических целей назначаются ОАМ и БАК. В ОАК количество эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя заметно понижается. Присутствует микросфероцитоз в среде эритроцитов. В лейкоцитарной формуле наблюдается средний рост числа лейкоцитов в крови — лейкоцитоз, без поворота лейкоцитарной формулы влево [48]. Однако, как мы и рассмотрели выше, неизбежными побочными эффектами специфического лечения онкологических больных, являются токсические повреждения здоровых жизненно важных органов, в том числе костного мозга. Миелосупрессия может привести к уменьшению одного, двух или всех трех типов клеток крови. В связи с этим, проявления изменения ОАК у детей, получивших специализированное лечение являются адекватным индикатором побочного эффекта самого лечения.

Для предупреждения осложнений после химиотерапии кровь нуждается в систематическом контроле.

Даже после исчезновения симптомов болезни и устранения побочных последствий лечения врачи направляют пациентов для проверки состояния крови, чтобы оценить состояние организма. Анализ крови после химиотерапии покажет различные нарушения лейкоцитарной формулы, свидетельствующие о наличии или отсутствии опухолевой патологии, анемии, инфекционных заболеваний. Исследования помогают врачу оценить состояние пациента. Не всегда после лечения удаётся полностью остановить патологический рост клеток [47, 49].

Ежемесячные анализы крови после химиотерапии помогут вовремя заметить рецидив заболевания.

При глиоме высокой степени злокачественности в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях проводится поддерживающая терапия Темозоломидом. Было установлено что наиболее распространенная токсичность Темозоломида заключается в том, что он вызывает нейтропению и тромбоцитопению. Тромбоцитопения и фебрильная нейтропения должны рассматриваться как основные побочные эффекты [50].

Острая гранулоцитопения появляется на 6-12 день после введения большинства миелосупрессивных химиопрепаратов. Восстановление нормальных показателей наступает через 10-14 дней. Мегакариоциты поражаются позднее, поэтому супрессия тромбоцитов обычно наблюдается через 4 или 5 дней после гранулоцитопении, а нормальный их уровень восстанавливается через несколько дней после нормализации количества лейкоцитов [48, 50].

1.6 Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста

В литературе последних лет отсутствуют сведения о том, как изменяются тесты, характеризующие состояние красной и белой крови, в возрастном аспекте. Как достоверный источник для сравнения гемограммы и уровней иммуноглобулинов классов G, M были взяты возрастные показатели, опубликованные в журнале «Медицинская иммунология» В.Я. Розенбергом, в 2011 году, стр. 261-266.

Наличие четкой возрастной динамики ряда показателей общего анализа крови вплоть до достижения «точки равновесия» (стабилизации), после которой исследуемый признак практически не изменяется. Исключение из этого правила относится лишь к числу эритроцитов. Количество эритроцитов имеет два максимума – до 3-летнего возраста и с 11 до 17 лет, а минимальные значения выявляются с 3 до 10 лет. При этом изученные показатели не выходят за пределы общепринятых норм [51]. Также обнаружено, что вначале «стабилизируется» цветовой показатель (к 3 годам), затем общее содержание гемоглобина (к 7 годам), и только потом характеристики, свойственные эритроцитам, что, несомненно, имеет свой биологический смысл. Среди лейкоцитов вначале «приходят в форму» моноциты, как наиболее «старые» участники врожденного иммунитета, а затем – нейтрофилы и лимфоциты. Заслуживает внимания тот факт, что лимфоциты «стабилизируются» в той же возрастной группе, что и тромбоциты. Это лишний раз свидетельствует о тесной связи между системами иммунитета и гемостаза [51, 52].

В возрастной группе 1-6 лет из-за явления физиологического перекреста (после 5 лет) наблюдается снижение уровня лимфоцитов. Рост

T-клеточной популяции, сопровождающийся снижением индекса $CD4^+/CD8^+$ к 3 годам, а также числа В-клеток, указывает на уменьшение избыточной стимуляции гуморального звена, со стабилизацией продукции иммуноглобулинов на более высоком уровне. Низкое количество NK-клеток компенсируется ростом киллерной популяции $CD3^+CD8^+$, а также минорных групп $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD28^+CD8^+$.

Таким образом, в возрасте до 6 лет наблюдается активизация специфического звена противовирусной защиты (Т-киллеры) в помощь врожденному (NK-клетки), в том числе с участием минорных субпопуляций лимфоцитов. После 3 лет происходит стабилизация индекса $CD4^+/CD8^+$ как за счет резкого снижения уровня Т-хелперной популяции, так и роста процента Т-киллеров [53].

В возрастной группе старше 7 лет продолжается постепенное падение числа лейкоцитов и лимфоцитов до уровня взрослых, причем лимфоцитарный пул стабилизируется в группе 11-14 лет. За счет этого снижаются количественные (но не процентные) характеристики ряда субпопуляций (Т-клетки, Т-хелперы, Т-киллеры, лимфоциты с антиапоптотическим маркером $CD28^+$), что говорит об их стабильном функционировании с предыдущего

возрастного этапа. Появляются признаки увеличения популяции CD25⁺, что может отражать формирование адекватной реакции лимфоцитов на IL-2 и рост влияния CD25⁺CD4⁺. Также возрастает и выходит на стабильный уровень процент NK-клеток CD16⁺CD56⁺, сигнализируя о созревании этого важного звена неспецифической защиты. Продолжается уменьшение субпопуляции CD19⁺ на фоне роста IgG, свидетельствующее о растущих функциональных возможностях В-клеток. То же можно сказать о моноцитарной активности по возросшей популяции HLA-DR⁺ моноцитов, стабилизирующейся к 11 годам [54].

Интересно, что показатели фагоцитоза во всех возрастных группах практически одинаковы, что может говорить об их формировании уже к концу первого полугодия жизни.

В целом можно считать, что с 7 до 17 лет происходит дальнейшее созревание иммунной системы и во врожденном, и в адаптивном звене защиты.

1.7 Нормализация изменений в ОАК после окончания лечения сопровождающегося гематологической токсичностью более 2 степени

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома было переливание донорской эритроцитарной массы. Подобный подход, хотя и связан с риском различных осложнений, применяется и сегодня. Его используют, когда необходимо быстро повысить уровень гемоглобина при исходно низком уровне 70–80 г/л. Сегодня для лечения анемии у пациентов со злокачественными опухолями применяют эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) и препараты железа.

Показанием к применению эритропоэтинов при солидных опухолях и лимфомах является анемия у больных, получающих химиотерапию. Цель назначения эритропоэтинов заключается в уменьшении числа гемотрансфузий и предотвращении связанных с ними осложнений. Эритропоэтины показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л и наличии симптомов анемии. Больным, не получающим химиотерапию, назначать ЭСП нецелесообразно. Лечение эритропоэтинами проводится до достижения целевого уровня гемоглобина 120 г/л [19, 30].

С середины 80-х годов началось изучение роли гематopoэтических факторов в профилактике и коррекции миелосупрессии, и в настоящее время они нашли широкое клиническое применение. Использование колониестимулирующих факторов (КСФ), вызывающих быструю пролиферацию клеток-предшественников в зрелые дифференцированные клетки крови, позволяет уменьшить число опасных для жизни инфекционных осложнений, развивающихся у больных с нейтропенией, в то же время применение ГМ-КСФ и Г-КСФ не предупреждает развития тромбоцитопении [16, 17]. Несмотря на выраженную эффективность КСФ, их использование с профилактической или терапевтической целью часто ограничено развитием побочных эффектов, а также высокой стоимостью препаратов. Выраженное

угнетение костномозгового кроветворения с развитием инфекционных осложнений ведет к угнетению иммунитета, что, в свою очередь, усугубляет течение опухолевого процесса.

Например, если выявляется токсичность при проведении поддерживающей терапии Темозоламидом, рекомендуется уменьшать дозу перед использованием факторов роста [41]. Если гематологическая токсичность приводила к задержке следующего курса химиотерапии на 35 день от начала предыдущего цикла лечения, то последующая доза должна быть уменьшена до $150\text{мг}/\text{м}^2$ [4].

МитомицинС и производные нитрозомочевины обладают уникальной способностью вызывать замедленную супрессию костного мозга, которая, как правило, появляется на 28-42 день с восстановлением функции костного мозга на 40-60 день после лечения.

Большинство практикующих врачей полагают, что у больных с абсолютным числом гранулоцитов менее $500/\text{мкл}$ в течение 5 дней или более имеется высокий риск сепсиса[38]. Профилактическое применение антибиотиков широкого спектра действия при лихорадочной гранулоцитопении у онкологических больных значительно снизило уровень опасных для жизни инфекций. Детям с гранулоцитопенией следует измерять температуру тела каждые 4 ч и регулярно обследовать на наличие инфекции. Дети с тромбоцитопенией (число тромбоцитов менее $20\ 000/\text{мкл}$) имеют повышенный риск спонтанных кровотечений. Некоторые практикующие врачи применяют переливание тромбоконцентрата, если количество тромбоцитов менее $10\ 000$ - $20\ 000/\text{мкл}$. Обычно переливают 6-10 доз донорского тромбоконцентрата. Другие ждут и наблюдают до тех пор, пока у пациентки не появятся симптомы кровотечения. Повторные переливания тромбоконцентрата с 2-3-дневным интервалом могут быть необходимы при тяжелой тромбоцитопении.

1.8 Состояние гуморального иммунитета в течение первого года после окончания лечения сопровождающегося гематологической токсичностью более 2 степени

Нервные и эндокринные системы модулируют функции иммунной системы посредством высвобождения нейротрансмиттеров, нейропептидов и эндокринных гормонов. Иммунная система, в свою очередь, общается с нервной и эндокринной системами через секретирующие иммунокомпетентные вещества, включая цитокины и другие агенты. Это указывало на то, что иммунная система и нервная система регулируют друг друга безусловно [31].

Опухоли ЦНС могут индуцировать опухолеспецифическую, опосредованную клетками иммунную реакцию у хозяина. Несколько исследователей ранее сообщали об иммуносупрессии у пациентов с опухолями головного мозга. С развитием клеточной иммунологии и развитием гибридной технологии идея манипулирования иммунными

взаимодействиями хозяина-опухоли для улучшения прогноза опухолей головного мозга вызвало новый интерес.

Угнетение "белого" ростка кроветворения при проведении противоопухолевой химиотерапии и лучевой терапии сопряжено с риском развития инфекционных осложнений, иммуносупрессией, несвоевременному восстановлению показателей крови, что задерживает начало очередного курса лечения и приводит к потере эффективности противоопухолевого лечения.

Основные методы современного противоопухолевого лечения, такие как операционное лечение, химиотерапия, лучевая терапия приводят к угнетению иммунных функций организма. Установлено, что полостная операция по удалению опухоли приводит к подавлению иммунной системы, что выражается в уменьшении количества лимфоцитов и NK - клеток [8, 42].

Несмотря на то, что не обнаружены опухолевые специфические антигены мозга и, несмотря на широкую антигенную гетерогенность опухолевых клеток головного мозга, были выделены некоторые моноклональные антитела, обладающие ограниченной специфичностью, и исследовались их потенциальные клинические применения. Одним из наиболее выраженных изменений в клеточных иммунных ответах пациентов с опухолью головного мозга является глубокое снижение лимфоцитов Т-хелпера [43]. В настоящее время проводятся клинические и лабораторные исследования для оценки способности лимфокинов, таких как гамма-интерферон или интерлейкин-2, восстанавливать иммунологическую компетентность у этих пациентов и потенцировать специфический противоопухолевый иммунологический ответ. Эндотелий-астроцитарный комплекс может играть ключевую роль в содействии побегу опухолей головного мозга от иммунологических ответов хозяина, поскольку он отвечает за внутримозговое связывание антигенов и местных противоопухолевых ответов [44]. У детей перенесших программное лечение должны четко контролироваться данные о антигенных свойствах опухолей центральной нервной системы и гуморальных и клеточных иммунных ответах хозяина на них.

До настоящего момента нет четкой определенности в характере и механизмах нарушений гуморального звена иммунитета при различных клинических формах опухолей ЦНС. Большую практическую значимость в плане оценки побочных цитотоксических эффектов адьювантной и неоадьювантной полихимиотерапии (АПХТ и НПХТ) и лучевой терапии имеет изучение гуморального звена иммунитета в динамике адекватной комплексной терапии онкологических больных. Активность В-системы лимфоцитов до лечения, на фоне полихимиотерапии и лучевой терапии, а также после оперативного вмешательства и после окончания лечения сопровождающегося гематологической токсичностью более 2 степени намного уменьшается, но перейдет к поправку в течение первого года [41, 45].

1.9 Восстановление гуморального иммунитета после окончания специфического лечения опухолей ЦНС

После завершения полного курса программного лечения, перед врачом стоит следующая большая задача, как работа над «качеством жизни» ребенка. Однако, без гемо- и иммунокоррекции речь об этой задаче не должна идти. Поэтому очень важно «возрадить» иммунитет. С этой целью все дети должны получать поддерживающую терапию, который заключается в иммуномодуляции организма.

Поддерживающая терапия включает в себя профилактику и лечение нежелательных явлений, возникающих вследствие как собственно злокачественного процесса, так и проводимой противоопухолевой терапии [36, 38, 46].

Поддерживающая терапия может проводится параллельно с химиотерапевтическим лечением и дает возможность контролировать главные токсические проявления лечения. В поиске оптимального баланса между проявлениями болезни и отрицательными симптомами лечения нередко появляется необходимость корректировать схемы химиотерапии (уменьшать дозы химиопрепаратов вплоть до отмены, разделять однодневные дозы препарата на несколько дней, увеличивать межкурсовые интервалы лечения, заменять препарат на менее токсичный аналог и пр.) [41, 9, 18].

Иммуномодуляторы при онкологических заболеваниях применяют по нескольким основным показаниям [47, 33]:

1) В качестве средств для коррекции иммунологических и гематологических нарушений, возникающих после химиотерапии и облучения; В эту группу можно включить практически все современные иммуномодуляторы: Тималин, Тимоген, Тактивин, Имунофан, Миелопид, Ронколейкин, Лейкинферон, Ликопид, Полиоксидоний, Глутоксим, Галавит, Тамерит, Неовир, Циклоферон, Декарис, Милайф. Все они в той или иной степени могут оказывать корригирующее влияние на иммунитет у онкологических больных.

Среди препаратов этой группы можно особо выделить иммуномодуляторы, которые, обладая антиоксидантными, дезинтоксикационными и мембраностабилизирующими свойствами способны уменьшать токсические эффекты химиорадиотерпии: Полиоксидоний, Глутоксим, Имунофан.

Некоторые препараты были специально разработаны как стимуляторы гемопоэза у онкологических больных, и, несмотря на имеющиеся у них иммуномодулирующие свойства, в онкологии они используются как стимуляторы кроветворения. Это колониестимулирующие факторы (Граноцит, Нейпоген, Лейкомакс) и препараты Деринат, Дезоксинат, Беталейкин.

2) В качестве иммунокорректоров после тяжелых оперативных вмешательств. В эту группу относятся препараты, действующие

преимущественно на макрофаги: Полиоксидоний, Лейкинферон, Галавит, Миелопид, Ликопид, а также Имунофан и Ронколейкин.

3) Для коррекции иммунологических нарушений, возникающих вследствие иммунодепрессивного действия самой опухоли. Препараты Полиоксидоний, Глутоксим, Лейкинферон, Имунофан, Галавит.

4) С целью прямого воздействия на опухоль в качестве компонента собственно противоопухолевой терапии. Это незначительное число препаратов: интерлейкин-2 (Ронколейкин) для лечения рака почки, интерферон альфа (Роферон, Реаферон-ЕС, Интрон-А, Лейкоцитарный интерферон для инъекций) для лечения гемобластозов, рака почки и меланомы, вакцина БЦЖ-Имурон для лечения поверхностного рака мочевого пузыря.

5) Профилактическое применение, которое предположительно (окончательно не доказано) оказывает антиметастатический эффект. Препараты Лейкинферон, Ронколейкин, Галавит, Неовир.

В мировой практике существуют и другие современные методы иммунотерапии: введение моноклональных антител, клеточная иммунотерапия, противоопухолевые вакцины, генно-инженерные методы модификации иммунных реакций. Для практического отечественного здравоохранения, большинство из перечисленных методов представляют больше познавательный, чем прикладной интерес, так как для абсолютного большинства больных они недоступны [48, 49].

В целом, иммуномодуляторы (за исключением препаратов альфа-интерферона и Ронколейкина) предназначены не для специфической противоопухолевой терапии, а служат вспомогательными компонентами лечения для улучшения качества жизни онкологических больных, устранения побочных эффектов химио- и радиотерапии и послеоперационного иммунодефицита. Применение иммуномодуляторов способствует уменьшению токсичности химиопрепаратов, сокращению сроков восстановления уровня лейкоцитов в периферической крови, в результате чего только на фоне применения иммуномодуляторов возможно выполнение полной программы намеченного лечения.

Важность профилактики послеоперационных инфекционных осложнений также не вызывает сомнений. Предупреждение интеркуррентных инфекций и устранение интоксикации на фоне применения иммуномодуляторов ведет к повышению качества жизни онкологических больных [49].

Иммунологическое обследование и первичную коррекцию необходимо проводить у каждого онкологического больного, подвергнувшегося оперативному вмешательству, лечению цитостатиками или облучению. Все эти воздействия подавляют иммунитет больного. В последующем онкологическим больным необходим мониторинг состояния иммунной системы и его соответствующая коррекция пожизненно.

Критериями для выбора иммуномодуляторов может служить приведенная выше классификация [50].

Например, в раннем послеоперационном периоде предпочтение следует отдавать Полиоксидонию, Лейкинферону, Галавиту, Миелопиду, Ликопиду, Имунофану, Ронколейкину; во время химиотерапии – препаратам, способным предупреждать развитие лейкопении и обладающим антитоксическим действием – Глутоксиму, Беталейкину, Полиоксидонию, Деринату; после химиотерапии – препаратам, восстанавливающим лейкопоз: колониестимулирующим факторам (Нейпогену, Граноциту, Лейкомаксу), Деринату, Дезоксинату, Глутоксиму, Ликопиду, Галавиту. Для коррекции осложнений, вызванных облучением, предпочтительно назначать препараты, обладающие антиоксидантным действием – Имунофан, Полиоксидоний, Глутоксим.

В случае пожизненной коррекции иммунитета у онкологических больных III-IV стадии следует остановить выбор на препаратах безопасных в применении при широком спектре иммуномодулирующей активности. Универсальными препаратами сопровождения могут служить иммуномодуляторы с дополнительными свойствами: дезинтоксикационным, антиоксидантным, в отношении которых доказана возможность улучшения качества жизни онкологических больных. Такими препаратами являются Полиоксидоний, Глутоксим, Имунофан, Лейкинферон.

1.10 Развитие специфического иммунитета на инфекции различного генеза после перенесенного специализированного лечения

Педиатрические пациенты, прошедшие химиотерапию, склонны терять защитные титры антител в сыворотке, полученные от предыдущих прививок. Потеря защитного иммунного ответа варьировала в зависимости от типа вакцинации. Причина потери антител, полученных при вакцинации, до конца не понятно, но такие потери были связаны с более сильной восприимчивостью к химиотерапии и более длительным временем восстановления В-лимфоцитов [50].

В клиническом протоколе указано необходимость профилактики вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, их своевременное лечение. Назначается ИФА на маркеры вирусных гепатитов «В», «С», при положительном результате ИФА, проводится ПЦР – согласно приказу №666 МЗРК [51].

Актуально профилактическое использование противовирусных препаратов. На сегодняшний день нет контролируемых исследований, в которых сравнивалось использование противовирусных препаратов профилактически с плацебо у детей, получавших химиотерапию. В случае пациентов с ослабленным иммунитетом рекомендуется профилактика осельтамивиром для профилактики инфекции вируса гриппа, поскольку она связана с высоким риском заболеваемости и смертности [52, 53]. Использование этого препарата связано с эффективностью 55% и

рекомендуется профилактически в следующих ситуациях при наличии гриппа в сообществе:

- В течение первых двух недель приема вакцины против гриппа.
- Если есть противопоказание для вакцинации против гриппа.
- Если есть родственники или люди, с которыми они живут, которые не иммунизированы.
- Контролировать вспышки в местах, где живут дети высокого риска, и которые находятся в контакте с людьми, которые не иммунизированы.
- Когда циркулирующие штаммы отличаются от вакцинных штаммов того года.

В прошлом столетии постепенное внедрение активной иммунизации путем вакцинации сыграло фундаментальную роль в предотвращении ряда инфекционных заболеваний, таких как полиомиелит, столбняк, дифтерия и (совсем недавно) гепатит В, эпидемический паротит, краснуха и корь. Сегодня вакцинация по-прежнему представляет собой ключевой инструмент общественного здравоохранения для снижения инфекционной заболеваемости и смертности во всем мире [40, 54]. Как мы и выше указали, неизбежным недостатком химиотерапии является гематологическая токсичность, которая приводит к кратковременному иммунодефициту, который длится до 6-12 месяцев после окончания лечения. Чем моложе пациент, тем длиннее иммунодепрессия, и В-лимфоциты особенно восприимчивы к этому эффекту.

Дети со злокачественными заболеваниями подвергаются риску серьезных последствий от инфекций, предотвращаемых вакцинацией. Вакцинация этих детей представляет проблемы, связанные с эффективностью и безопасностью.

После завершения химиотерапии снижается концентрация специфических антител к вакцине-антигену [41]. Эти данные свидетельствуют о том, что они могут частично или полностью утратить защиту, предлагаемую вакцинами, введенными до наступления рака, и могут быть неспособны адекватно реагировать на стимуляцию вакцин во время самой болезни и в течение определенного времени после прекращения химиотерапии. Сегодня рекомендации по вакцинации у пациентов с пересадкой костного мозга хорошо обоснованы и подтверждены. В этих пациентах рекомендуются обычные протоколы иммунизации. Существует несколько исследований по ревакцинации детей после интенсивной химиотерапии [55]. Большинство из них были созданы на основе данных из ограниченных опубликованных исследований и конкретных видов рака.

С другой стороны, у большинства детей с онкологическими заболеваниями все еще есть нормально функционирующая иммунная система во время представления болезни [42, 56]. Защитное антитело против большинства специфических вакцинных антигенов и количества Т-клеток обычно находится в нормальном диапазоне, но во время онкологической терапии количество Т-клеток и титр антител обычно значительно снижается у пациентов. Однако гуморальный и клеточный иммунный ответ, как правило,

возрастают, когда введение лекарственного средства переходит от интенсивной фазы к фазе поддержания [57, 58]. Ревакцинация детей с острой лимфобластной лейкемией через 6 месяцев после прекращения химиотерапии позволила восстановить ответы на антитела и получить нормальный сывороточный иммуноглобин. Введение бустерных вакцин этим пациентам привело к хорошему ответу. Продвижение протоколов лечения и улучшение эффективности лекарственных средств привели к значительному улучшению безрецидивной выживаемости. С другой стороны, интенсивная химиотерапия привела к заметному ухудшению гуморальных и клеточных иммунитетов, которые могут длиться до 6 месяцев после прекращения химиотерапии [59]. Согласно новым исследованиям, послеоперационная вакцинация после химиотерапии оказывает сильное и устойчивое действие на гуморальный иммунитет против инфекционных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией [60]. Менее известно о частоте неиммунных пациентов, степени и продолжительности дисфункции гуморальной и клеточной иммунной системы в случае рака, который лечится стандартной химиотерапией. Кроме того, нет утвержденной программы иммунизации для пациентов.

Интенсивная химиотерапия по-прежнему является основной стратегией лечения в клиниках, но это не подтвержденный подход к вакцинации после химиотерапии. Хотя в некоторых исследованиях выяснилось, что гуморальный иммунный ответ на бустерную вакцинацию у пациентов после химиотерапии был похож на здоровых людей, но у пациентов после химиотерапии не было утвержденной программы бустерной вакцинации [57]. Согласно исследованию Рамеша, у 67% детей, получивших химиотерапию и лечение иммунодепрессантами, был защитный уровень антител против HBsAg в их сыворотке [61]. В другом исследовании «Vaans et al» было показано, что титр антител к дифтерии, коклюшам, столбнякам и полиомиелиту после химиотерапии у 49 детей, пораженных острой лимфобластной лейкемией (ALL), был ниже, чем у здоровых детей, но эти титры у большинства пациентов были защитными. Согласно этому исследованию, повышение титра в антителах наблюдалось только у пациентов, получивших бустерную вакцинацию. На сегодняшний день неясно, сколько времени требуется для восстановления иммунитета после интенсивной химиотерапии у пациентов [62].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследуемых контингентов

Объектами клинического исследования стали пациенты отделения детской онкологии «КФ УМС ННЦМД» г. Нур-Султана и Научного Центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы, ранее получившие лечение по поводу солидных новообразований.

Критериями для включения к клиническому исследованию служили:

– дети и подростки обоих полов с солидными опухолями, успешно завершившие полный курс противоопухолевого лечения в онкологическом отделении;

– дети, имеющие хороший прогноз в периоде ремиссии;

– дети в возрасте от 2-х до 18 лет;

– дети не имеющие сопутствующих приобретенных, а именно инфекционных заболеваний бактериального или вирусного генеза, а также генетических болезней.

Соответственно, критериями исключения являлись:

– Пациенты старше 18 лет;

– Пациенты, не завершившие полный курс специализированного противоопухолевого лечения;

– Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, обусловленные присоединением вторичной инфекции;

– Пациенты, получающие лечения по поводу других заболеваний;

– Пациенты, принимающие иммуностимуляторы и иммуномодуляторы.

Выборка больных со злокачественными солидными опухолями составила 30 человек, по 15 пациентов мужского и женского пола.

В зависимости от полученного специализированного протокольного лечения, дети были сгруппированы на 2 основные группы:

- группа I – это дети, получившие химиотерапию с операцией, большинство которых уроженцы Акмолинской, Южно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской и Карагандинской областей с такими заболеваниями, как нейробластома забрюшинного пространства с множественным поражением костей скелета и костные саркомы.

- группа II состояла из пациентов, получивших химиотерапию и операцию, наряду с лучевой терапией. Пациенты этой группы были преимущественно уроженцами Акмолинской, Павлодарской, Северо-Казахстанской областей с установленными диагнозами: нейробластома забрюшинного пространства, примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭТ), классическая и десмопластическая/нодулярная медуллобластома, клеточная эпендимома.

2.2 Методы исследования

Согласно протоколу «Клинический протокол диагностики и лечения солидных опухолей», одобренный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 13.07.2016 г., указанной группе больных с целью определения эффективности проведенной химиолучевой терапии проводится обязательный комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, который включает тщательный осмотр пациента по основным системам с учетом клинических проявлений болезни, магнитно-резонансная или компьютерная томография, общеклинический анализ крови. С учетом высокой вероятности развития осложнений на фоне иммунодефицитного состояния и вероятности присоединения вторичной инфекции, всем пациентам по показаниям проводилось бактериологическое исследование крови и определение уровня основных иммуноглобулинов классов М и G. Для определения стойкой ремиссии у больных с злокачественными солидными опухолями вышеуказанный комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных исследований проводится после перенесенной специализированной терапии на 3, 6 и 9 месяцы.

Для решения поставленных задач использовали иммунологические и статистические методы исследования. В настоящее время все более широко распространяются высокопроизводительные автоматические приборы для подсчета не только общего количества лейкоцитов, но и формулы клеток. В основе автоматического подсчета лейкоцитарной формулы лежит принцип распознавания образа клетки либо в окрашенном мазке (сравнение морфологических характеристик клеток с образом клеток разных типов, хранящимся в памяти компьютера), либо в цельной клетки по размеру и цитохимическим свойствам клеток после их окрашивания [63]. Подобные автоматы обладают высокой производительностью и точностью, которая достигается вследствие возможности оценки результата при просмотре не 100-200 клеток как с использованием светового микроскопа, а нескольких тысяч клеток, что позволяет более точно определять также количество клеток, содержание которых в крови невелико (эозинофилы, базофилы, плазматические клетки).

Иммуноферментный анализ (ИФА) основан на том же принципе, что и радиоиммунологический, только в нем взамен радиоактивной метки используют ферментную (пероксидаза, щелочная фосфатаза).

Количество меченых антигенов или антител, вступивших в реакцию, определяют на основании изменения окраски субстрата под влиянием этого фермента. Варианты осуществления иммуноферментного анализа принципиально те же, что и радиоиммунологического. Прежде всего это гомогенный и гетерогенный варианты. Гомогенный иммуноферментный анализ, который используют для определения низкомолекулярных веществ,

основан на выявлении различий в активности фермента в зависимости от характера его связывания (например, подавление активности в результате связывания с гаптенем и восстановлении ее после реакции антиген -антитело). При гетерогенном иммуноферментном анализе антиген или антитело иммобилизуется на твердой фазе. В качестве твердой фазы обычно используют пластик-лунки планшетов для иммунологических реакций. Основные варианты техники гетерогенного иммуноферментного анализа (техники ELISA): конкурентный тест с использованием меченых антигенов и антител и неконкурентные тесты, к которым относятся метод двойных антител (сендвич-метод) и непрямой метод.

Сущность метода двойных антител состоит в следующем: антитела фиксируют на твердой фазе, для чего инкубируют их в лунках планшета из полистирола с последующей отмывкой не связавшихся антител. Затем в лунки добавляют растворы анализируемого или стандартного антигена, инкубируют, отмывают. После отмывки в лунки приливают избыток меченных ферментом антител (эти антитела должны принадлежать животному другого вида, чем иммобилизованные), не связавшиеся антитела удаляют в процессе отмывки. На последнем этапе анализа в лунки добавляют субстрат, который под влиянием фермента превращается в окрашенный продукт реакции. Количество этого продукта (а значит и интенсивность окраски) пропорционально количеству связавшихся с антигеном конъюгатов антитело – фермент. Степень окраски раствора измеряют фотометрический (использую специальные вертикальные спектрофотометры, позволяющие измерять поглощение света в пробах, находящихся непосредственно в планшетах).

Для определения антител часто используют непрямой метод, смысл которого состоит в том, что в лунках иммобилизуют антиген, затем инкубируют его с пробой, содержащей исследуемые антитела, затем после отмывки, обрабатывают конъюгатом антиглобулин – фермент, после чего добавляют субстрат и измеряют количество продукта реакции.

Иммуноферментный метод соответствует радиоиммунологическому по чувствительности и возможности использования. Вместе с тем он обладает рядом весьма существенных преимуществ: конъюгаты белка с ферментами стабильны, поэтому их можно хранить длительное время; использование ферментной метки исключает необходимость применения мер предосторожности, как при изотопной метке; наконец, изменение окраски субстрата можно наблюдать не только фотометрически, но и визуально (полуколичественный метод)

Создание коммерческих автоматизированных систем для проведения иммуноферментного анализа и наборов высокоспецифических реагентов (благодаря использованию моноклональных антител) открыло широкие возможности его практического использования. Его используют для выявления всех классов иммуноглобулинов, в том числе и IgE, IgD, и антител к самым разнообразным инфекциям (вирусам, бактериям, простейшим и т.д.)

При обработке полученных данных были использованы ряд методов

статистического анализа, выбор которых определялся конкретными задачами. Для оценки результатов применялись параметрические и непараметрические критерии достоверности: критерий Стьюдента, факторный анализ с использованием программы «SPSS» Statistica 6,0 и MicrosoftExcelProfessional [64].

При оценке морфодегенеративных изменений оценивали частоту встречаемости данных признаков. Для оценки значимости расхождения частот в группах использовали анализ частот сопряженности и расчет критерия χ^2 . различия между группами считали значимым при превышении величины χ^2 -критерия с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Для оценки зависимости нескольких переменных между собой использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). При вычислении силы взаимосвязи показателей учитывали статистическую значимость полученного коэффициента корреляции $p \leq 0,05$ при величине коэффициента 1,0-0,7 связь считали сильной, 0,7-0,5 – средней силы, 0,5-0,3 – слабой связью[65].

3 ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ФУНКЦИИ ГРАНУЛОИДНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В РАЗНЫХ ГРУППАХ

3.1 Изучение гематологической токсичности у детей, получивших специализированное лечение

Гематологическая токсичность после проведенного специфического лечения солидных опухолей отмечается у всех детей, которая коррелируется степенью миелосупрессией. Степень гематологической токсичности определяется согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC (таблица №1). Для достоверного результата всем исследуемым детям было рекомендовано проведение общего анализа крови на 3, 6 и 9 месяцы после проведенной химиолучевой терапии.

Таблица 1– Степень гематологической токсичности согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC, 2002

Степень токсичности	Количество лейкоцитов в 1 мкл крови	Количество нейтрофилов в 1 мкл крови	Уровень гемоглобина, г/л	Количество тромбоцитов, $\times 10^9$/л
I	3900–3000	2000–1500	N — 100 г/л	75–99
II	2900–2000	1500–1000	100–80 г/л;	50–74
III	1900–1000	1000–500	80–65 г/л;	25–49
IV	<1000	<500	<65 г/л	<25

Известно, что миелотоксичность у онкологических больных обусловлена, с одной стороны – непосредственным влиянием химио- и лучевой терапии на опухолевые клетки, с другой – продуктами распада самого новообразования. Одним из признаков миелосупрессии у рассматриваемой группы больных была анемия. Снижение уровня эритроцитов и гемоглобина является наиболее распространенным типом гематологической токсичности. Анемия различной степени тяжести отмечалась у 100% онкологических пациентов при первичном осмотре (таблица 2). Уровень эритроцитов в рассматриваемых группах находился в пределах $3,22 \times 10^{12}$ г/л, а значения гемоглобина варьировали в пределах 92 г/л в I группе и 96 г/л во II группе. Теоретически различают опухоль-индуцированную анемию, анемию хронического воспаления и анемию, индуцированную химиотерапией. Но в реальной клинической практике причиной развития анемии могут быть все названные факторы одновременно.

Другим критерием гематологической токсичности на проведенную специализированную терапию является подавление белого ростка крови,

которая лабораторно проявляется лейкопенией.

Как видно из таблиц 2, наиболее восприимчив к воздействию химиопрепаратов и лучевой терапии общий пул лейкоцитов, в частности нейтрофилы и лимфоциты, которые как известно относятся к иммунокомпетентным клеткам. Показатели красной крови (эритроциты и гемоглобин) так же реагируют на специализированную терапию, но в меньшей степени. Проведенный анализ показал, что наиболее часто у пациентов с солидными опухолями выявлялась миелотоксичность II и III степени.

I степень гематологической токсичности определялась в 20% случаев, в основном в группе больных получавших только химиотерапию. Необходимо отметить, что характер новообразования не влиял на выраженность гематологической токсичности, что дает основание заключить, что степень ее выраженности напрямую обусловлена влиянием вида специализированного лечения на костный мозг с подавление элементов белой и красной крови. В подтверждение этому тот факт, что II и III степень миелотоксичности чаще регистрировалась в группе пациентов, получавших комбинированную химиолучевую терапию.

Таблица 2 – Степень гематологической токсичности у больных с солидными опухолями после проведенного специализированного лечения

Показатель	I группа	II группа	Среднее референтное значение
Эритроциты, 10^{12}	3,22	3,23	4,4
Hb, г/л	92	96	132
Лейкоциты, 10^9	2,47**	2,76**	8,7
Нейтрофилы	1,18**	1,05**	4,2
Лимфоциты	1,06*	1,12*	2,3
Моноциты	0,28	0,21	0,35
*p<0,05 **p<0,01			

У пациентов, получающих химиолучевую терапию, следует учитывать, когда была последняя сессия для оценки надир-миелосупрессии. Каждая схема химиотерапии имеет свой собственный надир; однако в общих чертах период наибольшего риска развития нейтропении составляет 7-10 дней после последней дозы химиолучевой терапии, а восстановление обычно происходит через 5 дней после этого. Несмотря на это, важно подчеркнуть, что тип химиотерапии, а также применяемый режим химиотерапии несут в себе разные

риски миелотоксичности. Поэтому риск развития нейтропении варьируется. Например, циклы химиотерапии для солидных опухолей обычно вызывают более короткие периоды нейтропении по сравнению с циклами для гематологических злокачественных новообразований.

Было отмечено, что у пациентов с солидными опухолями, только 10-50% развивается лихорадка и нейтропения по меньшей мере на одном цикле химиотерапии, в то время когда у более 80% пациентов с гематологическими злокачественными опухолями развиваются лихорадка и нейтропения по меньшей мере на одном цикле химиотерапии [14].

Повышение температуры тела часто является единственным диагностическим признаком лейкопении. Если пациент в составе комплексного лечения получает кортикостероидные препараты, то этот симптом может отсутствовать. Нейтропению на фоне агрессивного лечения раковых заболеваний отличают от инфекционного процесса по специфической симптоматике[16]. Признаки лейкопении у обследованных детей после химиотерапии и лечения цитостатиками были: увеличение печени; стоматиты с образованием афт и изъязвлений; отечность слизистой ротовой полости; энтероколиты, в том числе и некроз участков кишечника; черный стул, боли в эпигастрии, повышенное газообразование как результат развившегося дисбиоза кишечника.

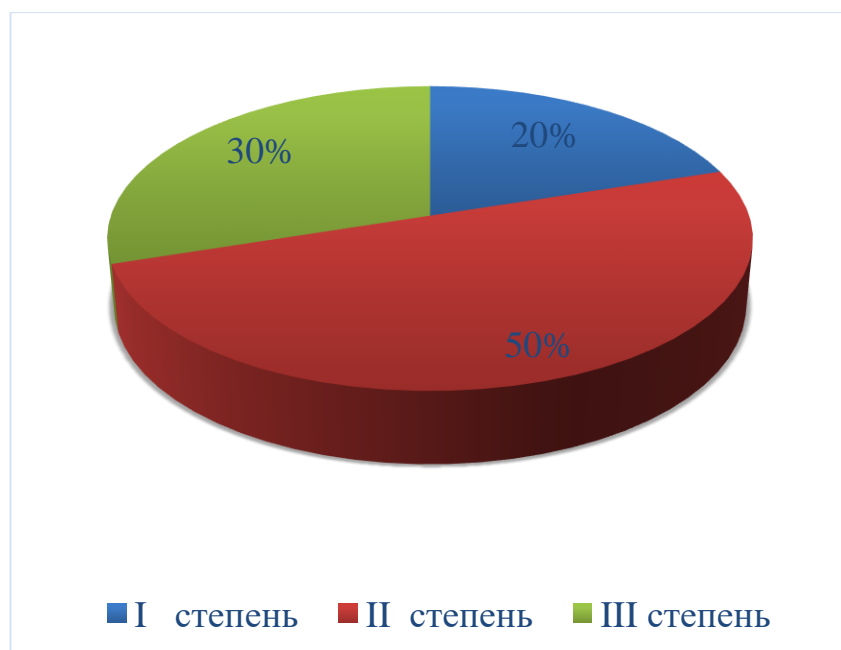


Рисунок 1 – Основные показатели гемограммы, свидетельствующие о миелотоксичности

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что у пациентов со злокачественными солидными опухолями наблюдалась миелотоксичность 2 и 3 степени. Поэтому нами проводилась коррекция дозы химиопрепарата при выявлении признаков гематологической токсичности (таблица №3). С одной

стороны, продуктами распада опухоли Например, если выявляется токсичность при проведении поддерживающей терапии темозоламидом, рекомендуется уменьшать дозу перед использованием факторов роста. Если гематологическая токсичность приводила к задержке следующего курса химиотерапии на 35 день от начала предыдущего цикла лечения, то последующая доза должна быть уменьшена до 150мг/м²[4].

Показанием к применению эритропоэтинов при солидных опухолях и лимфомах является анемия у больных, получающих химиотерапию. Цель назначения эритропоэтинов заключается в уменьшении числа гемотрансфузий и предотвращении связанных с ними осложнений. Эритропоэтины показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л и наличии симптомов анемии. Больным, не получающим химиотерапию, назначать ЭСП нецелесообразно. Лечение эритропоэтинами проводится до достижения целевого уровня гемоглобина 120 г/л [19, 30].

Таблица3– Коррекция доз химиопрепарата при гематологической токсичности

Уровень перед следующим курсом в 1 мкл	Изменение дозы
Лейкоциты	
> 4000	100% дозы
3000 – 3999	100% дозы немиелотоксических препаратов 50% дозы миелотоксических препаратов
2000 – 2999	100% дозы немиелотоксических препаратов 25% дозы миелотоксических препаратов
1000 – 1999	25% дозы миелотоксических препаратов
≤ 999	Химиопрепараты не принимаются
Тромбоциты	
> 100 000	100% дозы
50 000 – 100 000	100% дозы немиелотоксических препаратов
< 50 000	Химиопрепараты не принимаются

Анемия ухудшает качество жизни онкологических больных, вызывая утомляемость, то есть состояние слабости, следующее после эпизода физического/умственного напряжения. Именно утомляемость считается главным клиническим проявлением анемии, которая встречается у 75% онкологических больных. Анемия служит и прогностическим фактором снижения продолжительности жизни – медиана ежегодного риска смерти пациентов с анемией в целом на 65% выше, чем у больных без анемии [9]. Снижение производства белых кровяных телец также довольно распространено среди больных раком. Число клеток крови обычно начинает снижаться через 7-10 дней после начала химиотерапии. После того, как химиотерапия завершена, количество крови должно вернуться к норме через несколько недель. В легких

случаях лечение не требуется. Однако в редких случаях химиотерапия может нанести непоправимый ущерб. Если выявляются ранние признаки такого повреждения, или количество крови падает опасно низко, химиотерапия может быть остановлена, уменьшена или полностью остановлена, чтобы восстановить костный мозг.

3.2 Характер восстановления изменении показателей в зависимости от полученного лечения

Как было описано в разделе материалы и методы, группу I составляют дети, получавшие химиотерапию. По прогнозу, показатели восстановления функции костного мозга и иммунных органов должны нормализоваться быстрее чем в группе II, где дети получали ПХТ в комплексе с ЛТ. Для констатации восстановления функции костного мозга и иммунных органов, рассмотрели по отдельности некоторые из основных показателей анализов периферической крови, как индикатор, показывающий гемопоэтическую активность эритроидного, гранулоидного и лимфоидного отростков.

Таблица 4 – Показатели лабораторных данных пациентов группы I (n=15)

Показатель	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m p p ₁ p ₂	3,22 0,4	3,67 0,5 ≤0.01	4,07 0,4 ≤0.01 ≤0.04	4,39 0,4 ≤0.01 ≤0.01 ≤0.1
Гемоглобин, г/л	M±m p p ₁ p ₂	92 10	103 14 ≤0.01	106 15 ≤0.02 ≤0.05	115 11 ≤0.01 ≤0.04 ≤0.05
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m p p ₁ p ₂	2,47 0,9	4,05 0,9 ≤0.03	5,17 0,7 ≤0.01 ≤0.03	6,76 0,7 ≤0.01 ≤0.01 ≤0.01
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	M±m p p ₁ p ₂	0,98 0,4	2,18 0,9 ≤0.01	3,65 1,2 ≤0.01 ≤0.01	4,66 1,1 ≤0.01 ≤0.01 ≤0.01

Примечания:

p – достоверность различий, рассчитанная по отношению к 0 месяцу

p₁ – достоверность различий, рассчитанная по отношению к 3 месяцу

p₂ – достоверность различий, рассчитанная по отношению к 6 месяцу

Как видно из таблицы 3, изменение показателей красной крови, в частности эритроцитов в группе I в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев достигло 36,34%, то есть увеличилось от $3,22 \pm 0,4 * 10^{12}$ е/л до $4,39 \pm 0,4 * 10^{12}$ е/л, которое считается статистически значимым ($p \leq 0.01$). В тот же период времени, количество гемоглобина повысилось на 22,8%, то есть в 1,23 раз от 92 ± 10 г/л до 113 ± 13 г/л, $p \leq 0.01$.

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе I в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев (табл. 4) достигло до 36,5%, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,47 \pm 0,9 * 10^9$ /л повысились до $6,76 \pm 0,7 * 10^9$ /л на 9 месяц ($p \leq 0.01$). В тот же период времени, когда количество нейтрофилов восстановилось в 4,76 раз, то есть за 9 месяцев повысилось от $0,98 \pm 0,4 * 10^9$ /л до $4,66 \pm 1,1 * 10^9$ /л ($p \leq 0.01$).

Изменение показателей красной крови, в том числе эритроцитов в группе II в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев (табл. 5) достигло 24%, то есть от $3,23 \pm 0,4 * 10^{12}$ е/л возрасло до $4,02 \pm 0,3 * 10^{12}$ е/л ($p \leq 0.02$). В тот же период времени, количество гемоглобина повысилось в 1,14 раза от 96 ± 10 г/л до 110 ± 13 г/л в 1,15 раз ($p \leq 0.05$).

Таблица 5 – Показатели лабораторных данных пациентов группы II (n=15)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10¹²/л	М	3,23	3,62	3,86	4,02
	±m	0,4	0,4	0,4	0,3
	p		≤0.03	≤0.02	≤0.02
	p ₁			≤0.05	≤0.05
	p ₂				≤0.1
Гемоглобин, г/л	М	96	103	108	110
	±m	9	10	12	11
	p		≤0.01	≤0.01	≤0.01
	p ₁			≤0.05	≤0.03
	p ₂				≤0.01
Лейкоциты, *10⁹/л	М	2,76	3,88	5,03	5,78
	±m	0,84	0,63	0,77	0,69
	p		≤0.01	≤0.01	≤0.01
	p ₁			≤0.01	≤0.01
	p ₂				≤0.05
Нейтрофилы, *10⁹/л	М	1,05	1,94	3,34	4,63
	±m	0,53	0,8	1,41	1,3
	p		≤0.01	≤0.01	≤0.01
	p ₁			≤0.01	≤0.01
	p ₂				≤0.01

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе II в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев (табл. 5) возросла 2,09 раз, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,76 \pm 0,8 * 10^9 / \text{л}$ повысились до $5,78 \pm 5,8 * 10^9 / \text{л}$ на 9 месяц ($p \leq 0.01$). В тот же период времени, когда количество нейтрофилов повысилось в 4,41 раз, то есть за 9 месяцев восстановилось от $1,05 \pm 0,5 * 10^9 / \text{л}$ до $4,63 \pm 1,3 * 10^9 / \text{л}$ ($p \leq 0.01$).

Таблица 6 свидетельствуют о том, что после проведенного курса специализированной терапии у больных I (первой) и II (второй) группы уровень изучаемых иммуноглобулинов был статистически низким в сравнении со средними референтными значениями. Вышеизложенное свидетельствует о подавлении гуморального звена иммунитета, и как следствие, снижении антителообразования, что клинически проявляется присоединением в 40% случаев вторичной инфекции.

Таблица 6 – Показатели гуморального иммунитета и частота присоединения вторичных инфекций у рассматриваемой группы детей после проведенной химиолучевой терапии

Показатель	I группа	II группа	Среднее референтное значение
IgM г/л	0,4*	0,32*	1,4
IgG г/л	6,1*	4,8**	10,1
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$			

Наиболее часто в период ремиссии у детей с солидными опухолями диагностировались бронхиты в 42% случаев, отиты в 33% случаев, 25% больных страдали синуситами, в 17% случаев клиничко-лабораторно выявлялись пневмонии и циститы (рисунок . Важно отметить, что указанные вторичные инфекции не являлись триггерами обострения основного заболевания.

Особенностью формирования иммунной системы у детей является наличие физиологических перекрестов, которые приходятся на 1-й год жизни, с 5 лет до 7 лет и с 14 до 16 лет. В эти периоды жизни лейкоцитарная формула крови детей претерпевает значительные изменения, приводящие к высокому риску развития аутоиммунных, аллергических, инфекционных и лимфопролиферативных заболеваний (Лебедев К.А., Понякин И.Д., 2003г.). С учетом вышесказанного, изучены возрастные особенности состояния гематологической токсичности и показателей гуморального иммунитета у детей со злокачественными солидными опухолями, подверженных химиолучевой терапии. Поскольку детей до 1 года в выборке пациентов не было, были

рассмотрены 2 группы с учетом 2-го и 3-го физиологического перекрестов, которые представлены в таблице 7. За контрольные показатели принимали средние референтные значения.

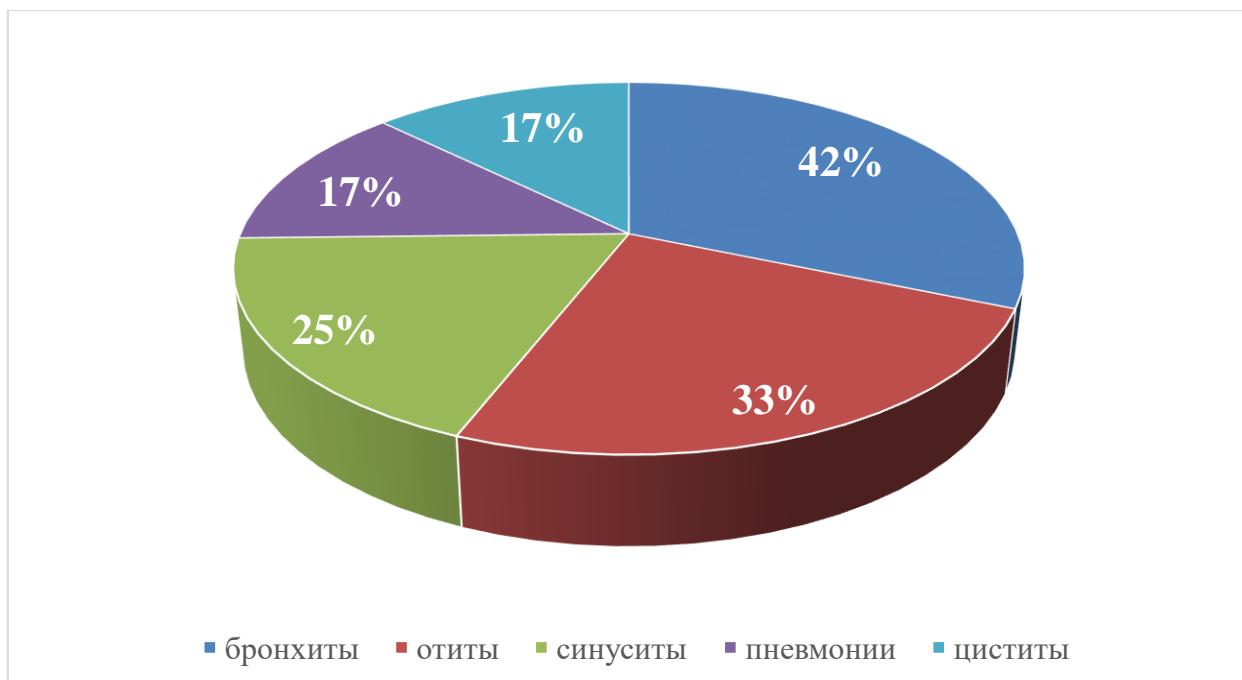


Рисунок 2 – Частота встречаемости вторичных заболеваний у пациентов

Таблица 7 – Возрастные особенности показателей периферической крови и гуморального иммунитета у детей со злокачественными солидными опухолями, подверженных химиолучевой терапии

Показатель	Средние референтные значения	Группа I (химиотерапия +/- операция)		Группа II (химиотерапия + радиотерапия +/- операция)	
		2-ой физиологический перекрест	3-ий физиологический перекрест	2-ой физиологический перекрест	3-ий физиологический перекрест
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,4	2,76 ±0,4	2,84±0,4	2,66±0,4	2,68±0,4
Гемоглобин, г/л	132	91±10	96±10,2	90±10	93±10
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,7	2,54±0,8**	2,61±0,85**	2,45±0,8**	2,66±0,7**
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,2	0,97±0,4**	1,02±0,3**	0,92±0,3**	1,05±0,3**
Лимфоциты 10 ⁹ /л	2,3	1,8±0,3	2,0±0,4	1,4±0,2	1,7±0,3
Моноциты 10 ⁹ /л	0,35	0,19±0,03*	0,25±0,02	0,18±0,03	0,29±0,02
IgM, г/л	1,4	0,5±0,01**	0,9±0,02	0,6±0,01**	0,9±0,02
IgG, г/л	10,06	6,3±2,6*	7,1±2,5	6,1±2,6*	7,3±2,5

Примечание: *p<0,05 ** p<0,01

3.3 Оценка изменений лабораторных данных в зависимости от возраста детей в отдельных группах

По причине того, что между сроками восстановления исследуемых групп не обнаружилось столь большой разницы, изучаемые группы были разделены по возрастным категориям, соответственно в каждой группе по 3 подгруппы, с возрастными показателями от 2-х до 6 лет – группа Ia и группа IIa, от 7 до 12 лет – группы Ib и IIb, от 13 лет до 18 – группы Ic и IIc.

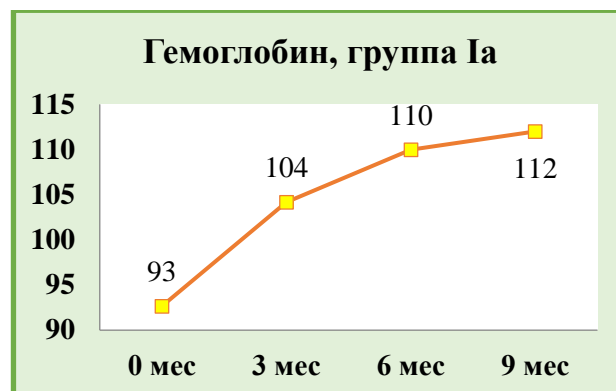
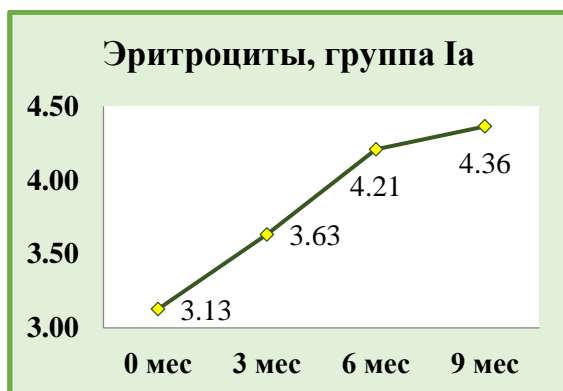
Для подтверждения наличия разницы между сроками восстановления иммунного статуса у определенных групп пациентов, потребовалось тщательное изучение характера нормализации некоторых показателей в соответствии с полученными данными в результате индивидуальных исследований каждого пациента внутри группы.

Изменение показателей красной крови, в том числе эритроцитов в группе Ia в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев (табл. 6) достигло 39%, то есть от $3,13 \pm 0,4 \cdot 10^{12}$ е/л достигло до $4,36 \pm 0,5 \cdot 10^{12}$ е/л. В тот же период времени, количество гемоглобина повысилось на 20%, т.е. в 1,2 раз от 93 ± 9 г/л до 112 ± 16 г/л (рисунок 7а и 7б), что подтверждает положительную динамику этих изменений.

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе Ia в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев достигло (табл. 6) до $6,89 \pm 1,1 \cdot 10^9$ /л, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,2 \pm 0,6 \cdot 10^9$ /л повысились в 3,13 раз. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов восстановилось в 6,36 раз, то есть за 9 месяцев повысилось от $0,83 \pm 0,3 \cdot 10^9$ /л до $5,28 \pm 0,8 \cdot 10^9$ /л (рисунок 8).

Таблица 6 – Динамика основных показателей периферической крови пациентов группы Ia (n=6)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	M±m	$3,13 \pm 0,4$	$3,63 \pm 0,5$	$4,21 \pm 0,5$	$4,36 \pm 0,5$
Гемоглобин, г/л	M±m	93 ± 9	104 ± 13	110 ± 114	115 ± 16
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	M±m	$2,2 \pm 0,6$	$4,11 \pm 0,8$	$5,41 \pm 0,8$	$6,89 \pm 1,1$
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л	M±m	$0,83 \pm 0,3$	$1,86 \pm 0,6$	$3,71 \pm 1,0$	$5,28 \pm 0,8$
IgM, г/л	M±m	$0,29 \pm 0,1$	$0,88 \pm 0,4$	$1,71 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,4$
IgG, г/л	M±m	$4,71 \pm 1,2$	$6,54 \pm 1,4$	$8,85 \pm 1,9$	$11,03 \pm 2,9$



Характер восстановления показателей
красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia

Показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе Ia с периода завершения стандартного лечения по поводу опухолей ЦНС до 9 месяцев (табл. 6) умножилось в 7,24 раз. А концентрация IgG возрасла в 2,34 раз за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от $4,71 \pm 1,2$ г/л до $11,03 \pm 2,9$ г/л (рисунок 9).

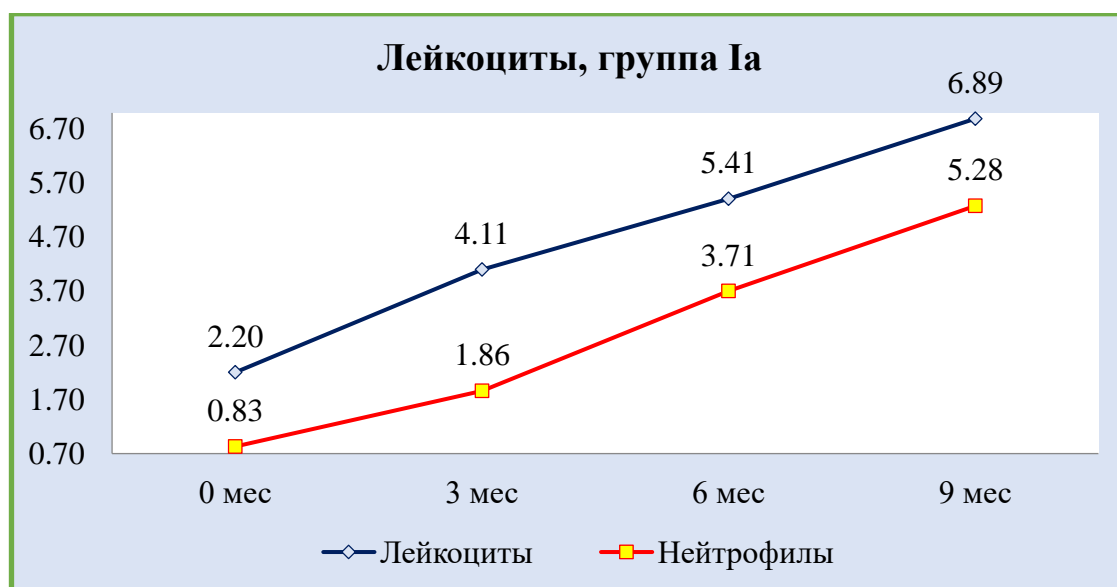


Рисунок 8 – Характер восстановления показателей
белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia

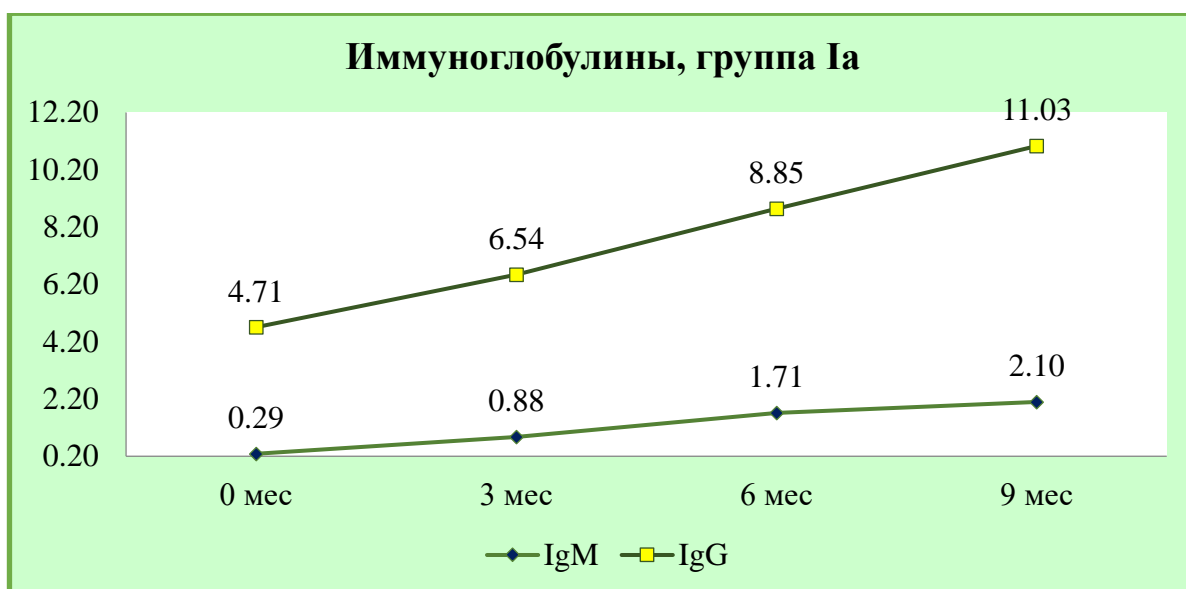


Рисунок 9 – Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia

Изменение показателей красной крови, в том числе эритроцитов в группе Ib в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев (табл. 7) возросло на 24%, то есть от $3,87 \pm 0,8 \cdot 10^{12}$ е/л достигло до $4,78 \pm 0,1 \cdot 10^{12}$ е/л. В тот же период времени количество гемоглобина повысилось на 18%, т.е. в 1,18 раз от 107 ± 18 г/л до 126 ± 1 г/л (рисунок 10а и 10б).



Рисунок 10а и 10б – Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ia

Таблица 7 – Показатели лабораторных данных пациентов группы Ib (n=3)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m	3,87±0,8	4,15±1,0	4,18±0,4	4,78±0,1
Гемоглобин, г/л	M±m	107±18	113±16	121±19	126±1
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m	3,9±1,3	4,28±0,9	5,01±0,8	6,78±0,1

Нейтрофилы, *10⁹/л	M±m	1,4±1,2	2,8±1,3	4,49±1,8	5,2±0,1
IgM, г/л	M±m	0,34±0,1	0,52±0,1	1,96±0,4	1,92±0,1
IgG, г/л	M±m	6,65±2,8	7,97±2,3	8,83±1,6	11,23±0,1

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе Ib в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев (табл. 7) достигло до 74%, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $3,9 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$ повысились до $6,78 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ на 9 месяцев. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов восстановилось в 3,71 раз, то есть за 9 месяцев повысилось, от $1,4 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ до $5,2 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок 11).

Показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе Ib с периода завершения стандартного лечения по поводу опухолей ЦНС до 9 месяцев (табл. 7) умножилось в 5,65 раз. А концентрация IgG возрасла в 1,69 раз за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от $6,65 \pm 2,8$ г/л до $11,23 \pm 0,1$ г/л (рисунок 12), что характеризует положительную динамику этих показателей гуморального иммунитета.

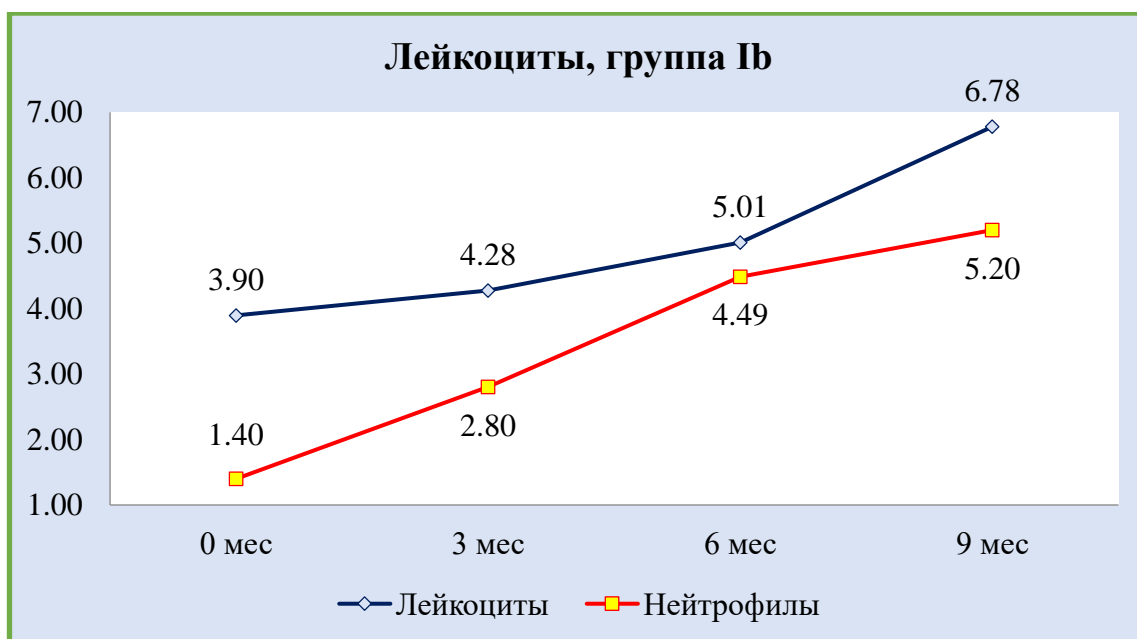


Рисунок 11 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib

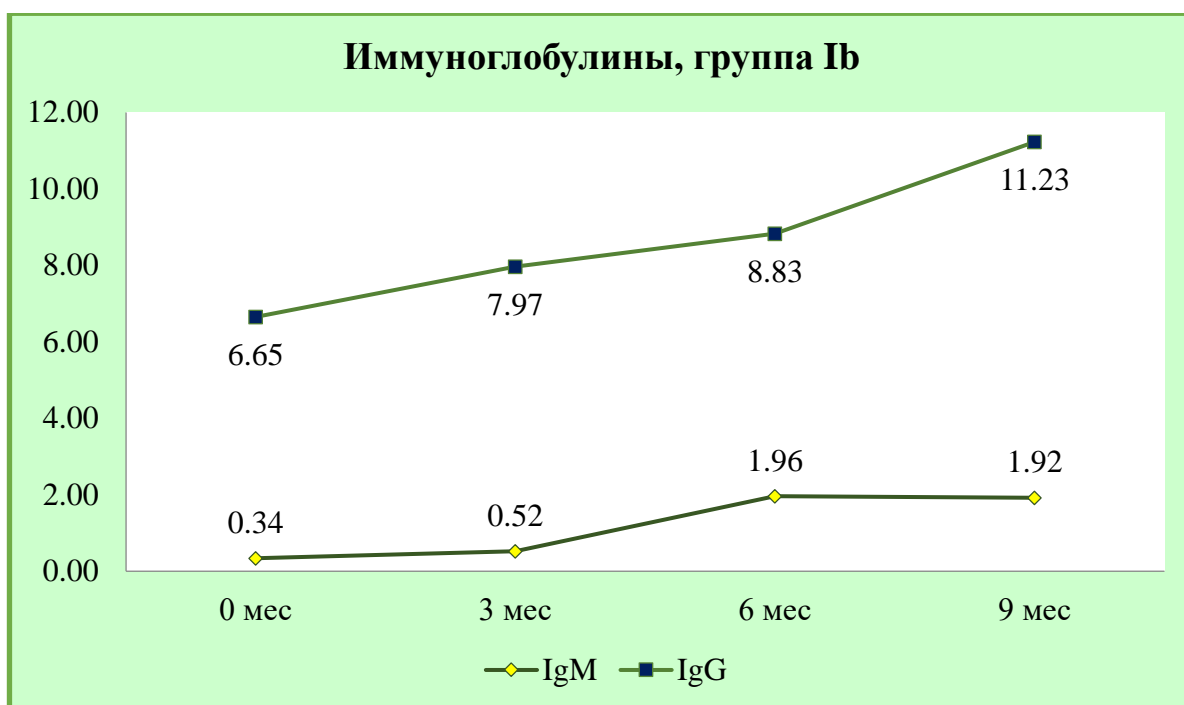


Рисунок 12 – Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib

Изменение показателей красной крови, в том числе эритроцитов в группе Ic в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев (табл. 8) достигло 42%, то есть от $3,0 \pm 0,3 \cdot 10^{12} \text{е/л}$ достигло до $4,26 \pm 0,1 \cdot 10^{12} \text{е/л}$. В тот же период времени, количество гемоглобина повысилось на 31%, т.е. в 1,31 раз от $83 \pm 6 \text{ г/л}$ до $109 \pm 1 \text{ г/л}$ (рисунок 13а и 13б).

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе Ic в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев (табл. 8) возросли в 3,14 раз, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,04 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ повысились до $6,4 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ на 9 месяц. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов повысилось в 3,06 раз, то есть за 9 месяцев от $0,93 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ до $2,85 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок 14).

Показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе Ic с периода завершения стандартного лечения по поводу опухолей ЦНС до 9 месяцев (табл. 8) умножилось в 5,65 раз, то есть варьировали в положительную сторону от $0,34 \pm 0,1 \text{ г/л}$ до $1,92 \pm 0,1 \text{ г/л}$. А концентрация IgG возрасла на 69% за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от $6,65 \pm 2,8 \text{ г/л}$ до $11,23 \pm 0,1 \text{ г/л}$ в 1,83 раз, как видно в рисунке 15.

Таблица 8 – Показатели лабораторных данных пациентов группы Ic (n=6)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	M±m	$3,0 \pm 0,3$	$3,48 \pm 0,3$	$3,89 \pm 0,2$	$4,26 \pm 0,1$
Гемоглобин,	M±m	83 ± 6	96 ± 10	101 ± 11	109 ± 1

г/л					
Лейкоциты, *10⁹/л	M±m	2,04±0,6	3,89±0,9	5,0±0,5	6,4±0,2
Нейтрофилы, *10⁹/л	M±m	0,93±0,2	2,19±0,7	3,18±0,9	4,04±1,1
IgM, г/л	M±m	0,34±0,1	0,52±0,1	1,96±0,4	1,92±0,1
IgG, г/л	M±m	6,65±2,8	7,97±2,3	8,83±1,6	11,23±0,1

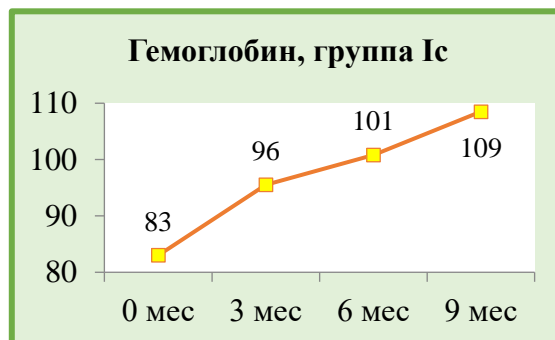


Рисунок 13а и 13б – Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic

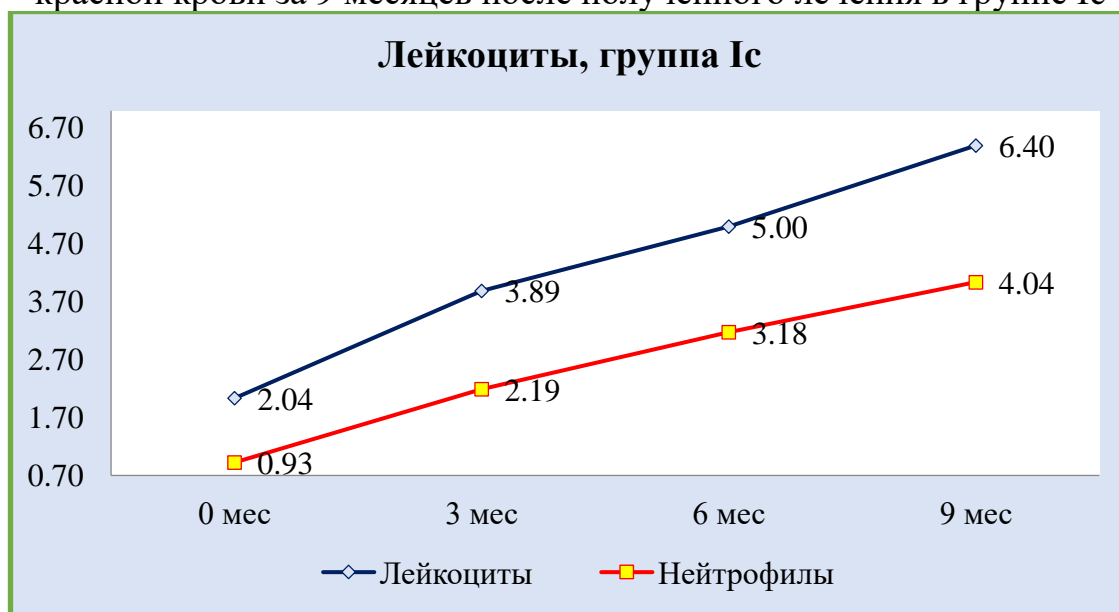


Рисунок 14 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic

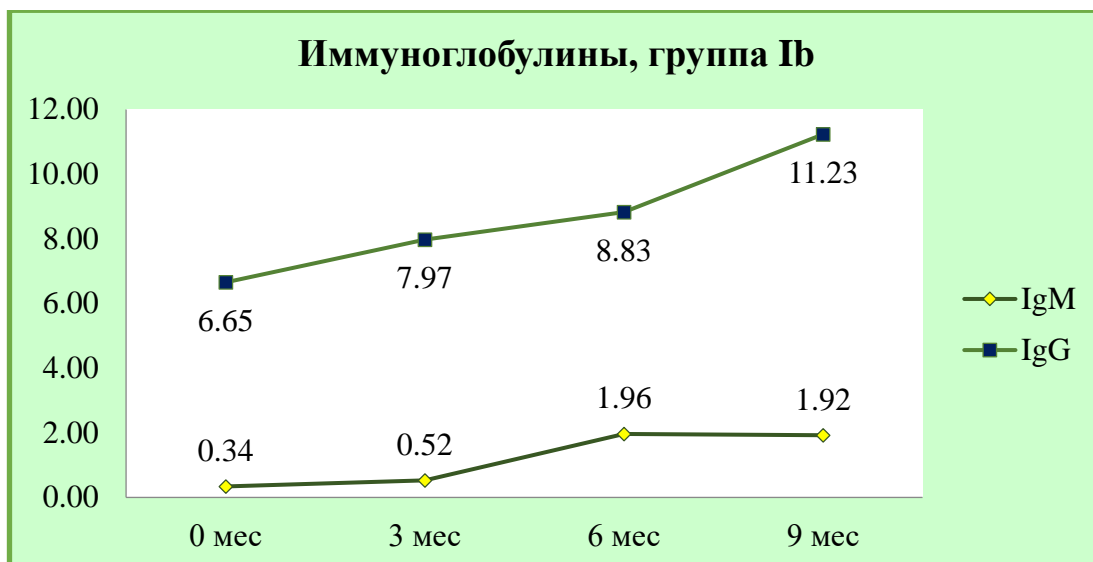


Рисунок 15 – Характер восстановления показателей иммуноглобулинов за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ic

Изменение показателей красной крови, в том числе эритроцитов в группе Па в период от завершения специализированного лечения до 9 месяцев (табл. 9) достигло 14%, то есть от $3,89 \pm 0,6 \cdot 10^{12}$ е/л достигло до $4,45 \pm 0,1 \cdot 10^{12}$ е/л. В тот же период времени, количество гемоглобина повысилось на 16%, т.е. в 1,16 раз от 101 ± 8 г/л до 118 ± 1 г/л (рисунок 16а и 16б).

Вариация показателей белой крови, в том числе лейкоцитов в группе Па в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев (табл. 9) возросли в 2,17 раз, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $3,43 \pm 0,4 \cdot 10^9$ /л на 9 месяц повысились до $7,46 \pm 0,1 \cdot 10^9$ /л. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов повысилось в 2,93 раз, то есть за 9 месяцев, восстановилось от $1,18 \pm 0,4 \cdot 10^9$ /л до $3,46 \pm 0,1 \cdot 10^9$ /л, как видно из рисунка 17.

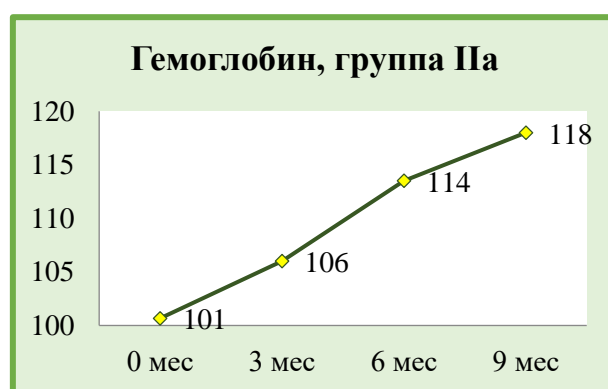


Рисунок 16а и 16б – Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Па

Таблица 9 – Показатели лабораторных данных пациентов группы Па (n=3)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m	3,89±0,6	3,77±0,3	4,19±0,1	4,45±0,1
Гемоглобин, г/л	M±m	101±8	106±10	114±8	118±1
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m	3,43±0,4	4,07±0,3	5,09±0,1	7,46±0,1
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	M±m	1,18±0,4	2,21±0,9	3,27±1,6	3,46±0,1
IgM, г/л	M±m	0,43±0,2	1,13±0,4	1,55±0,1	2,02±0,1
IgG, г/л	M±m	8,72±2,8	10,3±2,3	12,51±0,1	13,81±0,1

Показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе Па с периода завершения стандартного лечения по поводу опухолей ЦНС до 9 месяцев (табл. 9) умножилось в 4,69 раз. А концентрация IgG возрасла на 58% за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от 8,72±2,8 г/л до 13,81±0,1 г/л в 1,58 раз (рисунок 18), что, в свою очередь, доказывает положительную динамику рассматриваемых показателей.

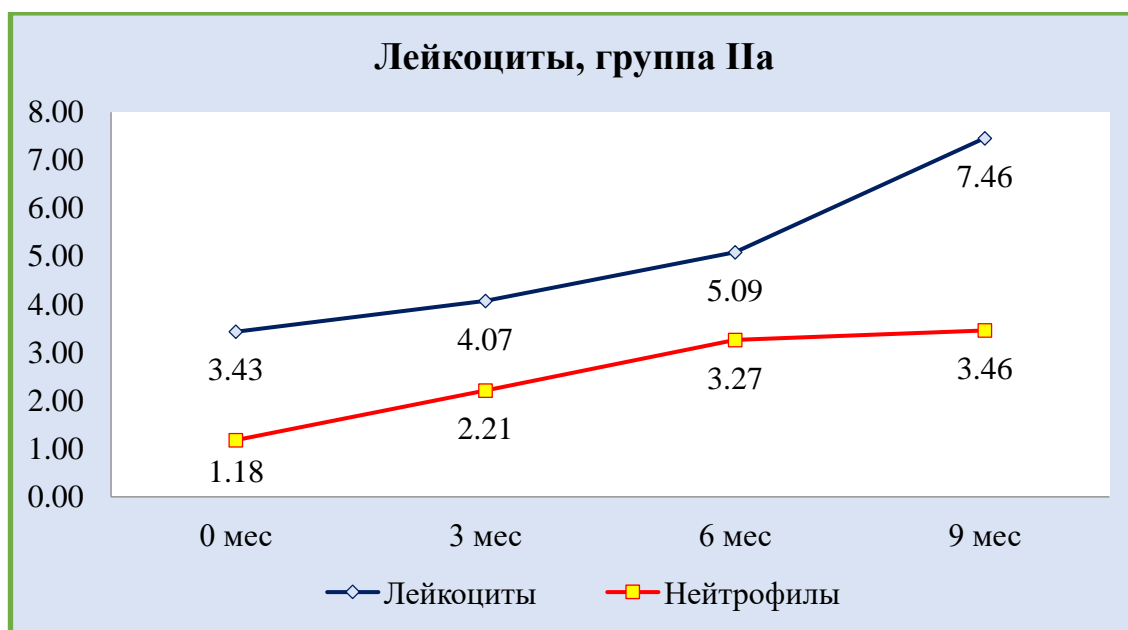


Рисунок 17 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Па

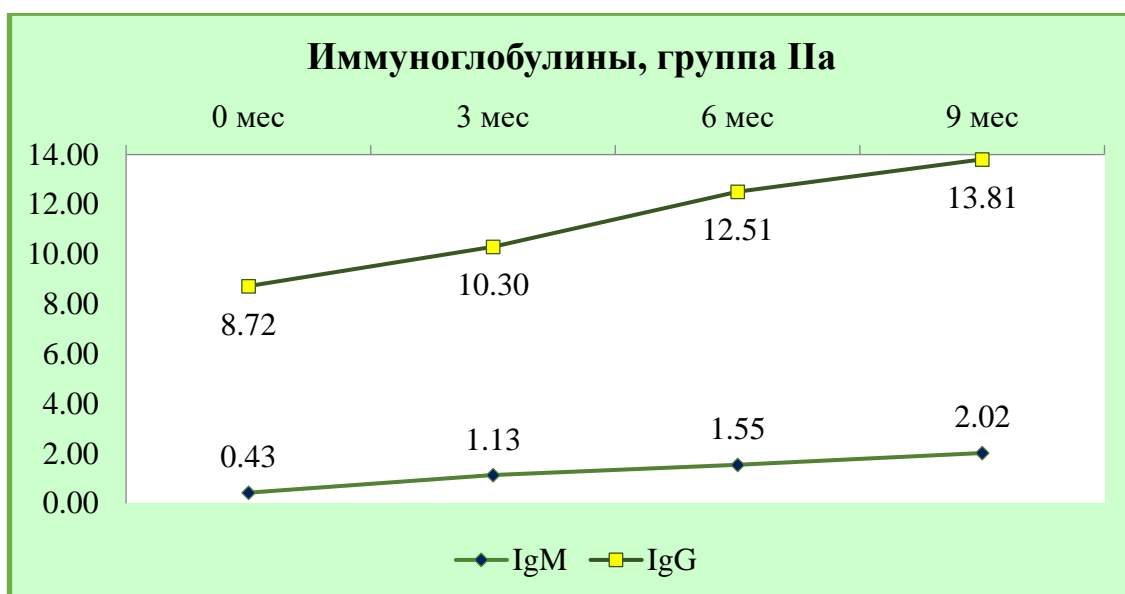


Рисунок 18 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Па

Показатели красной крови, а именно эритроцитов группы Пв изменилось с момента завершения специализированного лечения до 9-го месяца (табл. 10) на 32.5%, то есть от $3,04 \cdot 10^{12}$ е/л до $4,03 \cdot 10^{12}$ е/л в 1,32 раз. А показатели гемоглобина за тот же период времени изменились на 16.84%, то есть от 95 г/л до 111 г/л в 1,16 раз (рисунок 19а и 19б).

Таблица 10 – Показатели лабораторных данных пациентов группы Пв (n=6)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	M±m	3,04±0,3	3,43±0,3	3,54±0,4	4,03±0,2
Гемоглобин, г/л	M±m	95±4	103±8	105±9	111±9
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	M±m	2,33±0,7	3,68±0,4	4,87±0,7	5,42±0,5
Нейтрофилы, $\cdot 10^9/л$	M±m	1,05±0,5	1,89±0,7	2,83±1,0	3,94±0,9
IgM, г/л	M±m	0,27±0,1	0,64±0,3	1,48±0,5	2,15±0,9
IgG, г/л	M±m	3,66±1,2	5,34±1,5	6,83±1,2	7,29±1,2

В период от завершения специализированного лечения до 9-го месяца после завершения, показатели лейкоцитов группы Пв, как видно из таблицы 10, возросло в 2,3 раз, то есть увеличилось от $2,33 \cdot 10^9/л$ до $5,42 \cdot 10^9/л$.

А также, показатели нейтрофилов повысились в 3,75 раз, то есть варьировали от $1,05 \cdot 10^9/л$ до $3,94 \cdot 10^9/л$ (рисунок 20).

Показатели IgM в группы Пв с периода завершения специализированного

лечения до 9 месяца (табл. 10) изменились в 7,96 раз, т.е. от 0,27г/л до 2,15г/л. В тот же период времени, показатели IgG повысились на 99,1 %, то есть от 3,66г/л до 7,29г/л в 1,99 раз (рисунок 21).

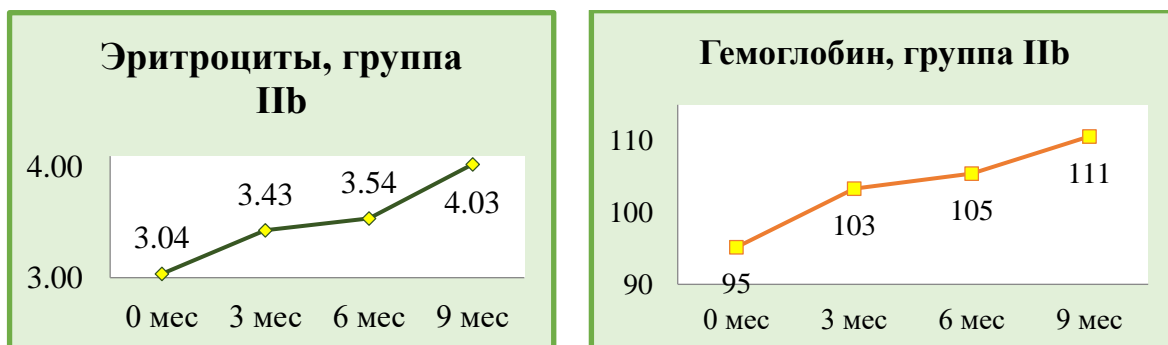


Рисунок 19а и 19б – Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib

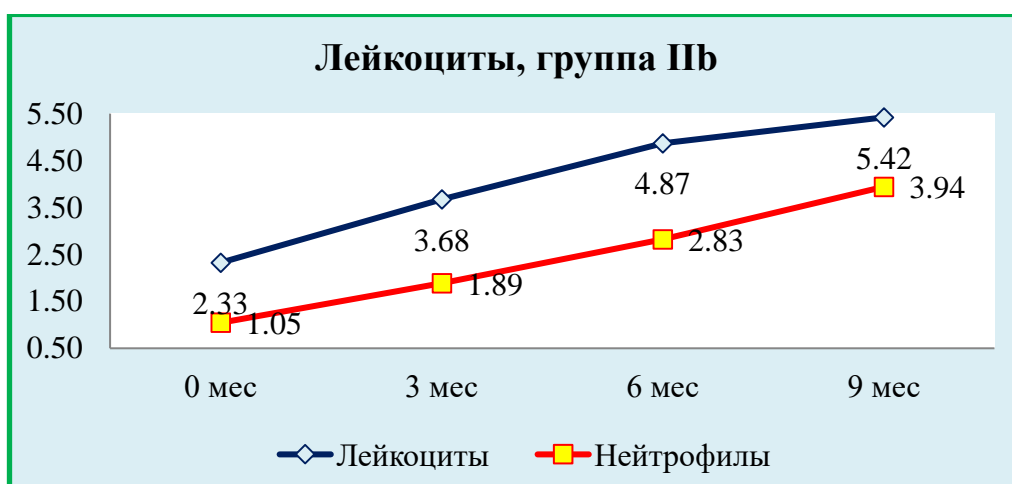


Рисунок 20 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib

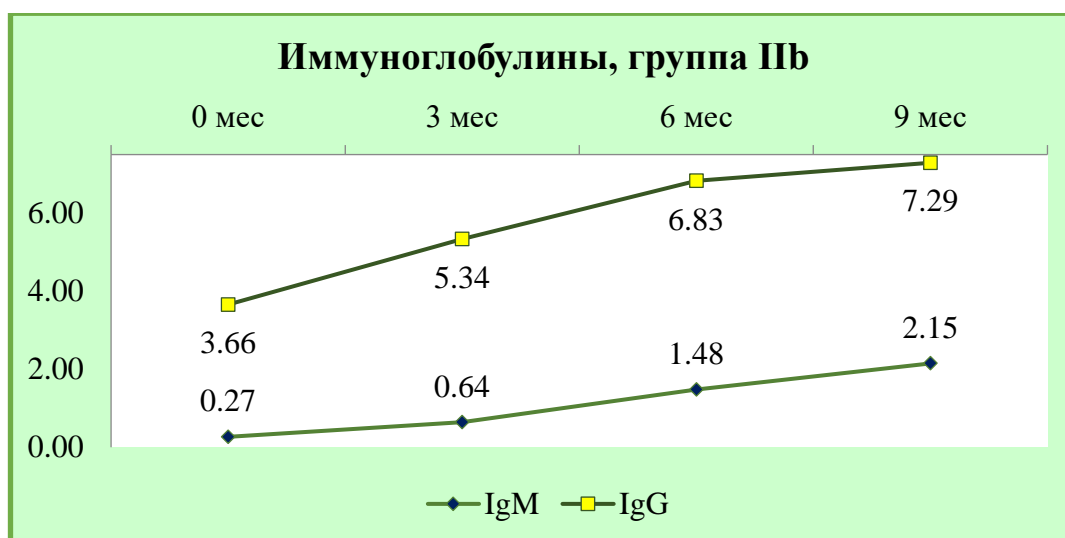


Рисунок 21 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Ib

Показатели красной крови, а именно эритроцитов группы Пс изменились с момента завершения специализированного лечения до 9-го месяца (табл. 11) на 28%, то есть от $3,14 \cdot 10^{12}$ /л до $4,02 \cdot 10^{12}$ /л в 1,28 раза. А показатели гемоглобина за тот же период времени изменились на 14,28%, то есть от 98 г/л до 112 г/л на 1,14 раз (рисунок 22а и 22б).

Таблица 11 – Показатели лабораторных данных пациентов группы Пс (n=6)

	Стат. показ.	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$ /л	M±m	3,14±0,4	3,66±0,4	3,93±0,4	4,02±0,3
Гемоглобин, г/л	M±m	98±12	103±11	109±14	112±13
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	M±m	2,85±1,0	4,0±1,0	5,17±1,0	5,87±0,7
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л	M±m	0,98±0,6	1,85±0,8	3,88±1,4	5,52±0,9
IgM, г/л	M±m	0,32±0,1	0,57±0,2	1,28±0,3	1,96±0,5
IgG, г/л	M±m	4,02±1,2	6,39±2,5	7,81±1,7	9,46±1,3

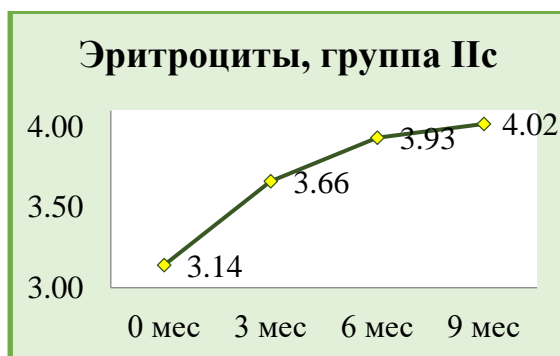


Рисунок 22а и 22б – Характер восстановления показателей красной крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Пс

В период от начала завершения специализированного лечения до 9-го месяца (табл. 11), показатели белой крови группы Пс, в частности лейкоцитов возросло в 2,06 раз, то есть от $2,85 \cdot 10^9$ /л до $5,87 \cdot 10^9$ /л.

А также, показатели нейтрофилов повысились в 5,63 раз, то есть от $0,98 \cdot 10^9$ /л до $5,52 \cdot 10^9$ /л (рисунок 23).

Как указано в таблице 11, показатели IgM в группе Пс с периода завершения специализированного лечения до 9-го месяца изменились в 6,12 раз, то есть от 0,32 г/л до 1,96 г/л. В тот же период времени, показатели IgG повысились в 2,35 раз, то есть от 4,02г/л до 9,46г/л (рисунок 24).

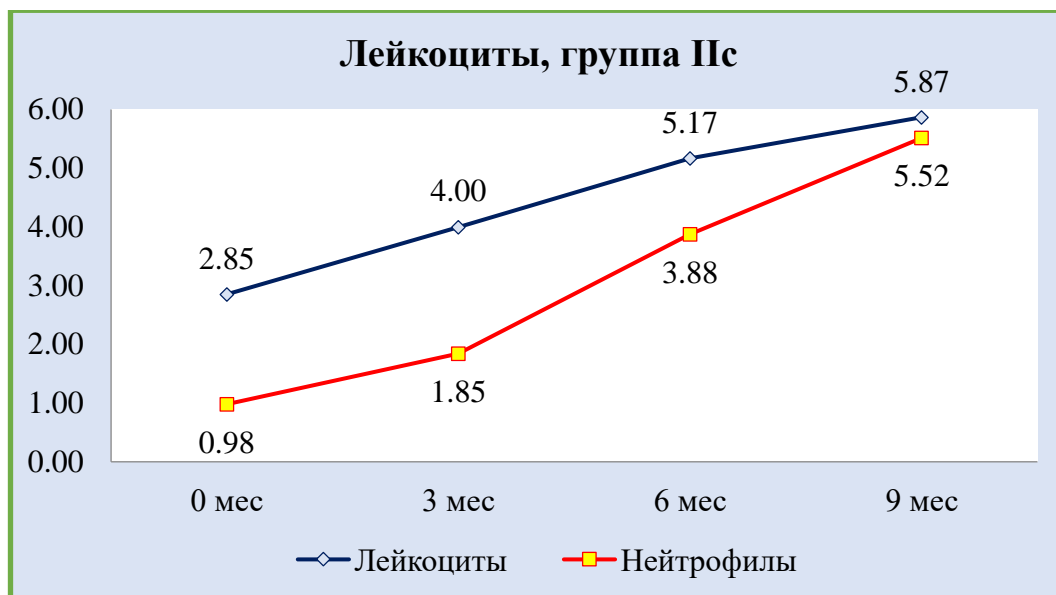


Рисунок 23 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Пс

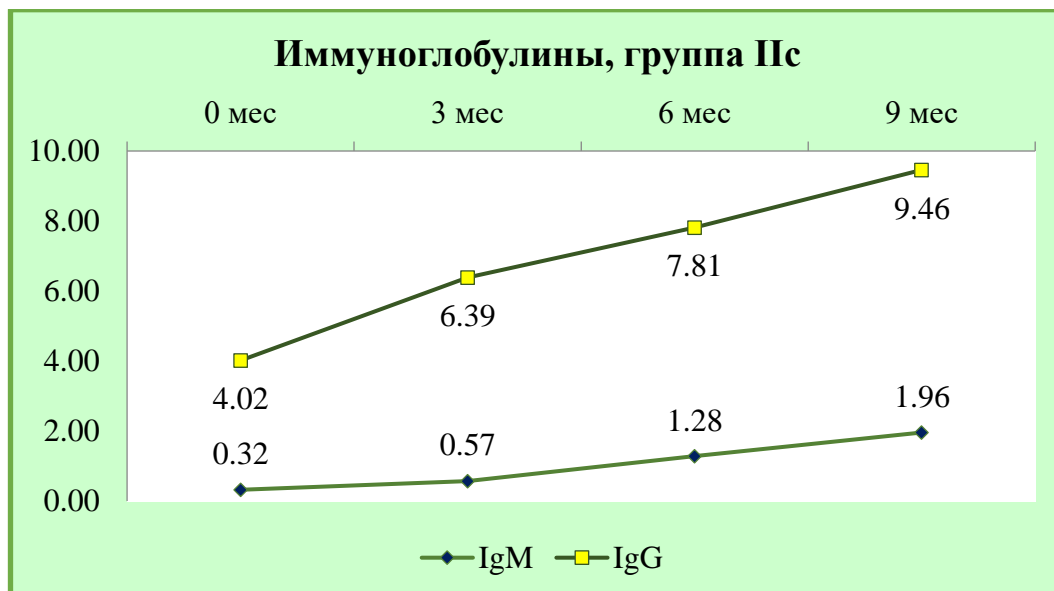


Рисунок 24 – Характер восстановления показателей белой крови за 9 месяцев после полученного лечения в группе Пс

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что у детей, принимавших полихимиотерапию и/или лучевую терапию в комбинации, в восстановительном периоде после завершения лечения было отмечено нормализация показателей красной, белой крови и некоторых показателей гуморального иммунитета в положительную сторону без дополнительных специфических мероприятий, несмотря на глубину панцитопении.

4 ОБОСНОВАНИЕ СРОКОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Обоснование разницы между сроками восстановления в зависимости от полученного лечения в отдельных группах

В данном разделе идет обоснование результатов лабораторных данных, полученные в результате периодического четырехэтапного развернутого анализа крови и серологических анализов. Выше рассмотренные показатели определялись общепринятыми методами, и была оценена по характерам нормализации. Сравнительный анализ показателей ОАК и серологических исследований с нормальными значениями, проводился в соответствии с отечественными (прил. 3), российскими (прил. 1) и британскими (прил. 2) референсными данными.

Как видно из таблицы 12, в группе I при исследовании динамики показателей периферической крови существенных различий с показателями группы II, не имелись.

В обеих группах уровень эритроцитов и гемоглобина был достоверно меньше, чем от минимального допустимого уровня. Только на 9-ый месяц исследования содержание гемоглобина достигло нормы в группе I.

Анализ динамики варьирования числа красных кровяных клеток показал развитие анемии различных степеней у обеих групп до 6-го месяца. При этом, в группе II количество эритроцитов было значительно ниже, чем в группе I, на 6 месяцев.

При оценке уровня показателей белой крови было обнаружено, что содержание лейкоцитов и нейтрофилов в группе I увеличилось достоверно больше базальной величины, чему показателей группы II на протяжении 6-ти месяцев.

Глубина и длительность лейкопении и нейтропении на момент завершения противоопухолевого лечения были определены согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности Common Toxicity Criteria NCIC, 2002 года. У 47% детей, получивших исключительно химиотерапию, на 0 месяце выявилась средне-умеренная нейтропения (500-1000 абсолютных нейтрофилов/мкл), а у 13% детей этой же группы, наблюдалась тяжелая нейтропения (<500 абсолютных нейтрофилов/мкл), а умеренная нейтропения (1000-1500 абсолютных нейтрофилов/мкл) обнаружилась у 40% детей, группы I.

Также, для группы II, где дети получили радиотерапию, наряду с химиотерапией, наблюдались различные степени нейтропении: умеренная нейтропения – 53%, средне-умеренная нейтропения – 40%, тяжелая нейтропения – 7%.

Проведенное нами сравнения динамики восстановления гуморального иммунного статуса у детей, получивших химиотерапию и у детей, получивших химиотерапию в комбинации с лучевой терапией, позволило обнаружить следующие различия. Так, у детей обеих групп уровни IgM на момент

завершения лечения уже были достигнуты в норму. Иными словами, как видно из таблицы 12, можно предположить, что данные показатели гуморального звена иммунитета на момент завершения лечения или в течение получения полного курса лечения существенно не пострадал.

Таблица 12 – Показатели лабораторных данных исследуемых групп I и II с допустимыми зонами, в соответствии с нормами анализов «Центра лабораторной медицины», 2013 г.

Показатель	Средние референтные значения	Группа I (химиотерапия +/- операция)				Группа II (химиотерапия + радиотерапия +/- операция)			
		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,4	3,22 ±0,4	3,68 ±0,5	4,07* ±0,4	4,39* ±0,4	3,23 ±0,4	3,62 ±0,4	3,86* ±0,4	4,02* ±0,3
Гемоглобин, г/л	132	92 ±10	103 ±14	106 ±15	115* ±11	96 ±9	103 ±10	108 ±12	110 ±11
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,7	2,47 ±0,9	4,05 ±0,9	5,17* ±0,7	6,76* ±0,7	2,76 0±,8	3,88 ±3,9	5,03* ±0,8	5,78* ±5,8
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	4,2	0,98 ±0,4	2,18* ±0,9	3,65* ±1,2	4,66* ±1,1	1,05 ±0,5	1,94* ±0,6	3,34* ±1,4	4,63* ±1,3
IgM, г/л	1,4	0,4* ±0,2	0,87* ±0,4	1,8* ±0,3	2,09* ±0,3	0,32* ±0,1	0,71* ±0,4	1,4* ±0,4	2,05* ±0,6
IgG, г/л	10,06	6,09* ±2,7	8,19* ±2,4	10,12* ±2,7	11,14* ±2,3	4,81 ±2,2	6,75* ±2,5	8,06* ±2,1	8,79* ±1,9
Примечание: р – достоверность различий, рассчитанная по отношению к 0 месяцу									
		– *показатель в окрашенной зоне достигает минимальному допустимому уровню							

Таким образом, в результате сравнения интенсивности восстановления гуморального статуса у исследуемых групп по показателям периферической крови, можно сделать следующий вывод: тип полученного лечения влияет незначительно на сроки восстановления иммунного статуса. Это, вероятнее, объясняется тем, что количество пациентов в исследуемых группах было значительно мало для клинического исследования.

4.2 Обоснование сроков восстановления некоторых показателей периферической крови в зависимости от возраста пациентов внутри исследуемых групп

Сгруппировка пациентов по возрастным категориям внутри изучаемых групп, было необходимо для достижения более истинных данных о сроках нормализации некоторых показателей иммунного статуса после полученного

лечения у детей. Следовательно, необходимо охарактеризовать функциональную активность каждого отростка миелоидной ткани по показателям периферической крови, у каждой подгруппы.

Полагаясь на таблицу 13, при сравнении показателей эритроцитов периферической крови у детей с возрастом от 2-х до 6 лет обеих групп, соответственно подгруппы Ia и подгруппы IIa, было обнаружено, что на 6 месяц восстановительного периода, показатели эритроцитов обеих групп достигли нормального уровня, по данным российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2).

По данным Центра лабораторной медицины (прил. 3) показатели гемоглобина у детей от 2-х до 6 лет уже на 6 месяц достигают нормы, в то же время, когда по референсным данным российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2) показатели гемоглобина не достигли до нормального уровня даже на 9 месяц. Такая картина запаздывания скорости нормализации показателя гемоглобина объясняется тем, что детям в посттерапевтическом периоде, возможно, не было рекомендовано врачом соблюдать комплексное сбалансированное питание, что являлось причиной алиментарной недостаточности микроэлемента Fe^{2+} (железа).

Как видно из таблицы 13, показатели белой крови, а именно лейкоцитов и нейтрофилов в подгруппе Ia достигли нормы на 6-ом месяце. А пациентам из подгруппы IIa на это потребовалось 9 месяцев. Это, по видимому, объясняется тем, что получение радиотерапии в комплексе с химиотерапией утяжеляет сроки восстановления функции гранулоидного отростка.

Показатели иммуноглобулинов подгруппы Ia достигли нормы на 6 месяц. Это указывает на то, что у пациентов в возрасте от 2-х до 6 лет, получивших только химиотерапию, иммунный статус восстанавливается в течении 6-ти месяцев после завершения специфического лечения. А концентрация иммуноглобулинов крови, у пациентов из подгруппы IIa, достигли нормы, уже на 3 месяц после получения полного курса лучевой терапии в комбинации с ПХТ.


Как видно из таблицы 13, следует отметить, что низкие показатели IgG и IgM подгруппы Ia, по сравнению с подгруппой IIa, получившие лучевую терапию, наряду с химиотерапией, обусловлено тем, что количество пациентов в обеих группах было мало для проведения такого рода исследования. Для достижения более достоверного результата необходимо большое количество выборок.

Следовательно, нужно сравнить результаты анализов для детей в возрасте от 7 до 12 лет в зависимости от полученного лечения. Так, по данным из таблицы 14, можно судить, что показатели эритроцитов в подгруппе Ib окончательно нормализовались уже на 3 месяц, а показатели гемоглобина на 6 месяц, в то же время когда среднее значение показателей эритроцитов и гемоглобина подгруппы IIb, где испытуемые получили дополнительно лучевую терапию, не достигло нормы даже на 9 месяц.

Таблица 13 –Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ia и IIa с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)

	Стат. пок.	Группа Ia (химиотерапия +/- операция)				>	Группа IIa (химиотерапия + радиотерапия +/- операция)			
		дети в возрасте от 2-х до 6 лет								
		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	0 мес	3 мес	6 мес	9 мес	
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m	3,13± 0,4	3,63± 0,5	4,21* ±0,5	4,36* ±0,5	3,89± 0,6	3,77± 0,3	4,19± 0,1	4,45± 0,1	
Гемоглобин, г/л	M±m	93±9	104±1 3	110±1 14	115±1 6	101±8	106±1 0	114±8	118±1	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m	2,2±0, 6	4,11± 0,8	5,41± 0,8	6,89± 1,1	3,43± 0,4	4,07± 0,3	5,09± 0,1	7,46± 0,1	
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	M±m	0,83± 0,3	1,86± 0,6	3,71± 1,0	5,28± 0,8	1,18± 0,4	2,21± 0,9	3,27± 1,6	3,46± 0,1	
IgM, г/л	M±m	0,29± 0,1	0,88± 0,4	1,71± 0,2	2,10± 0,4	0,43± 0,2	1,13± 0,4	1,55± 0,1	2,02± 0,1	
IgG, г/л	M±m	4,71± 1,2	6,54± 1,4	8,85± 1,9	11,03 ±2,9	8,72± 2,8	10,3± 2,3	12,51 ±0,1	13,81 ±0,1	

Примечание:

 – показатель в окрашенной области достигает минимальному допустимому уровню

Состояние функциональной деятельности белой крови показывало полное восстановление на 6 месяцев для пациентов подгруппы Ib. Процесс нормализации показателей лейкоцитов и нейтрофилов у детей с возрастом от 7 до 12 лет, получивших лучевую терапию с химиотерапией, то есть у пациентов подгруппы IIb, значительно отставал от активности подгруппы Ib, что свидетельствует сильное миелотоксичное влияние лучевой терапии на костный мозг.


А процесс восстановления показателей гуморального иммунитета схож с восстановительной активностью показателей белой крови.

Резюмируя данные подгрупп Ib и IIb из таблицы 14, можно предположить, что сроки восстановления изменений показателей периферической крови у детей в возрасте от 7 до 12 лет, получивших химиотерапию, составляет 6 месяцев. Так, лучевая нагрузка в комбинации с ПХТ продлевает время нормализации показателей периферической крови для пациентов другой подгруппы с возрастом от 7 до 12 лет.

Таблица 14 –Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ib и Ib с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)

	Стат. пок.	Подгруппа Ib (химиотерапия +/- операция) дети в возрасте от 7 до 12 лет				>	Подгруппа Ib (химиотерапия + радиотерапия +/- операция) дети в возрасте от 7 до 12 лет			
		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m	3,87±0,8	4,15±1,0	4,18±0,4	4,78±0,1	3,04±0,3	3,43±0,3	3,54±0,4	4,03±0,2	
Гемоглобин, г/л	M±m	107±18	113±16	121±19	126±1	95±4	103±8	105±9	111±9	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m	3,9±1,3	4,28±0,9	5,01±0,8	6,78±0,1	2,33±0,7	3,68±0,4	4,87±0,7	5,42±0,5	
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	M±m	1,4±1,2	2,8±1,3	4,49±1,8	5,2±0,1	1,05±0,5	1,89±0,7	2,83±1,0	3,94±0,9	
IgM, г/л	M±m	0,34±0,1	0,52±0,1	1,96±0,4	1,92±0,1	0,27±0,1	0,64±0,3	1,48±0,5	2,15±0,9	
IgG, г/л	M±m	6,65±2,8	7,97±2,3	8,83±1,6	11,23±0,1	3,66±1,2	5,34±1,5	6,83±1,2	7,29±1,2	

Примечание:

 – показатель в окрашенной области достигает минимальному допустимому уровню

Ссылаясь на данные из таблицы 15, допустимо предположить, что сроки восстановления показателей красной и белой крови, в том числе, гуморального звена иммунитета у детей с возрастной категорией от 13-ти до 18 лет, получивших полный курс противоопухолевого лечения, схожи со сроками восстановления 7-12 летних детей. Но содержание эритроцитов в подгруппе Ic, в отличие от подгруппы Ib, показывает, что анемия легкой степени сохранялась до 9 месяца для пациентов в возрасте от 13 до 18 лет, получивших химиотерапию. Ситуация с показателями функциональной активности гранулоидных и лимфоидных отростков у детей подгруппы Ic, получивших лучевую терапию с ПХТ, достигли нормы только после 9-го месяца, тогда как эти же показатели подгруппы Ic достигли ожидаемому уровню уже на 9 месяц после завершения специализированного лечения.

Таблица 15 –Совокупность показателей лабораторных данных исследуемых подгрупп Ic и IIc с допустимыми зонами, в соответствии с данными российских и британских авторов (прил. 1 и прил. 2)

	Стат. пок.	Подгруппа Ic (химиотерапия +/- операция) дети в возрасте от 13 до 18 лет				>	Подгруппа IIc (химиотерапия + радиотерапия +/- операция) дети в возрасте от 13 до 18 лет			
		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес		0 мес	3 мес	6 мес	9 мес
Эритроциты, *10 ¹² /л	M±m	3,0±0, 3	3,48± 0,3	3,89± 0,2	4,26± 0,1	3,14± 0,4	3,66± 0,4	3,93± 0,4	4,02± 0,3	
Гемоглобин, г/л	M±m	83±6	96±10	101±1 1	109±1	98±12	103±1 1	109±1 4	112±1 3	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	M±m	2,04± 0,6	3,89± 0,9	5,0±0, 5	6,4±0, 2	2,85± 1,0	4,0±1, 0	5,17± 1,0	5,87± 0,7	
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	M±m	0,93± 0,2	2,19± 0,7	3,18± 0,9	4,04± 1,1	0,98± 0,6	1,85± 0,8	3,88± 1,4	5,52± 0,9	
IgM, г/л	M±m	0,34± 0,1	0,52± 0,1	1,96± 0,4	1,92± 0,1	0,32± 0,1	0,57± 0,2	1,28± 0,3	1,96± 0,5	
IgG, г/л	M±m	6,65± 2,8	7,97± 2,3	8,83± 1,6	11,23 ±0,1	4,02± 1,2	6,39± 2,5	7,81± 1,7	9,46± 1,3	

Примечание:



– показатель в окрашенной области достигает минимальному допустимому уровню

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать краткое заключение по результатам данной главы. Сравнительный анализ, проведенный со всеми подгруппами, выявил достоверные различия в сроках восстановления показателей периферической крови.

Так, как видно из таблицы 16, показатели ОАК у детей с возрастом от 2-х до 6 лет, нормализовались по следующим особенностям: срок восстановления красной крови у пациентов обеих групп составляет 6 месяцев, а показатели белой крови и гуморального иммунитета, получивших только химиотерапию, нормализовались на 6-ом месяце. Однако, сроки нормализации белой крови и иммуноглобулинов, получивших ЛТ с ПХТ, варьировались по разному, то есть, уровень лейкоцитов вступил в норму на 9 месяцев, тогда как концентрация иммуноглобулинов напротив достиг нормы уже на 3-й месяц. Подводя итоги, можно выдвинуть следующее заключение: у детей с возрастом от 2 до 6 лет получивших только ПХТ, время восстановления иммунного статуса составляет 6 месяцев. А для пациентов этого же возраста, получивших ЛТ с ПХТ, срок восстановления иммунного статуса составляет 9 месяцев.

Таблица 16 – Сроки восстановления иммунного статуса для детей, завершивших полный курс протокольного лечения по поводу опухолей ЦНС

Тип полученного лечения	Возрастные категории, лет	Сроки восстановления красной крови, мес	Сроки восстановления белой крови, мес	Сроки восстановления иммуноглобулинов, мес	Сроки восстановления иммунного статуса в зависимости от возраста, мес	Сроки восстановления показателей в зависимости от типа полученного лечения, мес
ПХТ ± О	2-6	6	6	6	6	6
	7-12	3	9	9	9	
	13-18	9	9	9	9	
ЛТ + ПХТ ± О	2-6	6	9	3	9	9+
	7-12	9+	9+	9+	9+	
	13-18	9+	9+	9+	9+	

Сравнительный анализ результатов исследования детей в возрасте от 7 до 12 лет дает возможность сделать следующие выводы: срок восстановления показателей красной крови детей получивших исключительно ПХТ составляет 3 месяца. А количество лейкоцитов, нейтрофилов и иммуноглобулинов достигает нормы на 9-ом месяце для этих же детей. Другими словами, срок восстановления иммунного статуса пациентов в возрасте от 7 до 12 лет, получивших только ПХТ составляет 9 месяцев. В тот же период времени, когда дети, получившие ЛТ с ПХТ не достигли минимального допустимого уровня по всем показателям даже на 9 месяц исследования, что говорит нам о том, что срок нормализации иммунного статуса детей, подвергающихся ЛТ с ПХТ, требует дополнительное время в отличии от сроков восстановления у детей, получивших только ПХТ, что время вакцинации и ревакцинации необходимо оставить на более поздние сроки.

Анализ полученных результатов показал, что срок восстановления иммунного статуса детей в возрасте от 13 до 18 лет, получивших непосредственно ПХТ, составляет 9 месяцев, поскольку, все показатели периферической крови нормализовались на 9-ом месяце, тогда как срок нормализации иммунного статуса у пациентов этого же возраста, получивших ЛТ наряду с ПХТ, превышает 9 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день, благодаря достижениям в лечении, дети, получающих лечение от опухолей, выживают не менее 5 лет. Но методы лечения, которые помогают этим детям пережить рак, могут в дальнейшем вызвать проблемы со здоровьем. Среди поздних эффектов полученной противоопухолевой терапии можно легко выделить инфекционные заболевания, связанные со снижением иммунного статуса, в свою очередь, являющиеся одним из основных побочных эффектов лечения. Учитывая того, что дети с онкопатологиями имеют высокий риск заражения парентеральными инфекциями в результате длительной аплазии костного мозга с множеством гемотрансфузий, стало актуальным исследование сроков восстановления иммунного статуса после перенесенного специализированного лечения. С этой целью, в ходе исследований, изучались изменения показателей периферической крови, оценивались динамика и сроки восстановления этих показателей.

По исследованию, проведенный в целях определения степеней миелосупрессии, в частности нейтропении, у 47% детей, получивших только химиотерапию, на момент завершения полного курса лечения выявились средне-умеренная нейтропения, а у 13% детей этой же группы, наблюдалась тяжелая нейтропения, а умеренная нейтропения обнаружилось у 40% детей, группы I.

В группе II, где дети получили радиотерапию, наряду с химиотерапией, также наблюдались различные степени нейтропении: умеренная нейтропения – 53%, средне-умеренная нейтропения – 40%, тяжелая нейтропения – 7%.

Степени миелотоксичности выявились согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности у всех детей. 17% детей из общего количества, подвергнувшись гематологической токсичности I степени; а у 23% детей развилась гематологическая токсичность II степени; III степень токсичности определилась у 10% детей, в тот же период времени, когда 50% детей получили лечение с гематологической токсичностью IV степени.

Вариация показателей белой крови, то есть лейкоцитов в группе I в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев возросло в 2,74 раз, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,47 \pm 0,9 \cdot 10^9/\text{л}$ повысились до $6,76 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ на 9 месяц. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов стало в 4,76 раз больше, то есть за 9 месяцев повысилось, от $0,98 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $4,66 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$.

А также, изменение лейкоцитов в группе II в период от завершения протокольного лечения до 9 месяцев умножилось в 2,09 раз, т.е. показатели лейкоцитов, которые составляли на 0 месяц – $2,76 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ повысились до $5,78 \pm 5,8 \cdot 10^9/\text{л}$ на 9 месяц. В тот же период времени, когда количество нейтрофилов повысилось в 4,41 раз, то есть за 9 месяцев, от $1,05 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ до $4,63 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$.

Исходя из вышеуказанных данных, можно предположить, что процессы восстановления показателей белой крови в группе II проходит медленнее, чем в группе I по концентрации лейкоцитов на 14,5%, а нейтрофилов всего на 0,6%. По полученным данным, между показателями лейкоцитов и нейтрофилов имеются большой процент различий. Это удостоверяет о том, что между двумя показателями не существует корреляционная зависимость. Поэтому, нужно учесть возрастные категории детей в отдельных группах.

В данной работе, также было рассмотрено отрицательное влияние специализированного лечения на статус гуморального иммунитета. На момент завершения стандартного противоопухолевого лечения учитывались показатели иммуноглобулинов М и G со сниженными концентрациями в обеих группах. По медицинским документам «Центра Лабораторной медицины», референсный интервал для IgM равен 2,23–2,59 г/л, а концентрация IgG равна 5,49–15,84 г/л.

Как были рассмотрены в 3 разделе, показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе I с периода завершения стандартного лечения по поводу солидных опухолей до 9 месяцев умножилось в 5,22 раз, т.е. возросли от $0,4 \pm 0,2$ г/л до $2,09 \pm 0,3$ г/л ($p \leq 0.01$). А концентрация IgG возросла на 83% за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от $6,09 \pm 2,7$ г/л до $11,14 \pm 2,3$ г/л в 1,83 раз ($p \leq 0.05$), как было приведено в рисунке 3, что подтверждают положительную динамику показателей гуморального звена иммунитета.

Показатели иммуноглобулинов крови, в частности IgM в группе II с периода завершения стандартного лечения по поводу опухолей ЦНС до 9 месяцев умножилось в 5,65 раз ($p \leq 0.01$). А концентрация IgG возросла на 69% за 9 месяцев после окончания лечения, т.е. показатели возросли от $4,81 \pm 2,2$ г/л до $8,79 \pm 1,9$ г/л в 1,83 раз ($p \leq 0.01$).

Таким образом, в результате сравнения интенсивности восстановления показателей гуморального статуса у исследуемых групп по показателям периферической крови, можно сделать следующий вывод: тип полученного лечения влияет незначительно на сроки восстановления некоторых показателей гуморального иммунного статуса. Это, вероятнее, объясняется тем, что количество пациентов в исследуемых группах было значительно мало для клинического исследования.

Для достижения более истинных данных о сроках нормализации иммунного статуса после полученного лечения, было необходимо сгруппировать пациентов по возрастным категориям внутри изучаемых групп.

Подводя итоги, можно выдвинуть следующие заключения:

- у детей с возрастом от 2 до 6 лет получивших только ПХТ, время восстановления некоторых показателей периферической крови составляет 6 месяцев, а для пациентов этого же возраста, получивших ЛТ с ПХТ составляет 9 месяцев.

- сроки восстановления некоторых показателей периферической крови пациентов в возрасте от 7 до 12 лет, получивших только ПХТ составляет 9

месяцев, в тот же период времени, когда дети, получившие ЛТ с ПХТ, требуют на восстановление дополнительное время;

- срок восстановления некоторых показателей периферической крови детей в возрасте от 13 до 18 лет, получивших непосредственно ПХТ, составляет 9 месяцев. А дети этого же возраста, получившие ЛТ с ПХТ, тоже требуют на восстановление дополнительное время.

По данным исследований, можно судить, что большинство пациентов восстанавливают свою иммунную систему в течение 9 месяцев после завершения протокольного лечения. Нынешние национальные протоколы диагностики и лечения солидных опухолей детского возраста в соответствии с международными стандартами, утвержденные в 2013 году приказом Министра Здравоохранения Республики Казахстан №213 от 28 июня 2013 года, основанный на классификации риска, является более разумным, поскольку сокращает время восстановления иммунитета.

ВЫВОДЫ

В соответствии с задачами исследования были установлены следующие выводы:

1. У больных со злокачественными солидными опухолями, прошедших курс химиолучевой терапии в основном определялась миелотоксичность II и III степени (50% и 30% соответственно), которая обусловлена снижением уровня показателей эритро- и лейкопоза. Степень гематологической токсичности определяется видом проводимого специализированного лечения и более выражена при сочетанном назначении химиопрепаратов и лучевой терапии.

2. На момент завершения специализированного лечения, уровень иммуноглобулина класса М в обеих группах был в пределах минимального порога (0,4 г/л и 0,32 г/л), тогда как у больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию значения иммуноглобулина G были ниже средних нормативных показателей ($p < 0,05$). Вышеизложенное свидетельствует о подавлении гуморального звена иммунитета, и как следствие, снижении антителообразования, что клинически проявляется присоединением в 40% случаев вторичной инфекции в виде пневмонии, бронхитов, бронхоолитов, синуситов, гайморитов и циститов.

3. В исследованных группах, восстановление параметров до пределов средних величин нормы наблюдалось в отношении таких показателей как нейтрофилы, иммуноглобулины классов М и G на 9 и 6 месяцев ремиссии соответственно. В то же время уровень эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина даже на 9 месяц ремиссии не достиг средних нормативных величин, что в совокупности свидетельствует о тотальной миелосупрессии костного мозга детей, подвергшихся химиолучевой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

После завершения полного курса программного лечения, перед родителями и врачом стоит следующая большая задача, как работа над «качеством жизни» ребенка. Однако, без гемо- и иммунокоррекции речь об этой задаче не должна идти. Поэтому, очень важно «возрадить» иммунитет. С этой целью всем детям рекомендуются:

1. Регулярная сдача общего развернутого анализа крови и иммунобиохимического анализа (IgG, IgM и IgA) через каждые 3 месяца до конца первого года после завершения программного лечения. ОАК и иммуноглобулины являются основными лабораторными предикторами иммунного статуса.

2. Соблюдать ряд необходимых мероприятий, таких как, комплексное сбалансированное питание, свежий и чистый воздух, избегание стрессовых ситуации, активный образ жизни и соблюдение режима сна и бодрствования.

3. Неупотреблять иммуностимулирующих, иммуномодулирующих, в том числе гормональных препаратов различного происхождения без рекомендаций врача.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Колесникова Н.В., Симбирцев А.С., Ломатидзе Л.В. Влияние длительного введения синтетического дипептида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте *in vivo* // Иммунология, 2015, №6, С.40-43, С.60-62.
2. Gorelik E., Segal S., Feldman N. Immunological and nonimmunological mechanisms in the interactions between the local tumor and its metastasis // *Metastatic Tumor Growth*. – 2013. – P. 159-165.
3. Пашинский В.Г., Яременко К.В. Проблемы онкологической фармакотерапии. – Томск: Издательство Томского университета. – 2016. – 204 с.
4. Абсалямова О.В., Анিকেева О.Ю. и др. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Правления Ассоциации нейрохирургов России, 20.09.2013, Свидетельство о регистрации N 0012010657 от 09.03.2011.
5. Чернецова А.Ф., Зотов П.Б., Наумов М.М. Показатели иммунной системы больных распространенным раком молочной железы // Мат-лы VIII Росс. онкол. конгр. Москва, 2004. С. 204.
6. Севастьянова Н.В., Исаева Т.М., Уразова Л.Н. Особенности иммунологических и вирусологических показателей у онкологических больных. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 4. С. 446-448.
7. Володин Н.Н., Дегтерева М.А. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норма, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии // Иммунология и иммунореабитология. – 2013. - №11. – С.82-89
8. Полякова В.Е. Особенности кроветворения и состава крови у детей // Педиатрия. – 2011. - №7. – С.22-28.
9. Vick D.J. Determination of normal human fetal immunoglobulin M levels // *Clin Diagn Immun.* – 2015. – V.16. – N2. – P.115-117
10. Аленова А.Х. Некоторые иммунологические показатели пуповинной крови у детей, родившихся от больных туберкулезом женщин // Педиатрия. – 2013. - №4. – С.82-87
11. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В. Оценка популяции периферических лимфоцитов у здоровых новорожденных // Педиатрия. – 2014. - 33. – С11-15.
12. Ярилин А.А. Иммунология / Учебник. – И.; ГЕОТАР-медиа, 2010. – 752 с.
13. Хайтов Р.М. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 623 с.
14. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. - -:2006.-288с.
15. Г.Лолора младший, Т.Фишер, Д.Адельман Клиническая аллергология и иммунология. – М.:Медпресс-информ, 2002. – 623с.
16. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахматьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. – 2001. - №3. – С.12-16.
17. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ инфекция // – М.: Олимпия-Пресс, 2006. – С. 112- 121.

18. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // (2005) М.: 254–267.
19. Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon P, Morrissey L, et al. // Улучшение своевременности доставки антибиотиков для пациентов с лихорадкой и подозрением на нейтропению в отделении неотложной помощи детей. Педиатрия 2012; 130: e201-10.
20. Ван Дине Е. // Вопросы химиотерапии. Педиатрия 2011; 32: 86-7.
21. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Voelckh M, Ito J, Mullen C, et al. // Руководство по клинической практике по применению противомикробных агентов у пациентов с нейтропенией с раком: обновление 2010 года Американским обществом инфекционных заболеваний. Clin Infect Dis 2011; 52: e53-93.
22. Иванова Ф.Г., Николаева Т.Н., Горбунова В.А. // (2009) Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы. Сиб. онкол. журн., 5(35): 54–57.
23. Переводчикова Н.И. // (2001) Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики. Современная онкология, 3(2): 51–55.
24. Dubos F, Delebarre M, Martinot A. // Предсказание риска тяжелой инфекции у детей с вызванной химиотерапией лихорадочной нейтропенией. Curr Opin Hematol 2011; 19: 39-43.
25. Miedema K, Tissing W, Abbink F, Ball L, Michiels E, Vliet M, et al. // Подход, адаптированный к риску, для лихорадки и нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями в разных странах - это многоцентровое исследование. Eur J Cancer 2015; 53: 16-24.
26. Lee JH, Kim S, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee D, et al. // Увеличение устойчивых к антибиотикам грамотрицательных бактериальных инфекций у фебрильных нейтропенических детей. Инфекция. 2016; 48: 181-9.
27. Del Pont JM, Casanueva E, Aguirre C, Bogdanowicz E, Bazán V, Caruso M, et al. // Консенсус по уходу за лихорадочным нейтропеническим онкологическим пациентом: обновление на 2008-2009 гг. Arch Argent Pediatr 2010; 108: e47-70.
- 28.- Gómez S, Taicz M, Pérez G, Inda L, Epelbaum C. // Фебрильная нейтропения: что произошло в последние годы? Med Infant 2014; 21: 118-34.
- 29.- Hee Lee J, Kim S, Koo Kim S, Beom Han S, Wook Lee J, Lee D, et al. // Увеличение устойчивых к антибиотикам грамотрицательных бактериальных инфекций у фебрильных нейтропенических детей. Infect Chemother 2016; 48: 181-9.
30. Торрес J, Де ла Маза V, Корс Л, Вильярроэль М, Пьемонт П, Искьердо Г и др. // Респираторные вирусные инфекции и коинфекции у детей с раком, лихорадкой и нейтропенией. Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 949-54.
31. Jackson_SK; Parton_J; Shortland_G; Stark_JM; Thompson_en serum immunoglobulins to endotoxin core glycolipid: acute leukaemia and other cancers // Arch Dis Child; 65(7):771-3 2011

32. Yaniv_I. Immune reconstitution after chemotherapy for malignant solid tumors in children//Pediatr Hematol Oncol; 11(1):1-3 2015
33. Закирходжаев Д.З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с нефробластомой и нейробластомой, находящихся в состоянии длительной клинической ремиссии (от 3 до 14 лет) //Детская онкология. - 2013.- №2.- С.36-40.
34. Закирходжаев Д.З., Торубарова Д.А., Кадагидзе З.Г. и др. Клинико-иммунологические исследования у детей с нефробластомой и нейробластомой. //Актуальные вопросы детской онкологии. Труды. -Выпуск 4. - М., - 1988., С.56-64.
35. Lacut J.Y. Faut-il vacciner les cancéreux? Conc. Medical 1980. 102. 3225
36. Quinn_T. Interactions of the human immunodeficiency virus and tuberculosis and the implications for BCG vaccination //rev infect dis; 11 suppl 2:s379-84? 2009
37. Mustafa_M; Buchanan_G; Winick_N; Tkaczewski_I; Ansari_Q; Lipscomb_M, immune recovery in children with cancer (ca) following cessation of chemotherapy (meeting abstract). Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol; 13:A1580 1994
38. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Ostlund M, Albert J, Broliden K, и др. // Частые респираторные вирусные инфекции у детей с фебрильной нейтропенией – проспективное исследование. PLoS One 2016; 11: 1-13.
39. Chen K, WQ Q, Pleasants R, Ge L, Liu W, Peng K, et al. // Эмпирическое лечение против инвазивных грибковых заболеваний у пациентов с лихорадочными нейтропениями: систематический обзор и сетевой метаанализ. BMC Infect Dis 2017; 17: 159.
40. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R, Beauchemin M, et al. // Руководство по лечению лихорадки и нейтропении у детей с реципиентами трансплантации раковых и гемопоэтических стволовых клеток: обновление 2017 года. J Clin Oncol 2017; 35: 2082-94.
41. Переводчикова Н.И. // (2005) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, М.: 254–267.
42. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Божок А.А., Мельникова О.А. // (2004) Вопросы онкологии, 50(2): 243–249.
43. Henderson, Craig I. // (1994) Cancer (Suppl.), 74 (1):401–409.
44. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н., Хансон К.П. // Биотерапия при злокачественных новообразованиях // Российский онкологический журнал. - 1997.-№5.-С. 57-59
45. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (ред.) (2008) // Онкология: Клинические рекомендации, М.: ГЭОТАР-Медиа: 269–314.
46. Богуш Т.А., Богуш Е.А. // Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов – путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. -1995. - Том 41. - №2. - С. 52 - 53
47. Klastersky J. (1998) // Современное отношение к терапии февральской нейтропении с учетом экономической эффективности. Surg. Op. In Oncol., 10: 284–290.

48. DeVita, Hellman, and Rosenberg's // Cancer: Принципы & Практика в онкологии. 2014.
49. Choi S.H., Kang H.K., Im E.O. et al. // Inhibition of cell growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro by retinoic acids//Int. J. Oncol.-2000.-Vol. 17.- P. 971-976.
50. Droge W, Schulze-Osthoff K, Mihm S, et al. // Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology// Faseb J.-1994.-№8.-P. 1131-1138.
51. Клинический протокол МЗ РК №8 от «13» июля 2016 года «Опухоли центральной нервной системы у детей» Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ инфекция. – М.: Олимпия-Пресс, 2006. – С. 112- 121.
52. Бутыльский А.Н. Особенности иммунитета и гемостаза у здоровых и ВИЧ-инфицированных жителей Читинской области // Дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2007.
53. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) // М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. – 2000; 96. – С. 26-42.
54. Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo M.R. // Cell signaling and the glutathione redox system//Biochem. Pharmacol.-2002.-Vol.64.-P. 1057-1064.
55. Filomeni G., Aquilano K., Civitareale P. et al. // Activation of c-Jun-N-terminal kinase is required for apoptosis triggered by glutathione disulfide in neuroblastoma cells// Free Radical Biology & Medicine.- 2005. Vol.39.-P.345 - 354.
56. Fontana J.A., Rishi A.K. // Retinoids and other differentiating agents.-In book: Cancer Chemotherapy and Biotherapy./Chabner B.A., Longo D.L.: Principles and Practice.-3rd ed., Philadelphia: Lippincott.-Raven, 2001.- P. 678-699.
57. Francoise M-C. // Granulocyte colony-stimulating factors: how different are they? //Anti-cancer drugs.-2001. -Vol.12.-P. 185-191.
58. Клинический протокол МЗ РК №8 от «13» июля 2016 года «Опухоли центральной нервной системы у детей»
59. Рейнхардт Д., Хулиара К., Пекрун А., Лакомек М., Кроне Б. // Влияние традиционной химиотерапии на уровни антител против болезней, предотвращаемых вакцинацией у детей, получавших рак. Scand J Infect Dis. 2003; 35 (11-12): 851-7. [PubMed]
60. Турмо Дж, Вела Е, Вернэ, ВADIA P.M., Cubells J, Фернандес Е, Гонсалес-Риверо М.А., Илла Дж, Мело М, Пардо Н. Опухоли ЦНС в детском возрасте // Клиника Инфантиль дель Ниньо Хесус, Сабадель. 2018 июнь; 28 (6): 508-12. [PubMed]
61. Брат Д.Дж., Паризи Ж.Е., Кляйншмидт-ДеМастерс Б.К. Обновление хирургической невропатологии: обзор изменений, внесенных в ВОЗ классификации опухолей центральной нервной системы, 4-е издание. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132 : 993–1007. [PubMed]
62. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд. // 2018, Стр.: 688

63. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность. М: Медицинская книга, 2003, 443с.
64. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие - М.:ООО «Медицинское информационное агентство» 2007, 475с.
65. И.В.Павлушков и др. // Основы высшей математики и математической статистики: учебник. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 424 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица – Динамика общего анализа крови у детей различного возраста, опубликованные в журнале «Медицинская иммунология» В.Я. Розенбергом, в 2011 (M±m)

Показатель	6-12мес	1-2года	3-6 лет	7-10лет	11-14лет	15-17лет
Лейкоциты, /мкл	11788±460	8962±432	7400±317	6696±445	6240±288	6733±281
Лимфоциты, %	59,8±1,1	50,0±1,7	44,3±1,7	38,3±1,6	35±2,7	32,7±1,5
Лимфоциты, /мкл	7121±347	4538±296	3283±195	2590±240	2149±174	2185±134
Нейтрофилы, %	29,3±1,1	40,4±1,9	47,5±2,0	54,3±1,8	57,2±2,8	59,2±1,8
Нейтрофилы, /мкл	3378±147	3538±189	3505±219	3613±236	3597±269	3973±190
Моноциты, %	9,7±0,7	8,6±0,9	6,8±0,6	6,4±0,7	7,0±0,8	6,9±0,7
Моноциты, /мкл	1149±94	1083±230	494±45	433±60	439±61	544±78
Тромбоциты, /мкл	410±18	382±20	359±12	333±14	290±18	271±8
Эритроциты * 10 ¹² /л	4,78±0,06	4,73±0,06	4,58±0,05	4,62±0,06	4,91±0,06	4,94±0,05
Гемоглобин (Hb), г/л	121,2±1,9	119,2±1,6	127,4±1,5	144,6±13,0	141,8±2,5	146,4±2,1
Гематокрит (Ht), доля	0,349±0,005	0,358±0,005	0,367±0,004	0,379±0,005	0,408±0,006	0,418±0,005
Средний объем эритроцит (MCV), fl (= 10 ⁻¹⁵ литра)	73,2±0,8	75,9±0,8	80,5±0,5	81,9±0,6	83,2±0,9	84,9±0,6
Цветовой показатель	0,76±0,01	0,75±0,01	0,83±0,01	0,85±0,01	0,86±0,01	0,88±0,01

Примечание. Различие достоверно между показателем в рядом указанных группах (p < 0,05).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица – Показатели гуморального иммунитета у детей разного возраста, опубликованные в журнале «Медицинская иммунология» В.Я. Розенбергом, в 2011 (M±m)

Показатель	6-12 мес	1-2 года	3-6 лет	7-10 лет	11-14 лет	15-17 лет
IgA, г/л	0,40±0,07	0,41±0,06	1,02±0,10	1,50±0,13	1,65±0,14	1,87±0,1
IgM, г/л	0,82±0,06	0,92±0,07	1,13±0,08	1,24±0,11	1,10±0,11	1,20±0,07
IgG, г/л	6,68±0,41	8,37±0,58	9,94±0,56	12,13±0,60	11,60±0,68	12,68±0,46

Примечание. Различие достоверно между показателем в рядом указанных группах ($p < 0,05$).

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица – Нормативы лабораторных анализов «Центра лабораторной медицины», утвержденный приказом №907 МЗ РК в 23 ноября 2010 года

	Референсный интервал
Эритроциты, *10¹²/л	3,80 – 5,00
Гемоглобин, г/л	115,00 – 150,00
Лейкоциты, *10⁹/л	4,50 – 13,00
Нейтрофилы, *10⁹/л	1,50 – 7,00
Лимфоциты, *10⁹/л	1,20 – 3,40
Моноциты, *10⁹/л	0,00 – 0,70
IgM, г/л	0,23 – 2,59
IgG, г/л	5,49 – 15,84

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица – Справочные диапазоны для детских гематологических тестов (North Bristol NHS Trust), 2016

	1-6 лет	6-12 лет	12-18 лет для девочек	12-18 лет для мальчиков
Гемоглобин, г/л	115-135	115-155	120-160	130-160
Эритроциты, *10 ¹² /л	3.9-5.3	4.0-5.2	4.1-5.1	4.5-5.3
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	во всех возрастных группах 150-400			
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5.0-17.0	4.5-14.5	4.5-13.0	4.5-13.0
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	1.5-8.5	1.5-8.0	1.5-8.0	1.5-8.0
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1.5-9.5	1.5-7.0	1.1-6.5	1.1-6.5
Моноциты, *10 ⁹ /л	0.2-1.2	0.2-1.0	0.2-0.8	0.2-0.8
Базофилы, *10 ⁹ /л	<0.11	<0.11	<0.11	<0.11
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	<0.81	<0.81	<0.81	<0.81