

ИНФЕКЦИОННЫЙ АНАМНЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Еналеева А.А.¹, Алексеева С.И.^{1,2}

¹ ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Россия

² ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет», Москва, Россия

✓ Резюме

Актуальность. Авторы статьи предприняли пилотное исследование, отталкиваясь от необходимости коррекции инфекционных проявлений у пациентов с онкогематологической патологией. На частоту инфекционных заболеваний оказывает влияние иммунодефицит, индуцированный опухолевым процессом, противоопухолевой терапией.

Целью настоящего исследования было изучение возможной специфичности инфекционного статуса пациентов онкогематологического профиля, направленных на второй этап реабилитации.

Материалы и методы. Исследование выполнено в лечебно-реабилитационном научном центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Сведения о частоте инфекционных заболеваний 2560 пациентов с кодами по МКБ: С 81-84; С 91-92; С96, Т86.0 занесены в разработанную анкету-опросник. Для расчета показателя заболеваемости в отделениях был проведен анализ по инфекционному анамнезу. Показатель заболеваемости нормировался на 100 человек.

Результаты. При анализе распределения показателей по критерию заболеваемости/100чел. в зависимости от профиля отделения оказалось, что максимальный показатель $67,5 \pm 4,0$ выявлен в отделении нейроонкологии. Статистически достоверно отличаются все пары сравнения показателей различных отделений за исключением пары, соответствующей отделениям иммунопатологии и солидных опухолей.

Заключение. В ходе проведенного пилотного обследования подтвердилась гипотеза о различиях в инфекционном статусе у пациентов детского возраста с различными опухолевыми заболеваниями.

Ключевые слова: инфекционный анамнез, дети, подростки, злокачественные новообразования, противоопухолевая терапия.

INFECTIOUS HISTORY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS CURED OF MALIGNANT NEOPLASMS

Enaleeva A.A.¹, Alekseeva S.I.^{1,2}

¹ Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole" D. Rogachev FRCPHOI, Moscow, Russia

² Moscow city pedagogical University», Moscow, Russia

✓ Resume

Relevance. The authors of the article undertook a pilot study based on the need to correct infectious manifestations in patients with oncohematological pathology. The frequency of infectious diseases is affected by immunodeficiency induced by the tumor process, antitumor therapy. The aim of this study was to study the possible specificity of the infectious status of patients with hematological profile, sent to the second stage of rehabilitation.

Materials and methods. The study was performed at the medical and rehabilitation research center of the NMC dgoi. Dmitry Rogachev. Information about the frequency of infectious diseases 2560 patients with ICD codes: C 81-84; C 91-92; C96, T86. 0 are included in the developed questionnaire.

To calculate the morbidity rate in the departments, an analysis was performed based on an infectious history. The incidence rate was normalized per 100 people.

Results. When analyzing the distribution of indicators by the criterion of morbidity/100%.

Key words: infectious history, children, adolescents, malignant neoplasms, antitumor therapy.

BOLALAR VA O'SMIRLARDAGI YUQUMLI TARIX, MALIGN NEOPLAZMALARDAN DAVOLASH QILINGAN

Enaleeva A.A.¹, Alekseeva S.I.^{1,2}

¹ Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole" D. Rogachev
FRCPHOI, Moscow, Russia

² MOSCOW city pedagogical University», Moscow, Russia

✓ Rezyume

Dolzarbligi. Maqolaning mualliflari onkogematologik patologiyasi bo'lgan bemorlarda yuqumli namoyonlarni tuzatish zarurligiga asoslanib, uchuvchi ish olib bordilar. Yuqumli kasalliklar insidansi o'simta jarayoni, o'simta qarshi davolash oqibatida immunitet tanqisligi ta'sir ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotning maqsadi rehabilitatsiya ikkinchi bosqichiga yo'naltirilgan onkogematologik profildagi bemorlarning yuqumli holatining o'ziga xos xususiyatlarini o'rganishdir.

Materiallar va usullar. Tadqiqot DGOI nomidagi NMITS davolash-reabilitatsiya ilmiy markazida amalga oshirildi. Dmitriy Rogachev. ICD kodi bo'lgan 2560 bemor yuqumli kasalliklar chastotasi haqida ma'lumot: 81-84 bilan; 91-92 bilan; C96, T86.0 ishlab chiqilgan anketa-so'rovnomaga kiritilgan. Bo'limlarda morbidlik ko'rsatkichini hisoblash uchun yuqumli anamnez bo'yicha tahlil o'tkazildi. Kasallanish darajasi 100 kishi uchun normallashti.

Natijalar. Ko'rsatkichlarning morbiditiya mezonlari bo'yicha taqsimlanishini tahlil qilishda/100chel.

Kalit so'zlar: yuqumli tarix, bolalar, o'smirlar, malign neoplazmalar, antitumor davolash.

Актуальность

Распространенность инфекционных у заболеваний у пациентов онкологический заболеваниями всегда была чрезвычайно актуальной как с позиций канцерогенеза [11, 19], так и во время лечения [1, 7, 16, 18]. Значительно меньше данных накоплено в отношении инфекционного статуса у пациентов в периоде ремиссии [2, 20]. У пациентов, завершивших противоопухолевую терапию (ПОТ), инфекции могут рассматриваться как маркеры иммунной реституции после вторичного иммунодефицита, индуцированного ПОТ [17]. В качестве коморбидной патологии острые и хронические инфекции усугубляют течение поздних токсических эффектов [3, 5, 13]. Пандемия продемонстрировала возможное взаимное влияние злокачественных новообразований (ЗНО) на более высокий риск заражения COVID-19 и тяжелое течение заболеваний. Учитывая это, гендиректор НМИЦ радиологии, главный внештатный онколог Минздрава Андрей Каприн заявил, что Национальный регистр онкологических

больных дополнят разделом, в котором будут размещаться сведения о перенесенной пациентами коронавирусной инфекции. Создается биобанк с материалами, полученными от онкопациентов, для изучения патоморфоза основного заболевания на фоне коронавирусной инфекции. Специалисты проанализируют отсроченные последствия COVID-19, его влияние на течение онкологических процессов, для полноты информации Федеральный регистр лиц с COVID-19 будет интегрирован с Национальным канцер-регистром [4, 6].

Эпидемический процесс также имеет свои особенности в среде лиц с ЗНО [14, 21]. В популяции детей и подростков, излеченных от ЗНО, инфекционный анамнез также может иметь значение в процессе формирования поздних токсических эффектов ПОТ и реабилитации пациентов [9]. При увеличении срока ремиссии у пациентов, излеченных от ЗНО в детском возрасте, кумулятивная заболеваемость циррозом увеличивается в

каждом 10-летнем интервале от 0 до 13 % при продолжительности наблюдения 30 лет [15].

Успешное проведение ПОТ в условиях специализированных медицинских центров возможно при эффективной организации инфекционного контроля [10]. Перенесенные инфекции могут рассматриваться в качестве одного из маркеров исходного состояния иммунной системы. Многолетний мировой опыт подтвердил обоснованность включения инфекционного анамнеза пациентов, госпитализируемых в педиатрический стационар, в качестве обязательной составляющей анамнеза жизни [12]. Клинические наблюдения за детьми и подростками, излеченными от различных ЗНО, перенесшими трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и находящимися на этапах реабилитации, продемонстрировали вариабельность инфекционного статуса в зависимости от нозологической принадлежности пациентов.

В качестве основной гипотезы исследования сформировано положение о возможных различиях инфекционного анамнеза у пациентов с различной опухолевой патологией и тяжелыми заболеваниями системы кроветворения.

Целью настоящего исследования было изучение возможной специфичности инфекционного статуса пациентов онкогематологического профиля, направленных на второй этап реабилитации.

Материал и методы

В лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ России ежегодно госпитализируются около 2000 пациентов в состоянии ремиссии основного заболевания. В исследование включено 2092 пациента с кодами заболевания по МКБ: С 81-84; С 91-92; С96, Т86.0. Сбор информации о случаях инфекционных заболеваний осуществлялся на основании мониторинга анамнестических данных путем анкетирования, опроса родителей, выкопировки сведений из медицинских направительных документов. Для регистрации сведений разработана анкета-опросник с перечнем изучаемых инфекций. Учитывая полноту представленной информации, качество выписок из историй

болезни/амбулаторной карты была отобрана только 1/3 часть пациентов, госпитализированных в ЛРНЦ «Русское поле» за 2017-2019 гг.

Для расчета показателя заболеваемости в отделениях был проведен анализ данных о перенесенных инфекционных заболеваниях среди детей (гепатиты А, В и С, ветряная оспа, герпес Зостер, корь, паротит, краснуха). При этом была исключена возможность неоднократного учета числа заболеваний за счет повторных госпитализаций. Показатель заболеваемости нормировался на 100 человек и выражался в процентах.

Группы сравнения формировались в соответствии с нозологической принадлежностью пациентов (профилем отделений): нейроонкология, иммунопатология, солидные опухоли, гемобластозы; дети младшего возраста с типами онкогематологической патологии (до 4-х лет). Сравнение групп между собой было проведено с помощью Z-критерия множественного попарного сравнения данных с коррекцией на множественное тестирование (Multiple pairwise comparison Z-test for proportions with multiple testing correction), R версия 3.5.2, имеющаяся в свободном программном доступе. Для расчета доверительных границ показателя заболеваемости в сравниваемых группах использовалась прикладная программа «Анализ данных», встроенная в Microsoft Excel Professional, и программа Statistica 10. Доверительные границы определялись с заданным уровнем значимости $p < 0,01$.

Результат и обсуждение

Частота перенесенных инфекционных заболеваний среди детей всех отделений лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» представлена на рисунке 1. Суммарно более половины детей (56,9%) оказываются в группе инфекционных больных за время пребывания в центре. Как следует из диаграммы распределения, среди всех зафиксированных инфекционных заболеваний значительно превалирует частота случаев заболеваний ветряной оспой (49, 3%), затем следует герпес зостер (4,2%), краснуха (2,1%) и другие реже встречающиеся заболевания.

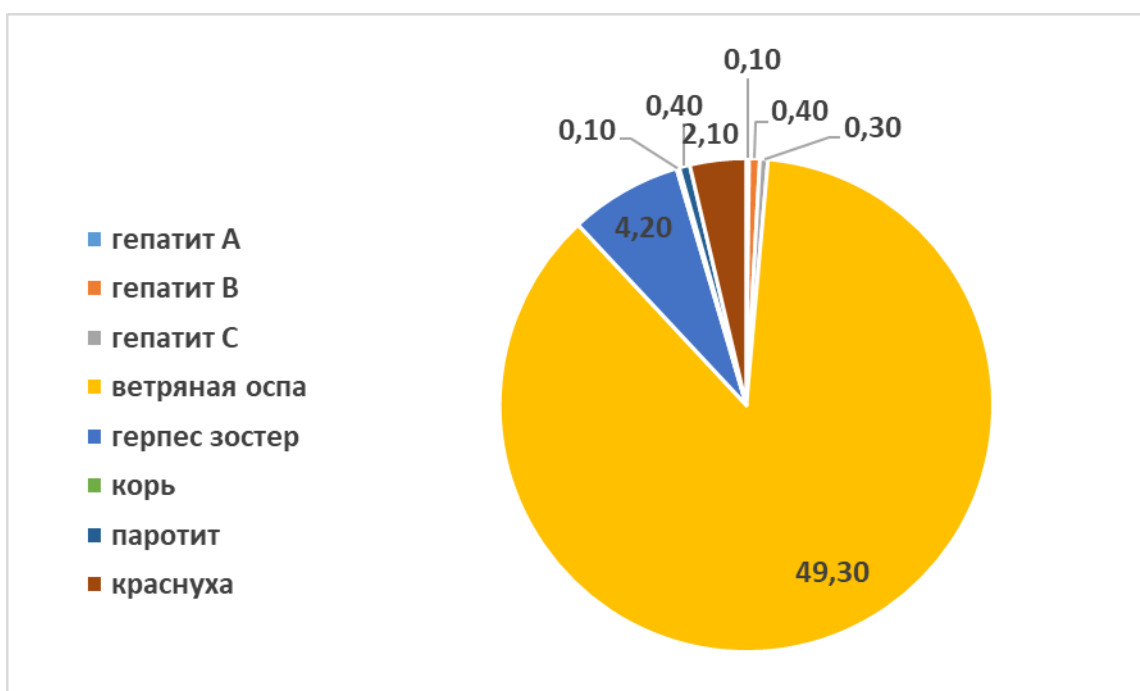


Рис. 1. Перенесенные инфекционные заболевания среди детей лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» (%)

На рисунке 2 представлено распределение частоты перенесенных инфекционных заболеваний среди групп детей с разной нозологической принадлежностью в отделениях лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле». Обращает на себя внимание, что среди всех отделений в

нейроонкологии зафиксирован наибольший показатель заболеваемости ветряной оспой, а в отделении детей младшего возраста – наибольший показатель заболеваемости герпесом зостера и наименьший – по всем остальным инфекциям.

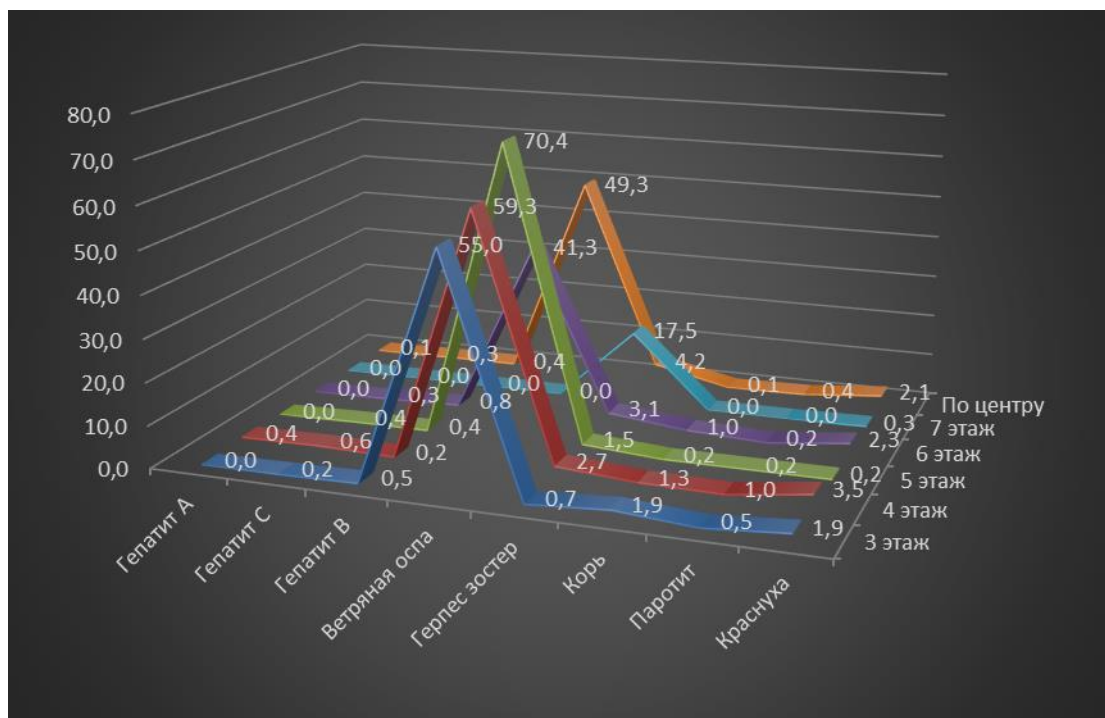


Рис. 2. Перенесенные инфекционные заболевания среди групп детей из разных отделений лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» (%). 3 этаж – гемобластозы; 4 этаж – солидные опухоли; 5 этаж – нейроонкология; 6 этаж – иммунопатология; 7 этаж – дети младшего возраста (до 4 лет).

Распределение показателя заболеваемости, нормированного на 100 чел., в зависимости от нозологической принадлежности пациентов (профиля отделения) представлено в таблице 1 и на рисунке 3. Анализ этого распределения

показывает, что максимальное число всех инфекционных эпизодов ($67,5 \pm 4,0$) также зафиксировано у пациентов нейроонкологического профиля.

Таблица 1

Перенесённые инфекционные заболевания у пациентов отделений (показатель заболеваемости нормирован на 100 чел.)

Отделение	Заболеваемость, нормированная на 100 чел.
нейроонкологии	$67,5 \pm 4,0$
иммунопатологии	$49,1 \pm 5,0$
солидных опухолей	$46,4 \pm 3,5$
гемобластозов	$35,9 \pm 3,5$
дети младшего возраста (до 4 лет)	$17,9 \pm 4,4$

Распределение отделений по рейтинговому месту представлено на рисунке 3. Для пациентов младшего возраста характерна самая низкая заболеваемость. Связано это, в первую очередь, с возрастом пациентов и тем, что до заболевания они имели гораздо меньше

контактов с потенциальными источниками заражения, и, как правило, активно прививаются в соответствии с национальным календарем прививок. Все указанные инфекции, кроме гепатита С, относятся к управляемым инфекциям.

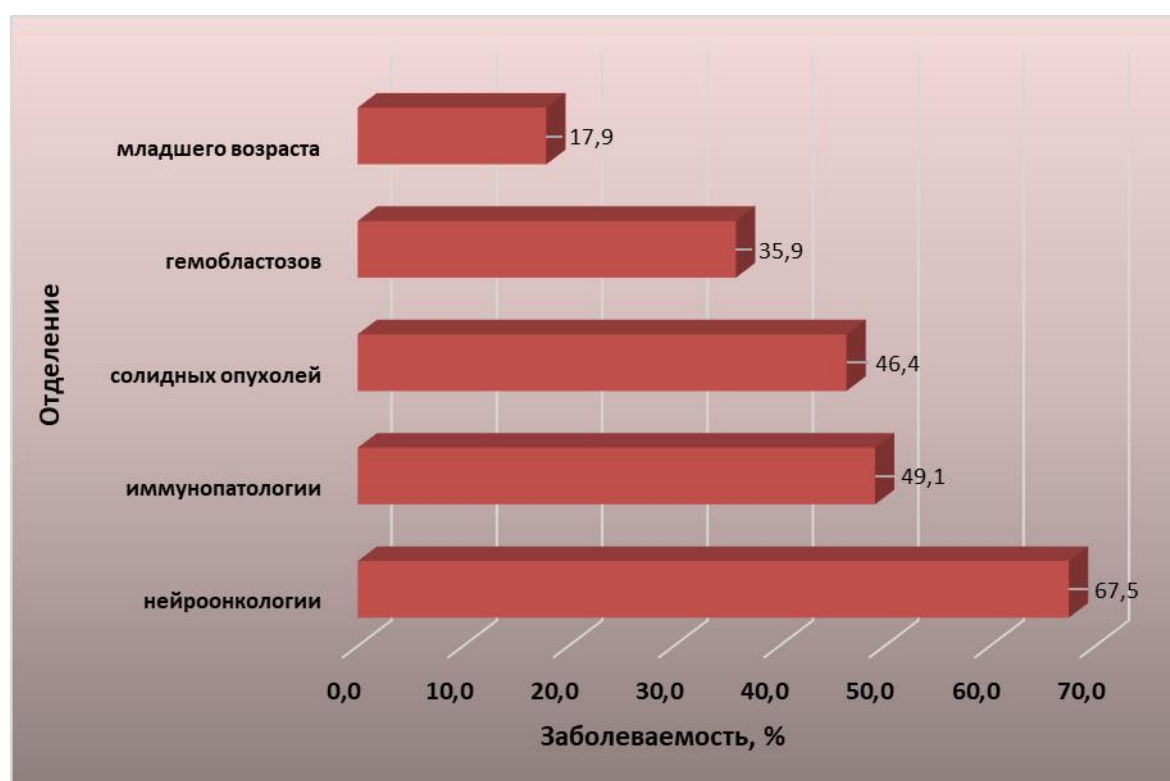


Рис. 3. Перенесенные инфекционные заболевания (показатель заболеваемости нормирован на 100 чел.)

Было проведено сравнение показателей заболеваемости в каждой паре групп пациентов и сделана оценка статистической достоверности их различий. Сравнение групп между собой было проведено с помощью Z-критерия множественного попарного

сравнения данных с коррекцией на множественное тестирование (Multiple pairwise comparison Z-test for proportions with multiple testing correction), R версия 3.5.2, имеющаяся в свободном программном доступе. Нулевая гипотеза о равенстве

показателей в сравниваемых группах была отвергнута.

Полученные данные сравнения представлены с помощью графического пакета ggplot2 на рисунке 4. Статистически достоверные парные различия (с уровнем значимости $p < 10^{-5}$) показателей заболеваемости показаны на графике

горизонтальными скобками. Статистически достоверно отличаются все пары сравнения за исключением пары, соответствующей отделениям иммунопатологии и солидных опухолей.

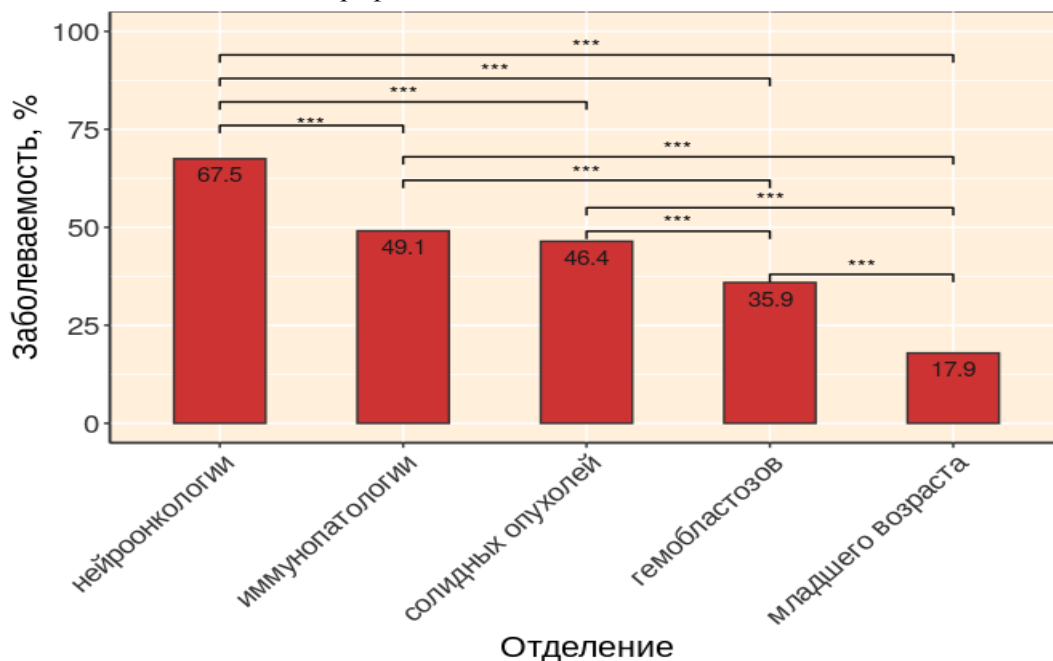


Рис. 4. Перенесенные инфекционные заболевания (показатель заболеваемости нормирован на 100 чел.)

*** Парные различия статистически достоверны с уровнем значимости $p < 10^{-5}$.

Выводы

В ходе проведенного пилотного исследования (результаты скрининга) подтвердилась гипотеза о неравномерности распределения показателей заболеваемости заявленными инфекциями у пациентов детского возраста с различными опухолевыми заболеваниями. Вследствие этого проведение вакцинации у излеченных от ЗНО детей и подростков требует несколько иного подхода, например, обязательного учета инфекционного анамнеза, определение уровня специфических антител. ПОТ также влияет на устойчивость иммунитета к возбудителям инфекции. Результаты настоящего исследования подтверждают важность оценки инфекционного статуса пациентов с учетом типа ЗНО.

Для подтверждения полученных выводов об особенностях инфекционного анамнеза у пациентов ЛРНЦ «Русское поле» запланировано проспективное исследование с лабораторным подтверждением напряженности специфического иммунитета, уточнения влияния возраста, пола, вариантов ЗНО пациентов, завершивших ПОТ. Получение этой важной дополнительной информации позволит перейти в дальнейшем к персонализированной программе инфекционного контроля у детей и подростков, излеченных от ЗНО, в том числе на уровне первичного звена здравоохранения [8, 22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Еналеева А.А. Эпидемиологические аспекты гепатитов В и С в детских отделениях гематологии и онкологии (обзор литературы) / А.А. Еналеева, Л.В. Сидоренко, А.Ф. Карелин // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – №2. – С. 86-91.
2. Жуковская Е.В. О механизмах формирования осложнений противоопухолевой терапии /

- Е.В. Жуковская // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2017. – №2. – С. 95-100
3. Жуковская Е.В. Оценка клинико-экономической эффективности результатов лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу BFM ALL-90 (m) в детском онкогематологическом центре Челябинской ОДКБ за 1995-1999 гг. / Е.В.

- Жуковская, И.И. Спичак, А.В. Сабирова // Детская онкология. – 2005. – №2. – С. 10-16.
4. Канцер-регистр дополняет разделом о COVID-19. Электронный источник: <https://vrachirf.ru/company-announce-single/75734> (дата обращения 27.06.2020).
 5. Киреева Г.Н. Опыт работы Челябинской областной детской клинической больницы по реабилитации детей и подростков / Г.Н. Киреева, О.К. Суслов, А.Ш. Галимзянова и др. // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2018. – №1. – С. 7-13.
 6. Коваленко С.Г. Роль регистра злокачественных новообразований у детей Челябинской области в оказании специализированной помощи / С.Г. Коваленко, Е.В. Жуковская, И.И. Спичак // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 42.
 7. Пешикова М.В. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом и не-в-клеточными неходжкинскими лимфомами, получающих химиотерапию по протоколу BFM-ALL-90(M): автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Пешикова. — Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2004. — 24 с.
 8. Румянцев А.Г. Профилактика и контроль инфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения руководство для врачей / А.Г. Румянцев // М-во здравоохранения и соц. развития Российской Федерации, Федеральное агентство по здравоохранению и соц. развитию, Российский гос. мед. ун-т. Москва, 2007. – Ч. 1.
 9. Сабирова А.В., Русанова Н.Н., Жуковская Е.В. и др. Оценка качества жизни и показателей здоровья детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии длительной клинико-гематологической ремиссии / Сабирова А.В., Русанова Н.Н., Жуковская Е.В. и др. // Детская онкология. – 2004. – № 2. – С. 45.
 10. Солопова Г.Г. Организация службы инфекционного контроля в клинике детской гематологии/онкологии. / Г.Г. Солопова, А.В. Сацук, Ю.Л. Щемелинская и др. // Доктор.Ру. – 2015. – №10 (111). – С.14-22.
 11. Cam S. Risk of gastric cancer in children with *Helicobacter pylori* infection / S. Cam // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. №15 (22). – p. 9905-9908 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9905
 12. Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. / C. Di Pietrantonj, A. Rivetti, P. Marchione et al. // Cochrane Acute Respiratory Infections Group Cochrane Database Syst Rev. – 2020. – №4. – P. CD004407 doi:10.1002/14651858.CD004407.pub4
 13. Fellner M.D. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders / M.D. Fellner, K.A. Durand, V. Solernou et al. // Rev Argent Microbiol. – 2016. – №48 (2). – p.110-8 doi: 10.1016/j.ram.2016.02.006
 14. Ge Y.L. Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. / Y.L. Ge, X.W. Zhai, Y.F. Zhu et al. // Chin Med J (Engl). – 2017. – №130 (11). – p. 1320-1326 doi:10.4103/0366-6999.206358
 15. Lee M.H. Hypervascular hepatic nodules in childhood cancer survivors: clinical and imaging features / M.H. Lee, S.Y. Yoo, J.H. Kim et al. // Clin Imaging. – 2012. – №36 (4). – p. 301-307 doi:10.1016/j.clinimag.2011.11.004
 16. Myriam B.D. Prognostic significance of Epstein-Barr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients / B.D. Myriam, Z. Sonia, S. Hanene et al. // J Infect Chemother. – 2017. – № 3. – p. 121-130 doi: 10.1016/j.jiac.2016.09.004
 17. Olkinuora H. Syöpää sairastavien lasten immuuni- vajavuustila ja infektiot / H. Olkinuora, J. Rahiala, V.J. Anttila et al. // Immune deficiency and infections in children having cancer. Duodecim. – 2013. – № 129 (12). – p. 1233-1241
 18. Peshikova M.V. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-b-cell non-hodgkin lymphomas / M.V. Peshikova, I.I. Dolgushin, N.N. Rusanova // Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology. — 2002. — №1. —p. 70-71.
 19. Rochford R. Burkitt's Lymphoma / R. Rochford, A.M. Moormann // Curr. Top Microbiol Immunol. – 2015. – №390 (Pt. 1). – p. 267-85 doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_11
 20. Van Tilburg C.M. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: A systematic review / C.M. van Tilburg, E.A. Sanders, M.M. Rovers et al. // Leukemia. – 2006. – №20. – p. 1717-22 doi:10.1038/sj.leu.2404326
 21. Zembower T.R. Epidemiology of infections in cancer patients / T.R. Zembower // Cancer Treat Res. – 2014. – №161. – p. 43-89 doi:10.1007/978-3-319-04220-6_2
 22. Zhukovskaya E. Rendering of rehabilitation help to the Russian children with oncohematological disorders / E. Zhukovskaya, A. Romyantsev, V. Kasatkin et al. // Pediatric Blood and Cancer. – 2017. – №64 (S). – p. S142

Поступила 09.01. 2021