

Глубокоуважаемая редакция!

С неподдельным интересом прочел статью А.С. Рошик и соавторов «Коррекция гемостаза у детей с острым лимфобластным лейкозом». Статья читается как детектив, так как с каждым новым предложением и абзацем ее смысл становится все более и более загадочным.

Загадки начинаются сразу после совершенно логичных и хрестоматийных утверждений о том, что геморрагический синдром (ГС) и нарушения коагуляции являются частыми спутниками гемобластозов и их лечения, а для того, чтобы правильно лечить ГС (или предотвращать его) нужно знать его причину и патогенез развития. С этими утверждениями сложно поспорить, однако какой же путь предлагают авторы для выявления причины ГС и каким образом доказывают эффективность выбранного пути? К сожалению, до конца статьи это остается абсолютно непонятным, а выводы не совсем логично вытекают из проведенной работы.

После прочтения раздела «Материалы и методы» для меня так и осталось загадкой, что же послужило основой для выбора описываемых характеристик больных. Целую таблицу авторы посвятили возрасту и полу больных (правда, не включив в нее пациентов из контрольной группы), однако в дальнейшем (в результатах работы) влияние этих факторов на что-либо (нарушение гемостаза, ГС и эффективность его лечения и т. д.) даже не анализируется. Подробно описано, на каких приборах, и по каким методикам проводилось определение тех или иных показателей, однако нет ни слова о том, каковы были границы «принятия решения» об определении больного в ту или иную группу. Что понимали авторы под ДВС-синдромом и тромбофилией (каковы были их точные лабораторные и клинические показатели)? Считались ли ДВС и тромбофилией просто снижение или повышение одного показателя (пусть и на 1 единицу от нормы) или были установлены какие-то рамки? Что понимали авторы под «ДВС с явлениями дыхательной, почечной или печеночной недостаточности»: больных, у которых ДВС был вызван недостаточностью функции этих органов или больных, у которых ДВС вызвал эти виды органной недостаточности? Более того, совершенно непонятно, как удалось авторам «при исследовании системы гемостаза» выявить «явления дыхательной, печеночной и почечной недостаточности». Непонятным остается и то, были ли в исследовании больные, у которых ДВС был без «недостаточностей», а если были, то к какой группе их следует относить (к тем, кому рекомендуется свежемороженая плазма, или к тем, кому нужно обязательно назначать ви-

тамин К)? К сожалению, это далеко не праздные вопросы, так как на основании своей статьи авторы дают однозначные рекомендации по лечению (назначение СЗП или витамина К) и обследованию (определение уровня факторов свертывания и т. д.). С учетом небезопасности любого дополнительного медицинского вмешательства (в т. ч. и инфузий СЗП и викасола), а также ограниченности ресурсов лабораторий, хотелось бы понимать кому конкретно, в каких дозах, с какого момента, с какой периодичностью и как долго авторы проводили обследование и лечение (и, соответственно, рекомендуют проводить и нам). Предложенная авторами система «стадирования» ГС весьма интересна, однако хотелось бы знать, на основании чего она создана. Насколько нам известно, большинство систем стадирования изначально опираются на различия исходов (и/или различие подходов к лечению) у больных, отнесенных к различным стадиям. Например, I стадия заболевания имеет лучший прогноз, чем IV, и требует совершенно другого лечения. Аналогично этому работают и общепринятые шкалы токсичности, используемые в клинических исследованиях (например, шкала токсичности CTCv3) — чем больше степень токсичности, тем больше нарушается качество жизни пациента, тем больший риск она представляет и, соответственно, тем более агрессивных интервенций (или модификации лечения) требует. Проводили ли авторы исследования того, насколько ухудшается прогноз (выживаемость, потребность в пребывании в стационаре, жизнеугрожающие кровотечения и т. д.) у больных с единичными спонтанными петехиями, экхимозами и мелкими гематомами (2 балла согласно авторской классификации) по сравнению с больными, имеющими единичные петехии и экхимозы (1 балл)? И должно ли различаться лечение этих больных? В случае если подобных исследований не проводилось, то, боюсь, выбор снижения степени «тяжести» ГС по шкале, предложенной авторами, служит весьма сомнительной конечной целью лечения. Согласитесь, что и больному, и врачу не важно, сколько баллов было и сколько стало, если снижение балла не приводит к клинически значимым целям — снижению летальности, риска «больших» кровотечений, стоимости лечения и т. д. Правда, даже этой шкалой авторы пользуются весьма вольно. В результатах работы указано, что больные группы сравнения имели средний балл 2,1, что тут же описывается авторами как «кровотечения только на коже в виде небольшого количества экхимозов». Однако средний балл 2,1 подразумевает, что как минимум у 1 из этих боль-

ных имелось более 2 баллов по предложенной шкале, а это уже, как минимум, «множественные спонтанные петехии, экхимозы, гематомы, необильное носовое кровотечение». Правда, на фоне путаницы с названиями групп, эти нестыковки практически незаметны: весьма непросто докопаться до смысла написанного, когда 1-ю группу сравнивают с группой сравнения, 2-ю с основной, и, что самое увлекательное, контрольную группу сравнивают с группой сравнения. К сожалению, для меня так и остался непонятным замысел авторов, использовавших «вразнобой» 6 названий для 3 групп больных (к сожалению, авторы даже не потрудились хотя бы в одном месте указать, что соответствует 1-й, 2-й и 3-й группам — основная, контрольная или группа сравнения).

Как ни жаль, но результаты как раз напрямую вытекают из предыдущего раздела («Материалы и методы»). Все, что было «недосказано» при описании групп, путает и авторов, и читателя, не давая им выявить настоящие «причинно-следственные» связи. Например, авторы пишут о прекрасном результате инфузий СЗП у больных 1-й группы (она же, судя по всему, основная). В тексте говорится о купировании ГС на первые же сутки терапии. Можно только поздравить коллектив со столь эффективным лечением! Однако при взгляде на рис. 1 оказывается, что это утверждение, мягко говоря, не совсем корректно. Согласно графику до начала лечения (исходно) ГС имели 80% больных, на первые сутки — 60%, и даже через 6–8 суток — около 40%. Даже с учетом «заветного» $p < 0,05$ вряд ли это можно назвать купированием ГС в первые сутки лечения. Кроме того, возникает закономерный вопрос — если в основную группу включали пациентов, у которых ГС проявлялся «спонтанными петехиями и экхимозами, гематомами и кровотечениями из слизистых ЖКТ» (об этом написано несколькими абзацами выше графика), то почему, согласно графику, ГС у больных в основной группе исходно отмечался лишь в 80%? На основании чего тогда в основную группу были включены 20% больных, ГС не имевших. Более того, развивая описание проводимого лечения (правда, почему-то в разделе «Результаты»), авторы упоминают о том, что ряду больных одновременно с назначением СЗП проводили и инфузии донорских тромбоцитов. Согласитесь, что после этого становится совсем непонятно — благодаря чему уменьшилось число больных с ГС (благодаря СЗП или тромбоцитам). Существует и третья причина, которая могла повлиять на интенсивность ГС — время. К сожалению, как мы уже писали выше, в разделе «Материалы и методы» авторы подробно описали возрастные и половые характеристи-

ки пациентов, но не дали информации о других признаках, с нашей точки зрения гораздо более активно влияющих на нарушение коагуляции и ГС. Например, нет данных о том, когда в процессе лечения (через сколько дней после последнего введения цитостатиков) развивались эти проблемы. А ведь чем больше интервал после проведенного лечения, тем больше вероятность «спонтанного» прекращения ГС и уменьшения нарушений коагуляции — просто вследствие восстановления гемопоэза, «стихания» инфекционных осложнений и мукозитов. И в таком случае «причинно-следственная» связь между проводимым лечением (как инфузиями СЗП, так и введением витамина К) становится все менее очевидной.

Дабы не утомлять читателя повторениями, отмечу, что аналогичные вопросы возникают и при анализе «доказательств» эффективности витамина К для предотвращения ГС у больных из группы сравнения (судя по всему, она же группа 2). Встречаются, правда, и «новые» логические несостыковки. Так, например, авторы говорят о достоверном снижении частоты кровоточивости к шестому дню терапии витамином К, что послужило поводом для его отмены. Однако, снижение частоты — это не исчезновение ГС (т. е. у ряда больных ГС сохранялся и на шестые сутки). Тогда почему же эффективный, по мнению авторов, препарат отменяется у всех больных (в т. ч. и у больных с сохраняющимся ГС)?

А вот выводы, которые делают авторы из проведенного исследования, по форме как раз не вызывают никаких нареканий. Предельно четко и понятно утверждается, что больным НЕОБХОДИМЫ и обследования, и лечение, которые авторы использовали в своем исследовании, так как они «дают отчетливый положительный клинический и лабораторный эффект у всех больных». Однако, рассматривая всю статью в целом, я бы не рекомендовал читателям немедленно внедрять разработанную методику, во всяком случае, до получения дополнительной информации, позволяющей однозначно охарактеризовать ее (методику) суть, границы принятия решений (о начале и прекращении лечения), оценки эффективности и, разумеется, получения более четкого доказательства связи между ее применением и достигнутыми результатами.

С уважением,

Жуков Николай Владимирович,
к.м.н., зав. отделением клинической
онкологии ФГУ ФНКЦ ДГОИ

E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru