

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2010 • том 9 • №2

Научно - практический журнал

В номере:

- Дефицит железа у девушек
- Профилактика рвоты у онкологических больных
- Первичные иммунодефициты
- Механизмы резистентности к химиопрепаратам
- Информация о конференциях

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Вопросы
**гематологии/онкологии
и иммунопатологии
в педиатрии**

Научно-практический журнал

Главный редактор

А.Г.Румянцев

Заместитель главного редактора

В.М.Чернов

Ответственный секретарь

И.С.Тарасова

Научный редактор

И.А.Быкова

Редколлегия

О.В.Алейникова	В.М.Делягин	О.А.Майорова	А.П.Продеус	Н.С.Сметанина
Б.В.Афанасьев	О.Г.Желудкова	А.А.Масчан	В.В.Птушкин	А.Г.Талалаев
А.С.Белохвостов	А.И.Карачунский	Е.Ф.Морцакова	И.Б.Резник	А.М.Тимаков
С.Р.Варфоломеева	И.В.Кондратенко	Н.В.Мякова	С.А.Румянцев	Н.Н.Тупицин
Е.Б.Владимирская	И.А.Лисуков	Г.А.Новичкова	В.Г.Савченко	Л.А.Щеплягина
Н.Н.Володин	М.Р.Личиницер	Е.Д.Пашанов	Е.В.Самочатова	А.Ю.Щербина

Редакционный совет

Е.И.Алексеева (Москва)	М.М.Дубровин (Нью-Йорк)	Л.М.Минкина (Владивосток)
А.А.Баранов (Москва)	Л.М.Казакова (Кемерово)	Р.О'Рейли (Нью-Йорк)
А.Ю.Барышников (Москва)	М.Казачкин (Париж)	В.Б.Пономарев (Нью-Йорк)
А.А.Басистова (Москва)	Г.Касперс (Амстердам)	Ш.Славин (Иерусалим)
В.Г.Бебешко (Киев)	Л.Г.Ковалева (Москва)	Ю.Н.Токарев (Москва)
М.Б.Белогурова (Санкт-Петербург)	Л.В.Ковальчук (Москва)	Н.А.Торубарова (Москва)
В.И.Борисов (Москва)	В.А.Козлов (Новосибирск)	Л.Г.Фечина (Екатеринбург)
Н.Н.Ваганов (Москва)	О.И.Крыжановский (Анн-Арбор)	А.Фишер (Париж)
К.Вельте (Ганновер)	И.А.Лешкевич (Москва)	Г.Хенце (Берлин)
Э.К.Возный (Москва)	Г.А.Лыскина (Москва)	А.В.Шамардина (Н.Новгород)
Г.Гаднер (Вена)	Л.А.Махонова (Москва)	Р.З.Шаммасов (Казань)
М.И.Давыдов (Москва)	Г.Л.Менткевич (Москва)	А.А.Ярилин (Москва)

Учредители

ООО «Издательство «Династия»,
Федеральное государственное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России

С 2010 г. журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Адрес редакции:
117997, Москва, Ленинский проспект, 117
ФГУ «Федеральный научно-клинический
центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии»
Минздравсоцразвития России
Редакция журнала
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»
Тел.: (495) 936-90-76, факс: (495) 935-55-10
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 517-70-55,
Тел./факс: (495) 660-60-04
E-mail: reklama@mm-agency.ru

Журнал
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»
зарегистрирован
Федеральной службой
по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного
наследия

Регистрационный номер
ПИ №ФС77-28982

Журнал основан в 2002 году.

Журнал «Вопросы
гематологии/онкологии и
иммунопатологии в педиатрии»
является рецензируемым изданием.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Тираж 3000 экз.
Цена свободная.
Подписные индексы по каталогу
«Роспечать»:
для индивидуальных подписчиков – 85142
для предприятий и организаций – 85143

Юбилей

К 70-летию Е.В.Самочатовой. **5**

Гематология

Распространенность анемии и симптомов дефицита железа среди девушек-подростков
И.С.Тарасова, В.М.Чернов, Д.Б.Лаврухин, А.Г.Румянцев **6**

Онкология

Профилактика тошноты и рвоты, обусловленных проведением химиотерапии и лучевой терапии
Н.В.Жуков. **13**

Иммунология

Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения
А.Ю.Щербина, Т.Г.Косачева, А.Г.Румянцев **23**

Клиническая фармакология и фармакотерапия

Механизмы развития резистентности к химиопрепаратам – аналогам нуклеозидов
Ю.Н.Ликарь, М.А.Мороз, А.Г.Румянцев. **32**

Информация

I межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов России
Москва, 21–23 мая 2010 г. **41**

I Российская конференция с международным участием
«Деятельность противораковых некоммерческих организаций в детской онкологии»
Москва, 21 мая 2010 г. **42**

Календарь научно-практических мероприятий, проводимых в РФ по онкологии
(октябрь–декабрь 2010 г.) **45**

Pediatric
**Haematology/ Oncology
and Immunopathology**
Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

A.G.Rumyantzev

Deputy Editor-in-Chief

V.M.Chernov

Secretary

I.S.Tarasova

Associate Editor

I.A.Bykova

Editorial Board

B.V.Afanasiev	I.A.Lisukov	G.A.Novichkova	E.V.Samochatova	A.M.Timakov
O.V.Aleynikova	M.R.Lichinitzer	E.D.Pashanov	V.G.Savchenko	N.N.Tupitsyn
A.S.Belokhvostov	A.A.Maschan	A.P.Prodeus	A.Yu.Shcherbina	S.R.Varfolomeeva
V.M.Delyagin	O.A.Mayorova	V.V.Ptushkin	L.A.Shcheplyagina	E.B.Vladimirskaia
A.I.Karachunskiy	E.F.Morshchakova	I.B.Resnick	N.S.Smetanina	N.N.Volodin
I.V.Kondratenko	N.V.Myakova	S.A.Rumyantzev	A.G.Talalaev	O.G.Zheludkova

Editorial Council

E.I.Alekseeva (Moscow)	G.Henze (Berlin)	L.M.Minkina (Vladivostok)
A.A.Basistova (Moscow)	G.Kaspers (Amsterdam)	R.O'Reilly (New York)
A.A.Baranov (Moscow)	L.M.Kazakova (Kemerovo)	V.B.Ponomarev (New York)
A.Yu.Baryshnikov (Moscow)	M.Kazatchkine (Paris)	A.V.Shamardina (N.Novgorod)
V.G.Bebeshko (Kiev)	L.G.Kovaleva (Moscow)	R.Z.Shammasov (Kazan)
M.B.Belogurova (St. Petersburg)	L.V.Kovalchuk (Moscow)	Sh.Slavin (Jerusalem)
V.I.Borisov (Moscow)	V.A.Kozlov (Novosibirsk)	Yu.N.Tokarev (Moscow)
M.I.Davydov (Moscow)	O.I.Kryzhanovskiy (Ann-Arbor)	N.A.Torubarova (Moscow)
M.M.Dudrovin (New York)	I.A.Leshkevich (Moscow)	N.N.Vaganov (Moscow)
L.G.Fechina (Ekaterinburg)	G.A.Lyskina (Moscow)	E.K.Vosniy (Moscow)
A.Fischer (Paris)	L.A.Makhonova (Moscow)	K.Welte (Hannover)
G.Gadner (Vienna)	G.L.Mentkevich (Moscow)	A.A.Yarilin (Moscow)

Founder and Publisher

© «Dynasty» Publishing House

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

Editorial Office:
Federal Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
Leninskiy prospekt, 117
Moscow, Russia, 117997
Phone: +7 495 936 90 76
Fax: +7 495 935 55 10
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru

«Dynasty» Publishing House
p/o box 229,
Moscow, Russia, 119019
Phone: +7 495 660 60 04
Fax: +7 495 660 60 04
E-mail: red@mm-agency.ru

Advertising Department:
Phone: +7 495 517 70 55
E-mail: reklama@mm-agency.ru

Jubilee

To the 70th anniversary of E.V.Samochatova 5

Hematology

Prevalence of anemia and clinical signs of iron deficiency in adolescent girls
I.S.Tarasova, V.M.Chernov, D.B.Lavrukhin, A.G.Rumyantsev 6

Oncology

Prevention of nausea and vomiting caused by chemotherapy and radiotherapy
N.V.Zhukov 13

Immunology

Primary immunodeficiencies: Problems in diagnosis and therapy
A.Yu.Shcherbina, T.G.Kosacheva, A.G.Rumyantsev 23

Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy

Mechanisms of resistance to nucleoside analogues
Yu.N.Likar, M.A.Moroz, A.G.Rumyantsev 32

Information

1st Inter-Regional Conference of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists of Russia
Moscow, May 21–23, 2010 41

1st Russian Conference with Participants from Abroad
“Activities of Cancer Control Noncommercial Organizations in Pediatric Oncology”
Moscow, May 21, 2010 42

Calendar of Events in the Field of Oncology in Russian Federation
(October–December 2010) 45

Елена Владимировна Самочатова (к 70-летию со дня рождения)

Елена Владимировна Самочатова родилась 24 апреля 1940 г. в Москве в семье врача. Скорее всего это и определило выбор ею профессии. После окончания школы Е.В.Самочатова поступила на педиатрический факультет II Московского медицинского института (II ММИ) им. Н.И.Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет – РГМУ). Студенческие годы были трудными и интересными: освоение профессии, занятия спортом, поездка на целину, первая заслуженная награда – медаль «За освоение целинных и залежных земель». После окончания института в 1963 г. Е.В.Самочатова работала участковым педиатром. Самостоятельная практическая работа породила стремление продолжить медицинское образование и в 1966 г. Е.В.Самочатова поступила в клиническую ординатуру на кафедру факультетской педиатрии II ММИ им. Н.И.Пирогова, которой в то время руководила проф. Н.С.Кисляк. Е.В.Самочатова проходила ординатуру на базе Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) – старейшей детской больницы Москвы. Работа в отделениях различного профиля этой больницы значительно обогатила знания Е.В.Самочатовой. Была и еще одна особенность МДГКБ – наличие первого в стране детского гематологического отделения, открытого в 1964 г. Именно там Е.В.Самочатова впервые встретилась с лечением болезней крови у детей, что в последующем стало делом всей ее жизни. После окончания ординатуры Е.В.Самочатова была приглашена на работу в МДГКБ. Значительная часть врачебной, а в дальнейшем научной и преподавательской деятельности Е.В.Самочатовой связана с этой больницей и кафедрой факультетской педиатрии II ММИ им. Н.И.Пирогова. Желание внести вклад в развитие новой, зарождающейся науки – детской гематологии – привело Е.В.Самочатову в стан врачей-исследователей и она становится научным сотрудником созданной в 1969 г. научно-исследовательской лаборатории детской гематологии. Отличительными чертами первого коллектива этой лаборатории, в который входила и Е.В.Самочатова, являлись неиссякаемый энтузиазм, желание преодолеть имеющееся отставание отечественной науки и сделать что-то новое. Научных сотрудников того поколения не останавливало отсутствие литературы, реактивов, необходимого оборудования. В стены лаборатории переносили новые методики – цитохимические, иммунологические, цитогенетические, позволяющие получать новые данные, совершенствовать диагностику, улучшать результаты лечения больных. Е.В.Самочатова впервые в нашей стране освоила и применила методики культивирования лимфоцитов. Несколько лет кропотливого труда завершились защитой кандидатской диссертации в 1975 г. В 1988–1991 гг. Е.В.Самочатова работала старшим научным сотрудником Гематологического научного центра РАМН (Москва), в котором было создано отделение детской гематологии. В 1991 г. благодаря инициативе проф. А.Г.Румянцева в Москве был создан НИИ детской гематологии (ныне Федеральный научно-

клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России). Е.В.Самочатова и группа энтузиастов перешли работать в этот институт. Клинической базой института стало отделение гематологии Российской детской клинической больницы. С 1991 г. Е.В.Самочатова работала заместителем



директора по научной работе, а с 2003 г. – по лечебной работе. Е.В.Самочатова совмещала административную, врачебную работу, консультативную деятельность с научной работой. Об успешности последней свидетельствует блестящая защита Е.В.Самочатовой докторской диссертации в 1993 г. Еще одной сферой интересов Елены Владимировны является педагогическая деятельность. С 1995 г. Е.В.Самочатова работает на кафедре клинической гематологии факультета усовершенствования врачей РГМУ в должности профессора. Е.В.Самочатова постоянно выезжает в регионы РФ для чтения лекций в рамках различных образовательных программ. Блестящее знание английского языка позволило Е.В.Самочатовой посетить ведущие клиники мира, выступать на престижных конференциях, перевести несколько монографий, восполнивших дефицит знаний отечественных ученых и практических врачей в области детской гематологии и онкологии. Е.В.Самочатова является главным редактором журнала «Онкогематология».

Е.В.Самочатова – честный и принципиальный человек, требовательный к себе и окружающим, имеющий высокие принципы и гражданскую позицию. Если описывать жизненный путь Елены Владимировны, придется неоднократно применять слово «впервые» потому, что ей свойственно быть в первых рядах первопроходцев, пионеров, людей, не безразличных к своему делу.

Более 45 лет Е.В.Самочатова служит медицине, педиатрии, гематологии, науке. Е.В.Самочатовой присвоено почетное звание Заслуженный врач РФ, она награждена орденом «Дружбы».

Сотрудники Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, коллеги и ученики сердечно поздравляют Елену Владимировну Самочатову с юбилейной датой и желают здоровья и дальнейших творческих успехов!

Распространенность анемии и симптомов дефицита железа среди девушек-подростков

И.С.Тарасова^{1,2}, В.М.Чернов^{1,2}, Д.Б.Лаврухин¹, А.Г.Румянцев^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

²Российский государственный медицинский университет, Москва

Подростки представляют группу риска по развитию железодефицитных состояний. У девушек-подростков наряду с бурным ростом дополнительным фактором, приводящим к истощению запасов железа в организме, является кровопотеря во время менструаций. Проведено одномоментное популяционное нерандомизированное описательное исследование с целью определения распространенности анемии и симптомов дефицита железа среди девушек-подростков, проживающих в средней полосе России, и установления влияния длительных и обильных менструаций на показатели красной крови. Исследование проведено в рамках диспансеризации учащихся средних школ Вологды в сентябре–ноябре 2004 г. Для исследования случайным образом были отобраны 1340 девочек и девушек в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст $13,81 \pm 0,04$ года). Оценка менструальной функции проведена у 883 девушек Вологды в возрасте от 11 до 18 лет (медиана возраста 15 лет) на основании данных анкетирования и осмотра гинеколога. Распространенность анемии (гемоглобин – $Hb \leq 120$ г/л) среди всех обследованных девочек/девушек Вологды составила 10,7% ($n = 143$). У подавляющего большинства (137, или 95,8%) девочек/девушек анемия была легкой степени ($Hb 90–120$ г/л). Распространенность анемии среди менструирующих девушек-подростков составила 10,6% (95 из 896), а среди девушек с известными характеристиками менструальной функции – 10,5% (93 из 883). У девушек со сниженной концентрацией Hb по сравнению с девушками с нормальной концентрацией Hb статистически значимо чаще встречались такие симптомы анемии, как вялость, обмороки, бледность кожных покровов и слизистых, артериальная гипотония, и такие симптомы сидеропении, как извращение аппетита, сухость, ломкость и выпадение волос, ломкость, мягкость, истончение и поперечная исчерченность ногтей. Показано, что по мере увеличения количества дней менструаций происходит увеличение доли девушек, у которых количество эритроцитов составляет менее $3,9 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,0501$), цветовой показатель не превышает 0,85 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о нарастании признаков дефицита железа.

Ключевые слова: девушки-подростки, анемия, симптомы дефицита железа, менструации

Prevalence of anemia and clinical signs of iron deficiency in adolescent girls

I.S.Tarasova^{1,2}, V.M.Chernov^{1,2}, D.B.Lavrukhin¹, A.G.Rumyantsev^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow

Adolescents form a group at risk of iron deficiency development. An additional factor leading to depletion of iron stores in adolescent girls is blood loss during menstrual bleeding. A cross-sectional nonrandomized descriptive study was carried out in order to evaluate the prevalence of anemia and clinical signs of iron deficiency in adolescent girls living in central Russia and detect the impact of prolonged and heavy menstrual bleeding on the red blood values. The study was carried out within the routine health examination of schoolchildren in Vologda in September–November, 2004. A total of 1340 girls aged 10–18 years (mean age 13.81 ± 0.04 years) were selected at random. The menstrual characteristics were evaluated in 883 girls aged 11–18 years (median 15 years), residents of Vologda, by the data of questionnaires and results of gynecological examinations. The prevalence of anemia (hemoglobin – $Hb \leq 120$ g/l) in all examined girls of Vologda was 10.7% ($n = 143$). The overwhelming majority of these girls ($n = 137$; 95.8%) had mild anemia ($Hb 90–120$ g/l). The prevalence of anemia in adolescent girls with menses was 10.6% (95 of 896), among girls with the known menstrual characteristics – 10.5% (93 of 883). Signs of anemia (inertia, syncopes, skin and mucosa pallor, arterial hypotension) were significantly more incident in girls with low Hb level than in girls with normal Hb level; in addition, they presented with signs of sideropenia (perverted appetite, dry brittle hair and loss of hair, brittleness, softness, thinning, and cross striatedness of nails). Girls with prolonged menstrual bleeding more often had red blood cell count below $3.9 \times 10^{12}/l$ ($p = 0.0501$) and color index no higher than 0.85 ($p < 0.0001$), indicating that iron deficiency increased.

Key words: adolescent girls, anemia, clinical signs of iron deficiency, menstruation

Анемия по-прежнему широко распространена во всем мире, и прежде всего среди населения развивающихся стран [1].

Распространенность анемии имеет выраженные половые и возрастные различия (табл. 1).

Подростки наряду с детьми раннего возраста, кормящими и беременными женщинами представляют группу риска по развитию железодефицитных состояний (ЖДС) [2–4].

Повышенные потребности в железе в подростковом возрасте обусловлены увеличением объема циркулирующей крови, увеличением мышечной и жировой массы [3, 5, 6].

На основании данных исследований, проведенных в Европе и, в частности, Великобритании, было установлено, что потребность в железе у юношей составляет 1,45–2,03 мг в сутки, у девочек до наступления менархе – 1,22–1,46 мг в сутки, у девушек после появления менструаций – 1,39–2,54 мг в сутки. Таким образом, для восполнения повышенных потребностей в железе мальчикам в возрасте 11 лет необходимо ежедневно получать с пищей 10 мг железа, юношам в возрасте 16 лет – 15 мг, а юношам в возрасте 17 лет и старше – более 20 мг; девушки в возрасте до 15 лет должны ежедневно получать с пищей 10 мг железа, а в более старшем возрасте – 13–14 мг [5, 7].

Распространенность ЖДС среди подростков варьирует по данным разных авторов, что прежде всего определяется уровнем социально-экономического развития страны, в которой проведено исследование. Кроме того, одномоментные популяционные исследования (cross-sectional studies) проведены у подростков разных возрастных групп, а в качестве критерия дефицита железа (ДЖ) использованы различные значения концентрации сывороточного ферритина (от 12 до 30 нг/мл), что в определенной степени затрудняет сравнение полученных результатов. Тем не менее общим для всех стран является тот факт, что распространенность ЖДС у подростков имеет ярко выраженные половые различия: ДЖ и железодефицитная анемия (ЖДА) чаще встречаются среди девушек, чем среди юношей [8–14].

Боле высокая распространенность ЖДС у девушек по сравнению с юношами связана с тем, что у девушек-подростков дополнительным фактором, приводящим к истощению запасов железа в организме, является кровопотеря во время менструаций [5, 15–17].

То, что потери железа с менструацией являются основным фактором, снижающим запасы железа в организме женщины, доказано большим количеством исследований [18–21], при этом особое значение имеют интенсивность кровотечения и длительность менструаций [18, 21–25]. Однако большинство такого рода исследований проведено у женщин репродуктивного возраста (15–18 лет и старше) [20, 21, 26].

Для корреспонденции:

Тарасова Ирина Станиславовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, доцент кафедры клинической гематологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9076

Факс: (495) 935-5510

E-mail: tarasova@niidg.ru

Статья поступила 04.05.2010 г., принята к печати 07.06.2010 г.

Таблица 1. Распространенность анемии (в %) в различных возрастных группах (цит. по [1])

Группы населения	Развитые страны	Развивающиеся страны
Дети в возрасте 0–4 года	20,1	39,0
Дети в возрасте 5–14 лет	5,9	48,1
Беременные женщины	22,7	52,0
Все женщины в возрасте от 15 до 59 лет	10,3	42,3
Мужчины в возрасте от 15 до 59 лет	4,3	30,0
Лица в возрасте 60 лет и старше	12,0	45,2

Цель исследования – определить распространенность анемии и симптомов ДЖ среди девушек-подростков, проживающих в средней полосе России, и установить влияние длительных и обильных менструаций на показатели красной крови.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи в рамках диспансеризации, осуществлявшейся в сентябре–ноябре 2004 г., проведено одномоментное популяционное (cross-sectional study) нерандомизированное сравнительное исследование среди девочек и девушек Вологды, учащихся средних школ. Для исследования случайным образом были отобраны 1340 девочек и девушек – учащихся 5–11-х классов 5 средних школ.

Каждый участник исследования был опрошен с помощью специально разработанного стандартизованного опросника (анкеты), включавшего вопросы, касающиеся возраста, даты рождения, наличия симптомов сидеропении и анемии, возможных источников хронической кровопотери (носовые кровотечения, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – ЖКТ) и менструальной функции: возраст (только число лет, месяц не учитывали) наступления менархе, регулярность менструаций, продолжительность цикла, длительность кровяных выделений (число дней), интенсивность менструальных выделений, болезненность менструаций. Все девочки и девушки были осмотрены педиатром, подавляющее большинство (1231, или 91,9%) – гинекологом.

За нарушения менструальной функции принимали [27, 28]:

- нерегулярные менструации;
- обильные менструации;
- менструации длительностью более 7 дней;
- болезненные менструации (дисменорея).

В качестве скринингового метода для выявления анемии использовали общий анализ крови, который выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе DANAM HC-5710, США (1045, или 78%) или «ручным» методом (295, или 22%). Оценку степени тяжести и характера анемии проводили на основании концентрации гемоглобина (Hb), значений гематокрита (Ht), цветового показателя (ЦП) и количества эритроцитов (RBC). Значения эритроцитарных индексов для трактовки характера анемии не использовали, поскольку полной уверенности в том, что автоматический гематологический анализатор правильно откалиброван, не было (прибор был закуплен накануне проведения диспансеризации).

За анемию принимали концентрацию Hb \leq 120 г/л. Кроме того, учитывали снижение Ht менее 37%, количества RBC

менее $3,9 \times 10^{12}/л$, а также сочетанное изменение этих показателей [29].

ЦП рассчитывали по формуле:

$$ЦП = \frac{Hb \text{ (г/л)} \times 3}{RBC \text{ (первые 3 цифры)}}$$

Значение ЦП менее 0,85 свидетельствовало в пользу гипохромного (железодефицитного) характера анемии.

Девушки, у которых была выявлена ЖДА, получали лечение препаратами железа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и Prism 3.0. Рассчитывали средние величины (M), стандартную ошибку средней величины (m) и медиану (Me). Для сравнения качественных переменных использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса. Для сравнения количественных переменных использовали непараметрический U -критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

В связи с тем что не все девушки ответили на все содержащиеся в анкете вопросы, при определении доли девушек, имеющих тот или иной признак, расчет производили только на тех девушках, которые ответили на конкретный вопрос опросника (анкеты).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 1340 девочек и девушек в возрасте от 10 до 18 лет (средний возраст $13,81 \pm 0,04$ года, медиана возраста 14 лет), учащихся 5–11-х классов 5 средних школ Вологды.

Сведения о наличии или отсутствии менструаций имелись у 1269 (94,7%) из 1340 обследованных девочек и девушек. У 373 (29,4%) девочек менархе еще не наступило на момент обследования и заполнения анкеты, их возраст составил от 10 до 16 лет (средний возраст $12,23 \pm 0,05$ года, медиана 12 лет). Эта группа девушек не включена в анализ менструальной функции.

Сведения о возрасте наступления менархе имелись у 884 (98,7%) девушек. Возраст наступления менархе колебался от 10 до 16 лет и в среднем составил $12,57 \pm 0,03$ года (медиана 13 лет).

Полные сведения о характере менструаций имелись у 883 (95,8%) девушек. Характеристики менструальной функции, включая регулярность, длительность и интенсивность кровяных выделений, болезненность менструаций, приведены в табл. 2, из которой видно, что у подавляющего большинства девушек менструации протекали нормально: регулярные менструации отмечались у 84,7% девушек, кровяные выделения в течение 3–7 дней наблюдались у 98% девушек, кровяные выделения были умеренными у 92,8% девушек. Длительность кровяных выделений колебалась от 1 до 19 дней и в среднем составила $5,42 \pm 0,04$ дня (медиана 5 дней). У 1/3 (37,9%) девушек имелись какие-либо нарушения менструальной функции. Менструации длительностью более 7 дней наблюдались у 17 (1,9%) девушек, обильные кровяные выделения – у 50 (5,6%), нерегулярные менструации – у 135 (15,3%), дисменорея – у 206 (23,3%) девушек.

Анемия. Распространенность анемии среди всех обследованных девочек/девушек Вологды составила 10,7% ($n = 143$). Медиана возраста девочек/девушек с анемией составила 14 лет (10–17 лет). У подавляющего большинства (137, или 95,8%) девочек/девушек анемия была легкой (Hb 90–120 г/л), у 5 (7%) девочек/девушек – среднетяжелой (Hb 70–90 г/л), и только у 1 (0,7%) девочки 14 лет – тяжелой ($Hb < 70$ г/л) (табл. 3). У 20 (14%) девочек/девушек с $Hb \leq 120$ г/л ЦП был не выше 0,85, т.е. анемия носила гипохромный характер. У 100 (7,5%) девочек/девушек количество RBC составляло менее $3,9 \times 10^{12}/л$. Снижение концентрации Hb в сочетании с уменьшением количества RBC менее $3,9 \times 10^{12}/л$ было выявлено у 68 (5,1%) девочек/девушек. Ht был определен у 1243 (92,8%) девочек/девушек и был снижен (менее 37%) у 174 (14%) из них. У 86 (6,9%) девочек/девушек было зарегистрировано одновременное снижение концентрации Hb и Ht . Количество девушек, имеющих сочетанный характер изменений показателей красной крови, представлено в табл. 3.

Поскольку менструации являются фактором риска развития ЖДС, мы попытались узнать, происходит ли увеличение доли девушек с анемией по мере их взросления и увеличения доли менструирующих девушек (см. рисунок). Как видно из рисунка, по мере взросления девушек и появления у них менструаций не происходит увеличения доли девушек, страдающих анемией, хотя отмечается некий рост доли девушек с наличием анемии среди менструирующих. Таким образом, корреляции между долей девушек с наличием менструаций и долей девушек с анемией не получено ($p = 0,8261$),

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у девушек Вологды

Параметр	Количество девушек	
	абс.	%
Регулярность:		
регулярные	748	84,7
нерегулярные	135	15,3
Длительность кровяных выделений, дни		
≤ 2	1	0,1
3–7	865	98
8–14	15	1,7
> 14	2	0,2
Интенсивность кровяных выделений:		
скудные	14	1,6
умеренные	819	92,8
обильные	50	5,6
Дисменорея:		
нет	677	76,7
да	206	23,3
Нарушения менструальной функции (один из признаков или их сочетание)	335	37,9

Таблица 3. Количество девочек/девушек со сниженными показателями красной крови

Параметр	Количество девочек/девушек	
	абс.	%
$Hb \leq 120$ г/л	143	10,7
$RBC < 3,9 \times 10^{12}/л$	100	7,5
$ЦП \leq 0,85$	48	3,6
$Hb \leq 120$ г/л + $RBC < 3,9 \times 10^{12}/л$	68	5,1
$Hb \leq 120$ г/л + $ЦП \leq 0,85$	20	1,5
$Ht < 37\%$	174	14,0
$Hb \leq 120$ г/л + $Ht < 37\%$	86	6,9
$Hb \leq 120$ г/л + $Ht < 37\%$ + $ЦП \leq 0,85$	13	1,0
$Hb \leq 120$ г/л + $Ht < 37\%$ + $RBC < 3,9 \times 10^{12}/л$	50	4,0
$Hb \leq 120$ г/л + $Ht < 37\%$ + $RBC < 3,9 \times 10^{12}/л$ + $ЦП \leq 0,85$	0	0

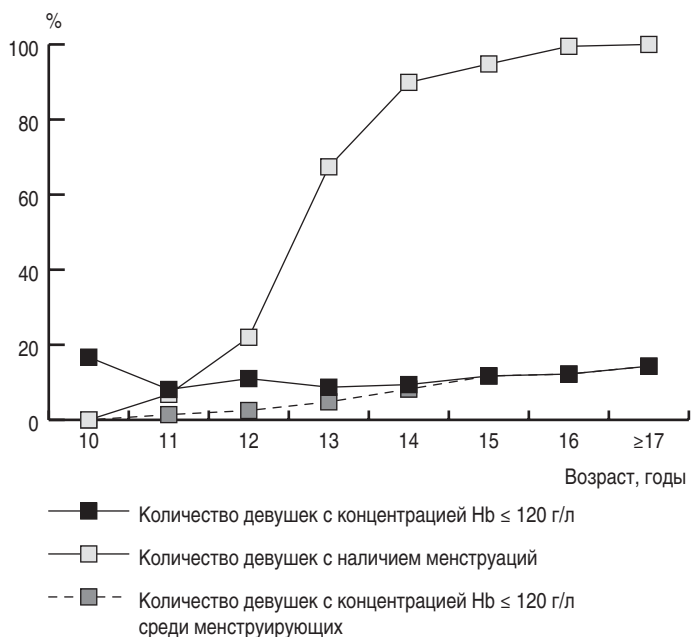


Рисунок. Количество девушек (в %) с анемией в зависимости от возраста и увеличения доли менструирующих.

что может свидетельствовать о том, что менструации являются не единственным фактором, влияющим на развитие анемии у девушек данного региона.

Симптомы анемии и сидеропении. Поскольку существует взаимосвязь между клиническими симптомами и лабораторными признаками ДЖ [14, 30, 31], проведен анализ частоты встречаемости симптомов ДЖ в группах девочек/девушек с нормальной и сниженной концентрацией Hb. Распределение девочек/девушек в зависимости от концентрации Hb представлено в табл. 4. Группы девочек/девушек оказались сопоставимы по основным характеристикам.

Сведения о наличии или отсутствии симптомов анемии имелись у 1288 (96%) девочек/девушек. Среди симптомов

анемии у девушек Вологды чаще всего встречались головная боль (26,2%), слабость (21,4%), головокружения (14,8%; табл. 5). У девочек/девушек с анемией по сравнению в девочками/девушками с нормальной концентрацией Hb чаще встречались практически все симптомы анемии (вялость, головокружение, снижение работоспособности, снижение переносимости физических нагрузок, головная боль, одышка, обмороки, шум в ушах, бледность кожи и слизистых, тахикардия, артериальная гипотония, расширение границ сердца, приглушенность тонов сердца), однако статистически значимые различия получены только в отношении следующих симптомов: вялость (18 против 9%; $p = 0,0005$), обмороки (6,5 против 2,7%; $p = 0,0246$), бледность кожных покровов и слизистых (13 против 2,8%; $p = 0,0000$), артериальная гипотония (7,2 против 3,4%; $p = 0,0399$; см. табл. 5).

Сведения о наличии или отсутствии симптомов сидеропении имелись у 1283 девочек/девушек. Среди симптомов сидеропении у девушек Вологды чаще всего встречались нарушения менструальной функции (20,3%), ломкость, мягкость, истончение, поперечная исчерченность ногтей (12,7%), дисфункция ЖКТ (12,5%). У девочек/девушек с анемией по сравнению в девочками/девушками с нормальной концентрацией Hb чаще встречалось большинство симптомов сидеропении, однако статистически значимые различия получены только в отношении извращения аппетита (2,9 против 0,8%; $p = 0,0418$), сухости, ломкости и выпадения волос (11,8 против 6,6%; $p = 0,0396$), ломкости, мягкости, истончения и поперечной исчерченности ногтей (18,4 против 12%; $p = 0,0462$; табл. 6).

Также проведен анализ изменений показателей красной крови в зависимости от длительности менструаций и интенсивности кровяных выделений (табл. 7). Выявлено, что по мере увеличения количества дней менструаций происходит увеличение доли девушек, имеющих снижение коли-

Таблица 4. Характеристика девочек/девушек Вологды в зависимости от концентрации Hb

Параметр	Концентрация Hb, г/л		p	
	≤ 120 (n = 143)	> 120 (n = 1197)		
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:	10–17		10–18	
разброс				
медиана	14		14	
Общий анализ крови:				
«ручной» метод	40	28,0	255	21,3
автоматический гематологический анализатор	103	72,0	942	90,1
Наличие сведений о симптомах анемии	138	96,5	1150	96,1
Наличие сведений о симптомах сидеропении	136	95,1	1147	95,8
Менструации (n = 1269):	(n = 133)		(n = 1136)	
нет	38	28,6	335	29,5
есть	95	71,4	801	70,5
есть полные сведения о характере (n = 883)	93	97,9	790	98,6
Осмотрены гинекологом (n = 1340)	130	90,9	1101	91,8
Возраст наступления менархе (n = 884), годы:	(n = 93)		(n = 791)	
разброс	11–14		10–16	
средний	12,63 ± 0,09		12,56 ± 0,04	
медиана	13		13	

Таблица 5. Частота встречаемости симптомов анемии у девочек/девушек Вологды в зависимости от концентрации Hb

Симптом анемии	Концентрация Hb, г/л		p	Всего (n = 1288)			
	> 120 (n = 1150)			абс.	%		
	≤ 120 (n = 138)	> 120 (n = 1150)					
	абс.	%	абс.	%			
Слабость	29	21	247	21,5	0,9875	276	21,4
Вялость	26	18,8	104	9,0	0,0005	130	10,1
Головокружение	25	18,1	165	14,3	0,2810	190	14,8
Снижение работоспособности	16	11,6	84	7,3	0,0995	100	7,76
Снижение переносимости физических нагрузок	11	8,0	51	4,4	0,0947	62	4,8
Головная боль	41	29,7	297	25,8	0,3705	338	26,2
Раздражительность	16	11,6	134	11,7	0,9042	150	11,6
Одышка	5	3,6	19	1,7	0,1706	24	1,9
Обмороки	9	6,5	31	2,7	0,0246	40	3,1
Шум в ушах	5	3,6	36	3,1	0,8492	41	3,2
Бледность кожи и слизистых	18	13,0	32	2,8	0,0000	50	3,9
Тахикардия	8	5,8	31	2,7	0,0706	39	3,0
Артериальная гипотония	10	7,2	39	3,4	0,0399	49	3,8
Расширение границ сердца	1	0,7	0	0,0	0,0573	1	0,1
Приглушенность тонов сердца	1	0,7	1	0,1	0,2529	2	0,2
Снижение аппетита	7	5,1	57	5,0	0,8697	64	5

Таблица 6. Частота встречаемости симптомов сидеропении у девочек/девушек Вологды в зависимости от концентрации Hb

Симптом сидеропении	Концентрация Hb, г/л				p	Всего (n = 1283)	
	≤ 120 (n = 136)		> 120 (n = 1147)			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Извращение вкуса	6	4,4	20	1,7	0,0653	26	2,0
Извращение обоняния	3	2,2	8	0,7	0,1478	11	0,9
Извращение аппетита	4	2,9	9	0,8	0,0418	13	1,0
Дисфагия	2	1,5	10	0,9	0,6698	12	0,9
Сонливость	15	11,0	89	7,8	0,2335	104	8,1
Сухость кожи	13	9,6	74	6,5	0,2214	87	6,8
Ангюлярный стоматит	1	0,7	20	1,7	0,6038	21	1,6
Хейлез, «заеды» в углах рта	8	5,9	36	3,1	0,1410	44	3,4
Сухость, ломкость, выпадение волос	16	11,8	76	6,6	0,0396	92	7,2
Ломкость, мягкость, истончение, поперечная исчерченность ногтей	25	18,4	138	12,0	0,0462	163	12,7
Глоссит	1	0,7	0	0	0,0564	1	0,1
Атрофический эзофагит	0	0	0	0	–	0	0
Атрофический гастрит	3	2,2	15	1,3	0,5575	18	1,4
Дисфункция ЖКТ	22	16,2	138	12,0	0,2026	160	12,5
Склонность к запорам	1	0,7	27	2,4	0,3622	28	2,2
Нарушения менструальной функции (один из признаков или их сочетание)	32	23,5	228	19,9	0,3628	260	20,3
Субфебрилитет	2	1,5	22	1,9	0,9765	24	1,9

чества RBC менее $3,9 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,0501$) и ЦП не выше 0,85 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о нарастании признаков ДЖ.

По данным проведенного исследования, распространенность анемии у девушек-подростков Вологды (10,7%) оказалась полностью сопоставима с данными, полученными нами ранее при обследовании девушек-подростков, учащихся одного из московских вузов (10,6%) [32], хотя возраст обследованных несколько отличался (возраст обследованных в Вологде составил 10–18 лет, медиана возраста 14 лет; возраст обследованных в Москве – 16–18 лет, медиана 18 лет). При вычленении группы девушек старшего подросткового возраста (медиана возраста 16 лет, разброс

15–17 лет) распространенность анемии в группе девушек, проживающих в Вологде (57, или 11,9%), оказалась чуть больше, чем аналогичный показатель у девушек, проживающих в Москве.

Таким образом, распространенность анемии у девушек-подростков, проживающих в центральной полосе России, оказалась выше, чем в индустриально развитых странах, таких как США, где распространенность ДЖ и ЖДА у девушек-подростков составляет 9–11 и 2–3% соответственно [33], но гораздо ниже, чем в развивающихся странах с высокой распространенностью малярии и глистных инвазий, таких как Кения, Непал, Нигерия, где распространенность анемии среди девушек школьного возраста достигает 20–40% и выше [14, 18, 19].

У девушек Вологды с Hb ≤ 120 г/л по сравнению с девушками с нормальной концентрацией Hb статистически значимо чаще встречались такие симптомы анемии, как вялость, обмороки, бледность кожных покровов и слизистых, артериальная гипотония, и такие симптомы сидеропении, как извращение аппетита, сухость, ломкость и выпадение волос, ломкость, мягкость, истончение и поперечная исчерченность ногтей. Полученные результаты не совсем совпадают с данными ранее проведенных исследований. Так, у девушек-подростков, учащихся одного из московских вузов, имеющих сниженную концентрацию Hb, статистически значимо чаще встречались такие симптомы анемии, как слабость, вялость, снижение работоспособности, снижение переносимости физических нагрузок, бледность кожи и слизистых оболочек, и такие симптомы сидеропении, как сонливость, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, глоссит, дисфункция ЖКТ [32]. Отсутствие полного совпадения может быть объяснено невысокой чувствительностью симптомов ДЖ. Так, по данным В.Woodruff и соавт. [14], несмотря на статистически значимо большую распространенность анемии среди подростков, имеющих бледность кожных покровов и слизистых, чувствительность этих симптомов составила только 22 и 16% соответственно, специфичность – 89 и 94% соответственно, а прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) – 47 и 54% соответственно. Другим объяснением выявленных различий в частоте встречаемости симптомов ДЖ среди обследованных популяций может служить тот факт, что в Вологде девоч-

Таблица 7. Количество девушек со сниженными показателями красной крови в зависимости от длительности и интенсивности менструаций

Параметр	Hb ≤ 120 г/л (n = 124)		p	Ht < 37% (n = 160)		p	RBC < $3,9 \times 10^{12}/л$ (n = 89)		p	ЦП ≤ 0,85 (n = 39)		p
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Длительность менструаций, дни:												
0	34	27,4	0,3208	49	30,6	0,6333	23	25,8	0,0501	11	28,2	< 0,0001
1	0	0		0	0		0	0		1	2,6	
3	2	1,6		2	1,3		2	2,3		5	12,8	
4	10	8,1		15	9,3		4	4,5		7	17,9	
5	28	22,6		36	22,5		23	25,8		6	15,4	
6	34	27,4		40	25,0		28	31,5		7	17,9	
7 и более	16	12,9		18	11,3		9	10,1		2	5,2	
Интенсивность кровяных выделений:												
менструации отсутствуют	34	27,4	0,1295	49	30,6	0,2220	23	25,8	0,3890	11	28,2	0,5031
скудные	1	0,8		0	0		0	0		1	2,6	
умеренные	79	63,7		101	63,1		60	67,4		24	61,5	
обильные	10	8,1		10	6,3		6	6,8		3	7,7	

ки/девушки отвечали на вопросы анкеты, которые задавались каждой девочке/девушке в личной беседе с медицинским работником (с возможным объяснением каждого из симптомов), а при проведении исследования среди студентов московского вуза каждая девушка отвечала на вопрос анкеты самостоятельно, без какого-либо участия или контроля со стороны исследователя или медицинского работника. Кроме того, определенное влияние на результаты анкетирования мог оказать и возраст опрашиваемых девушек: возраст обследованных в Москве был несколько старше (16–18 лет, медиана 18 лет).

Проведенное нами исследование показало, что существуют определенные трудности в постановке диагноза ДЖ только на основании клинических признаков. Результаты других исследований также свидетельствуют о том, что наличие бледности кожных покровов и слизистых не позволяет выявить лиц со среднетяжелой и легкой анемией [34–36]. Единственным надежным критерием, позволяющим определить распространенность и тяжесть анемии, является определение концентрации Hb.

Нам удалось показать, что по мере увеличения количества дней менструаций происходит увеличение доли девушек, имеющих снижение количества RBC менее $3,9 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,0501$) и ЦП не выше 0,85 ($p < 0,0001$; см. табл. 7), что свидетельствует о нарастании признаков ДЖ. Полученные результаты полностью согласуются с данными других исследователей. Так, F. Varr и соавт. [18] установили, что с увеличением объема кровопотери происходит снижение Ht ($p = 0,03$), концентрации сывороточного железа ($p = 0,05$), коэффициента насыщения трансферрина железом ($p = 0,03$) и повышение цинк-протопорфирина ($p = 0,006$), также происходит снижение концентрации Hb, но различия статистически незначимы ($p = 0,06$).

Таким образом, общепризнано, что анемия на протяжении ряда лет является одной из ведущих проблем общественного здравоохранения, однако прогресс, достигнутый в ее решении, незначительный и распространенность анемии по-прежнему остается высокой. Поэтому эксперты ВОЗ и UNICEF указывают на необходимость борьбы с анемией и подчеркивают важность признания многофакторной этиологии этого заболевания и разработки эффективных программ его контроля [37].

Литература

1. Iron Deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Воронцов И.М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии. В кн.: Кисляк Н.С. и др. (ред.). Дефицит железа и железodefицитная анемия у детей. М.: Славянский диалог; 2001: 36–58.
3. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Дефицит железа у детей: проблемы и решения. Прил.: Педиатрия. Consilium Medicum 2002; 4(3): www.consilium-medicum.com.
4. Coutinho G.G., Goloni-Bertollo E.M., Bertelli E.C. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J 2005; 123(2): 88–92.
5. Beard J.L. Iron requirements in adolescent females. J Nutr 2000; 130(2S, suppl): 440S–2S.

6. Food and Agriculture Organization (FAO)/World Health Organization (WHO). Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation Bangkok, Thailand. Bangkok: FAO/WHO; 2001.
7. Fairweather-Tait S. Iron requirements and prevalence of iron deficiency in adolescents. An overview. In: Hallberg L., Asp N.G., eds. Iron nutrition in health and disease. London: Libbey and Co; 1996: 137–48.
8. Hallberg L., Hultén L., Lindstedt G., et al. Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. Pediatr Res 1993; 34(5): 680–7.
9. Bergström E., Hernell O., Lönnerdal B., Persson L.A. Sex differences in iron stores of adolescents: what is normal? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 20(2): 215–24.
10. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. Int J Hematol 1996; 63(2): 103–35.
11. Shaw N.S. Iron deficiency and anemia in school children and adolescents. J Formos Med Assoc 1996; 95(9): 692–8.
12. Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Aligne C.A., et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. Pediatrics 2001; 107(6): 1381–6.
13. Kara B., Cal S., Aydoğan A., Sarper N. The prevalence of anemia in adolescents: a study from Turkey. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28(5): 316–21.
14. Woodruff B.A., Blanck H.M., Slutsker L., et al. Anaemia, iron status and vitamin A deficiency among adolescent refugees in Kenya and Nepal. Publ Hlth Nutr 2006; 9(1): 26–34.
15. Hallberg L., Hultén L. Iron requirements, iron balance and iron deficiency in menstruating and pregnant women. In: Hallberg L., Asp N.G., eds. Iron nutrition in health and disease. London: Libbey and Co; 1996: 165–82.
16. Derman O., Okstüz-Kanbur N., Yenicesu I., Klink E. Iron deficiency anemia in a group of Turkish adolescents: frequency and contributing factors. Int J Adolesc Med Hlth 2005; 17(2): 179–86.
17. Clark S.F. Iron deficiency anemia. Nutr Clin Pract 2008; 23(2): 128–41.
18. Barr F., Brabin L., Agbaje S., et al. Reducing iron deficiency anaemia due to heavy menstrual blood loss in Nigerian rural adolescents. Publ Hlth Nutr 1998; 1(4): 249–57.
19. Leenstra T., Kariuki S.K., Kurtis J.D., et al. Prevalence and severity of anemia and iron deficiency: cross-sectional studies in adolescent schoolgirls in western Kenya. Eur J Clin Nutr 2004; 58(4): 681–91.
20. Harvey L.J., Armah C.N., Dainty J.R., et al. Impact of menstrual blood loss and diet on iron deficiency among women in the UK. Br J Nutr 2005; 94(4): 557–64.
21. Pala K., Dundar N. Prevalence and risk factors of anaemia among women of reproductive age in Bursa, Turkey. Indian J Med Res 2008; 128(3): 282–6.
22. Milman N., Kirchoff M., Jørgensen T. Iron status markers, serum ferritin and hemoglobin in 1359 Danish women in relation to menstruation, hormonal contraception, parity, and postmenopausal hormone treatment. Ann Hematol 1992; 65(2): 96–102.
23. Milman N., Rosdahl N., Lyhne N., et al. Iron status in Danish women aged 35–65 years. Relation to menstruation and method of contraception. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72(8): 601–5.
24. Milman N., Clausen J., Byg K.E. Iron status in 268 Danish women aged 18–30 years: influence of menstruation, contraceptive method, and iron supplementation. Ann Hematol 1998; 77(1–2): 13–9.
25. Al-Quaiz J.M. Iron deficiency anemia. A study of risk factors. Saudi Med J 2001; 22(6): 490–6.
26. Heath A.L., Skeaff C.M., Williams S., Gibson R.S. The role of blood loss and diet in the aetiology of mild iron deficiency in premenopausal adult New Zealand women. Publ Hlth Nutr 2001; 4(2): 197–206.
27. Яглов В.В. Железodefицитные состояния у больных с маточными кровотечениями. Гинекология 2005; 7(1): www.consilium-medicum.com.
28. Кокolina В.Ф., Румянцев А.Г., Уварова Е.В. Диспансерное наблюдение и контроль репродуктивного здоровья девочек в амбулаторных условиях. Метод. рекомендации. М.; 2008.

29. Владимирская Е.Б. Клиническое значение анализа крови. Пособие для врачей-гематологов и педиатров. М.: МАКС-Пресс; 2002.
30. Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К., Сарычева Е.Г., Бабаш Г.В. Легкая форма железодефицитной анемии и латентный дефицит железа – пограничное состояние у детей первых 2 лет жизни. Педиатрия 1988; 3: 27–34.
31. Алексеенко И.Ф. Железодефицитные состояния: Метод. рекомендации. М.: Медицинская газета; 1996.
32. Тарасова И.С., Чернов В.М., Красильникова М.В. и др. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины. Гематология и трансфузиология 2006; 51(3): 32–7.
33. Looker A.C., Dallman P.R., Carroll M.D., et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277(12): 973–6.
34. Stoltzfus R.J., Edward-Raj A., Dreyfuss M.L., et al. Clinical pallor is useful to detect severe anemia in populations where anemia is prevalent and severe. J Nutr 1999; 129(9): 1675–81.
35. Desai M.R., Phillips-Howard P.A., Terlouw D.J., et al. Recognition of pallor associated with severe anaemia by primary caregivers in western Kenya. Trop Med Int Hlth 2002; 7(10): 831–9.
36. Gies S., Brabin B.J., Yassin M.A., Cuevas L.E. Comparison of screening methods for anaemia in pregnant women in Awassa, Ethiopia. Trop Med Int Hlth 2003; 8(4): 301–9.
37. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Mortal Morb Wkly Rep 1998; 47: 1–29.

Информация о соавторах:

Чернов Вениамин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, профессор кафедры клинической гематологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9076
Факс: (495) 935-5510
E-mail: chernov@niidg.ru

Лаврухин Дмитрий Борисович, начальник отдела компьютерных технологий и медицинской статистики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон/Факс: (495) 936-9150

Румянцев Александр Григорьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой клинической гематологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Тел.: (495) 937-5024
Факс: (495) 935-5510
E-mail: info@niidg.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Распространенность и факторы риска развития анемии у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Бурсе (Турция)

Цель: коррекция анемии у женщин детородного возраста необходима для предотвращения рождения детей с низкой массой тела и снижения перинатальной и материнской смертности. Целью данного исследования явилось определение распространенности и факторов риска развития анемии у женщин репродуктивного возраста, проживающих в Бурсе – 4-м по величине городе Турции, расположенном на западе страны.

Методы: проведено одномоментное исследование (cross-sectional study). Из 6506 женщин в возрасте 15–49 лет случайным образом были отобраны 530, в исследование были включены 457 женщин. Беременных женщин или женщин, которые были не уверены в наличии у них беременности, в исследование не включали. Сведения о характере менструаций были собраны с помощью опросника. Собранные данные были проанализированы с помощью многофакторного регрессионного анализа для определения факторов риска развития анемии.

Результаты: распространенность анемии (концентрация гемоглобина менее 120 г/л) составила 32,8%. Распространенность анемии была статистически значимо ($p < 0,001$) выше среди женщин, у которых длительность кровяных выделений во время менструации составляла 6–10 дней, и у тех, которым требовалось большее количество гигиенических прокладок, по сравнению с теми, у которых количество дней кровяных выделений было меньше и которые использовали 1–2 прокладки в день. Факторами риска развития анемии явились: использование более 2 гигиенических прокладок в день во время менструации (отношение шансов [odds ratio – OR] 3,67, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,30–5,88; $p = 0,000$) и длительность менструального кровотечения более 5 дней (OR 3,01, 95% ДИ 1,94–4,66; $p < 0,001$).

Выводы: в данном исследовании анемия была выявлена приблизительно у 1/3 женщин. Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания национальной программы по профилактике и раннему выявлению анемии. Скрининг на предмет выявления анемии среди женщин детородного возраста, начиная с подросткового возраста, должен проводиться каждые 5–10 лет во время профилактических осмотров (диспансеризации).

Pala K., Dunder N.

*Prevalence & risk factors of anaemia among women of reproductive age in Bursa, Turkey
Uludag University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Bursa, Turkey
Indian J Med Res 2008; 128(3): 282–6*

Профилактика тошноты и рвоты, обусловленных проведением химиотерапии и лучевой терапии

Н.В. Жуков

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва

Еще совсем недавно проведение химиотерапии и лучевой терапии неизбежно ассоциировалось с развитием тяжелой тошноты и рвоты. После появления в арсенале онкологов антагонистов 5-HT₃-рецепторов казалось, что эта проблема полностью решена, однако достаточно быстро пришло осознание того, что далеко не у всех больных удается добиться полного контроля тошноты и рвоты. К сожалению, поиск возможности дальнейшего повышения эффективности противорвотной терапии велся весьма «хаотично», проводилось большое количество исследований с разным дизайном, целями и задачами, результаты которых не могли быть обобщены без привлечения экспертов в данной области. Принятие же за руководство к действию результатов отдельных исследований зачастую приводило к использованию неадекватной противорвотной терапии. В данной статье мы предлагаем читателю ознакомиться с обобщенными данными последних исследований в области противорвотной терапии, а также с рекомендациями, выработанными на основе мнения экспертов, прицельно занимающихся этой проблемой.

Ключевые слова: рвота, химиотерапия, лучевая терапия, антагонисты 5-HT₃-рецепторов, апрепитант, дексаметазон

Prevention of nausea and vomiting caused by chemotherapy and radiotherapy

N.V. Zhukov

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

Just recently chemo- and radiotherapy were inevitably associated with severe nausea and vomiting. This problem seemed to be completely solved when the armory of oncologists was supplemented by 5-HT₃-receptor antagonists. However, rather soon it became clear that complete control of nausea and vomiting could not be attained in all patients. Unfortunately, search for approaches to further improvement of the efficiency of vomiting control was rather chaotic: numerous studies with different design, targets and tasks were carried out, the results of which could not be summarized without experts in this sphere. If the results of certain studies served as guidelines, this often led to inadequate antiemetic therapy. This paper presents a summary of recent studies of antiemetic therapy and the recommendations developed on the base of the opinions of experts specialized in this problem.

Key words: vomiting, chemotherapy, radiotherapy, 5-HT₃-receptor antagonists, aprepitant, dexamethasone

Несмотря на очевидный прогресс в области профилактики тошноты и рвоты, обусловленных проведением противоопухолевой терапии (химиотерапии – ХТ и лучевой терапии – ЛТ), эти осложнения сохраняют свою значимость для многих пациентов. Причины неудач противорвотной терапии (развитие тошноты и рвоты у пациентов, которым проводится профилактика этих осложнений) различны в странах Западной Европы, США и нашей стране. В США и Европе существуют стандарты противорвотной терапии и тошнота и рвота наблюдаются лишь у пациентов, которые резистентны к эффективной антиэметической терапии

(т.е. неудачи в основном обусловлены объективными факторами). В нашей стране, к сожалению, неудачи зачастую обусловлены недостатком противорвотных препаратов или применением их в неадекватных дозах и режимах. Также приходится сталкиваться и с другой ситуацией, когда дорогостоящие антиэметики назначают необоснованно, в повышенных дозах, что приводит к неоправданному расходу бюджета клиник. В то же время подробные и регулярно пересматриваемые международные рекомендации позволяют проводить адекватную противорвотную терапию большинству пациентов. Задача этой статьи – ознакомить читателя с некоторыми из них.

Рекомендации по профилактике рвоты и тошноты, обусловленных проведением противоопухолевой терапии, выработывались на основе анализа результатов клинических исследований и на основании мнения ведущих специалистов в данной области (в случае, если результаты клинических исследований неоднозначны или не дают четкого ответа на практические вопросы). С конца 90-х годов XX века стали

Для корреспонденции:

Жуков Николай Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9076

E-mail: Zhukov.nikolay@rambler.ru

Статья поступила 07.12.2009 г., принята к печати 18.03.2010 г.

проводятся регулярные согласительные конференции, посвященные оптимизации противорвотной терапии. Результатом работы подобных конференций являлась выработка научно обоснованных рекомендаций для практических врачей, проводящих противоопухолевую терапию. Однако необходимо отметить, что в этих рекомендациях вопросы противорвотной терапии у детей остаются своеобразным «белым пятном», что обусловлено недостаточным количеством хорошо организованных клинических исследований в педиатрической практике. Однако, на наш взгляд, данные, полученные при проведении исследований во взрослой популяции, могут оказаться полезными и для детских онкологов и онкогематологов. Такое предположение основано на том, что, во-первых, многие препараты и методики, разработанные для лечения взрослых пациентов, рано или поздно находили свое место и в педиатрической практике. Во-вторых, и это мы считаем наиболее важным, приведенная информация может явиться основанием для проведения исследований по противорвотной терапии у детей, столь необходимых для заполнения информационного вакуума в данной области.

В 2004 г. в итальянском городе Перуджа состоялась очередная согласительная конференция под эгидой Международной ассоциации по сопроводительной терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC), в результате работы которой были выработаны рекомендации по проведению противорвотной терапии, активно используемые (с некоторыми модификациями) до настоящего времени [1]. В работе этой конференции в качестве экспертов приняли участие представители большинства ведущих международных онкологических организаций: Американской ассоциации клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Европейского общества медицинских онкологов (European Society of Medical Oncology – ESMO), Американской сети по внедрению знаний в области онкологии (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) и др. Необходимо отметить, что указанные рекомендации (в отличие от предшествующих) подвергались дополнению и пересмотру при появлении новых данных. Результаты последних дополнений можно получить на сайте MASCC (www.mascc.org).

Степень эметогенности химиопрепаратов

Под степенью эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатический препарат без противорвотной терапии. Например, высокая степень эметогенности подразумевает, что более чем у 90% больных, получающих данный химиопрепарат, будут отмечаться тошнота и рвота при отсутствии адекватной противорвотной терапии.

Определение эметогенности химиопрепаратов имеет как минимум 2 цели. Во-первых, это позволяет систематизировать рекомендации по противорвотной терапии для различных видов цитостатических препаратов. Во-вторых, более рационально организовывать последующие исследования по противорвотной терапии.

До настоящего времени было предложено несколько классификаций, в которых выделяли от 3 до 5 степеней эметогенности цитостатических препаратов [2, 3]. К сожалению,

эти классификации не были лишены ряда существенных недостатков. В большинстве из них не делалось различий между различными типами рвоты: острой (возникающей в течение 24 ч от начала ХТ) и отсроченной (возникающей спустя 24 ч и более от начала ХТ). В то же время эти типы рвоты отличаются не только по времени возникновения, но и по механизму развития и соответственно по эффективности различных видов противорвотной терапии. Ни в одной из классификаций не оценивалась тошнота, и лишь в некоторых из них обращалось внимание на важность факторов, связанных с режимом лечения и/или специфическими особенностями пациента (доза химиопрепарата, скорость и путь введения, пол и возраст пациента, употребление алкоголя в анамнезе и т.д.) [2, 3].

Еще одну проблему для оценки степени эметогенности химиопрепаратов представляют и бурно развивающиеся в настоящее время направления – пероральная ХТ и таргетная терапия, обычно предусматривающие длительное назначение препаратов. В такой ситуации (если препарат назначается перорально на протяжении нескольких дней или недель) различие между острой и отсроченной рвотой теряется.

P.J.Hesketh и соавт. [4] предложили определять степень эметогенности, исходя из риска развития острой рвоты после использования цитостатических препаратов в виде

Таблица 1. Степень эметогенности внутривенно вводимых цитостатических препаратов при назначении в виде монотерапии однократно

Степень эметогенности (предполагаемый риск развития рвоты без профилактики)	Цитостатический препарат
Высокая (выше 90%)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфамид в дозе ≥ 1500 мг/м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин
Средняя (30–90%)	Оксалиплатин Цитарабин (цитозар) в дозе > 1000 мг/м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид в дозе < 1500 мг/м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан
Низкая (10–30%)	Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин в дозе < 100 мг/м ² 5-Фторурацил Бортезомиб (Вилкейд) Цетуксимаб Трастузумаб
Минимальная (до 10%)	Блеомицин Бусульфан Флударабин Винбластин Винкрестин Винорельбин Бевацизумаб

Таблица 2. Степень эметогенности пероральных цитостатических препаратов при назначении их в виде монотерапии однократно

Степень эметогенности (предполагаемый риск развития рвоты без профилактики)	Цитостатический препарат
Высокая (выше 90%)	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Средняя (30–90%)	Циклофосфамид Этопозид Темозоламид Винорельбин Иматиниб
Низкая (10–30%)	Капецитабин Флударабин
Минимальная (до 10%)	6-Тиогуанин L-фенилаланин мустард Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб

монотерапии (с учетом дозы препаратов и пути их введения). Данная классификация с определенными изменениями была принята Перуджийской согласительной конференцией в качестве рабочей. Степень эметогенности одних и тех же препаратов может различаться в зависимости от пути их введения – внутривенного (табл. 1) или перорального (табл. 2). Согласно принятой классификации, цитостатические препараты разделены на 4 группы в зависимости от риска развития рвоты: высокоэметогенные, среднеэметогенные, низкоэметогенные и минимально эметогенные (см. табл. 1, 2). В связи с тем что пероральные препараты чаще назначаются в течение нескольких дней или даже недель, необходимо помнить, что указанная в классификации степень эметогенности относится только к начальному периоду приема и во время продолжения лечения может меняться.

Профилактика острой рвоты у больных, получающих высокоэметогенную ХТ

Необходимо отметить, что большинство исследований по оценке эффективности противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной ХТ проводилось у больных, получающих цисплатин. Рекомендации по профилактике тошноты и рвоты после применения других высокоэметогенных химиопрепаратов лишь опираются на результаты этих исследований. В качестве терапии выбора для профилактики острой рвоты у пациентов, получающих цисплатин (и другие высокоэметогенные химиопрепараты), в предыдущих рекомендациях предусматривалось назначение комбинации антагониста 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазона (Dexa) [2, 3]. В настоящий момент эти рекомендации претерпели изменения в связи с получением данных об эффективности нового класса противорвотных препаратов, являющихся селективными блокаторами нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK₁-рецепторов). Апрепитант (Эменд®, «Мерк Шарп и Доум», США) является первым и пока единственным коммерчески доступным в России препаратом этой группы. Наиболее активно эффективность этого препарата изучалась для предотвращения рвоты, индуцируемой введением цисплатина. В ряде рандомизированных двойных слепых исследований II фазы было показано, что добавление апрепитанта увеличивает противорвотную активность стандартной комби-

нации, ранее использовавшейся для профилактики тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ (антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Dexa) [5]. Эти данные были подтверждены в ходе двух двойных слепых рандомизированных исследований III фазы, в которых стандартный режим (ондансетрон 32 мг¹ + Dexa 20 мг перорально² в 1-й день, Dexa по 8 мг перорально 2 раза в день во 2–4-й дни) сравнивался с режимом, предусматривавшим назначение трехкомпонентной противорвотной терапии (ондансетрон 32 мг + Dexa 12 мг перорально + апрепитант³ 125 мг в 1-й день, Dexa 8 мг перорально 1 раз в сутки во 2–4-й дни + апрепитант 80 мг в сутки во 2–3-й дни) [6, 7]. Редукция дозы Dexa в комбинации с апрепитантом объясняется данными фармакокинетических исследований, в ходе которых было показано, что апрепитант обуславливает повышение концентрации Dexa, принимаемого перорально, в крови примерно в 2 раза. Первичной целью исследований являлся полный контроль рвоты (отсутствие рвоты и потребности во введении дополнительных антиэметиков) в течение 5 дней. В обоих исследованиях частота полного контроля была выше в группе пациентов, получавших апрепитант. Полный контроль рвоты в 1-й день лечения был достигнут у 89 и 83% пациентов, получавших профилактику с добавлением апрепитанта, и у 78 и 68% пациентов, получавших только ондансетрон и Dexa (в 1-м и 2-м исследованиях соответственно). Частота полного контроля рвоты в последующие дни (2–5-й) в группе пациентов, получавших апрепитант, составила 75 и 68% против 56 и 47% в контрольной группе (в 1-м и 2-м исследованиях соответственно). Большая частота полного контроля рвоты в группе пациентов, получавших апрепитант, сохранялась и при проведении последующих циклов аналогичной ХТ (было оценено до 5 циклов) [8].

На основании результатов этих исследований трехкомпонентный режим, включающий антагонист 5-НТ₃-рецепторов, Dexa и апрепитант, был рекомендован Перуджийской согласительной конференцией для предотвращения острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ.

Принципы использования антагонистов 5-НТ₃-рецепторов для предотвращения острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ не изменились со времени предшествующих согласительных конференций и заключаются в следующем:

- использование наименьшей из эффективных, по данным клинических исследований, дозы антагониста 5-НТ₃-рецепторов (табл. 3);
- ни один из режимов введения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов (продленная инфузия, введение несколько раз в сутки и т.д.) не является более эффективным, чем введение 1 раз в сутки перед началом ХТ;
- эффективность в отношении предотвращения рвоты и нежелательные явления всех антагонистов 5-НТ₃-рецепторов сопоставимы (при использовании в рекомендованных дозах);
- внутривенный и пероральный пути введения препаратов одинаково эффективны и безопасны (при использовании в рекомендованных дозах);

¹ Здесь и далее по тексту: если не указано особо, то подразумевается, что антагонисты 5-НТ₃-рецепторов вводили внутривенно.

² Здесь и далее по тексту: если не указано особо, то подразумевается, что Dexa в указанной дозе вводили как внутривенно, так и перорально.

³ Здесь и далее по тексту: апрепитант вводили перорально.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы антагонистов 5-НТ₃-рецепторов для профилактики острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной и среднеэметогенной ХТ

Препарат	Путь введения	
	внутривенный	пероральный
Гранисетрон (Китрил®)	1 мг (0,01 мг/кг*)	2 мг (или 1 мг)
Ондансетрон (Зофран®)	8 мг (0,15 мг/кг*)	16 мг
Трописетрон (Навобан®)	5 мг	5 мг

*Для использования в педиатрической практике.

• во всех случаях, когда требуется назначение антагонистов 5-НТ₃-рецепторов, их следует использовать в комбинации с Деха и назначать перед введением цитостатических препаратов (т.е. профилактически).

Рекомендуемые терапевтически эквивалентные дозы, режимы и пути введения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов для предотвращения острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ представлены в табл. 3.

Оптимальная доза Деха для использования в комбинации с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов у пациентов, получающих цисплатин, была выявлена Итальянской группой по противорвотным исследованиям (Italian Group for Antiemetic Research) [9]. При сравнении различных доз Деха (от 4 до 20 мг) было показано, что при одинаковой частоте развития нежелательных явлений введение дозы 20 мг (путем 15-минутной инфузии за 45 мин до введения химиопрепаратов) давало наибольший противорвотный эффект. В связи с этим доза 20 мг (внутривенно или перорально) была рекомендована согласительной конференцией для клинического применения у пациентов, получающих высокоэметогенную ХТ. Как отмечено выше, при одновременном использовании с апрепитантом доза Деха, принимаемого перорально, должна быть уменьшена до 12 мг.

Также проводились исследования эффективности различных доз апрепитанта (от 40 до 375 мг). Назначение дозы 125 мг перорально перед введением цитостатических препаратов оказалось наиболее благоприятным по соотношению риск/эффективность для предотвращения острой рвоты после цисплатинсодержащей ХТ [10]. В связи с этим доза 125 мг использовалась в дальнейшем в исследованиях III фазы и рекомендована для клинического применения.

Профилактика отсроченной рвоты после высокоэметогенной ХТ

Тошнота и рвота, развивающиеся более чем через 24 ч от начала ХТ, называются отсроченными.

Был выявлен ряд факторов, предсказывающих развитие отсроченной рвоты [11], наиболее значимым из которых оказался неадекватный контроль острой тошноты и рвоты (наличие рвоты в 1-й день ХТ). У пациентов, у которых отмечалась рвота в первые 24 ч от начала ХТ, риск развития отсроченной рвоты был в 3–4 раза выше, чем у больных, у которых не было острой рвоты. В связи с этим следует еще раз обратить внимание на то, что наиболее эффективную (в соответствии со степенью эметогенности химиопрепаратов) противорвотную терапию следует применять, начиная с 1-го курса ХТ, а не оставлять «на потом» (в качестве резерва для больных, которые не ответили на более «простую и дешевую» противорвотную терапию). К сожалению, подоб-

ная «экономия» может обернуться неадекватным контролем отсроченных тошноты и рвоты, а также возникновением тошноты и рвоты после последующих циклов ХТ, что приводит к значительно большим материальным затратам, но, к сожалению, с гораздо меньшим (чем профилактическое использование антиэметиков) эффектом. Другими неблагоприятными прогностическими факторами в отношении риска развития отсроченной рвоты являются тошнота и рвота при проведении предшествующих циклов ХТ, высокая доза цисплатина, молодой возраст и женский пол.

Все пациенты, получающие цисплатин (и другие высокоэметогенные химиопрепараты) должны получать профилактическую противорвотную терапию на протяжении как минимум 3 дней после окончания ХТ (т.е. в течение всего периода пока у них сохраняется высокий риск развития этого осложнения). До настоящего времени базовым препаратом для профилактики отсроченной рвоты после высокоэметогенной ХТ являлся Деха. По данным разных исследований [12–14], антагонисты 5-НТ₃-рецепторов имеют минимальную или незначительную активность для предотвращения отсроченных тошноты и рвоты после цисплатинсодержащей ХТ. В ходе ранних исследований было показано, что при использовании для профилактики отсроченных тошноты и рвоты комбинаций Деха + ондансетрон и Деха + стандартные дозы метоклопрамида эффективность их была одинакова [15]. В связи с этим в предыдущих рекомендациях предусматривалось использование комбинации Деха с антагонистом 5-НТ₃-рецепторов или метоклопрамидом для предотвращения цисплатининдуцированной отсроченной рвоты. Однако даже при использовании этих комбинаций примерно 50% больных испытывали отсроченную рвоту и/или тошноту. В более поздних исследованиях необходимость добавления антагонистов 5-НТ₃-рецепторов к Деха была поставлена под вопрос. В ходе этих исследований преимуществ добавления гранисетрона [12, 13] или ондансетрона [14] к Деха по сравнению с монотерапией Деха не выявлено.

Эффективность апрепитанта для профилактики отсроченной рвоты после высокоэметогенной ХТ оценивалась в ходе двух двойных слепых рандомизированных исследований [6, 7]. В течение отсроченной фазы (2–5-й дни после проведения ХТ) полный контроль отсроченной рвоты у пациентов, получавших Деха и апрепитант, достигался статистически значимо чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию Деха. Частота полного контроля рвоты в группе пациентов, получавших апрепитант, составила 75 и 68% против 56 и 47% в контрольной группе (в 1-м и 2-м исследованиях соответственно).

Как сказано выше, наличие острой рвоты является основным фактором риска развития рвоты отсроченной (т.е. более эффективный контроль острой рвоты может сам по себе снижать риск развития отсроченной рвоты). Учитывая высокую эффективность апрепитанта в предотвращении острой рвоты, для решения вопроса о целесообразности включения его в режим профилактики отсроченной рвоты был проведен комбинированный анализ двух указанных выше исследований, который показал, что добавление апрепитанта к режиму профилактики отсроченной рвоты имеет самостоятельное значение, поскольку увеличивает его эффективность как у больных, у которых отмечалась острая рвота, так

и у тех, у которых ее не было [16]. Так, среди пациентов, у которых была острая рвота, при использовании апрепитанта для профилактики отсроченной рвоты (во 2-й и 3-й дни ХТ) это осложнение (отсроченная рвота) развивалось в 68% случаев, без использования апрепитанта – в 85%. У пациентов, у которых острой рвоты не было, отсроченная рвота наблюдалась в 17 и 33% случаев соответственно. Кроме подтверждения эффективности апрепитанта для профилактики отсроченной рвоты, в ходе данного исследования в очередной раз было показано, что эффективным способом предотвращения отсроченной рвоты является адекватная профилактика острой рвоты с 1-го же цикла ХТ. Как сказано выше, при проведении цисплатинсодержащей ХТ с целью профилактики острой рвоты в настоящее время рекомендуется назначать комбинацию апрепитанта, антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Деха. У пациентов, получавших подобную комбинацию в качестве профилактики острой рвоты, для профилактики отсроченной рвоты следует использовать комбинацию Деха и апрепитанта, так как она является более эффективной, чем монотерапия Деха. До настоящего времени не проведено исследований, в которых бы сравнивалась эффективность комбинации Деха и апрепитанта с ранее использовавшимися стандартными режимами профилактики отсроченной рвоты после цисплатинсодержащей ХТ (Деха в комбинации с антагонистом 5-НТ₃-рецепторов или метоклопрамидом). Однако после получения данных рандомизированных исследований об отсутствии преимущества комбинации антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с Деха по сравнению с монотерапией Деха многие эксперты, принимавшие участие в работе согласительной конференции, заявили о том, что проведение таких исследований является лишь формальностью и не требуется. Остается нерешенным следующий вопрос: должен ли режим, включающий комбинацию апрепитанта с Деха, сравниваться с режимом, включающим комбинацию метоклопрамида и Деха. Однако для ответа на этот вопрос необходимы клинические исследования, в которых проводилось бы прямое сравнение этих режимов.

Не было опубликовано исследований по поиску оптимальной дозы апрепитанта для профилактики отсроченной рвоты, индуцированной цисплатином. В связи с этим апре-

питант следует назначать перорально в дозе 80 мг на 2-й и 3-й дни цикла ХТ (1-й и 2-й день после назначения цисплатина), т.е. в режиме, использовавшемся в регистрационном исследовании препарата.

Обобщенные рекомендации по профилактике тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ представлены в табл. 4 и 5.

Профилактика острой рвоты, индуцированной среднеэметогенной ХТ

Стандартной противорвотной терапией для пациентов, получающих среднеэметогенную ХТ, является комбинация антагонистов 5-НТ₃-рецепторов и Деха [2]. Эффективность данного режима была подтверждена и экспертами, принимавшими участие в работе конференции.

На основании исследования D.G.Warr и соавт. [17] эти рекомендации были дополнены новой информацией: у женщин, получающих комбинацию антрациклинов и циклофосфамида, имеется высокий риск развития тошноты и рвоты (хотя формально оба препарата относятся к среднеэметогенным). В ходе этого двойного слепого рандомизированного исследования было проведено сравнение следующих режимов профилактики тошноты и рвоты после использования подобных схем лечения:

- 1-й режим: апрепитант 125 мг перорально + Деха 12 мг (перед введением химиопрепаратов) + ондансетрон перорально (8 мг перед введением химиопрепаратов и 8 мг через 8 ч после введения 1-й дозы) в 1-й день, апрепитант 80 мг перорально во 2-й и 3-й дни;
- 2-й режим: ондансетрон перорально (8 мг перед введением химиопрепаратов и 8 мг через 8 ч после введения 1-й дозы) + Деха 20 мг в 1-й день (перед введением химиопрепаратов) и ондансетрон по 8 мг 2 раза в день во 2-й и 3-й дни.

В исследование были включены 866 больных раком молочной железы, получавших ХТ – циклофосфамид ± доксорубин или эпирубицин. Доля больных, у которых отмечался полный контроль рвоты (отсутствие рвоты) на протяжении всего цикла лечения, была больше в группе пациенток, получавших апрепитант, по сравнению с контрольной группой

Таблица 4. Алгоритм назначения противорвотной терапии при высокоэметогенной ХТ при возможности применения апрепитанта (взрослые пациенты)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты день ХТ		
		+ 1	+ 2	+ 3
Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов Деха	Перед ХТ (доза см. табл. 3) 12 мг внутривенно медленно(!), или в виде 15-минутной инфузии за 15 мин до начала ХТ, или перорально за 30 мин до начала ХТ	–	–	–
Апрепитант	125 мг перорально за 1 ч до начала ХТ	80 мг перорально утром	80 мг перорально утром	–

Таблица 5. Алгоритм назначения противорвотной терапии при высокоэметогенной ХТ при невозможности применения апрепитанта (взрослые пациенты)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты день ХТ		
		+ 1	+ 2	+ 3
Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов Деха	Перед ХТ (доза см. табл. 3) 20 мг внутривенно струйно медленно(!), или в виде 15-минутной инфузии за 15 мин до начала ХТ, или перорально за 30 мин до начала ХТ	–	–	–
		по 8 мг внутривенно или перорально 2 раза в день	по 8 мг внутривенно или перорально 2 раза в день	по 8 мг внутривенно или перорально 2 раза в день

(51 и 43% соответственно). Доля больных, у которых отмечался полный контроль рвоты в 1-й день, так же была больше в группе пациенток, получавших апрепитант (76 и 69% соответственно). Нежелательные явления двух режимов противорвотной терапии существенно не различались [17]. Преимущество апрепитанта сохранялось на протяжении всего исследования (4 цикла ХТ) [18].

Основываясь на данных этого исследования [17, 18], эксперты, принимавшие участие в работе согласительной конференции, рекомендовали использовать тройную комбинацию (Деха + апрепитант + антагонист 5-НТ₃-рецепторов) для предотвращения острой рвоты и тошноты у пациенток, получающих комбинацию антрациклинов и циклофосфида.

В то же время до сих пор не проведено исследований, в ходе которых изучались бы эффективность и безопасность апрепитанта у пациентов, получающих другие режимы среднеэметогенной ХТ. У этих больных комбинация антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Деха должна оставаться стандартным режимом профилактики острой тошноты и рвоты. Однако возможность назначения тройной комбинации и этим пациентам все же предусматривается (на усмотрение лечащего врача).

Как и у пациентов, получающих высокоэметогенную ХТ, никаких клинически значимых различий в токсичности и эффективности различных антагонистов 5-НТ₃-рецепторов при их использовании для профилактики острой рвоты после среднеэметогенной ХТ не выявлено. Кроме того, не обнаружено различий в эффективности внутривенного и перорального путей введения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с этой целью. Оптимальной дозой Деха, используемой для профилактики острой рвоты после среднеэметогенной ХТ, является 8 мг (табл. 6) перед введением цитостатических препаратов [19], доза апрепитанта (для женщин, получающих комбинацию циклофосфида и антрациклинов) составляет 125 мг.

Дозы и режимы назначения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов, Деха и апрепитанта представлены в табл. 3, 6 и 7.

Профилактика отсроченной рвоты, индуцированной среднеэметогенной ХТ

Как в предыдущих рекомендациях, так и в рекомендациях согласительной конференции в Перудже, профилактика отсроченной рвоты после проведения среднеэметогенной ХТ предусматривается в том случае, если у пациента имеется высокая вероятность развития этого осложнения. Профилактику рекомендуется начинать спустя 24 ч от начала ХТ и продолжать как минимум в течение 72 ч. Согласно предыдущим рекомендациям в качестве противорвотной терапии могли использоваться и Деха, и антагонисты 5-НТ₃-рецепторов, и их комбинация. Все 3 режима считались приемлемыми альтернативами [2].

Однако в дальнейшем Итальянская группа по противорвотным исследованиям (Italian Group for Antiemetic Research) сравнила эффективность этих режимов при использовании во 2–5-й дни после среднеэметогенной ХТ у 618 пациентов, у которых не было рвоты или отмечалась лишь легкая тошнота в течение первых 24 ч после проведения ХТ [20]. Согласно рандомизации пациенты получали плацебо, Деха или комбинацию Деха с ондансетроном. Деха значительно превосходил по эффективности плацебо: доля пациентов, у которых не было отсроченной рвоты и/или умеренной/выраженной тошноты, составила 87 и 77% соответственно ($p < 0,02$). Комбинации Деха и ондансетрона была присуща почти такая же эффективность, как и монотерапии Деха: полный контроль тошноты и рвоты достигался в 92 и 87% случаев, однако при комбинации препаратов чаще наблюдались запоры [20]. Также была проведена оценка эффективности комбинации ондансетрона с Деха по сравнению с монотерапией Деха для профилактики отсроченной рвоты у 87 пациентов, которые, несмотря на стандартную профилактику острой рвоты, испытывали рвоту и/или умеренную/выраженную тошноту в день проведения ХТ. Комбинация была более эффективной, однако различия были статистически незначимы (41 и 23% соответственно, $p > 0,05$).

На основании этого исследования экспертами была подтверждена необходимость проведения профилактики пациентам, получающим среднеэметогенную ХТ, часто вызывающую отсроченные тошноту и рвоту. Однако, в отличие от предыдущих рекомендаций, пероральный прием Деха был назван предпочтительным режимом для профилактики отсроченных тошноты и рвоты после среднеэметогенной ХТ, в то время как использование антагонистов 5-НТ₃-рецепторов предусматривается лишь в качестве возможной альтернативы.

Палонсетрон (препарат в России пока не зарегистрирован) – новый антагонист 5-НТ₃-рецепторов, имеющий более продолжительный период полужизни и выраженную связь с рецепторами по сравнению с другими препаратами этой группы. В ходе двух исследований у пациентов, получающих среднеэметогенную ХТ, эффективность палонсетрона в дозе 0,25 мг для контроля как острой, так и отсроченной рвоты оказалась большей или равной таковой доласетрона (препарат используется в США и странах Евросоюза, в России пока не зарегистрирован) и ондансетрона [21, 22]. В то же время ни в одном из этих исследований в комбинации с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов не использовались глюкокортикостероиды. Таким образом, в отсутствие Деха в режи-

Таблица 6. Дозы Деха, используемые для профилактики тошноты и рвоты, в зависимости от степени эметогенности ХТ (взрослые пациенты)

Степень эметогенности цитостатического препарата	Тип рвоты	Дозы и режим введения Деха
Высокая	Острая	20 мг однократно*
	Отсроченная	По 8 мг 2 раза в день в течение 3–4 дней**
Средняя	Острая	8 мг однократно
	Отсроченная	8 мг в день в течение 2–3 дней***
Низкая	Острая	4–8 мг однократно
	Отсроченная	Не рекомендуется

* При использовании апрепитанта дозу Деха, принимаемого перорально, снижают до 12 мг; ** при использовании апрепитанта дозу Деха снижают до 8 мг 1 раз в сутки; *** при использовании апрепитанта Деха для профилактики отсроченной рвоты не используют.

Таблица 7. Дозы апрепитанта, используемые для профилактики рвоты после высокоэметогенной и некоторых видов среднеэметогенной ХТ (взрослые пациенты)

Тип рвоты	Дозы и режим введения апрепитанта
Острая	125 мг перорально однократно
Отсроченная	80 мг перорально однократно в течение 2 дней

Таблица 8. Алгоритм назначения противорвотной терапии при проведении ХТ с включением антрациклинов и циклофосфамида (взрослые пациенты) (при других видах среднееметогенной ХТ – на усмотрение лечащего врача)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты день ХТ	
		+ 1	+ 2
Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов	Перед ХТ (доза см. табл. 3)	–	–
Деха	8–12 мг внутривенно медленно(!), или в виде 15-минутной инфузии за 15 мин до начала ХТ, или перорально за 30 мин до начала ХТ	–	–
Апрепитант	125 мг перорально за 1 ч до начала ХТ	80 мг перорально утром*	80 мг перорально утром*

*В качестве альтернативы можно использовать Деха 8 мг 1 раз в сутки перорально.

Таблица 9. Алгоритм назначения противорвотных препаратов при других видах среднееметогенной ХТ (взрослые пациенты)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты день ХТ	
		+ 1	+ 2
Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов	Перед ХТ (доза см. табл. 3)	–	–
Деха	8–12 мг внутривенно струйно медленно(!), или в виде 15-минутной инфузии за 15 мин до начала ХТ, или перорально за 30 мин до начала ХТ	8 мг внутривенно или перорально	8 мг внутривенно или перорально

ме профилактики острой рвоты палоносетрон в дозе 0,25 мг обладал такой же или большей эффективностью по сравнению с другими антагонистами 5-НТ₃-рецепторов. В то же время преимущество палоносетрона при использовании его и других антагонистов 5-НТ₃-рецепторов в комбинации с Деха (согласно рекомендациям экспертов) не показано. Как и при изучении эффективности других препаратов, вполне возможно, что больший контроль острой рвоты во многом обуславливал меньшую частоту развития рвоты отсроченной. В связи с этим участники конференции сохранили свое мнение о равной эффективности всех антагонистов 5-НТ₃-рецепторов.

В ходе одного рандомизированного исследования у больных раком молочной железы, получающих комбинацию антрациклинов и циклофосфамида, было показано, что назначение апрепитанта в составе режима, включавшего Деха и антагонист 5-НТ₃-рецепторов (см. выше), ассоциировалось с лучшими результатами в плане контроля отсроченных тошноты и рвоты (во 2–5-й дни полный контроль отмечался у 55% пациенток, получавших апрепитант, и у 49% пациенток в группе контроля) [17]. Ограничением проведенного исследования явилась невозможность выработки мнения по поводу необходимости продолжения приема Деха после первых 24 ч у пациентов, получавших апрепитант для профилактики острой рвоты, и пользы назначения апрепитанта после 1-го дня. В связи с этим рекомендации были дополнены – необходимо использовать апрепитант или Деха для предотвращения отсроченной рвоты у данного контингента больных.

Пациентам, не получавшим апрепитант для профилактики острой рвоты и тошноты, использование Деха рекомендовано для предотвращения отсроченной рвоты, индуцированной среднееметогенной ХТ. Оптимальная доза и длительность приема Деха после среднееметогенной ХТ до настоящего времени не определены. Апрепитант следует использовать в дозе 80 мг во 2-й и 3-й дни после ХТ.

Обобщенные рекомендации по профилактике тошноты и рвоты после среднееметогенной ХТ представлены в табл. 8 и 9.

Профилактика рвоты после низко- и минимально эметогенной ХТ

До настоящего времени не проведено доказательных исследований, позволяющих однозначно выработать тактику противорвотной терапии у пациентов, получающих минимально или низкоэметогенную ХТ, а также исследований, свидетельствующих о необходимости назначения каких-либо антиэметиков для рутинной профилактики у этих больных. Кроме того, достаточно трудно в группе таких пациентов выделить тех, у которых есть риск развития тошноты и рвоты. Тем не менее, эксперты рекомендуют использовать противорвотные препараты в виде монотерапии, например Деха 8 мг, для профилактики острой рвоты у пациентов, получающих низкоэметогенную ХТ. Для пациентов, получающих минимально эметогенную ХТ, рутинное назначение противорвотных препаратов с профилактической целью не рекомендовано, за исключением больных, у которых ранее возникали тошнота и рвота после проведения ХТ. Наконец, эксперты не рекомендуют проводить рутинную профилактику отсроченных тошноты и рвоты у больных, получающих низко- и минимально эметогенную ХТ. Обобщенные рекомендации по профилактике тошноты и рвоты после низкоэметогенной ХТ представлены в табл. 10.

Профилактика рвоты при проведении многодневной ХТ

Лишь небольшое количество исследований посвящено профилактике тошноты и рвоты после многодневной ХТ. Внутривенное введение антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Деха позволяет достичь полного контроля рвоты у 55–83% пациентов в течение 3–5 дней введения цисплатина и превосходит по эффективности комбинацию Деха с метоклопрамидом или монотерапию антагонистами 5-НТ₃-рецепторов [2]. Изучались различные режимы назначения Деха у пациентов, получающих многодневную ХТ с включением цисплатина, однако преимуществ какого-либо конкретного режима не выявлено [23].

При ежедневном назначении антагонистов 5-НТ₃-рецепторов и Деха в течение 5 последовательных дней введения

Таблица 10. Алгоритм назначения противорвотных препаратов при низкоэметогенной ХТ (взрослые пациенты)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты
Антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов	Не используются	Не показана
Деха	4–8 мг перед началом ХТ*	

*При непереносимости можно использовать метоклопрамид в дозе 10–20 мг однократно.

Таблица 11. Алгоритм назначения противорвотной терапии при многодневной высокоэметогенной ХТ (взрослые пациенты) (на примере режима ВЕР*)

Профилактика острой и отсроченной тошноты/рвоты	Профилактика отсроченной тошноты/рвоты	
	дни ХТ 1–5-й	дни ХТ 6–7-й 8-й
Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов 1 раз в день перед началом введения ХТ (доза см. табл. 3) + Деха 20 мг внутривенно струйно медленно(!), или в виде 15-минутной инфузии за 15 мин до начала ХТ, или перорально за 30 мин до начала ХТ	Деха по 8 мг внутривенно или перорально 2 раза в день	Деха 8 мг внутривенно или перорально
* Режим ВЕР: цисплатин 20 мг/м ² 1–5-й дни, этопозид 100 мг/м ² 1–5-й дни, блеомицин 30 ЕД 1, 8, 15-й дни.		

цисплатина у больных раком яичка в большинстве случаев отмечается незначительная частота развития тошноты и рвоты в первые 3 дня введения химиопрепарата. Наиболее выраженная тошнота отмечается на 4–5-й день ХТ, а также на 6–8-й дни (1–3-й дни после окончания ХТ). Является ли это проявлением отсроченной тошноты в ответ на ранее проведенную ХТ или существует другой механизм развития, до настоящего времени остается неясным.

Стратегия предотвращения тошноты и рвоты на фоне многодневного введения цисплатина должна быть аналогичной таковой, используемой при однодневном введении цисплатина. Эксперты, принимавшие участие в работе согласительной конференции, рекомендуют использовать Деха перорально в дозе 20 мг на протяжении всех дней введения цисплатина (1–5-й дни), затем Деха по 8 мг перорально 2 раза в день в 6-й и 7-й дни, Деха по 4 мг 2 раза в день перорально в 8-й день. Таким образом, пациенты, получающие многодневную цисплатинсодержащую ХТ, должны получать комбинацию антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Деха для профилактики острой рвоты и Деха для профилактики отсроченной рвоты.

Для определения оптимальной дозы антагонистов 5-НТ₃-рецепторов и Деха, а также роли апрепитанта у этих пациентов требуется проведение дальнейших исследований.

Обобщенные рекомендации по профилактике тошноты и рвоты после многодневной высокоэметогенной ХТ представлены в табл. 11.

Рефрактерная и прорывная рвота

Рефрактерная рвота обычно определяется как рвота, наблюдающаяся, несмотря на использование адекватной противорвотной профилактики во время всех (большинства) циклов ХТ [2]. Прорывная рвота представляет собой рвоту, наблюдающуюся в любой из дней лечения, несмотря на проведение оптимальной противорвотной терапии. Прорывная рвота обычно устраняется путем дополнительно назначения противорвотных препаратов. Тактика и эффективность лечения прорывной рвоты в рандомизированных исследованиях не оценивались, а вопросам лечения рефрактерной рвоты посвящено лишь незначительное количество исследований.

Использовались различные варианты лечения этих видов рвоты: переход на другой антагонист 5-НТ₃-рецепторов [24], добавление других противорвотных препаратов (антагонисты допаминовых рецепторов, бензодиазепины или нейролептики).

Палонсетрон может рассматриваться в качестве возможного противорвотного средства (учитывая предварительные данные исследований по сравнению эффективности палонсетрона с другими препаратами этой группы), однако его роль в лечении данных видов рвоты остается неясной. Аналогичные вопросы возникают и в отношении апрепитанта.

В качестве потенциально возможного препарата для лечения рефрактерной и прорывной рвоты можно рассматривать оланзапин (olanzapine) – блокатор допаминовых, серотониновых, мускариновых и гистаминовых рецепторов [25]. В России по данному показанию препарат не зарегистрирован.

В двух рандомизированных исследованиях добавление метопимазина (один из антагонистов допаминовых D₂-рецепторов, зарегистрированный в некоторых странах Евросоюза) к комбинации ондансетрона и метилпреднизолона на последующих циклах ХТ позволяло более эффективно контролировать рефрактерную рвоту, чем продолжение использования комбинации антагониста 5НТ₃-рецептора и глюкокортикоидов [26, 27].

Профилактика и лечение предшествующей рвоты (рвота ожидания, anticipatory emesis)

Предшествующие тошнота и рвота представляют собой условный рефлекс и возникают до введения цитостатических препаратов (в ответ на сопутствующие манипуляции, обстановку и т.д.). По данным ранее проведенных исследований, к 4-му и последующим циклам ХТ предшествующая рвота наблюдалась примерно у 20% больных [2]. В ходе последующих исследований было показано, что частота предшествующих тошноты и рвоты гораздо меньше (предшествующая тошнота наблюдалась у 10% больных, предшествующая рвота – у 2%), чем отмечалось в предыдущих наблюдениях, в которых использовались менее эффективные режимы профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты. Риск развития предшествующих тошноты и рвоты увеличивается по мере увеличения количества циклов ХТ, полученных пациентом, и может сохраняться на протяжении длительного времени после окончания ХТ. В случае отсутствия острой или отсроченной тошноты и рвоты развитие предшествующей рвоты маловероятно. Другими факторами риска развития предшествующих тошноты и рвоты являются возраст пациента моложе 50 лет, тошнота и рвота после предыдущего курса ХТ, эпизоды потливости или генерализованной слабости после предшествующей ХТ [28, 29]. Также была показана связь предшествующей рвоты с эмоциональным дистрессом и ожиданиями [30].

Однажды развившись, предшествующие тошнота и рвота трудно поддаются лечению медикаментозными средствами. В связи с этим лучшей их профилактикой является наиболее эффективный контроль острой и отсроченной рвоты. Поведенческая психотерапия, включающая десенситизацию (систематическое моделирование ситуаций, вызывающих тошноту и рвоту, и обучение пациента приемам релаксации в подобных ситуациях) и гипноз, может быть весьма эффективна для лечения этого осложнения, но, к сожалению, ее использование остается затрудненным, поскольку большинство пациентов получают лечение в учреждениях, не имеющих персонала, владеющего подобными методами терапии.

Бензодиазепины также эффективны при предшествующих тошноте и рвоте, однако их действие ослабевает при продолжении ХТ.

Профилактика тошноты и рвоты, индуцируемых ЛТ

В зависимости от области облучения примерно у 40–80% больных, которым проводится ЛТ, отмечаются тошнота и рвота. У многих пациентов ЛТ может проводиться длительно (до 40 фракций на протяжении 6–8 нед), и соответственно у них долгое время могут сохраняться тошнота и рвота, значительно ухудшающие качество жизни. Более того, неконтролируемые тошнота и рвота могут приводить к задержке лечения или даже отказу от его продолжения. К сожалению, тошнота и рвота часто недооцениваются лучевыми терапевтами. Частота и выраженность тошноты и рвоты зависят от ряда факторов, связанных с самой ЛТ (очаговая и общая доза, объем и область облучения, техника облучения) или с особенностями пациента (возраст, пол, общее состояние, проводимая одновременно или предшествующая ХТ, психологический статус, стадия опухоли). В то же время наблюдения Итальянской группы по исследованию антиэметиков при ЛТ (Antiemetic Research in Radiotherapy) показали, что только область облучения (верхняя половина брюшной полости), размер поля облучения (более 400 см²) и предшествующая ХТ являются значимыми факторами риска [31].

Предыдущие рекомендации по противорвотной терапии у больных, получающих ЛТ, значительно отличаются от существующих в настоящее время.

Значительные расхождения в рекомендациях в основном были обусловлены отсутствием хорошо организованных рандомизированных исследований. Рекомендации, принятые на согласительной конференции, проходившей в Перуджи, основаны на суммарной оценке дополнительных данных литературы и предыдущих рекомендаций [32, 33].

Используя область облучения в качестве основного фактора определения степени эметогенности ЛТ, были выделены 4 группы: высокоэметогенная, среднеэметогенная, низко- и минимально эметогенная ЛТ (табл. 12). Данное разделение позволяет врачам более точно подбирать противорвотную терапию для пациентов, получающих ЛТ.

Степень эметогенности ЛТ	Область облучения	Рекомендации
Высокая (выше 90%)	Тотальное облучение тела	Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов + Dеха с целью профилактики
Средняя (60–90%)	Верхняя половина брюшной полости	Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов с целью профилактики
Низкая (30–59%)	Нижние отделы грудной клетки и таз	Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов с целью профилактики или в случае развития тошноты/рвоты
Минимальная (до 30%)	Голова и шея, конечности, череп и молочная железа	Антагонист допаминовых рецепторов или антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов в случае развития тошноты/рвоты

Противорвотная терапия у детей, получающих ХТ

До настоящего времени проведено очень небольшое количество исследований, посвященных противорвотной терапии у детей, большинство из них имеет невысокую степень доказательности. К сожалению, прямой перенос рекомендаций, основанных на результатах исследований, проводившихся у взрослых, в педиатрическую практику невозможен. Это обусловлено различием в метаболизме и нежелательных явлениях некоторых препаратов при использовании во взрослой и педиатрической практике. Так, при исследовании у детей метоклопрамид, фенотиазин и каннабиониды обладали незначительной активностью и вызывали выраженные нежелательные явления (в основном седацию и экстрапирамидные нарушения).

Однако в настоящее время показано, что и в педиатрической практике антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (гранисетрон и ондансетрон) менее токсичны и более эффективны, чем хлорпромазин и метоклопрамид ± Dеха. Так же как и у взрослых пациентов, у детей комбинация антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Dеха является более эффективной, чем использование только антагониста 5-НТ₃-рецепторов. В связи с этим всем пациентам детского возраста, получающим высокоэметогенную и среднеэметогенную ХТ, рекомендуется с целью профилактики тошноты и рвоты назначать комбинацию антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Dеха. Поиску оптимальной дозы и режима назначения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов в педиатрической практике было посвящено 9 клинических исследований [34]. К сожалению, в этих исследованиях не удалось получить ответ на поставленные вопросы. В связи с этим в рутинной клинической практике обычно используются дозы, адаптированные из исследований, проведенных у взрослых (в пересчете на мг/кг): ондансетрон 0,15 мг/кг, гранисетрон 0,01 мг/кг.

Таким образом, в ходе конференции были обобщены современные данные по противорвотной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих противоопухолевую терапию (ХТ и ЛТ). Наибольшие изменения со времени первых консенсусов, принятых MASCC [2] и ASCO [3] в 1998–1999 гг., обусловлены следующим:

- проведены исследования нового антагониста 5-НТ₃-рецепторов – палонсетрона [19, 20];
- проведены исследования антагониста NK₁-рецепторов – апрепитанта [6–8, 10, 16–18];
- проведены исследования по определению оптимальной дозы Dеха для профилактики острой рвоты после среднеэметогенной [19] и высокоэметогенной ХТ [9].

Палонсетрон явился эффективным антагонистом 5-НТ₃-рецепторов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований его эффективности по сравнению с другими антиэметиками этой группы при использовании в режимах, рекомендованных согласительными конференциями (в комбинации с Dеха ± апрепитант). Апрепитант в настоящее время включен в стандартные режимы профилактики рвоты у взрослых пациентов, получающих высоко- и среднеэметогенную ХТ.

К сожалению, исследований, посвященных применению противорвотной терапии в педиатрической практике, явно недостаточно. Однако, несмотря на то, что, как сказано выше, прямой перенос данных, полученных у взрослых пациентов, на лечение детей невозможен, рекомендации, при-

нятые на конференции в Перуджи, могут быть использованы в качестве отправной точки для проведения новых исследований в данной области. Как известно, большинство препаратов и подходов, которые изначально были апробированы у взрослых больных, прошло именно такой путь. Кроме того, для многих пациентов, относящихся к старшей подростковой группе (15–18 лет), строгие возрастные рамки в отношении применения ряда противорвотных препаратов могут быть несколько условны.

Литература

1. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 20–8.
2. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811–9.
3. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G., et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971–94.
4. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103–9.
5. Hesketh P.J. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350–4.
6. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112–9.
7. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090–8.
8. de Witt R., Herrstedt J., Rapoport B., et al. The oral NK1 antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 403–10.
9. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937–42.
10. Chawla S.P., Grunberg S.M., Gralla R.J., et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290–2300.
11. Tavorath R., Hesketh P.J. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996; 52: 639–48.
12. The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 124–30.
13. Goedhals L., Heron J.F., Kleisbauer J.P., et al. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: A double-blind placebo-controlled study. *Ann Oncol* 1998; 6: 661–6.
14. Latreille J., Pater J., Johnston D., et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1174–8.
15. Tsukada H., Hirose T., Yokoyama A., et al. Randomized comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2398–404.
16. Warr D.G., Grunberg S.M., Gralla R.J., et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1278–85.
17. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–30.
18. Herrstedt J., Muss H.B., Warr D.G., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005; 104: 1548–55.
19. Roila F., Basurto C., Bosnjak S., et al. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725–9.
20. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554–9.
21. Gralla R., Lichinitser M., Van der Vegt S., et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570–7.
22. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R., et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃-receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–82.
23. Fox S.M., Einhorn L.H., Cox E., et al. Ondansetron vs ondansetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple-day cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2391–95.
24. de Wit R., de Boer A.C., van Linden G.H.M., et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double-blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001; 85: 1099–101.
25. Passik S.D., Loehrer P.J., Navari R.J., et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients receiving chemotherapy: A Hoosier Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002; 21: 374.
26. Herrstedt J., Sigsgaard T., Boesgaard M., et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 1076–80.
27. Lebeau B., Depierre A., Giovanni M., et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 887–92.
28. Morrow G.R. Clinical characteristics associated with the development of anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1170–6.
29. Morrow G.R., Lindke J., Black P.M., et al. Predicting development of anticipatory emesis in cancer patients: prospective examination of eight characteristics. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 215–23.
30. Montgomery G.H., Bovbjerg D.H. Expectations of chemotherapy-related nausea: emotional and experiential predictors. *Ann Behav Med* 2003; 25: 48–54.
31. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3): 619–25.
32. Feyer P.Ch., Maranzano E., Molassiotis A., et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer* 2005; 13: 12–128.
33. Maranzano E., Feyer P.Ch., Molassiotis A., et al. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 76: 227–33.
34. Roila F., Feyer P., Maranzano E., et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 129–31.

Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения

(лекция)

А.Ю.Щербина^{1,2}, Т.Г.Косачева^{1,3}, А.Г.Румянцев^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

²Российский государственный медицинский университет, Москва;

³Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) обусловлены генетическими дефектами того или иного звена иммунитета. Их основными проявлениями являются частые, тяжело протекающие инфекции, аутоиммунные заболевания и предрасположенность к развитию злокачественных новообразований. Знание врачами различных специальностей, в первую очередь первичного звена, основных клинических проявлений и доступность специализированной лабораторной диагностики позволяют своевременно поставить диагноз ПИДС и начать патогенетическую терапию. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина позволяют значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с ПИДС.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния, лабораторная диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, внутривенный иммуноглобулин

Primary immunodeficiencies: Problems in diagnosis and therapy

(Lecture)

A.Yu.Shcherbina^{1,2}, T.G.Kosacheva^{1,3}, A.G.Rumyantsev^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow;

³G.N.Speransky Municipal Pediatric Clinical Hospital No 9, Moscow

Primary immunodeficiencies (PID) are caused by genetic defects in this or that immunity component. Their main manifestations are frequent infections running a severe course, autoimmune diseases, and predisposition to malignant tumors. Alertness of physicians of different specialization, particularly of the primary medical care system, and availability of specialized laboratory diagnostic facilities make it possible to timely diagnose PID and start pathogenetic therapy. Hematopoietic stem cell transplantation and substitution therapy by intravenous immunoglobulin appreciably prolong the life span and improve the quality of life for this patient population.

Key words: primary immunodeficiencies, laboratory diagnosis, hematopoietic stem cell transplantation, intravenous immunoglobulin

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжелых, генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. При большин-

стве этих состояний клинические признаки появляются в раннем детском возрасте и заключаются в повышенной склонности к инфекционным заболеваниям. Нарушение основной функции иммунной системы – распознавание своего и чужого – ведет не только к частым инфекционным заболеваниям, но и к повышенной частоте аутоиммунных, опухолевых и, реже, аллергических заболеваний у больных с ПИДС. Кроме того, дефекты иммунитета могут сопровождаться избыточной лимфопрлиферацией и нарушением контроля воспаления.

В настоящее время описано более 100 форм ПИДС. Распространенность ПИДС в среднем составляет около 1 случая на 10 000 населения. Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяют достичь стабильного об-

Для корреспонденции:

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, профессор кафедры клинической гематологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29

Телефон: (499) 259-0140

E-mail: shcher26@hotmail.com

Статья поступила 25.03.2010 г., принята к печати 07.06.2010 г.

щего состояния больных при большинстве этих заболеваний. Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики в отношении ПИДС отмечаются неоправданно высокие инвалидизация и смертность пациентов с ПИДС, вызванные инфекционными и другими осложнениями.

Классификация ПИДС

На основании имеющихся в настоящее время сведений о механизмах развития ПИДС согласно международной классификации выделяют следующие основные группы этих заболеваний:

- дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета;
- комбинированные иммунодефициты (поражение клеточного и гуморального звеньев иммунитета);
- дефекты системы фагоцитоза;
- дефекты системы комплемента;
- дефекты врожденного иммунитета;
- другие четко очерченные иммунодефициты.

Подробная детализация ПИДС выходит за рамки данной статьи, с полной классификацией можно ознакомиться в специализированной литературе. Врачам общей практики нет необходимости досконально знать все нозологические формы ПИДС, однако важно иметь представление о типичных клинических проявлениях основных групп иммунодефицитов, общих закономерностях их диагностики и лечения.

Основные клинические проявления ПИДС

Для различных групп ПИДС характерны инфекционные проявления (табл. 1), а также неинфекционная патология, которые позволяют заподозрить болезни определенной группы.

Дефекты гуморального звена иммунитета

Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 70% всех ПИДС и включают такие состояния, как общая вариабельная иммунологическая недостаточность (ОВИН), агаммаглобулинемия, селективный дефицит субклассов IgG, селективный дефицит IgA, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, а также некоторые другие (редкие) состояния. Лабораторная диагностика этих заболеваний основана на выявлении снижения или отсутствия одного или нескольких классов иммуноглобулинов в сыворотке крови при относительно нормальных показателях Т-клеточного звена иммунитета. Количество В-лимфоцитов может быть нормальным (селективный дефицит IgA), сниженным (ОВИН) или нулевым (агаммаглобулинемия).

Наиболее характерными клиническими проявлениями ПИДС с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета являются повторные, длительно текущие бронхолегочные инфекции, а также инфекции кожи, кишечные и системные инфекции (см. табл. 1). Как правило, инфекционные проявления у этих больных возникают после

Таблица 1. Основные клинические проявления, возбудители и лечебная тактика при ПИДС

Группа ПИДС	Клинические проявления	Наиболее частые возбудители	Лечебная тактика
Дефекты гуморального звена иммунитета	Пневмония, кишечные инфекции	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Campylobacter</i> spp., энтеровирусы, ротавирусы, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1. Заместительная терапия ВВИГ (начальная доза составляет 1–1,5 г/кг, поддерживающая доза – 400–600 мг/кг) 2. Проведение посева до начала антибактериальной терапии 3. Хирургический дренаж абсцессов 4. Антимикробная терапия с учетом чувствительности (по возможности)
Дефекты клеточного звена иммунитета и комбинированные дефекты	Кишечные инфекции, пневмония, сепсис, инфекции кожи и слизистых	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i>), факультативные внутриклеточные организмы (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> и другие виды <i>Mycobacterium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>), <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Pneumocystis carinii</i> , вирусы (ЦМВ, HSV, Эпштейна–Барр вирус, ротавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, респираторно-сентициальный вирус, вирус кори, вирус парагриппа), простейшие (<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp.), грибы (<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>)	1. Заместительная терапия ВВИГ (стартовая доза составляет 1–1,5 г/кг, поддерживающая доза – 400–600 мг/кг) 2. Профилактическая антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия 3. Проведение посева до начала антибактериальной терапии 4. Хирургический дренаж абсцессов 5. Антимикробная терапия с учетом чувствительности (по возможности) 6. Раннее применение противовирусных препаратов 7. Возможно применение местных и неадсорбируемых антимикробных препаратов 8. Запрещение вакцинации живыми вакцинами
Дефекты системы фагоцитоза	Пневмония, абсцессы подкожной клетчатки, абсцессы внутренних органов (в том числе головного мозга), лимфаденит	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp.	1. Профилактика инфекций путем максимальной иммунизации и исключения контактов с источниками инфекции 2. Профилактическая антибактериальная, противогрибковая терапия 3. Проведение посева до начала антибактериальной терапии 4. Раннее назначение антибактериальной и противогрибковой парентеральной терапии 5. Хирургическая резекция очагов инфекции
Дефекты системы комплемента	Менингит, пневмония	Инкапсулированные бактерии (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i>), <i>Neisseria</i> spp.	1. Дополнительная вакцинация (против пневмококка, менингококка, <i>Hemophilus influenzae</i>) 2. При некоторых формах – ранняя антибактериальная терапия

6–12 мес жизни, в период полного катаболизма материнского IgG. К наиболее часто выделяемым у этих больных возбудителям относятся инкапсулированные бактерии, реже выделяются другие виды бактерий, вирусы (особенно характерны энтеровирусы), грибы, микоплазмы и простейшие (см. табл. 1). Легочные инфекции у больных с агаммаглобулинемией и ОВИН, не получающих заместительной терапии, часто приводят к формированию бронхоэктазов. В большинстве случаев при гуморальных дефектах иммунитета респираторные вирусные инфекции протекают без особенностей в связи с нормальной функцией Т-лимфоцитов.

В отличие от других состояний этой группы при ОВИН обычно высока частота лимфоретикулярных и желудочно-кишечных злокачественных опухолей. В отличие от X-сцепленной агаммаглобулинемии у 1/3 больных с ОВИН отмечается спленомегалия и/или диффузная лимфаденопатия. Встречаются неказеозные гранулемы, напоминающие таковые при саркоидозе. Кроме того, больные с ОВИН подвержены развитию различных аутоиммунных цитопений (пернициозной анемии, гемолитической анемии, тромбоцитопении, нейтропении), артрита и др.

Дефекты клеточного звена иммунитета и комбинированные дефекты

Отмечается большое разнообразие иммунодефицитов с поражением Т-клеточного звена иммунитета в зависимости от тяжести инфекционных проявлений и наличия сопутствующей неинфекционной патологии. Больные с дефектом клеточного звена иммунитета подвержены оппортунистическим инфекциям, вызванным простейшими, вирусами, такими как вирус простого герпеса (*herpes simplex virus* – HSV), вирус ветрянки (*varicella-zoster virus*), цитомегаловирус (ЦМВ), или грибами. Часто эти больные страдают прогрессирующей пневмонией, вызванной вирусом парагриппа 3-го типа, ЦМВ или *Pneumocystis carinii* (см. табл. 1). Для этих заболеваний характерно снижение количества и нарушение функции Т-лимфоцитов. Нарушение функции Т-лимфоцитов, как правило, ведет к изменению специфичности гуморального ответа, поскольку функции В-лимфоцитов зависят от нормальной функции Т-лимфоцитов. В связи с этим у таких больных встречается весь спектр возбудителей, характерных для дефектов гуморального иммунитета (см. табл. 1). К заболеваниям этой группы относятся тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность (ТКИН), гипер-IgM-синдром, синдром Диджорджи и др.

Для большинства комбинированных ПИДС, кроме инфекционных проявлений, характерны повышенная частота аутоиммунных заболеваний, в частности нейтропений, тромбоцитопений, артритов, нефритов и др. Кроме того, эти больные с большей частотой подвержены онкологическим заболеваниям, особенно лимфоретикулярного происхождения.

Наиболее серьезное заболевание из группы комбинированных дефектов – ТКИН – проявляется в первые месяцы жизни. ТКИН представляет собой группу генетически разнородных заболеваний, в основе которых лежит нарушение созревания Т-лимфоцитов с полным отсутствием их функции. К типичным проявлениям ТКИН относятся задержка физического развития, хроническая диарея, тяжелая молочница и грибковые поражения кожи, прогрессирующее пора-

жение респираторного тракта в виде пневмоцистных, вирусных и бактериальных пневмоний, а также сепсис. После вакцинации БЦЖ у таких больных часто возникает местная или системная БЦЖ-инфекция. При рентгенографии грудной клетки у таких больных должно настораживать отсутствие тени тимуса.

Другие четко очерченные ПИДС

К этой группе относятся некоторые синдромальные состояния (синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgE-синдром), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, а также состояния нарушенной репарации поврежденной ДНК (атаксия-телеангиэктазия или синдром Луи-Бар, синдром Ниймеген и др.). Эти заболевания достаточно разнородны по своим клиническим проявлениям, к общим чертам можно отнести количественное и/или качественное поражение Т- и В-клеточного звена иммунитета разной степени выраженности и как следствие разную степень выраженности инфекционных проявлений, повышенную частоту аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Кроме того, отдельные заболевания отличаются такими легко узнаваемыми неиммунологическими проявлениями, как тромбоцитопения при синдроме Вискотта–Олдрича, грубые черты лица и частые переломы костей при гипер-IgE-синдроме, микроцефалия при синдроме Ниймеген, телеангиэктазии и прогрессирующая атаксия при синдроме Луи-Бар и др.

Дефекты системы фагоцитоза

Дефекты продукции и функции клеток фагоцитарной системы предрасполагают к развитию гнойных и грибковых инфекций, а также инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Наиболее частыми возбудителями являются *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, а также грибы рода *Aspergillus* и *Candida* (см. табл. 1). К этой группе заболеваний относятся такие состояния, как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит молекул адгезии лимфоцитов, синдром Грисцелли и др. Легочные инфекции отмечаются у этих больных наиболее часто. К другим характерным инфекционным проявлениям относятся гнойный лимфаденит, подкожные абсцессы, остеомиелит и сепсис (см. табл. 1).

Дефекты системы фагоцитоза, как правило, не связаны с повышенным риском развития неинфекционной патологии, например опухолей или аутоиммунных заболеваний.

Дефекты системы комплемента

Дефекты системы комплемента являются наиболее редкой разновидностью ПИДС и составляют 1–3%. Описаны наследственные дефекты практически всех компонентов комплемента. Наиболее часто встречается дефицит С2-компонента. Дефекты ранних фракций комплемента (С1–С4) сопровождаются высокой частотой аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки. Дефекты терминальных компонентов комплемента (С5–С9) предрасполагают к развитию повторных тяжелых инфекций (как правило, менингитов), вызываемых представителями рода *Neisseria* (см. табл. 1). Дефицит С3-компонента комплемента часто по клиническим проявлениям напоминает ПИДС с

дефектом гуморального звена иммунитета и сопровождается тяжелыми рецидивирующими инфекциями: пневмониями, менингитом, перитонитом. С другой стороны, у некоторых больных с дефицитом С2-, С4-, С9-компонентов комплемента могут отсутствовать клинические проявления. Универсальной терапии этих состояний не существует, она зависит от конкретных клинических проявлений. Особое место в этой группе заболеваний занимает врожденный ангионевротический отек, вызванный дефицитом С1-ингибитора. Частота инфекционных проявлений у этих больных может быть несколько повышена, однако основным симптомом заболевания являются рецидивирующие отеки конечностей, брюшной стенки, лица и гортани. Отеки могут возникать самопроизвольно, а также провоцироваться стрессом, минимальной травмой, инфекцией. В патогенезе отеков лежит образование вазоактивных веществ, отличных от гистамина, в связи с этим терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами при этом состоянии неэффективна.

Оценка функции иммунитета

Несмотря на то что углубленное обследование и лечение больных ПИДС проводятся в специализированных стационарах, основная роль в выявлении этих состояний принадлежит врачам первичного звена. В связи с этим Европейское (European Society for Immunodeficiencies – ESID) и Панамериканское (Pan-American Group for Immunodeficiency – PAGID) общества иммунодефицитов предложили использовать следующие критерии вероятности наличия ПИДС:

- частые заболевания верхних дыхательных путей:
 - дети дошкольного возраста – 9 раз в год и более,
 - дети школьного возраста – 5–6 раз в год и более,
 - взрослые – 3–4 раза в год и более;
- более 2 синуситов в год;
- более 2 пневмоний в год;
- повторные тяжелые кожные гнойные процессы;
- упорная молочница у лиц старше 1 года;
- отсутствие эффекта от длительной антибактериальной терапии;
 - более 2 тяжелых инфекционных процессов (сепсис, остеомиелит, менингит и др.);
 - оппортунистические инфекции (вызываемые *Pneumocystis carinii* и другими возбудителями);
 - повторные эпизоды диареи;
 - наличие в семейном анамнезе смертей в раннем возрасте, с клиникой инфекционных заболеваний, или выявленного иммунодефицитного состояния.

При наличии одного или нескольких указанных признаков больному показаны проведение иммунологического обследования и консультация специалиста-иммунолога.

Немаловажную роль в выявлении ПИДС играет правильная оценка **анамнеза заболевания** пациента, а также семейного анамнеза. Так, наличие частых, но нетяжело протекающих респираторных вирусных инфекций у детей дошкольного и младшего школьного возраста, как правило, не является достаточным основанием для предположения диагноза ПИДС. Однако частые инфекции у детей старшего возраста и взрослых, наличие в анамнезе больного лю-

бого возраста повторных пневмоний, а также тяжелых инфекционных процессов (например, сепсиса, менингита, остеомиелита, гнойных инфекций кожи) требуют проведения лабораторного иммунологического обследования. Наличие в семейном анамнезе смертей детей с клиникой инфекционного заболевания и тем более больных с подтвержденным диагнозом ПИДС является важным фактором, свидетельствующим в пользу наличия ПИДС у обследуемого пациента.

Как сказано выше, при большинстве ПИДС клинические проявления отмечаются в детском возрасте. Однако для многих нозологических форм ПИДС характерно «стертое» течение, при котором первые клинические проявления возникают в подростковом и даже взрослом возрасте. Так, для ОВИН характерно первое появление симптомов (инфекционных, аутоиммунных или опухолевых заболеваний) после 20 лет жизни. В связи с этим знание ПИДС необходимо не только педиатрам, но и терапевтам, а также врачам других специальностей.

При **физикальном осмотре** больных с ПИДС нередко выявляется отставание в физическом развитии, обусловленное частыми инфекционными заболеваниями. Для дефектов гуморального звена иммунитета, особенно агаммаглобулинемии, типично увеличение периферических лимфатических узлов и небных миндалин. Некоторые ПИДС (например, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром) сопровождаются выраженной лимфопролиферацией со значительным увеличением размеров периферических лимфатических узлов и селезенки.

При комбинированных ПИДС нередко на рентгенограмме грудной клетки отсутствует тень тимуса.

Безусловно, для подтверждения диагноза иммунодефицита необходимо обследование с помощью лабораторных методов. Иммунологическое обследование проводится в специально оборудованных лабораториях. Простейшие лабораторные методы часто позволяют заподозрить ПИДС на раннем этапе. Так, стойкая лимфопения (снижение количества лимфоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), особенно у детей младшего возраста, как правило, является признаком иммунодефицитного состояния (не обязательно первичного) с поражением клеточного звена иммунитета. Значительное снижение γ -фракции глобулинов на электрофореграмме общего белка может свидетельствовать о нарушениях синтеза иммуноглобулинов.

Специальные лабораторные методы, необходимые для диагностики иммунодефицитных заболеваний, включают оценку функционирования гуморального и клеточного звеньев иммунитета, системы комплемента, анализ других эффекторных механизмов, включая фагоцитоз и белки воспалительных реакций. Обследование больного с подозрением на ПИДС, помимо общего анализа крови, должно начинаться с определения концентрации основных классов иммуноглобулинов (М, G и А) с последующим количественным определением основных клеточных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, естественных киллеров, а также качественной оценкой их функции (митогенный ответ). Сывороточная концентрация иммуноглобулинов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов зависят от возраста и клинического состояния больного,

поэтому при оценке результатов исследования крайне важно ориентироваться на **возрастные** нормы.

При подозрении на дефект системы комплемента общая гемолитическая активность комплемента и индивидуальные компоненты комплемента как классического, так и альтернативного путей активации могут быть измерены иммунохимическими и функциональными методами.

Кроме того, оценка иммунного ответа должна включать определение качества гуморального ответа на специфические вакцинальные антигены, например дифтерийные и столбнячные токсины, убитые полиоантигены и т.д. Качественная оценка клеточного иммунитета, как правило, проводится *in vitro* путем определения ответа лимфоцитов на митогены и специфические антигены.

Оценка фагоцитоза осуществляется с помощью микроскопически видимого изменения цвета красителя нитросинего тетразолия после специфического стимулирования клеток крови. Более объективный количественный метод используется для оценки активности фагоцитоза, которая пропорциональна количеству погибших микроорганизмов или количеству выработанных радикалов кислорода, определяемому с помощью хемилюминесценции. Дополнительно возможна *in vitro* оценка хемотаксиса, хемокинеза, а также продукции и секреции отдельных литических ферментов фагоцитов.

Для большинства известных на сегодняшний день ПИДС описаны генетические дефекты, являющиеся причиной заболевания. Генетическое обследование больного и членов его семьи необходимо как для окончательного подтверждения диагноза и определения прогноза течения ПИДС (в зависимости от вида мутации), так и для проведения семейного консультирования и пренатальной диагностики. В настоящее время пренатальная диагностика в основном проводится на образцах амниотических клеток или биоптатах ворсин хориона.

Лечение и ведение больных с ПИДС

Основными задачами лечения и ведения больных с ПИДС являются:

- коррекция имеющегося иммунологического дефекта;
- профилактика и/или адекватная терапия инфекционных проявлений;
- раннее выявление и лечение неинфекционных проявлений;
- социальная адаптация детей с ПИДС.

Коррекция имеющегося иммунологического дефекта

Генная терапия может в будущем стать альтернативой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Успешная генная терапия проводится при некоторых онкогематологических заболеваниях. Среди больных с ПИДС до настоящего времени успешная генная терапия была проведена лишь несколькими больными с ТКИН, вызванной дефектом общей γ -цепи (табл. 2). Методы генной терапии других иммунодефицитов находятся в стадии разработки. Генная терапия имеет преимущества перед ТГСК, заключающиеся в отсутствии необходимости донора и возможности коррекции неиммунологических проявлений, сопровождающих некоторые ПИДС (например, неврологических проявлений при атаксии-телеангиэктазии). Однако для широкого внедрения метода необходимо

преодолеть многие ограничения и технические трудности. Поэтому, несмотря на многообещающие перспективы, для большинства ПИДС генная терапия остается терапией будущего.

ТГСК является терапией выбора при многих наследственных дефектах иммунной системы. Успешно выполненная ТГСК ведет к полной коррекции иммунологического дефекта. Более того, ТГСК является единственным способом сохранить жизнь больным с ТКИН.

Основными проблемами при ТГСК является отторжение трансплантата или неполная реконституция, развитие реакции «трансплантант против хозяина» (РТПХ) и инфекционные осложнения в процессе трансплантации. При этом важны подбор донора, выбор режима кондиционирования, обработка трансплантата. Для полного приживления трансплантата наиболее оптимальным донором для ТГСК является родной брат или сестра, совместимые по всем классам антигенов главного комплекса гистосовместимости человека (human lymphocyte antigens – HLA). Учитывая небольшую вероятность наличия такого донора, все чаще в качестве донора используют неродственного совместимого донора. В последние годы и в России начата работа по созданию банка таких доноров, однако в основном пользуются зарубежными банками данных. При большинстве ПИДС ТГСК наиболее эффективна при ее проведении в раннем возрасте, с увеличением возраста пациента эффективность данного метода лечения снижается.

ТГСК эффективна при следующих ПИДС:

- комбинированные дефекты:
 - ТКИН;
 - дефекты II класса главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС);
 - ретикулярная дисгенезия;
 - синдром Вискотта–Олдрича;
 - гипер-IgM-синдром;
- дефекты системы фагоцитоза:
 - ХГБ;
 - дефект адгезии лейкоцитов;
 - дефекты интерферона- γ , интерлейкина-12 и их рецепторов;
 - синдром Чедиака–Хигаси;
 - синдром Грисцелли;
- другие ПИДС:
 - X-сцепленный лимфопролиферативный синдром;
 - аутоиммунный лимфопролиферативный синдром;
 - IPEX (immunodeficiency, polyendocrinopathy, ectodermal dysplasia, X-linked – X-сцепленный иммунодефицит, полиэндокринопатия, эктодермальная дисплазия).

Таблица 2. Результаты генной терапии некоторых ПИДС

Вариант ПИДС	Результат терапии
ТКИН с дефектом γ -цепи	Эффективна у большинства больных, однако у 2 отмечалось развитие лейкоза как следствие терапии
ТКИН с дефектом ADA	Частично эффективна на фоне заместительной терапии ADA
ТКИН с другими дефектами ХГБ	Эффективна на моделях животных Частично эффективна (кратковременная экспрессия белка)
Атаксия-телеангиэктазия	Частично эффективна на моделях животных
Синдром Вискотта–Олдрича	Эффективна на моделях животных, начато клиническое исследование на больных

Профилактика инфекционных проявлений

При невозможности полностью скорректировать иммунологический дефект возникает вопрос о профилактике и своевременной терапии инфекций у больных с ПИДС.

Заместительная терапия препаратами иммуноглобулина направлена на частичное восстановление функции гуморального звена иммунитета. Терапия проводится всем больным с дефектами гуморального звена иммунитета и комбинированными дефектами пожизненно или в процессе подготовки к ТГСК. При других формах иммунодефицитов проведение заместительной терапии зависит от концентрации IgG. Для заместительной терапии используются IgG-содержащие препараты для внутривенного введения (ВВИГ). После постановки диагноза проводится курс насыщения ВВИГ в дозе 1–1,5 г/кг, разделенной на несколько введений. В дальнейшем заместительная терапия ВВИГ проводится в дозе 0,4 г/кг 1 раз в 3–4 нед. Важно регулярно определять концентрацию IgG перед трансфузией ВВИГ. При повышенном катаболизме IgG при некоторых состояниях дозу ВВИГ следует корректировать с целью поддержания концентрации IgG перед последующим введением не ниже (а предпочтительно и выше) 4 г/л. Однако даже при нормальной концентрации иммуноглобулинов у больных с комбинированными дефектами нередко страдает специфичность иммунного ответа, в связи с чем необходимо также учитывать частоту и тяжесть инфекционных проявлений у конкретного больного на фоне заместительной терапии и при необходимости повышать дозу ВВИГ или частоту его введения. При возникновении тяжелых инфекций рекомендуется введение внеочередной дозы ВВИГ (до 1 г/кг).

Если заместительная терапия ВВИГ начата рано, удается прекратить рецидивирующие инфекции, прогрессивное поражение органов и улучшить легочную функцию даже при наличии бронхоэктазов.

В настоящее время на российском рынке присутствует почти 20 различных препаратов ВВИГ, поэтому необходимо понимать, как выбор препарата влияет на качество проводимой терапии.

Несмотря на то что ВВИГ за время применения зарекомендовали себя как высокбезопасные препараты, нельзя забывать о потенциальном риске инфицирования, в связи с тем что эти препараты производятся из пула плазмы от сотен доноров и потенциально опасны в отношении передачи вирусных инфекций. В связи с этим необходимо выбирать препараты, технология производства которых включает как минимум 2 этапа вирусной инактивации, а доноры обследуются на как можно больший спектр возбудителей инфекций, включая вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, парвовирус В19.

Большинство препаратов ВВИГ представляет собой 5% раствор IgG. Однако с появлением 10% растворов необходимо помнить, что при первом введении препарата желательно соблюдать ту же скорость введения IgG (~100 мг/кг/ч), а не ориентироваться на объем раствора. При хорошей переносимости последующие введения того же препарата ВВИГ могут проводиться с большей скоростью (например, до 5 мл/кг/ч для препарата Октагам® 5% и до 7,2 мл/кг/ч для препарата Октагам® 10%, «Октафарма»).

При плохой переносимости конкретного препарата рекомендуется его замена, а при плохой переносимости различных препаратов ВВИГ возможно их более медленное введение с помощью инфузомата или (менее желательно) разведение физиологическим раствором.

Нежелательные явления при введении ВВИГ могут быть обусловлены несколькими составляющими препаратов. Гипертермия, озноб, сыпь, головная боль нередко связаны с активацией комплемента и кинин-калликреиновой системы агрегатами IgG.

Помимо индивидуальной непереносимости, аллергические (в том числе и анафилактические) реакции могут быть вызваны присутствием IgA в препарате. У многих больных с нарушением гуморального звена иммунитета в отсутствие собственных IgA отмечаются синтез анти-IgA-антител и как следствие обусловленные ими реакции.

К редким нежелательным явлениям ВВИГ относятся гемолитическая анемия, энцефалопатии. Концентрация хлорида натрия варьирует в препаратах от следовых количеств до 2%. Высокая концентрация хлорида натрия и высокая осмоляльность являются фактором риска развития тромбоэмболии, а также должны учитываться у пациентов с почечной недостаточностью.

Почечные реакции (острая почечная недостаточность, тубулярный некроз, осмотический некроз и др.) возможны также при использовании растворов ВВИГ с низкой pH.

При выборе препарата ВВИГ для конкретного больного необходимо учитывать особенности клинического состояния пациента, состав того или иного препарата ВВИГ, а также наличие крупных клинических исследований по изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата. Так, например, в ходе многолетнего проспективного мультицентрового исследования препарата Октагам® в рутинной клинической практике (92 958 инфузий препарата у 6357 пациентов) была доказана его безопасность и хорошая переносимость у больных с различными иммунодефицитными состояниями, при этом нежелательные реакции отмечались лишь в 0,35% случаев.

В настоящее время в мире все шире используются препараты иммуноглобулина для подкожного введения, которые применяются в средней дозе 0,1 г/кг 1 раз в неделю. Такие препараты пока не зарегистрированы в России.

Противомикробная терапия

Даже адекватная заместительная терапия не всегда способна предотвратить развитие повторных тяжелых инфекций у детей с первичными дефектами иммунной системы. Довольно часто возникает необходимость в проведении профилактической антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапии.

Профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия показана всем больным с дефектами фагоцитоза и большинству больных с комбинированными дефектами (см. табл. 1).

При дефектах гуморального звена иммунитета профилактическая антибактериальная терапия назначается в следующих случаях:

- наличие очага хронической инфекции;
- частые эпизоды острых инфекций;
- персистирующий высев патогенной флоры.

Эти случаи, как правило, являются следствием поздней диагностики и позднего начала заместительной терапии ВВИГ (более 3–5 лет после появления симптомов).

Профилактическая антибактериальная терапия проводится препаратами широкого спектра действия. Наиболее часто используются комбинация ципрофлоксацина и бисептола, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат. Следует отметить, что ципрофлоксацин широко применяется и относительно безопасен при лечении детей с различными формами ПИДС, несмотря на опубликованные ограничения к его применению в педиатрической практике. Даже длительное использование данного препарата в большинстве случаев не сопровождается развитием нежелательных явлений. Основными характеристиками фторхинолонов, привлекающими внимание педиатров, являются: высокая активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и полирезистентных стафилококков, достижение высоких концентраций в различных органах и биологических жидкостях, что позволяет проводить лечение инфекций любой локализации, возможность двукратного приема, устойчивость к препарату лакто- и бифидобактерий, хорошая переносимость.

Лечение острых инфекций у больных с ПИДС также имеет свои особенности:

- применяются максимальные дозы и сроки антибактериальной и противогрибковой терапии (не менее 2 нед);
- при возникновении лихорадки или других признаков инфекции не применима выжидательная тактика – эмпирическая антибактериальная терапия должна назначаться незамедлительно;
- у пациентов, получающих длительные профилактические курсы, проводится ротация антибактериального препарата.

Склонность к персистенции и диссеминации грибковых инфекций при дефектах фагоцитоза и комбинированных дефектах делает необходимым применение не только антибактериальной, но и профилактической противогрибковой терапии. В настоящее время предпочтение отдается препаратам из группы триазолов – флуконазолу, интраконазолу, которые обладают широким спектром активности в отношении *Aspergillus* spp., *Candida* spp. и других видов грибов и отличаются хорошей переносимостью. При устойчивости возбудителей к данным препаратам применяется вориконазол и каспифунгин, первый представитель новой группы эхинокандидов.

У больных с дефектами клеточного звена иммунитета и комбинированными ПИДС также нередко возникает необходимость применения противовирусных средств. Больным с ПИДС, находившимся в контакте с больным ветряной оспой или опоясывающим лишаем, рекомендовано назначение ацикловира перорально с профилактической целью. Длительные курсы валцикловира и ганцикловира, высокоактивных в отношении различных представителей семейства герпесвирусов, используются для профилактики и лечения инфекций у пациентов с ТКИН, а также в пре- и посттрансплантационном периодах. Пероральные формы этих препаратов обладают большей биодоступностью по сравнению с ацикловиром.

При контакте с больным гриппом больному с ПИДС показано профилактическое применение ингибиторов нейраминидазы (занамивир, озелтамивир). Опыт пандемии гриппа 2009–2010 гг. показал, что штамм вируса оказался 100% устойчивым к амантадину и его производным. Этот факт

вносит значительные ограничения в использование препаратов данной группы.

Другие виды терапии

Помимо заместительной и противoinфекционной терапии, пациентам с ПИДС проводят лечение с применением более редких лекарственных препаратов и/или других методов.

При ТКИН, связанной с дефицитом аденозиндезаминазы (АДА), проводится заместительная терапия ферментом PEG-ADA (данный препарат в России не зарегистрирован).

При наследственном ангионевротическом отеке, возникающем при дефиците С1-ингибитора компонентов комплемента, проводят длительную терапию андрогенами и антифибринолитическими препаратами, а острые отеки, представляющие угрозу для жизни, купируют введением криоконцентрата С1-ингибитора (готовится к регистрации в России).

Поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) показана при тяжелой врожденной и циклической нейтропении, а также при некоторых врожденных синдромах, сопровождающихся синдромом нейтропении (гипер-IgM-синдром, ретикулярная дисгезия, синдромы Чедиака–Хигаси, Швахмана–Даймонда, Барта, Коена).

При развитии тяжелых, резистентных к стандартной терапии инфекций у больных с дефектами фагоцитоза используется переливание гранулоцитарной массы от доноров, стимулированных Г-КСФ.

При переливании препаратов крови пациентам с комбинированными дефектами используются только облученные препараты для предотвращения приживания иммунологически компетентных донорских лимфоцитов и развития РТПХ.

Лечение аутоиммунных и онкологических заболеваний, к которым склонны больные с комбинированными формами иммунодефицитов (например, ОВИН, гипер-IgM-синдром, синдром Вискотта–Олдрича) и с синдромами хромосомной нестабильности, как правило, проводится по принятым для обычных больных протоколам.

Вакцинация

В последние годы был значительно сокращен список противопоказаний к вакцинопрофилактике. Большое количество необоснованных «отводов по медицинским показаниям» привело в конце 80-х – начале 90-х годов XX века к росту заболеваемости ранее управляемыми инфекциями, в том числе дифтерией. Для детей с дефектами иммунологической защиты особенно важно принять все возможные меры для снижения риска развития той или иной инфекции. Конечно, для каждого конкретного случая вырабатывается своя схема вакцинации, выбираются оптимальное время, вид вакцины и кратность ее введения.

Живые вакцины (коровая, краснушная, паротитная, пероральная полиомиелитная) противопоказаны пациентам с тяжелыми ПИДС. С большой осторожностью используют живые вакцины и у контактирующих с ними лиц в связи с высоким риском развития заболевания, вызванного вакцинным штаммом.

Введение инактивированных, генно-инженерных вакцин и анатоксинов, предусмотренных национальным календарем прививок, не противопоказано больным с ПИДС и, как правило, не сопровождается поствакцинальными осложнениями.

Вакцинация против пневмококков, менингококков и *Haemophilus influenzae*, не входящая в нашей стране в обязательный календарь прививок, представляется оправданной у детей с комбинированными дефектами иммунной системы. Кроме того, особенно восприимчивы к инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями, дети с первичной или постоперационной аспленией (например, больные с синдромом Вискотта–Олдрича, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом). Таким больным важно провести вакцинацию до плановой спленэктомии, поскольку в этом случае формирование иммунного ответа будет заведомо лучше, чем после удаления селезенки.

В целом же вакцинация против любой инфекции у пациентов с ПИДС часто не приводит к формированию стойкого иммунного ответа, поэтому желательно определять титры

антител после окончания первичной серии вакцинации и в случае необходимости вводить дополнительные дозы вакцин.

Раннее выявление и лечение неинфекционных проявлений

Для многих ПИДС характерна повышенная частота аутоиммунных и опухолевых заболеваний. В связи с этим важны настороженность в отношении таких заболеваний и раннее проведение специальных методов обследования и/или биопсии. Терапия аутоиммунных заболеваний при ПИДС проводится по тем же схемам, что и у обычных больных. Данные о более торпидном течении аутоиммунных и онкологических заболеваний у больных с ПИДС отсутствуют, возможно, в связи с недостаточно большим числом таких наблюдений.

Социальная адаптация детей с ПИДС

Теоретически полная изоляция больного с ПИДС способствует минимизации инфекционных осложнений. Однако это не способствует адекватному психоэмоциональному развитию ребенка и не обеспечивает достаточное качество его жизни. В настоящее время все больше больных с ПИДС доживают до взрослого возраста. В связи с этим проводимая заместительная и профилактическая терапия должна быть ориентирована на возможность посещения ребенком школы и общения со сверстниками. Кроме того, в связи с тем что заместительная терапия ВВИГ проводится большинству больных с ПИДС пожизненно, необходимо минимизировать пребывание пациентов в стационаре для избежания возникновения госпитализма.

Литература

1. Гомес Л.А., Ярцев М.Н., Филатов А.В. Клинико-иммунологическая характеристика иммунодефицитных синдромов с ведущей Т-клеточной недостаточностью. Вопросы охраны материнства и детства 1989; 34(2): 13–6.
2. Щербина А.Ю., Пашанов Е.Д. (ред.). Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика-М; 2006.
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М; 2005.
4. Ariga T. Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: recent progress and misgivings. *Curr Pharm Des* 2006; 12(5): 549–56.
5. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 581–91.
6. Berger M. Goals of therapy in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(5): 911–3.
7. Buckley R. The child with the suspected immunodeficiency. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000: 588–90.
8. Buckley R.H. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 747–57.
9. Buckley R.H. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4): 756–8.
10. Champi C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. *J Pediatr Hlth Care* 2002; 16(1): 16–21.
11. Conley M.E., Notarangelo L.D., Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190–7.
12. Frank M.M. Complement deficiencies. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1339–54.
13. Fleisher T.A., Oliveira J.B. Functional and molecular evaluation of lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 227–34.

14. Folds J.D., Schmitz J.L. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2, suppl): S702–S11.
15. Griffith L.M., Cowan M.J., Notarangelo L.D. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: Recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1152–60.
16. Hambleton S., Cant A.J. Advances in the management of primary immunodeficiency. *Paediatrics Child Hlth* 2008; 18(11): 502–7.
17. Lee S.J., Vogelsang G., Gilman A., et al. A survey of diagnosis, management, and grading of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 32–9.
18. Newhall K.K., Uzel G. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(4, suppl. 1): S59–S60.
19. Nicolay U., Kiessling P., Berger M., et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006; 26(1): 65–72.
20. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R., et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4, suppl): S525–S53.
21. Segal B., Holland S. Primary phagocytic disorders in childhood. Primary immune deficiencies: presentation, diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am* 2000; 47: 1311–38.
22. Seger R.A., Gungor T., Belohradsky B.H., et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002; 100(13): 4344–50.
23. Rosenzweig S.D., Holland S.M. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 620–6.
24. The 10 warning signs of primary immunodeficiency. The Jeffrey Modell Foundation, Copyright 2003. Accessed October 6, 2003, at: <http://npi.jmfworld.org/patienttopatient/index.cfm> section=warning signs.
25. Wen L., Atkinson J.P., Giclas P.C. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 585–93.
26. Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 155–69.

Информация о соавторах:

Косачева Татьяна Геннадьевна, научный сотрудник отделения первичных иммунодефицитов Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, врач отделения иммунологии и аллергологии консультативно-диагностической поликлиники Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
 Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
 Телефон: (499) 259-0140
 E-mail: serks@starlink.ru

Румянцев Александр Григорьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, заведующий кафедрой клинической гематологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета
 Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
 Тел.: (495) 937-5024
 Факс: (495) 935-5510
 E-mail: info@niidg.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Переносимость и безопасность иммуноглобулина для внутривенного введения – препарата Октагам®: результаты 10-летнего проспективного наблюдательного исследования

Цель: после регистрации в 1995 г. препарата Октагам® – иммуноглобулина для внутривенного введения – было начато открытое проспективное наблюдательное когортное исследование с целью изучения его переносимости. Целью данного исследования явилась оценка переносимости и безопасности препарата Октагам® при применении в рутинной клинической практике для лечения различных первичных и вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС) и аутоиммунных заболеваний.

Методы: данные были собраны в 310 лечебных центрах за 10-летний период. Лечащие врачи подробно записывали характеристики пациентов, параметры лечения и нежелательные явления на введение препарата в индивидуальные карты пациентов.

Результаты: в общей сложности 6357 пациентам различного возраста были проведены 92 958 инфузий препарата Октагам®. Нежелательные явления наблюдались у 4,2% пациентов (0,35% инфузий). Большинство (94,8%) нежелательных явлений были расценены как несерьезные, большая часть (90,2%) были незначительно или умеренно выраженными. Частота возникновения нежелательных явлений несколько различалась в зависимости от показаний. Так, например, у пациентов с первичными ИДС нежелательные явления наблюдались у 8,3% пациентов (0,5% инфузий), а у пациентов с вторичными ИДС – у 5% пациентов (0,62% инфузий). Чаще всего наблюдались случаи озноба, за ними по частоте встречаемости следовали лихорадка, головная боль, тошнота и приливы. Клинические проявления различались в зависимости от показаний. Так, озноб отмечался в основном у пациентов с вторичными ИДС, а головная боль – у пациентов с первичными ИДС и аутоиммунными заболеваниями, включая пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Взаимосвязи между частотой развития нежелательных явлений и высокой скоростью инфузии или большими дозами препарата не установлено.

Выводы: в данном уникальном 10-летнем наблюдательном исследовании показано, что Октагам® хорошо переносится при применении в рутинной клинической практике, а общая частота развития нежелательных явлений составляет 0,35%.

Debes A., Bauer M., Kremer S.

Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam®: a 10-year prospective observational study Octapharma GmbH, Medical Department, Langenfeld, Germany Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16(9): 1038–47

Механизмы развития резистентности к химиопрепаратам – аналогам нуклеозидов (обзор литературы)

Ю.Н.Ликарь, М.А.Мороз, А.Г.Румянцев

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва

Антиметаболиты на основе пиримидиновых и пуриновых нуклеозидных аналогов, обладающие сходными с физиологическими нуклеозидами механизмами транспорта, накопления, встраивания в синтезируемую ДНК и характером метаболизма, широко используются в протоколах лечения гемобластозов и солидных опухолей. Метаболизм и механизм действия данных химиопрепаратов напрямую связаны с процессами трансмембранного переноса, внутриклеточной активации и взаимодействия с клеточными мишенями. Одним из лимитирующих факторов их использования является наличие или развитие резистентности опухолевых клеток к проводимой терапии. Для решения данной проблемы множество исследований было направлено на детальное изучение механизмов развития резистентности к аналогам нуклеозидов с использованием новых методов. В обзоре мы сосредоточили свое внимание на исследованиях, в которых изучены влияние изменений в продуктах генов (мембранных переносчиков, киназ, дезаминаз, 5'-нуклеотидаз), вовлеченных в метаболические пути активации аналогов нуклеозидов, и механизмы развития резистентности к этим химиопрепаратам.

Ключевые слова: пиримидиновые и пуриновые аналоги нуклеозидов, лекарственная резистентность, мембранные переносчики нуклеозидов, дезоксицитидинкиназа, дезаминазы, 5'-нуклеотидаза

Mechanisms of resistance to nucleoside analogues (Review of literature)

Yu.N.Likar, M.A.Moroz, A.G.Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

Cytotoxic nucleoside (pyrimidine and purine) analogues are small molecules chemically similar to physiological nucleosides. They behave as antimetabolites, competing with physiological nucleosides, and are widely used in the treatment of hematological malignancies and solid tumors. Their metabolism and mechanism of action are directly linked with the membrane transport, intracellular activation, and interactions with the cellular targets. The efficiency of their therapeutic use is limited by primary or secondary resistance of tumor cells. In order to solve this problem, numerous studies were focused on the particulars of the mechanisms of resistance to nucleoside analogues, using new methods and tools. We present here the data on the changes in gene products (membrane transporters, kinases, deaminases, and 5'-nucleotidases) directly involved in the metabolic pathway of these drugs.

Key words: pyrimidine and purine nucleoside analogues, drug resistance, membrane nucleoside transporters, deoxycytidine kinase, deaminases, 5'-nucleotidase

Антиметаболитами называют вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам метаболизма, которые в результате конкурентных взаимодействий ингибируют различные функции клеток и тормозят клеточный цикл. К ним относят структурные аналоги фолиевой кислоты, пиримидиновых и пуриновых оснований. Антиметаболиты на основе пиримидиновых и пуриновых нуклеозидных аналогов, обладающие сходными с физиоло-

гическими нуклеозидами механизмами транспорта, накопления, встраивания в синтезируемую ДНК и характером метаболизма, широко используются в протоколах лечения гемобластозов и солидных опухолей (табл. 1). В процессе метаболизма этих препаратов образуются активные нуклеотидные формы, которые оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени. Основными факторами, ограничивающими более широкое использование этих химиопрепаратов, являются токсичность и развитие резистентности опухолевых клеток, что приводит к снижению эффективности проводимой терапии.

В данном обзоре мы проанализировали результаты исследований механизмов развития резистентности к нуклеозидным аналогам, полученные в процессе экспериментов *in vitro*, а также работы, выполненные на биологическом материале от пациентов (табл. 2). Мы суммировали исследования по

Для корреспонденции:

Ликарь Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения старшей и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 937-5024

E-mail: likary@mskcc.org

Статья поступила 14.01.2010 г., принята к печати 18.03.2010 г.

оценке изменений в продуктах различных генов (мембранных переносчиков, внутриклеточных киназ, дезаминаз, 5'-нуклеотидазы – 5'-NT, рибонуклеозидредуктазы – PP), вовлеченных в процесс метаболизма химиопрепаратов – аналогов нуклеозидов, и их роли в развитии резистентности.

Механизм действия и область применения аналогов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов

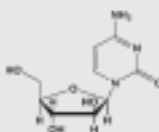
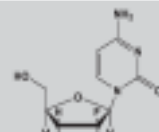
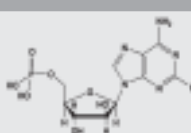
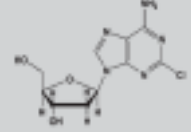
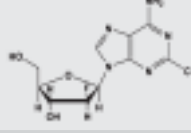
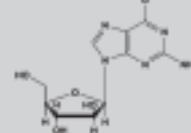
Для эффективного изучения и понимания механизмов развития резистентности к аналогам пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов необходимо представлять особенности действия данных препаратов и их активных метаболитов, начиная с проникновения в клетку и до образования цитотоксических форм.

Существуют 2 основных пути образования нуклеотидов, необходимых для синтеза и репарации ДНК, – внутренний и внешний. *Внутренний путь* образования нуклеотидов (*de novo pathway, endogenous*) больше характерен для активно делящихся клеток, например, для гемопоэтических; тогда как *внешний путь* (*salvage pathway, exogenous*) в основном используется клетками в состоянии покоя и играет ключевую роль в процессах репарации ДНК. Принципиальное отличие внутреннего и внешнего путей синтеза нуклеотидов состоит в

том, что для внешнего пути характерно использование нуклеозидов, образованных в результате катаболизма ДНК и РНК, а при внутреннем пути в результате каскада реакций происходит создание нуклеотидов из аминокислот. В клетке нуклеозиды фосфорилируются до монофосфатных форм при участии деоксирибонуклеозидных киназ: деоксицитидинкиназы (dCK), тимидинкиназы 1 (TK1), тимидинкиназы 2 (TK2), деоксигуанозинкиназы (dGK). Далее под воздействием нуклеозидных киназ образуются активные ди- и трифосфатные формы (нуклеотиды), а превращение рибонуклеозиддифосфата в дезоксирибонуклеозиддифосфат происходит при помощи PP. Дезоксинуклеотиды (дНТ), синтезированные внутренним путем, преимущественно направляются на построение новой ДНК, а дНТ, образованные путем внешнего синтеза, используются для репарации ДНК [15].

Механизм образования активных форм химиопрепаратов – производных нуклеозидов аналогичен механизму внешнего пути синтеза дНТ (см. рисунок). Аналоги пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов имеют сходные механизмы активного транспорта при помощи мембранных нуклеозидспецифических переносчиков (*nucleoside-specific membrane transport carriers – NT*) и превращения нуклеозидного основания в монофосфатную форму. Последнее необходимо для удержания субстрата в клетке и происходит при участии dCK, при условии, что не происходит про-

Таблица 1. Аналоги нуклеозидов, их химическая формула, область применения и основные нежелательные явления

Препарат	Химическая формула	Область применения (основные нозологические формы)	Нежелательные явления
Пиримидиновые аналоги			
Цитарабин (Ara-C)		ОЛЛ, ОМЛ	Миелосупрессия, тошнота, рвота. При использовании высоких доз – нейротоксичность, перикардит, поражение дыхательной системы
Гемцитабин (dFdC)		Рак поджелудочной железы, легкого, мочевого пузыря, молочной железы	Средневыраженная миелосупрессия, тошнота и рвота, сыпь
Пуриновые аналоги			
Флударабин (F-ara-A)		ХЛЛ, НХЛ, в составе режима кондиционирования при ТГСК	Миелосупрессия, оппортунистические инфекции, нейротоксичность, тошнота, рвота, диарея, пневмония
Кладрибин (2-CdA)		Волосатоклеточный лейкоз, НХЛ	Миелосупрессия, сыпь, лихорадка
Клофарабин		При рецидиве или рефрактерном течении ОЛЛ у детей	Нейтропения, нарушение функции печени
Неларабин (Ara-G)		Т-клеточный ОЛЛ, Т-клеточная лимфома	Миелотоксичность, нейротоксичность, тошнота

цесс дефосфорилирования при участии 5'-NT (см. рисунок). Кроме того, для каждого химиопрепарата характерны индивидуальные механизмы превращения в активную цитотоксическую форму и специфические свойства в так называемом взаимодействии лекарство–мишень, что определяет его эффективность при терапии различных онкологических заболеваний.

Цитарабин (Ara-C) является структурным аналогом деоксицитидина (dC). Данный химиопрепарат широко используется в протоколах лечения гемобластозов, но он неэффективен при лечении солидных опухолей. Антилейкемическую активность препарат приобретает в результате фосфорилирования, которое наиболее интенсивно протекает в миелобластах, лимфобластах, лимфоцитах и в меньшей степени –

в гранулоцитах, эритроцитах и тромбоцитах. Характер проникновения Ara-C в клетку зависит от его концентрации в плазме крови. При введении стандартной дозы Ara-C (100–200 мг/м²) достигается стабильная концентрации препарата в плазме крови 0,5–1 мкмоль/л, и фактором, лимитирующим его накопление в клетке, является экспрессия белка-переносчика. При концентрации препарата в плазме крови, превышающей 50 мкмоль/л (достигается при использовании высоких доз Ara-C – 2–3 г/м²), поступление препарата в клетки путем простой диффузии превалирует над его активным транспортом [16]. Внутри клетки Ara-C фосфорилируется под действием dCK и пиримидиновых киназ до активной формы 5'-трифосфата (Ara-C-ТФ). Катаболизм Ara-C происходит путем дезаминирования при участии цити-

Таблица 2. Оценка взаимосвязи экспрессии белков-переносчиков нуклеозидов, dCK, дезаминаз, 5'-NT и эффективности терапии аналогами нуклеозидов в исследованиях биологического материала, полученного от пациентов с гемобластозами и солидными опухолями

Нозологическая форма	Препарат	Белок и метод его определения	Число пациентов	Выводы	Источник литературы
ОМЛ	Ara-C	dCK Количественная RT-PCR	115	Сниженная экспрессия dCK мРНК ассоциирована с более низкой OS	[1]
ОМЛ	Ara-C	cN-II Количественная RT-PCR	108	Повышенная экспрессия cN-II мРНК ассоциирована с более низкой RFS	[2]
ОМЛ	Ara-C	cN-II Количественная RT-PCR	96 и 115	Повышенная экспрессия cN-II мРНК ассоциирована с более низкой OS	[1, 3]
МДС	Ara-C	cN-II Количественная RT-PCR	22	Повышенная экспрессия cN-II мРНК ассоциирована с более низкой OS	[4]
Рак поджелудочной железы	dFdC	hENT Иммуногистохимия	21	Нормальная или повышенная экспрессия hENT ассоциирована с более высокой выживаемостью	[5]
Рак поджелудочной железы	dFdC	hENT Количественная RT-PCR	102	Повышенная экспрессия hENT ассоциирована с более высокой выживаемостью	[6]
Рак поджелудочной железы	dFdC	dCK Иммуногистохимия	44	Сниженная экспрессия dCK ассоциирована с более низкой OS	[7]
Рак поджелудочной железы	dFdC	CDD Количественная RT-PCR	18	Повышенная экспрессия CDD ассоциирована с более низкой OS	[8]
НМРЛ	dFdC	cN-II Иммуногистохимия	43	Повышенная экспрессии cN-II ассоциирована с более высокой OS	[9]
НМРЛ	dFdC	M1-субъединица PP Количественная RT-PCR	100, 70, 35	Повышенная экспрессия M1-субъединицы PP ассоциирована с более низкой OS и плохим ответом на терапию	[10–12]
Рак поджелудочной железы	dFdC	M1-субъединица PP Количественная RT-PCR	18	Повышенная экспрессия M1-субъединицы PP ассоциирована с более низкой OS и плохим ответом на терапию	[13]
ХЛЛ	F-ara-A	hCNT Количественная RT-PCR	56	Повышенная экспрессия hCNT ассоциирована с полным ответом на терапию	[14]
ХЛЛ	F-ara-A	dCK Количественная RT-PCR	56	Сниженная экспрессия dCK ассоциирована с более высоким риском прогрессии заболевания	[14]

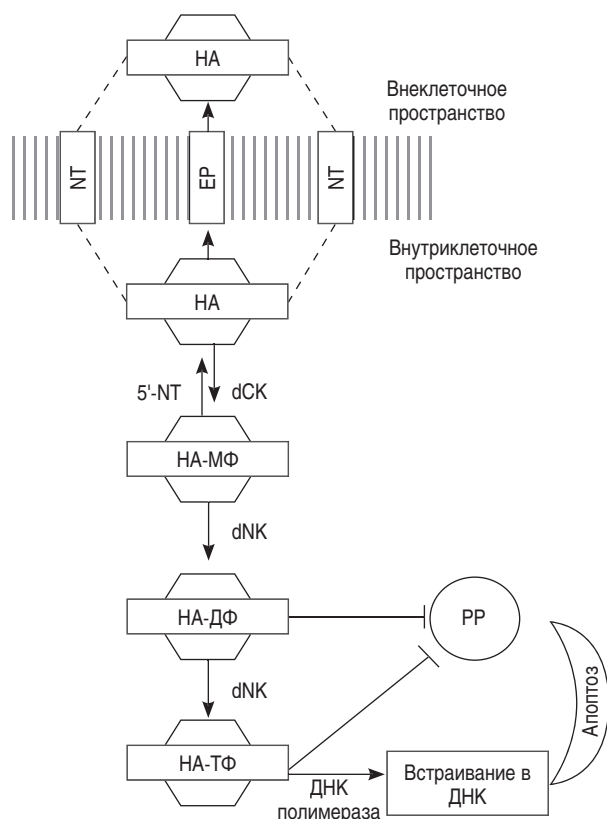


Рисунок. Механизмы действия аналогов нуклеозидов.

HA – нуклеозидные аналоги; NT (nucleoside transporter) – нуклеозидный переносчик; EP (efflux pump) – эффлюксная помпа; dCK (deoxycytidine kinase) – деоксицитидинкиназа; 5'-NT (5'-nucleotidase) – 5'-нуклеотидаза; dNK (deoxynucleoside kinase) – деоксинуклеозидкиназа; HA-MФ – монофосфатные формы HA; HA-ДФ – дифосфатные формы HA; HA-ТФ – трифосфатные формы HA; PP (ribonucleotide reductase) – рибонуклеотидредуктаза.

диндезаминазы (CDD), при этом образуется нетоксический метаболит арабинозидуридина, в то время как дефосфорилирование Ara-C-ТФ происходит при участии цитоплазматической 5'-NT. Ara-C-ТФ встраивается в концевое звено молекулы ДНК во время ее синтеза, что приводит к нарушению этого процесса и к гибели клетки. Кроме того, Ara-C ингибирует активность фермента ϵ -ДНК-полимеразы, что также тормозит репликацию ДНК.

Гемцитабин (dFdC) – аналог пиримидинов, обладающий высокой активностью в отношении солидных опухолей. Благодаря выраженной противоопухолевой активности при широком спектре солидных опухолей (немелкоклеточный рак легкого – НМРЛ, рак поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы, яичников) и удовлетворительной переносимости dFdC за последнее десятилетие стал широко применяться в клинической практике. dFdC является более предпочтительным субстратом для NT по сравнению с Ara-C в связи с его лучшей липофильностью и предпочтительной аффинностью к dCK. Мишенью для dFdC, так же как и для Ara-C, является ДНК клетки-мишени, однако dFdC в отличие от Ara-C встраивается не в конечное, а в предпоследнее звено цепи ДНК, что маскируется включением в молекулу ДНК дополнительного нормального нуклеотидного звена после модифицированного нуклеотида. Данный феномен получил название «замаскированное окончание спирали». В результате не реа-

лизуется действие фермента ϵ -ДНК-полимеразы, ответственного за распознавание и удаление поврежденного конечного звена ДНК с последующей его репарацией, что наблюдается, например, при действии Ara-C, который встраивается именно в концевое звено молекулы ДНК («немедленное окончание цепи»). dFdC-дифосфат, активный метаболит dFdC, блокируя PP, дополнительно ингибирует синтез ДНК [17]. Накопление dFdC в клетке происходит благодаря еще одному саморегулирующемуся механизму, при котором происходит прямое ингибирование CDD и как результат снижение выведения dFdC из клетки [18]. dFdC способен встраиваться не только в ДНК, но и в РНК [19], что обуславливает его большую по сравнению с Ara-C цитотоксическую активность. dFdC способен активно накапливаться (благодаря лучшему транспорту и эффективному фосфорилированию) и удерживаться (благодаря замедленной элиминации) в опухолевых клетках, что может служить объяснением его высокой цитотоксической активности и большей эффективности при лечении солидных опухолей [20].

Кладрибин (2-CdA) – пуриновый аналог; замена водорода на хлор в позиции 2 отличает 2-CdA от природного аналога 2'-деоксиаденозина и делает молекулу стойкой к дезаминированию. 2-CdA оказывает высокоспецифичное антилимфоцитарное действие, проникает через гематоэнцефалический барьер, хорошо переносится, так как обладает относительно низкой токсичностью по сравнению с другими химиопрепаратами. 2-CdA поступает в клетку при помощи NT, где фосфорилируется под действием dCK, аденозинмонофосфаткиназы, нуклеозиддифосфаткиназы, а также митохондриальной dGK и превращается в активный нуклеотид 2-хлордеоксиаденозин-5'-трифосфат (2-CdA-ТФ). Накопление 2-CdA-ТФ наблюдается преимущественно в клетках с высокой активностью dCK и низкой активностью цитоплазматической 5'-NT. Лимфоидные клетки более чувствительны к 2-CdA, чем нелимфоидные, так как в них активность dCK выше, а активность 5'-NT ниже. 2-CdA оказывает равное цитотоксическое действие на делящиеся и неделящиеся клетки, ингибируя синтез и репарацию ДНК. После встраивания в ДНК активной формы 2-CdA-ТФ наступает блок синтеза новых цепей и ингибируется механизм репарации ДНК. Кроме того, 2-CdA-ТФ способен ингибировать PP, что также приводит к нарушению синтеза ДНК и гибели клетки.

Флударабин (F-ara-A) – относится к группе аналогов пуриновых нуклеозидов, устойчив к дезаминированию аденозиндезаминазой. В силу выраженной иммуносупрессивной активности F-ara-A получил применение не только по основным показаниям (хронический лимфолейкоз – ХЛЛ и неходжкинские лимфомы – НХЛ), но и в качестве одного из компонентов режима кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также при лечении острой реакции «трансплантат против хозяина» и реакции отторжения трансплантата. Механизм попадания в клетку и образования активной трифосфатной формы F-ara-A (F-ara-ATФ) сходен с таковым других производных нуклеозидов. F-ara-A обладает цитотоксичностью в отношении покоящихся и делящихся клеток. Нарушение синтеза ДНК наступает как при встраивании F-ara-ATФ в ДНК,

так и из-за блокирования ряда внутриклеточных белков, играющих важную роль в репарации: ДНК-полимеразы, РР, ДНК-праймазы и ДНК-лигазы. Выраженность токсических эффектов напрямую связана с интеграцией F-ara-A в ДНК.

Механизмы развития резистентности

Терапевтическая эффективность аналогов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов зависит от адекватного функционирования ряда механизмов, которые способствуют превращению их в активные формы, а сбой того или иного действия приводит к развитию резистентности. Механизмы развития резистентности к аналогам пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов активно изучаются на протяжении последних 4 десятилетий, что отражено во множестве научных публикаций [21–23]. Изучаемые механизмы резистентности к аналогам нуклеозидов можно условно разделить на 3 группы. К 1-й группе можно отнести изменения в генах (мембранных переносчиков, мембранных систем активного выброса – эффлюксных помп, киназ, 5'-НТ и дезаминаз), вовлеченных в механизмы транспорта, образования и внутриклеточного накопления активных форм аналогов нуклеозидов. Во 2-ю группу включают изменения количественного и качественного состава белков (ДНК-полимеразы, РР, цитидинтрифосфатсинтетазы), которые, взаимодействуя с аналогами нуклеозидов, индуцируют их цитотоксичность. В 3-ю группу следует отнести изменения в механизмах клеточного ответа на стресс, инициированный цитотоксическими молекулами, например, механизмы белкового распознавания поломок ДНК с целью их репарации или механизмы апоптоза. Таким образом, изменения на уровне генов, белков или механизмов клеточного ответа на вовлеченные в метаболизм аналоги пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов могут быть потенциально ответственными за изменения цитотоксической активности этих препаратов. Отдельно можно выделить прямое конкурирование между аналогами нуклеозидов и ДНТ клетки за встраивание в ДНК, которое приводит к изменениям физиологического равновесия между нуклеозидами и нуклеотидами в клетке и является потенциальным механизмом развития резистентности [24].

Мембранные переносчики нуклеозидов и их значение в развитии резистентности

Первыми веществами, с которыми вступают во взаимодействие аналоги нуклеозидов на клеточном уровне, являются белки-переносчики. По своей природе нуклеозиды относятся к гидрофильным соединениям и не могут свободно преодолевать клеточную мембрану. Их накопление в клетке происходит главным образом с помощью NT. В клетках человека идентифицированы 7 NT (hNT), которые разделены на 2 группы: уравнивающие (equilibrative NT – ENT) и концентративные (concentrative NT – CNT) [25, 26].

ENT человека (hENT) обнаружен практически во всех изученных клетках и участвует в переносе субстратов как пуриновых, так и пиримидиновых нуклеозидов. В зависимости от чувствительности к ингибированию наномолярными концентрациями нитробензил-меркаптопурин-рибонуклеозида

(NBMPR) выделяют 2 клона hENT с разной нуклеозидтранспортной активностью – hENT1, чувствительный к NBMPR, и hENT2, нечувствительный к NBMPR.

CNT человека (hCNT) способен переносить нуклеозиды против градиента концентраций с помощью трансмембранного натриевого концентрационного градиента (активный транспорт). Белок hCNT1 обладает лучшим сродством к пиримидиновым нуклеозидам, но также способен переносить аденозин, в то время как белок hCNT2 переносит пуриновые нуклеозиды и уридин. Во всех случаях hNT способен переносить только дефосфорилированный субстрат. В литературе было детально описано [27–33] структурно-функциональное взаимодействие различных генетических вариантов hNT, полученных с помощью методов направленного и случайного мутагенеза. В исследовании К. Takagaki и соавт. [34] показано снижение резистентности к Ara-C клеток больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) после трансдукции в них гена hENT1. Из всех выявленных изменений экспрессии генов резистентными клетками снижение экспрессии hENT1 играло ключевую роль в метаболизме и эффективности Ara-C [34]. В исследовании на клетках лимфомы человека (H9) была выявлена взаимосвязь между снижением концентрации белка hENT1 и возрастанием резистентности данной клеточной линии к Ara-C почти в 600 раз. Дополнительно была отмечена перекрестная резистентность к F-ara-A и 2-CdA, а также снижение экспрессии транскрипционного фактора Sp1 и dCK мПНК [35]. Различная степень резистентности была отмечена в работах с клетками В-клеточного лейкоза (NALM-6) при ступенчатом повышении концентрации Ara-C [36]. Так, было показано снижение экспрессии hENT1 мПНК в клетках с низкой резистентностью (клетки культивировались при концентрации Ara-C 0,1 мкмоль/л), тогда как в клетках с высокой резистентностью (клетки культивировались при концентрации Ara-C 0,3–1 мкмоль/л) было дополнительно установлено снижение экспрессии и активности dCK и отмечена резистентность к dFdC, F-ara-A и 2-CdA [36]. В ряде исследований, как на клеточных линиях, так и на биологическом материале, полученном от пациентов, была определена взаимосвязь между экспрессией белков-переносчиков нуклеозидов и цитотоксичностью dFdC. В экспериментах на клеточных линиях рака легкого, клетках лимфомы и в клинических образцах была показана корреляция между цитотоксичностью dFdC и экспрессией hENT1 мПНК, определяемой с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием обратной транскриптазы (RT-PCR) [37, 38].

Несмотря на то что транспорт dFdC в клетку происходит главным образом с помощью hENT1, в ряде исследований была изучена роль мембранных белков-переносчиков hCNT1 и hCNT2 в транспорте этого препарата. J.Garcia-Manteiga и соавт. [39] показали, что ингибирующая концентрация (IC_{50}) dFdC в отношении клеток рака поджелудочной железы, трансдуцированных hCNT1, была в 2,4 раза ниже по сравнению с таковой в отношении нетрансдуцированных клеток. Значение hCNT2 для транспорта нуклеозидов было изучено в эксперименте, в котором лейкоэмические клетки, резистентные к Ara-C, с дефектом NT были трансдуцированы геном hCNT2. В результате этого клетки приобретали чувст-

вительность к 2-CdA, но сохраняли резистентность к F-ara-A и Ara-C, что говорит о различии в сродстве нуклеозидных аналогов к hCNT2 [40]. Во многих исследованиях, выполненных с использованием клинического материала, была установлена взаимосвязь между экспрессией белка-переносчика нуклеозидов и эффективностью лечения производными нуклеозидов. I.Hubeek и соавт. [41] обнаружили зависимость чувствительности бластных клеток, полученных от детей с впервые диагностированным нелеченым острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), к Ara-C, 2-CdA, F-ara-A и dFdC от экспрессии hENT1 мРНК. В других исследованиях была показана взаимосвязь между цитотоксичностью F-ara-A в отношении клеток ХЛЛ и экспрессией белков-переносчиков hENT1 и hENT2 [42, 43]. В исследованиях, выполненных на клетках рака поджелудочной железы, клетках опухолей желчевыводящих путей [44] и на клинических образцах пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших терапию dFdC [5, 6], было изучено влияние NT, в частности hENT1, на эффективность этого химиопрепарата. В ходе экспериментов *in vitro* было продемонстрировано, что наличие hENT1 сопровождалось статистически значимым увеличением чувствительности клеток к dFdC. Эти данные были подтверждены клиническими исследованиями, в которых было показано, что повышенная экспрессия hENT1 в тканях биоптатов коррелировала с лучшей выживаемостью [5, 6] (см. табл. 2). Говоря о влиянии других мембранных переносчиков на эффективность нуклеозидных аналогов, следует отметить потенциальную роль белков множественной лекарственной устойчивости человека (multidrug resistance proteins – MRP), относящихся к семейству эффлюксных помп. В нескольких экспериментах была показана резистентность к dFdC при возрастании экспрессии транспортера MRP [45].

Таким образом, на основании большого числа исследований, выполненных как на различных клеточных линиях, так и с использованием клинического материала, очевидно, что снижение экспрессии NT в опухолевых клетках сопровождается уменьшением чувствительности последних к химиопрепаратам – аналогам нуклеозидов.

Значение dСК в развитии резистентности к нуклеозидным аналогам

Из известных деоксирибонуклеозидкиназ человека dСК играет главную роль в процессе образования монофосфатных форм аналогов нуклеозидов и является ключевым ферментом в активации этих молекул, внутриклеточно катализируя первую реакцию фосфорилирования [46, 47]. В ряде исследований была обнаружена взаимосвязь между активностью dСК и экспрессией dСК мРНК и чувствительностью клеток к аналогам нуклеозидов [48, 49]; кроме того, на различных клеточных линиях было показано развитие резистентности к dFdC из-за дефицита dСК, вызванного отсутствием или изменениями соответствующего гена [50–53]. На примере клеточной линии аденокарциномы поджелудочной железы (резистентной к dFdC), полученной из MIAPaCa-2 клеток, с помощью иммуногистохимического метода установлено снижение активности dСК в 3 раза. При этом экспрессия dСК мРНК была одинаковой в неизмененных «мате-

ринских» клетках и клетках с приобретенной резистентностью. Однако в резистентных клетках было отмечено возрастание активности CDD и PP в 1,9 и 2,3 раза соответственно [54]. В эксперименте E.Mansson и соавт. [55] на Т-клеточной линии человека (CCRF-CEM), резистентной к нескольким нуклеозидным производным, показали, что dFdC, 2-CdA и клофарабин способны приводить к дефициту dСК, тем самым усиливая резистентность к другим производным нуклеозидов. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что снижение или отсутствие экспрессии dСК играет определяющую роль в эффективности химиопрепаратов – нуклеозидных аналогов. Так, в исследованиях биологического материала, полученного от пациентов с ХЛЛ, раком поджелудочной железы и ОМЛ, которым проводили терапию F-ara-A, dFdC и Ara-C, была показана взаимосвязь между снижением экспрессии dСК мРНК и возрастанием риска прогрессирования заболевания у пациентов с ХЛЛ [14], а у пациентов с ОМЛ и раком поджелудочной железы снижение экспрессии dСК, определенной с помощью количественной RT-PCR и иммуногистохимического метода, сочеталось со снижением общей выживаемости (overall survival – OS) [1, 7] (см. табл. 2). В ряде работ были изучены роль dСК в активации аналогов нуклеозидов с помощью моделирования кристаллографической структуры dСК человека в комплексе с нуклеозидными аналогами, такими как dC, уридиндифосфат (uridine diphosphate UDP), Ara-C, dFdC, клофарабин, троксацитабин [56–58], а также возможность повышения активности dСК при использовании ее мутированных вариантов [59–61]. Дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимодействия dСК и различных нуклеозидных аналогов с использованием кристаллографии, а также оценка функции белков мутированных вариантов dСК помогут создать новые аналоги нуклеозидов, а также позволят использовать мутированные варианты dСК в протоколах генной терапии.

Значение дезаминаз и 5'-NT в развитии резистентности к нуклеозидным аналогам

Дезаминазы и 5'-NT участвуют в регулировании накопления моно-, ди- и трифосфатных форм нуклеозидов внутри клетки. Дезаминазы, а именно CDD и дезоксицитидинмонофосфатдезаминаза, катализируют выработку неактивных уридиновых производных, тогда как 5'-NT дефосфорилирует монофосфатные формы нуклеозидов. Было выявлено несколько вариантов 5'-NT, отличающихся внутриклеточной локализацией, аминокислотной последовательностью и специфичностью к субстрату. Из них сN-II (продукт гена *NT5C2*) и сN-III (продукт гена *NT5C3*) играют активную роль в метаболизме нуклеозидов [24, 62]. Роль дезаминаз и 5'-NT в развитии резистентности к нуклеозидным аналогам была показана в ряде исследований. T.Ohta и соавт. [63] на клеточных линиях моноцитарного лейкоза (U937R) и карциномы человека установили зависимость чувствительности к Ara-C от активности CDD. Так, при увеличении активности CDD в 1,7 раза чувствительность U937R клеток к Ara-C снижалась в 1200 раз, при этом более высокая активность CDD (в 13,6 раза) в клетках карциномы по сравнению с лейкемическими клетками сопро-

вождалась еще более значительным снижением их чувствительности к Ara-C (в 3500 раз) [63]. В исследовании, включавшем 17 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, получавших терапию dFdC, была показана взаимосвязь между активностью CDD, экспрессией CDD мРНК и OS [8] (см. табл. 2). Зависимость эффективности аналогов нуклеозидов от экспрессии и активности CDD была продемонстрирована и в исследованиях, целью которых было снижение цитотоксического эффекта данных химиопрепаратов на гемопоэтические клетки. Была показана возможность предотвращения гибели гемопоэтических клеток под действием Ara-C и dFdC после их трансдукции ретровирусным вектором, несущим ген CDD [64, 65]. В нескольких исследованиях проводили оценку активности cN-II варианта 5'-NT в отношении монофосфатных форм нуклеозидных аналогов. В эксперименте на клетках ХЛЛ была отмечена взаимосвязь между активностью cN-II и дефосфорилированием монофосфатной формы dFdC. При этом белок cN-II обладал низкой активностью в отношении субстратов – Ara-C-монофосфат (МФ), dFdC-МФ и 2-CdA-МФ [66]. В нескольких независимых исследованиях было подтверждено, что выраженность экспрессии cN-II, как и других вариантов 5'-NT, может служить независимым прогностическим фактором или маркером при терапии ОМЛ. Так, было показано, что пациенты с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС) с высокой экспрессией cN-II, получающие терапию Ara-C, имеют статистически значимо более низкие показатели OS и безрецидивной выживаемости (relapse-free survival – RFS) [1–4] (см. табл. 2). Наоборот, у больных НМРЛ с высокой экспрессией cN-II по данным иммуногистохимического метода, которые получают терапию dFdC, показатели выживаемости выше [9] (см. табл. 2).

Эти результаты позволяют предположить, что активность белка cN-II варьирует в отношении различных нуклеозидных аналогов. Пока нет достаточных данных о том, какое влияние оказывают 5'-NT и дезаминазы, участвующие в дефосфорилировании монофосфатных форм аналогов нуклеозидов, на терапевтическую эффективность химиопрепаратов, однако доступные нам работы свидетельствуют о важности и перспективности продолжения исследований в этом направлении.

PP и резистентность к аналогам нуклеозидов

PP человека – это один из ключевых ферментов внутреннего (*de novo*) пути синтеза дНТ. Он состоит из 2 субъединиц – M1 и M2. При этом «субстрат-связывающий» участок расположен в M1-субъединице, а M2-субъединица содержит 2 основания тирозина, необходимых для ингибирования активности фермента [67]. E.Mansson и соавт. [55] в исследовании на клеточной линии лейкоза, резистентной к F-ara-A, показали, что увеличение экспрессии M2-субъединицы сочеталось с возрастанием активности PP в 1,4 раза. Предположительно, механизм развития резистентности связан с усиленной продукцией дезоксиаденозинтрифосфата (dATФ) из-за возросшей активности PP, что приводит к конкуренции за встраивание в ДНК между dATФ и F-ara-ATФ [55]. В ряде экспериментов на различных клеточных линиях (НМРЛ, рак поджелудочной железы), резистентных к dFdC, было показано, что увеличение экспрессии M1-субъединицы ассоцииро-

вано с возрастанием активности PP [13, 45, 69]. Данная взаимосвязь была также подтверждена в исследованиях, выполненных на клиническом материале пациентов, получавших терапию dFdC. R.Rossel и соавт. [10] в исследовании, включавшем 100 пациентов с НМРЛ, получавших терапию dFdC и цисплатином, показали, что лучшая OS пациентов была ассоциирована с низкой экспрессией M1-субъединицы мРНК (см. табл. 2). Сходные данные были получены еще в двух группах пациентов с НМРЛ и группе больных раком поджелудочной железы, получавших терапию dFdC [11–13] (см. табл. 2). Z.Zeng и соавт. [69] выявили взаимосвязь между показателями RFS и OS у пациентов с НМРЛ, получающих терапию dFdC, и выраженностью экспрессии M1-субъединицы PP. Таким образом, во многих исследованиях было подтверждено, что увеличение экспрессии как M1-, так и M2-субъединицы PP ведет к резистентности опухолевых клеток к аналогам нуклеозидов. Однако увеличение экспрессии M1- или M2-субъединицы не всегда связано с возрастанием активности PP, что нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Тема резистентности к химиопрепаратам традиционно является значимой для врачебного и научного сообщества. В последние годы внимание к данной проблеме значительно возросло в связи с появлением новых методов, которые позволяют более детально изучить механизмы развития резистентности и способствуют поиску путей ее преодоления.

В обзоре мы суммировали данные, полученные в результате как экспериментов *in vitro* на различных клеточных линиях, так и исследований на клиническом материале, полученном от пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями. Эффективность применения аналогов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов зависит от ряда процессов, начиная с их транспорта внутрь клетки, каскада реакций по превращению данных химиопрепаратов в активные формы и заканчивая механизмами клеточного ответа на воздействие активных форм препаратов. В своей работе мы выделили и детально рассмотрели результаты исследований по изучению изменений в продуктах генов (мембранных переносчиков, киназ, дезаминаз, 5'-NT), вовлеченных в метаболические пути активации химиопрепаратов – аналогов нуклеозидов, и их влияние на развитие резистентности к данным препаратам. Представленные в обзоре данные показывают роль генов и кодируемых ими белков, ответственных за внутриклеточный транспорт и образование активных форм аналогов нуклеозидов, в развитии резистентности к данным химиопрепаратам.

Понимание описанных механизмов и процессов принципиально для создания и тестирования новых препаратов данной группы, терапевтический эффект которых не будет лимитирован развитием резистентности. Динамика в изучении данной проблемы в мировой практике позволяет предположить, что дальнейшие исследования будут направлены на комплексный анализ взаимодействия различных факторов, обеспечивающих как транспорт химиопрепаратов внутрь клетки, так и внутриклеточное формирование активных форм, что поможет выработать более точные

критерии оценки ответа на терапию. Продолжающиеся исследования по оценке механизмов клеточного ответа на терапию аналогами нуклеозидов, по нашему мнению, приведут к формированию более глубокого понимания и оценки эффективности данных препаратов. Перспективными представляются также клинические исследования, направленные на разработку методов скрининга или экспресс-систем для выявления факторов, влияющих на развитие резистентности к аналогам нуклеозидов, что даст возможность своевременно оценить потенциальный ответ на терапию и позволит снизить токсичность, выбрав альтернативный препарат или протокол лечения.

Литература

- Galmarini C.M., Thomas X., Graham K., et al. Deoxycytidine kinase and cN-II nucleotidase expression in blast cells predict survival in acute myeloid leukaemia patients treated with cytarabine. *Br J Haematol* 2003; 122(1): 53–60.
- Galmarini C.M., Graham K., Thomas X., et al. Expression of high Km 5'-NTcleotidase in leukemic blasts is an independent prognostic factor in adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98(6): 1922–6.
- Galmarini C.M., Cros E., Thomas X., et al. The prognostic value of cN-II and cN-III enzymes in adult acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90(12): 1699–701.
- Suzuki K., Sugawara T., Oyake T., et al. Clinical significance of high-Km 5'-NTcleotidase (cN-II) mRNA expression in high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia Res* 2007; 31(10): 1343–9.
- Spratlin J., Sangha R., Glubrecht D., et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6956–61.
- Giovannetti E., Del Tacca M., Mey V., et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006; 66(7): 3928–35.
- Sebastiani V., Ricci F., Rubio-Viqueira B., et al. Immunohistochemical and genetic evaluation of deoxycytidine kinase in pancreatic cancer: relationship to molecular mechanisms of gemcitabine resistance and survival. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2492–7.
- Bengala C., Guarneri V., Giovannetti E., et al. Prolonged fixed dose rate infusion of gemcitabine with autologous haemopoietic support in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2005; 93(1): 35–40.
- Seve P., Mackey J.R., Isaac S., et al. cN-II expression predicts survival in patients receiving gemcitabine for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49(3): 363–70.
- Rosell R., Danenberg K.D., Alberola V., et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(4): 1318–25.
- Beppler G., Kusmartseva I., Sharma S., et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4731–7.
- Ceppi P., Volante M., Novello S., et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1818–25.
- Nakahira S., Nakamori S., Tsujie M., et al. Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(6): 1355–63.
- Mackey J.R., Galmarini C.M., Graham K.A., et al. Quantitative analysis of nucleoside transporter and metabolism gene expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL): identification of fludarabine-sensitive and -insensitive populations. *Blood* 2005; 105(2): 767–74.
- Xu Y.Z., Huang P., Plunkett W. Functional compartmentation of dCTP pools. Preferential utilization of salvaged deoxycytidine for DNA repair in human lymphoblasts. *J Biol Chem* 1995; 270(2): 631–7.
- Capizzi R.L., Yang J.L., Cheng E., et al. Alteration of the pharmacokinetics of high-dose ara-C by its metabolite, high ara-U in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1983; 1(12): 763–71.
- Huang P., Plunkett W. Induction of apoptosis by gemcitabine. *Semin Oncol* 1995; 22(4, suppl. 11): 19–25.
- Plunkett W., Huang P., Gandhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995; 6(suppl. 6): 7–13.
- Ruiz van Haperen V.W., Veerman G., Vermorken J.B., Peters G.J. 2',2'-Difluoro-deoxycytidine (gemcitabine) incorporation into RNA and DNA of tumour cell lines. *Biochem Pharmacol* 1993; 46(4): 762–6.
- Plunkett W., Huang P., Xu Y.Z., et al. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22(4, suppl. 11): 3–10.
- Jordheim L., Galmarini C.M., Dumontet C. Drug resistance to cytotoxic nucleoside analogues. *Curr Drug Targets* 2003; 4(6): 443–60.
- Mini E., Nobili S., Caciagli B., et al. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl. 5): 7–12.
- Galmarini C.M., Mackey J.R., Dumontet C. Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3(7): 415–24.
- Hunsucker S.A., Mitchell B.S., Spychala J. The 5'-NTcleotidases as regulators of nucleotide and drug metabolism. *Pharmacol Ther* 2005; 107(1): 1–30.
- Baldwin S.A., Beal P.R., Yao S.Y., et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. *Pflugers Arch* 2004; 447(5): 735–43.
- Aymerich I., Duflo S., Fernandez-Veledo S., et al. The concentrative nucleoside transporter family (SLC28): new roles beyond salvage? *Biochem Soc Trans* 2005; 33(1): 216–9.
- Visser F., Zhang J., Raborn R.T., et al. Residue 33 of human equilibrative nucleoside transporter 2 is a functionally important component of both the dipyrindamole and nucleoside binding sites. *Mol Pharmacol* 2005; 67(4): 1291–8.
- SenGupta D.J., Unadkat J.D. Glycine 154 of the equilibrative nucleoside transporter, hENT1, is important for nucleoside transport and for conferring sensitivity to the inhibitors nitrobenzylthioinosine, dipyrindamole, and dilazep. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(3): 453–8.
- Endres C.J., Unadkat J.D. Residues Met89 and Ser160 in the human equilibrative nucleoside transporter 1 affect its affinity for adenosine, guanosine, S6-(4-nitrobenzyl)-mercaptapurine riboside, and dipyrindamole. *Mol Pharmacol* 2005; 67(3): 837–44.
- Visser F., Sun L., Damaraju V., et al. Residues 334 and 338 in transmembrane segment 8 of human equilibrative nucleoside transporter 1 are important determinants of inhibitor sensitivity, protein folding, and catalytic turnover. *J Biol Chem* 2007; 282(19): 14148–57.
- Owen R.P., Badagnani I., Giacomini K.M. Molecular determinants of specificity for synthetic nucleoside analogs in the concentrative nucleoside transporter, CNT2. *J Biol Chem* 2006; 281(36): 26675–82.
- Kim S.R., Saito Y., Maekawa K., et al. Thirty novel genetic variations in the SLC29A1 gene encoding human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1). *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21(3): 248–56.
- Lai Y., Lee E.W., Ton C.C., et al. Conserved residues F316 and G476 in the concentrative nucleoside transporter 1 (hCNT1) affect guanosine sensitivity and membrane expression, respectively. *Am Physiol J Cell Physiol* 2005; 288(1): C39–45.
- Takagaki K., Katsuma S., Kaminishi Y., et al. Gene-expression profiling reveals down-regulation of equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1) in Ara-C-resistant CCRF-CEM-derived cells. *J Biochem* 2004; 136(5): 733–40.
- Sarkar M., Han T., Damaraju V., et al. Cytosine arabinoside affects multiple cellular factors and induces drug resistance in human lymphoid cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 70(3): 426–32.

36. Kanno S., Hiura T., Ohtake T., et al. Characterization of resistance to cytosine arabinoside (Ara-C) in NALM-6 human B leukemia cells. *Clin Chim Acta* 2007; 337: 144–9.
37. Achiwa H., Oguri T., Sato S., et al. Determinants of sensitivity and resistance to gemcitabine: the roles of human equilibrative nucleoside transporter 1 and deoxycytidine kinase in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2004; 95(9): 753–7.
38. Marce S., Molina-Arcas M., Villamor N., et al. Expression of human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) and its correlation with gemcitabine uptake and cytotoxicity in mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(7): 895–902.
39. Garcia-Manteiga J., Molina-Arcas M., Casado F.J., et al. Nucleoside transporter profiles in human pancreatic cancer cells: role of hCNT1 in 2',2'-difluoro deoxycytidine-induced cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2003; 9(13): 5000–8.
40. Lang T.T., Selner M., Young J.D., Cass C.E. Acquisition of human concentrative nucleoside transporter 2 (hcnt2) activity by gene transfer confers sensitivity to fluoropyrimidine nucleosides in drug-resistant leukemia cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60(5): 1143–52.
41. Hubeek I., Stam R.W., Peters G.J., et al. The human equilibrative nucleoside transporter 1 mediates in vitro cytarabine sensitivity in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2005; 93(12): 1388–94.
42. Molina-Arcas M., Bellosillo B., Casado F.J., et al. Fludarabine uptake mechanisms in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2003; 101(6): 2328–34.
43. Molina-Arcas M., Marce S., Villamor N., et al. Equilibrative nucleoside transporter-2 (hENT2) protein expression correlates with ex vivo sensitivity to fludarabine in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Leukemia* 2005; 19(1): 64–8.
44. Mori R., Ishikawa T., Ichikawa Y., et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with the chemosensitivity of gemcitabine in human pancreatic adenocarcinoma and biliary tract carcinoma cells. *Oncol Rep* 2007; 17(5): 1201–5.
45. Oguri T., Achiwa H., Sato S., et al. The determinants of sensitivity and acquired resistance to gemcitabine differ in non-small cell lung cancer: a role of ABCG5 in gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(7): 1800–6.
46. Eriksson S., Munch-Petersen B., Johansson K., Eklund H. Structure and function of cellular deoxyribonucleoside kinases. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59(8): 1327–46.
47. Van Rompay A.R., Johansson M., Karlsson A. Substrate specificity and phosphorylation of antiviral and anticancer nucleoside analogues by human deoxyribonucleoside kinases and ribonucleoside kinases. *Pharmacol Ther* 2003; 100(2): 119–39.
48. van der Wilt C.L., Kroep J.R., Loves W.J., et al. Expression of deoxycytidine kinase in leukaemic cells compared with solid tumour cell lines, liver metastases and normal liver. *Eur J Cancer* 2003; 39(5): 691–7.
49. Sigmond J., Kroep J.R., Loves W., et al. Quantitative real time PCR of deoxycytidine kinase mRNA by light cycler PCR in relation to enzyme activity and gemcitabine sensitivity. *Cancer Lett* 2004; 213(2): 173–9.
50. Jordheim L.P., Galmarini C.M., Dumontet C. Gemcitabine resistance due to deoxycytidine kinase deficiency can be reverted by fruitfly deoxynucleoside kinase, DmdNK, in human uterine sarcoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58(4): 547–54.
51. Jordheim L.P., Cros E., Gouy M.H., et al. Characterization of a gemcitabine-resistant murine leukemic cell line: reversion of in vitro resistance by a mononucleotide prodrug. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5614–21.
52. Galmarini C.M., Clarke M.L., Jordheim L., et al. Resistance to gemcitabine in a human follicular lymphoma cell line is due to partial deletion of the deoxycytidine kinase gene. *BMC Pharmacol* 2004; 4: 8.
53. Nakano Y., Tanno S., Koizumi K., et al. Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* 2007; 96(3): 457–63.
54. Kazuno H., Sakamoto K., Fujioka A., et al. Possible antitumor activity of 1-(3-C-ethynyl-beta-D-ribo-pentofuranosyl)cytosine (ECyd, TAS-106) against an established gemcitabine (dFdCyd)-resistant human pancreatic cancer cell line. *Cancer Sci* 2005; 96(5): 295–302.
55. Mansson E., Flordal E., Lillemark J., et al. Down-regulation of deoxycytidine kinase in human leukemic cell lines resistant to cladribine and clofarabine and increased ribonucleotide reductase activity contributes to fludarabine resistance. *Biochem Pharmacol* 2003; 65(2): 237–47.
56. Sabini E., Ort S., Monnerjahn C., et al. Structure of human dCK suggests strategies to improve anticancer and antiviral therapy. *Nat Struct Biol* 2003; 10(7): 513–9.
57. Zhang Y., Secrist J.A., 3rd, Ealick S.E. The structure of human deoxycytidine kinase in complex with clofarabine reveals key interactions for prodrug activation. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2006; 62(2): 133–9.
58. Sabini E., Hazra S., Konrad M., et al. Structural basis for activation of the therapeutic L-nucleoside analogs 3TC and troxacitabine by human deoxycytidine kinase. *Nucl Acids Res* 2007; 35(1): 186–92.
59. Solaroli N., Johansson M., Balzarini J., Karlsson A. Enhanced toxicity of purine nucleoside analogs in cells expressing *Drosophila melanogaster* nucleoside kinase mutants. *Gene Ther* 2007; 14(1): 86–92.
60. Iyidogan P., Lutz S. Systematic exploration of active site mutations on human deoxycytidine kinase substrate specificity. *Biochemistry* 2008; 47(16): 4711–20.
61. Hazra S., Sabini E., Ort S., et al. Extending thymidine kinase activity to the catalytic repertoire of human deoxycytidine kinase. *Biochemistry* 2009; 48(6): 1256–63.
62. Galmarini C.M., Jordheim L., Dumontet C. Role of IMP-selective 5'-NTclease (cN-II) in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(7): 1105–11.
63. Ohta T., Hori H., Ogawa M., et al. Impact of cytidine deaminase activity on intrinsic resistance to cytarabine in carcinoma cells. *Oncol Rep* 2004; 12(5): 1115–20.
64. Bardenheuer W., Lehmborg K., Rattmann I., et al. Resistance to cytarabine and gemcitabine and in vitro selection of transduced cells after retroviral expression of cytidine deaminase in human hematopoietic progenitor cells. *Leukemia* 2005; 19(12): 2281–8.
65. Rattmann I., Kleff V., Sorg U.R., et al. Gene transfer of cytidine deaminase protects myelopoiesis from cytidine analogs in an in vivo murine transplant model. *Blood* 2006; 108(9): 2965–71.
66. Jordheim L.P., Cros E., Galmarini C.M., et al. F-ara-AMP is a substrate of cytoplasmic 5'-NTclease II (cN-II): HPLC and NMR studies of enzymatic dephosphorylation. *Nucleosid Nucleotid Nucl Acids* 2006; 25(3): 289–97.
67. Nordlund P., Reichard P. Ribonucleotide reductases. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 681–706.
68. Davidson J.D., Ma L., Flagella M., et al. An increase in the expression of ribonucleotide reductase large subunit 1 is associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Res* 2004; 64(11): 3761–6.
69. Zheng Z., Chen T., Li X., et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 800–8.

Информация о соавторах:

Мороз Максим Аркадьевич, докторант Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
 Телефон: (495) 937-5024
 E-mail: morozm@mskcc.org

Румянцев Александр Григорьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
 Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
 Телефон: (495) 937-5024

I межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов России

Москва, 21–23 мая 2010 г.

21–23 мая 2010 г. в Москве состоялось I межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), на котором были рассмотрены вопросы, касающиеся лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, организации деятельности лечебных учреждений и улучшения специализированной помощи.

НОДГО – общественная организация, зарегистрированная Главным управлением Министерства юстиции РФ по Москве 9 апреля 2010 г. Решение о создании данной организации было принято на X рабочем совещании руководителей детских онкогематологических центров и отделений субъектов РФ «Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии», проходившем в Москве в ноябре 2009 г. Тогда же были определены цели и задачи НОДГО, включающие не только объединение специалистов, занимающихся лечением пациентов со злокачественными новообразованиями, но и защиту интересов пациентов и врачей, работающих в области детской гематологии/онкологии.

Одной из задач НОДГО является организация обмена опытом между различными центрами России, ближнего и дальнего зарубежья, между разными поколениями врачей, ведь в настоящее время в нашей стране накоплен большой опыт, а российские специалисты получили признание во всем мире.

I межрегиональное совещание НОДГО явилось продолжением традиционных встреч руководителей центров и отделений онкогематологического профиля РФ и ближнего зарубежья. В работе совещания приняли участие онкологи и гематологи, представляющие 4 ведущих центра Москвы (Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии – ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий, Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы), 62 региона РФ и 6 стран ближнего (Республика Беларусь – РБ, Киргизия, Казахстан, Азербайджан, Украина) и дальнего (Германия) зарубежья.

Началось совещание с вручения премии «За верность профессии», которой были удостоены выдающиеся врачи, отдавшие много сил развитию онкогематологии в России. Премия была вручена А.В.Шамардиной – заведующей гематологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы, М.А.Ракову – заведующему отделением

гастроэнтерологии с гематологическими койками Брянской областной детской больницы и Г.П.Павловой – заведующей гематологическим отделением Республиканской детской клинической больницы (Республика Чувашия, Чебоксары).

На совещании были рассмотрены стандарты лечения иммунной тромбоцитопении, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и других заболеваний у детей и подростков.

Одной из форм работы совещания явилось проведение круглых столов и совещаний кооперированных групп по лечению онкогематологических заболеваний. Во время проведения круглого стола «Современные технологии учета и мониторинга детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями» выступил руководитель Немецкого детского канцер-регистра проф. Р.Каатш (Германия), который рассказал о 20-летнем опыте организации системы учета и мониторинга детей с онкологическими заболеваниями в Германии.

На заседании кооперированной группы по лечению ОЛЛ у детей (руководитель – проф. А.И.Карачунский, ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, Москва) были представлены результаты завершеного протокола ALL-MB-2002, а также ход исследования и лечения по протоколу ALL-MB-2008. В ходе этой встречи были обсуждены проблемы регистрации пациентов, а также использование внутривенных иммуноглобулинов на этапе индукционной терапии.

Еще одним направлением деятельности совещания явилось обсуждение вопросов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей. Клеточные технологии стремительно развиваются в мире. Не является исключением и Россия, где с каждым годом выполняется все большее количество трансплантаций костного мозга, стволовых клеток периферической и пуповинной крови. В своем докладе канд. мед. наук Д.Н.Балашов (Российская детская клиническая больница – РДКБ, Москва) определил четкие показания к ТГСК. Канд. мед. наук Е.В.Семенова рассказала об опыте Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой (Санкт-Петербург) по использованию ТГСК в лечении рецидивов ОЛЛ.

На заседании кооперированной группы по лечению неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей проф. Е.В.Самочатова (ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, Москва) рассказала о результатах терапии данной группы заболеваний по данным анкетирования региональных центров. Как показал анализ, общая выживаемость детей с НХЛ приблизилась к 80%, а при использовании протокола В-NHL-2004m – к 90%. Л.Н.Шелихова (РДКБ, Москва) представила сведения

о ходе и результатах терапии по протоколу В-NHL-2004m с использованием препарата ритуксимаб.

Заседание кооперированной группы по лечению опухолей головного мозга (ОГМ) у детей было посвящено астроцитарным опухолям. В последние годы были достигнуты определенные успехи в лечении ОГМ, в том числе благодаря совместным действиям специалистов из разных регионов России. Проф. О.Г.Желудкова (ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, Москва) предложила новый протокол по лечению первично-диагностированных злокачественных глиом у детей с использованием комбинированной терапии (бевацизумаб + темозоломид + лучевая терапия).

Еще одно заседание кооперированной группы было посвящено вопросам диагностики и лечения герминативно-клеточных опухолей (ГКО) у детей, на котором О.В.Рыскаль (Пермская краевая детская клиническая больница) представила результаты проспективного исследования по лечению ГКО у детей.

На заседании кооперированной группы по изучению злокачественных новообразований у детей первого года жизни канд. мед. наук А.А.Зборовская (Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, РБ, Минск) представила анализ медико-частотных характеристик опухолей у детей первого года жизни в РБ. Большой процент угрожающих жизни состояний у новорожденных при лечении онкологических заболеваний связан с сепсисом. В докладе проф. Н.И.Захаровой (Российский университет дружбы народов, Москва) был представлен современный взгляд на проблему сепсиса у новорожденных, а также его лечения с применением таких средств, как иммуноглобули-

ны и препараты селена, которые позволяют снизить частоту возникновения инфекций. В докладе доктора мед. наук С.Р.Варфоломеевой (ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, Москва) речь шла об особенностях и необходимости вакцинации детей, перенесших онкологические заболевания. Были обсуждены программы дополнительной вакцинации у выздоровевших пациентов, особая роль в которых отводится вакцинации против пневмококка, как основного возбудителя, вызывающего тяжелые инфекции.

В конце совещания прошел круглый стол, на котором рассматривались вопросы морфологической верификации опухолей, являющейся неотъемлемой частью диагностики и лечения данного вида заболеваний. Проф. D.Harms (Германия), один из ведущих патоморфологов современности, прочитал лекцию, посвященную опухолям костей.

I межрегиональное совещание НОДГО завершилось принятием обращения в Минздравсоцразвития России о создании условий для лечения детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями и разработке порядка оказания специализированной помощи данной группе больных.

Организаторы совещания надеются, что деятельность НОДГО позволит улучшить качество оказываемой помощи детям, ведь девиз организации «Общие усилия во благо детей!» как нельзя лучше соответствует общим стремлениям и поставленным задачам.

*К.И.Киргизов, С.Р.Варфоломеева,
Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России*

I Российская конференция с международным участием «Деятельность противораковых некоммерческих организаций в детской онкологии»

Москва, 21 мая 2010 г.

21 мая 2010 г. в Москве состоялась I Российская конференция с международным участием «Деятельность противораковых некоммерческих организаций в детской онкологии». Основная задача конференции – обмен опытом и налаживание сотрудничества российских и зарубежных некоммерческих организаций (НКО) с целью оказания помощи детским онкологическим стационарам в области лечения, реабилитации больных и подготовки специалистов.

Для участия в конференции из разных городов России и ближнего зарубежья съехались руководители и сотрудники противораковых общественных организаций, работающих в области детской онкологии. Всего в конференции приняли

участие 42 организации, из них 36 из 13 регионов РФ и 6 из стран ближнего (Азербайджан, Армения, Республика Беларусь – РБ, Молдова, Украина) и дальнего (Германия) зарубежья.

Открывая конференцию, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) Минздравсоцразвития России, член-корр. РАМН, проф. А.Г.Румянцев отметил весомый вклад НКО в финансирование лечения, реабилитации больных, приобретения оборудования, подготовки специалистов, помощи семьям, имеющим больного ребенка, организацию работы волонтеров в клиниках.

Проф. Г.Я.Цейтлин, заведующий отделением реабилитации ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, один из организаторов и инициаторов проведения конференции, отметил важность и уникальность проводимого мероприятия. Он подчеркнул, что конференция такого масштаба, посвященная обсуждению опыта работы противораковых НКО в области детской онкологии, проводится в России впервые. Данная конференция является продолжением инициативы 2002 г., когда в отделении реабилитации НИИ детской онкологии и гематологии «Липки» был организован семинар для руководителей региональных НКО.

Директор информационного центра Организации объединенных наций А.С.Горелик в своем выступлении акцентировал внимание на очень важном аспекте: деятельность НКО – это форма участия гражданского общества в решении задач, которые традиционно относились к компетенции и ответственности государства.

В своем докладе М.Н.Суслова, заведующая сектором Комитета общественных связей Правительства Москвы, отметила, что Москва – первый регион РФ, в котором на основании закона города Москвы от 12.07.06 №38 «О взаимодействии органов государственной власти с негосударственными некоммерческими организациями» и соответствующих подзаконных актов были утверждены принципы социального партнерства, отработаны механизмы и способы взаимодействия государственного и некоммерческого секторов с целью эффективного проведения социальных программ в городе. Многие проекты, инициаторами которых явились общественные организации, были включены в комплексную программу «Социальная интеграция инвалидов и других лиц с ограничениями жизнедеятельности города Москвы», что способствовало развитию социального партнерства в сфере социальной интеграции инвалидов. Это позволяет с полным правом говорить о том, что Правительство Москвы видит в общественных организациях равноправных партнеров по реализации социальной политики.

М.А.Гусева, директор Автономной НКО «Дети» (Москва), отметила, что лечение и реабилитация детей с онкологическими заболеваниями требуют настолько больших финансовых, материальных и кадровых ресурсов, что ни государство, ни бизнес, ни тем более НКО не могут «в одиночку» решить эти задачи. Поэтому огромное значение приобрела идея социального партнерства – конструктивной формы взаимодействия 3 секторов экономики: государства, бизнеса и НКО.

Интересным опытом социального партнерства поделилась Е.В.Майорова из Челябинской общественной организации «Искорка» (дир. Р.А.Галипова). По мнению коллег из Челябинска, совместная работа НКО с органами государственной власти повышает эффективность работы по оказанию социальных услуг и способствует улучшению качества жизни детей с онкологическими заболеваниями и их семей.

J.Bartels, представитель общественной организации «КЭР-Германия» (Германия), рассказал о многолетнем опыте работы организации в России по созданию целой сети детских онкогематологических центров. В своем выступлении он подчеркнул, что деятельность организации «КЭР-Германия» – это яркий пример возможностей НКО по



реализации масштабного проекта, имеющего колоссальное значение для развития целой отрасли здравоохранения – детской онкологии.

В выступлениях других докладчиков были затронуты вопросы становления и развития общественных организаций, взаимодействия с местными органами власти, с государственными и коммерческими структурами, сотрудничества общественных организаций на региональном, межрегиональном и международном уровнях.

С.А.Шут, президент Благотворительного фонда (БФ) «Видень» (Конотоп, Украина), проинформировала собравшихся о работе Международной конфедерации организаций родителей детей, больных раком (International Confederation of Childhood Cancer Parent Organizations – ICCCPPO), активным членом которой является БФ «Видень». Она рассказала о задачах ICCCPPO и о том, что членство в этой организации – дополнительный важный ресурс повышения эффективности работы НКО.

Своим опытом взаимодействия со средствами массовой информации (СМИ) поделилась Е.А.Петрова, руководитель БФ им. Алены Петровой (Томск). Работа со СМИ для НКО – хороший ресурс для формирования общественного мнения, успешного фандрайзинга*, просвещения населения в вопросах детской онкологии, в частности в развенчивании коллективных мифов, ассоциированных в сознании населения с онкологическими заболеваниями.

Очень важный аспект деятельности НКО в детской онкологии – рекрутирование, обучение и организация работы волонтеров в онкологическом стационаре. Об интересном исследовании доложила декан педиатрического факультета Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ), проф. Е.В.Полевиченко. В докладе «Ресурсы и возможности студенческой волонтерской поддержки детских больниц в высшей медицинской школе» проф. Е.В.Полевиченко отметила, что молодежные волонтерские инициативы в области медицины имеют особое значение и являются не только способом повышения качества жизни больных, но и средством формирования и

* Фандрайзинг (англ. Fundraising) – процесс привлечения денежных средств и иных ресурсов организацией (преимущественно некоммерческой) с целью реализации как определенного социального проекта, так и серии проектов.

укрепления духовно-нравственной позиции самих добровольцев. Проведенный автором доклада опрос студентов IV и VI курсов педиатрического факультета РостГМУ показал, что 65% будущих медицинских работников готовы заниматься волонтерской деятельностью. По мнению автора доклада, это надо считать неплохим показателем гражданской активности и социальной ответственности студентов-медиков.

Тема волонтерства, как значимого ресурса в детской онкологии, была также представлена в сообщении сотрудника БФ «Подари жизнь» (Москва) В.В.Хромова и совместном докладе М.А.Славянской и С.Е.Васьковской, административного директора и волонтера БФ «Адвита» (Санкт-Петербург). БФ «Подари жизнь» – одна из наиболее успешных благотворительных организаций, работающих в области детской онкологии. В своем выступлении В.В.Хромов поделился опытом Фонда в успешной организации волонтерской работы. М.А.Славянская в качестве основополагающего принципа концепции волонтерской работы представила несколько странную формулировку – «профессиональное волонтерство». Эта противоречивая, на первый взгляд, формулировка имеет глубокий смысл, так как работа волонтера действительно должна обладать такими атрибутами профессиональной деятельности, как:

- высокая степень индивидуальной ответственности;
- владение технологией работы, которая должна передаваться другим людям через систему подготовки;
- система тестирования, которая позволяла бы удостовериться в том, что волонтеры владеют указанным выше знанием до того, как они получают разрешение на практическую деятельность в избранной области;
- наличие этического кодекса.

Всем был важен опыт БФ «Адвита» (Санкт-Петербург) в организации работы и поддержки волонтеров.

Полезным для многих участников конференции оказался опыт коллег в вопросах фандрайзинга, организации семинаров, симпозиумов, тренингов и других мероприятий, организации групп взаимопомощи родителей.

Проблему необходимости духовного попечительства детей с онкологическими заболеваниями поднял президент БФ «Жизнь и надежда» (Кишинев, Молдова) С.И.Германов.

Оригинальное направление в реабилитации детей на этапе лечения в стационаре – клоунотерапию, вызвавшее всеобщий интерес, представил профессиональный клоун К.С.Седов (НКО «Доктор-клоун», Москва). В веселой клоунаде имитируются различные клинические ситуации – диагностические и лечебные манипуляции и процедуры, что позволяет ребенку лучше адаптироваться в тяжелых больничных условиях. К.С.Седов поделился наблюдениями из собственной практики, когда психотравмирующие процедуры удавалось провести без наркоза.

Организация отделений паллиативной помощи детям с онкологическими и другими тяжелыми заболеваниями – ак-

туальная проблема отечественной педиатрии. Поэтому особую ценность представляет опыт создания системы паллиативной помощи детям в РБ, которому был посвящен доклад А.Г.Горчаковой, директора НКО «Белорусский детский хоспис» (Минск, РБ). Уникальность представленного опыта состоит в том, что создание и функционирование системы паллиативной помощи в масштабе всей РБ обеспечивается общественной организацией.

Аналогичный опыт осуществления масштабного реабилитационного проекта усилиями общественной организации был представлен в докладе И.Г.Проскураковой и О.В.Мухортовой (Центр реабилитации «Надежда» Новосибирской городской общественной организации детей-инвалидов с онкологическими заболеваниями). Центр комплексной реабилитации детей с онкологическими заболеваниями «Надежда» работает с 1999 г., принимает детей из Новосибирска и области.

Т.В.Зитева, председатель правления Самарской областной общественной организации помощи детям, страдающим онкогематологическими заболеваниями, «Виктория», в своем докладе «Деятельность общественной организации «Виктория» отметила важность межрегионального сотрудничества НКО по вопросам лечения и реабилитации детей. В Самарской области с 2008 г. благодаря сотрудничеству организации «Виктория» и Автономной НКО «Дети» (Москва) получила развитие лагерная реабилитационная программа для детей, выздоровевших от онкологических заболеваний.

В завершение работы конференции была принята резолюция. Единогласно было принято решение о создании единого информационного ресурса (сайта), что позволит НКО обмениваться информацией между собой. С целью обмена опытом было решено проводить не менее 1 раза в 2 года встречи противораковых общественных организаций в различных форматах: конференции, мастер-классы, семинары. Многие из участников конференции отметили необходимость создания условий для диалога с врачами и представителями государственных структур по вопросам работы НКО.

По материалам конференции будет издан сборник тезисов докладов и статей. Следующую конференцию планируется провести летом 2011 г.

*Г.Я.Цейтлин,
Федеральный научно-клинический центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва*

*И.М.Пономарева,
Родительская общественная организация
«Дети и родители против рака», Санкт-Петербург*

*М.А.Гусева,
Автономная некоммерческая организация «Дети»,
Москва*

Календарь научно-практических мероприятий, проводимых в РФ по онкологии

(октябрь–декабрь 2010 г.)

Вид мероприятия	Название мероприятия	Место проведения, организация, ответственная за подготовку и проведение мероприятия (адрес, телефон)	Даты, продолжительность
1	2	3	4
ОКТАБРЬ			
Научно-практическая конференция	Высоко-технологичные методы диагностики и лечения рака молочной железы и меланомы кожи	Москва Конференц-зал онкологического центра РЖД ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-18-52 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mniioi@mail.ru Кафедра онкологии и лучевой терапии МГМ стоматологического университета 129128, Москва, ул. Будаيسкая, 2 Тел.: (495) 187-89-74 Кафедра радиологии РМАПО Москва, ул. Баррикадная, 2 Тел.: (495) 643-89-77	2 октября 1 день
Научно-практическая конференция	Современные аспекты диагностики и лечения злокачественных лимфом	Санкт-Петербург ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий» 198757, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70 Тел.: (812) 596-84-62; 596-85-24 Факс: (812) 596-67-05 E-mail: crirr@peterlink.ru	7 октября 1 день
Конгресс	V Конгресс Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоурологов»	Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел./факс: (495) 645-21-98 E-mail: roou@roou.ru ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-18-52 Факс: (495)945-68-82 E-mail: mniioi@mail.ru	7–8 октября 2 дня
Научно-практическая конференция	Современные аспекты онкохирургии головы и шеи	Санкт-Петербург Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел./факс: (495) 324-15-00 E-mail: ronc@list.ru	10–12 октября 3 дня
Республиканская конференция	Актуальные проблемы клинической онкологии	Казань Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан 420029, Казань, ул. Сибирский тракт, 29 Тел.: (8435) 19-26-60 Факс: (8435) 19-27-75 E-mail: onco@mi.ru	15 октября 1 день

IX областная научно-практическая конференция	Опухоли желудочно-кишечного тракта	Магадан ГУЗ «Магаданский областной онкологический диспансер» 685024, Магадан, ул. Нагаевская, 40, корп. 3 Тел./факс: (4132) 62-01-79 E-mail: magonko@mail.ru	21 октября 1 день
Конференция молодых ученых	Медико-физические и клинические аспекты лучевой терапии	Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Ассоциация медицинских физиков России 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-60-93 Факс: (495) 324-34-08 E-mail: amphr@amphr.ru Институт медицинской физики и инженерии Кафедра радиологии РМАПО Москва, ул. Баррикадная, 2 Тел.: (495) 187-89-74	19–20 ноября 2 дня
VI Российская конференция*	Злокачественные лимфомы	Москва РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел./факс: (495) 324-15-00 E-mail: poddubnaya_irina@inbox.ru	29–30 октября 2 дня
Межрегиональная конференция	Инновационные технологии в абдоминальной хирургии	Воронеж ГУЗ «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» 394000, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4 Тел.: (4732) 55-55-47; 53-00-38 E-mail: mail@vokod.vrn.ru ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-18-52 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mnioi_ao@mail.ru	Октябрь 1 день
Конференция	Ранняя диагностика заболеваний женских половых органов	Сыктывкар ГУЗ «Коми республиканский онкологический диспансер» 167904, Сыктывкар, Нювчимское шоссе, 46 Тел.: (821-2) 23-62-98 Факс: (821-2) 23-62-45 E-mail: onco@rol.ru	Октябрь
Научно-практическая конференция	Хирургическое лечение метастатического поражения костей: возможности и перспективы	Москва «Чешский центр» Москва, ул. Юлиуса Фучика, 12–14 ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-03-03 Факс: (495) 945-54-72 E-mail: mnioi@mail.ru ООО «Медицинские технологии» Москва, ул. Бауманская, 20, стр. 1 Тел.: (495) 775-03-41	Октябрь 1 день
Научно-практическая конференция	Актуальные вопросы онкогинекологии	Нижний Новгород ГУЗ «Нижегородской областной онкологический диспансер» 603126, г. Н.Новгород, ул. Родионова, 190 Тел.: (831) 438-93-65 E-mail: guznood@pochta.ru	Октябрь 1 день
Научно-практическая конференция	Современные возможности химиотерапии злокачественных лимфом	Псков ГУЗ «Псковский онкологический диспансер» 180000, Псков, ул. Профсоюзная, 10 Тел.: (8112) 72-81-86; 72-75-66 E-mail: psonko@mail.ru Министерство здравоохранения Пермского края 614006, Пермь, ул. Ленина, 51 Тел.: (342) 217-79-00 E-mail: minzdrav@permregion.ru	Октябрь 1 день

Научно-практическая конференция	Хирургическое лечение колоректального рака	Рязань ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики 390011, Рязань, ул. Спортивная, 13 ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» Тел./факс: (491-2) 44-88-25 E-mail: onko@mail.ryazan.ru ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-03-03 Факс: (495) 945-54-72 E-mail: mnioi@mail.ru	Октябрь 1 день
Конференция*	Актуальные вопросы лечения рака щитовидной железы	Санкт-Петербург ФГУ «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» 197578, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 596-65-23; 596-86-55; 972-89-24 Факс: (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@ion.spb.ru Партнерство специалистов по опухолям головы и шеи Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2 Тел.: (812) 275-73-60 ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-87-23 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mnioi@mail.ru	Октябрь 1 день
НОЯБРЬ			
Межрегиональная научно-практическая конференция	Современные достижения в хирургическом, лекарственном и комбинированном лечении злокачественных опухолей	Ханты-Мансийск Ассоциация онкологов Ханты-Мансийского автономного округа – Югры 628615, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40 Тел./факс: (3467) 39-04-62; 39-03-86	11–12 ноября 2 дня
XIV Российский онкологический конгресс*	XIV Российский онкологический конгресс	Москва РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: (495) 324-98-44 Факс:(495) 324-98-34 E-mail: cancercongress@mail.ru	23–25 ноября 3 дня
Семинар	Сестринская помощь онкологическим пациентам	Нижневартовск Учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Нижневартовский онкологический диспансер» Нижневартовск, ул. Спортивная, 9А Тел.: (346-6) 65-10-18; 44-54-14 E-mail: oncology-nv@mail.ru	26 ноября 1 день
Научно-практическая конференция	Проблемы качества жизни онкологических больных в Московской области	Балашиха Московской области ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер» 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6 Тел.: (495) 521-46-15 E-mail: mood_m@mail.ru МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2 Тел.: (495) 631-73-43	Ноябрь 1 день

Конференция	Лимфо-гранулематоз: диагностика и лечение	Сыктывкар ГУЗ «Коми республиканский онкологический диспансер» 167904, Сыктывкар, Нювчимское шоссе, 46 Тел.: (821-2) 23-62-98 Факс: (821-2) 23-62-45 E-mail: onco@rol.ru	Ноябрь
Конференция*	Нанотехнологии в онкологии	Москва ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-87-23 Факс: (495) 45-68-82; 945-87-23 E-mail: mni oi@mail.ru РНЦ «Курчатовский институт» Тел.: (495) 452-59-95	Ноябрь 2 дня
Межрегиональная научно-практическая конференция	Специальное лечение в онкологии: новые аспекты и перспективы	Смоленск ОГУЗ «Смоленский областной клинический онкологический диспансер» 214000, Смоленск, ул. Дзержинского, 23/2 Конференц-зал гостиницы «Россия» 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19 Тел.: (4812) 38-24-01 E-mail: onkolog@admin.smolensk.ru	Ноябрь 2 дня
ДЕКАБРЬ			
Конференция	Отечественная школа онкологов	Санкт-Петербург ФГУ «НИИ онкологии имени Н.Н.Петрова Росмедтехнологий» 197578, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 596-89-47; 972-28-06 Факс: (812) 596-89-47 E-mail: oncl1@ion.spb.ru	17 декабря 1 день
V Региональная школа онкологов	Проблемы организации своевременной диагностики злокачественных опухолей	Владивосток ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» 690105, Владивосток, ул. Русская, 59/63 Тел.: (4232) 32-63-11 Факс: (4232) 32-63-41 E-mail: pkod@front.ru Владивостокский филиал Томского НИИ онкологии	1-я декада декабря 2 дня
Конференция	Реабилитация и социальная адаптация больных опухолями головы и шеи	Москва ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: (495) 945-63-60; 945-87-23 Факс: (495) 945-68-82 E-mail: mni oi@mail.ru Общество помощи пациентам с опухолями головы и шеи Тел.: (495) 945-71-23	Декабрь 1 день
IV межрегиональная научно-практическая конференция	Актуальные проблемы клинической онкологии	Тюмень ГЛПУ «Тюменский областной клинический онкологический диспансер» 625041, Тюмень, Барнаульская ул., 32 Тел.: (3452) 43-44-48 Факс: (3452) 43-38-29 E-mail: tyumen-onko@mail.ru	Декабрь 2 дня

*С участием международных специалистов.