

существующие представления о метаболизме ткани условно интактного эндометрия, находящегося в пределах одного органа со злокачественной опухолью. По уровню активности гидролитических процессов эта ткань оказалась близка с гиперпластическим эндометрием без признаков малигнизации.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Gurpide E. // J. Nat. Cancer Inst. 1991. Vol. 83. P. 405 – 416.
3. Веремеенко К.Н. // Врач. дело. 1994. № 1. С. 8 – 13.
4. Ровенский Ю.А. // Биохимия. 1998. Т. 63. № 9. С. 1204 – 1221.
5. Goel Ashish, Chauhan Shyam S. // Indian J. Exp. Biol. 1997. Vol. 35. № 6. С. 553 – 564.
6. Барабой В.А., Зинченко В.А. // Журн. Акад. мед. наук Украины. 1999. Т. 5. № 3. С. 453 – 469.
7. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 340 – 352.
8. Акбашева О.Е., Суханова Г.А. // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 128. № 7. С. 69 – 72.
9. Акбашева О.Е. и др. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 45. С. 619 – 621.
10. Локишина Л.А. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. № 2. С. 134 – 142.
11. Morten J. et al. // Curr. Opin. Cell Biol. 1998. Vol. 10. № 5. С. 667 – 671.
12. Голубев А.М. // Вестник АМН СССР. 1984. № 8. С. 53 – 55.
13. Абраменко И.В. и др. // Врач. дело. 1991. № 12. С. 78 – 81.
14. Васильев Д.А. и др. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 5. С. 575 – 579.

Ростовский НИ онкологических исследований

6 декабря 2002 г.

УДК 616.15 – 006.4 – 053.2 – 08.036.868

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (Г-КСФ) В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© 2003 г. Е.В. Полевиченко

A retrospective analysis of the 58 children with the cytostatic agranulocytosis, receiving G-CSF, was performed. In the group of children, having fewer, platelets count $< 50 \times 10^9/L$ and the revealed symptoms and laboratory findings of acute infection, median duration of the agranulocytosis was significantly longer ($p < 0,01$), that in the group without these criteria.

Ежегодно в России онкологические заболевания выявляются более чем у 4000 детей [1]. В 2000 г. в нашей стране каждые сутки регистрировалось не менее 10 детей, впервые заболевших злокачественными новообразованиями. В общем массиве онкопациентов дети занимают не более 0,5 % от общего числа наблюдаемых больных [1]. Однако именно редкость данной патологии детского возраста, запущенность и тяжесть клинических проявлений, а также длительно бытовавшие представления о неизлечимости детского рака определяют разряд особой сложности этих пациентов. К настоящему времени в онкопедиатрии достигнуты значительные успехи индукционной и консолидирующей химиотерапии, позволившие значительно улучшить прогноз и выживаемость детей со злокачественными заболеваниями, считавшимися ранее фатальными. По данным [2], в России более 70 % всех заболевших детей имеют шанс выздороветь от злокачественного новообразования. Одним из важнейших и обязательных компонентов современных протоколов полихимиотерапии (ПХТ) является мощная сопроводительная терапия, снижающая риск развития жизнеугрожающих осложнений ПХТ. Так, использование высоких доз цитостатиков индуцирует тяжелую миелосупрессию, что приводит к увеличению частоты и длительности эпизодов нейтропении. Например, количество эпизодов тяжелой нейтропении с числом гранулоцитов менее 500/мкл при проведении любой из современных программ лечения острого миелобластного лейкоза составляет 3–5 и общая их длитель-

ность превышает 100 дней [3]. Известно, что каждый эпизод тяжелой нейтропении длительностью более 7–10 дней связан с развитием жизнеугрожающих инфекций.

Появление методики рекомбинантных молекул ДНК позволило внедрить в клиническую практику ряд факторов роста миелоидного гемопоэза, что открыло удивительные возможности в терапии нейтропенических состояний у пациентов детского онкогематологического стационара [4, 5]. Один из них – Г-КСФ – гликопротеин, являющийся однолинейным цитокином, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку колониобразующей единицы гранулоцитов, а также поддержание функции зрелых нейтрофилов. Реализация биологических эффектов Г-КСФ осуществляется посредством рецепторов клеточной оболочки миелоидных клеток. Рецепторы Г-КСФ состоят из одной единственной полипептидной цепи, экстрацеллюлярная часть которой отвечает за специфическое связывание лиганда, а внутриклеточная часть связана с одной из нерецепторных тирозинкиназ. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования, осуществляемые тирозинкиназами, обеспечивают трансдукцию сигнала Г-КСФ к пролиферации и дифференцировке клеток гранулоцитарного ряда [6].

Прогностическая оценка быстроты выхода больного из состояния агранулоцитоза является одним из важнейших практических моментов любого химиотерапевтического протокола. Решение таких актуальных вопросов лечебной тактики, как целесообраз-

ность ведения пациента с агранулоцитозом в амбулаторных условиях, расчет потребности в дорогостоящих антибиотиках, колониестимулирующих факторах, гемокомпонентах, несколько упрощается при возможности прогнозировать длительность и тяжесть цитостатической нейтропении.

Целью данной работы было изучение взаимосвязи некоторых клиничко-лабораторных критериев у детей с онкогематологическими заболеваниями при лекарственном агранулоцитозе с абсолютным числом нейтрофилов $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ на фоне лечения Г-КСФ.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние Г-КСФ на скорость выхода больных из агранулоцитоза.
2. Проанализировать влияние исходного фебрилитета, острой инфекции и стартового уровня тромбоцитов на скорость клиничко-гематологического ответа пациентов на терапию Г-КСФ.
3. Сформулировать прогностические критерии клиничко-гематологического ответа на терапию Г-КСФ детей в состоянии постхимиотерапевтического агранулоцитоза.

Материалы и методы.

Проанализированы клиничко-лабораторные данные 116 детей с гемобластомами и солидными опухолями в возрасте от 1 до 15 лет, находившихся в гематологическом отделении областной детской больницы г. Ростова-на-Дону с 1997 по 2002 г.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу (58 детей, средний возраст 6,2 года) вошли пациенты в состоянии постхимиотерапевтического агранулоцитоза с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, получавшие лечение Г-КСФ (ленограстим фирмы «Авентис»). Контрольную группу (58 детей, средний возраст 7,1 года) составили пациенты, также находящиеся в агранулоцитозе, но без лечения Г-КСФ. Процентная нозологическая структура групп представлена на рис. 1 (ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, НХЛ – неходжкинская лимфома, Нбл – нейробластома). Использованы клиничко-морфологические, иммунофенотипические критерии диагноза с дальнейшим назначением программной ПХТ по протоколам немецкой исследовательской группы BFM (ALL-BFM-90, NHL-BFM-90, NB-90).

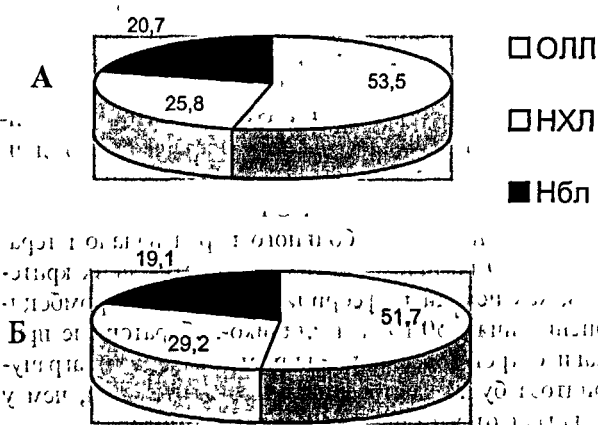


Рис. 1. Нозологическая структура основной (А) и контрольной (Б) групп пациентов (в процентах от общего числа больных).

Клиническое состояние детей, находящихся в постхимиотерапевтическом агранулоцитозе, расценивалось как тяжелое у 87 % детей основной группы и 83 % – контрольной группы. Тяжесть состояния пациентов создавалась сочетанием лихорадки (67,2 % детей) с острыми инфекциями различной этиологии (55,1 %) и разнообразными геморрагическими проявлениями (27,6 %). Цитопенический синдром проявлялся агранулоцитозом у 100 % пациентов, анемией различных степеней тяжести – у 56,9 % и тромбоцитопенией менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ – у 70,7 %.

Пациентам основной группы назначался рекомбинантный Г-КСФ (ленограстим) подкожно в дозе 150 мкг (19,2 млн МЕ) на м^2 площади поверхности тела. На фоне лечения ежедневно мониторировались показатели гемограммы. Препарат отменялся при достижении АЧН более чем $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Регистрировалось количество дней, прошедших до достижения указанного АЧН, что и расценивалось как скорость выхода из постхимиотерапевтического агранулоцитоза.

Как следует из рис. 2, у пациентов основной группы с НХЛ средняя продолжительность выхода из агранулоцитоза на фоне лечения Г-КСФ составила $4,35 \pm 0,12$ дня, что достоверно короче ($p < 0,01$), чем у детей контрольной группы – $11,5 \pm 0,9$ дня. Аналогичные закономерности наблюдались и у детей с ОЛЛ: срок выхода из агранулоцитоза на фоне лечения Г-КСФ был у них практически в три раза короче, чем у детей контрольной группы – $5,55 \pm 0,3$ дня и $16,3 \pm 0,8$ дня соответственно ($p < 0,01$). Пациенты с Нбл на фоне лечения Г-КСФ вышли из состояния агранулоцитоза практически в 2,5 раза быстрее, чем пациенты без использования данной терапии – за $7,0 \pm 0,4$ дня и $17,5 \pm 0,8$ дня соответственно ($p < 0,01$).

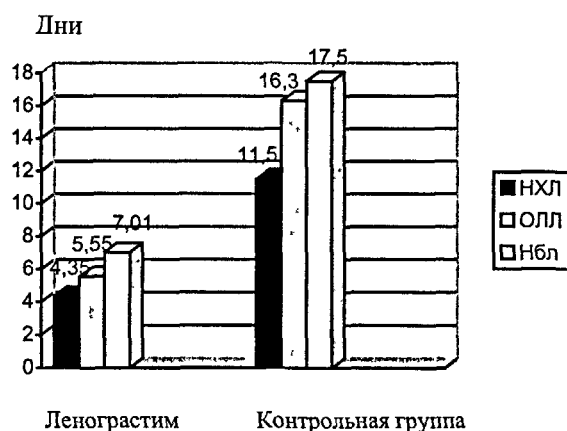


Рис. 2. Влияние ленограстима (rh G-CSF) на скорость выхода онкогематологических пациентов из агранулоцитоза

Необходимо отметить, что скорость клиничко-гематологического ответа на терапию Г-КСФ достоверно различалась у пациентов с Нбл и НХЛ, а также ОЛЛ, что, по-видимому, определялось характером проводимой ПХТ и глубиной вызываемой ею иммунодепрессии.

У детей основной группы была выделена совокупность таких клиничко-лабораторных критериев, как

фебрилитет, острые инфекции, стартовый уровень тромбоцитов перед началом терапии Г-КСФ с целью изучения их взаимосвязи со скоростью терапевтического ответа.

Как следует из табл. 1, у пациентов группы А к началу терапии Г-КСФ фебрилитет отсутствовал, а стартовое количество тромбоцитов превышало $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$. У пациентов группы В имелось сочетание фебрилитета с глубокой тромбоцитопенией. Срок превышения АЧН $> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов группы А оказался достоверно короче ($p < 0,01$), чем в группе В и составил практически вдвое меньшую величину.

При введении в анализ третьего критерия – наличия острой инфекции на старте терапии Г-КСФ

Таблица 1

Скорость терапевтического ответа на Г-КСФ (I)

Группа больных	Температура, °C	Тромбоциты $10^9/\text{л}$	Срок превышения АЧН $> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, дни
А (n=15)	$< 38,5^0$	> 50	$3,73 \pm 0,38$
В (n=14)	$> 38,5^0$	< 50	$6,92 \pm 0,91$

(табл. 2) полученная закономерность приобрела еще более достоверные очертания.

Таблица 2

Скорость терапевтического ответа на Г-КСФ (II)

Группа больных	Температура, °C	Тромбоциты $10^9/\text{л}$	Острые инфекции	Срок превышения АЧН $> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, дни
С (n=11)	$< 38,5$	> 50	–	$3,55 \pm 0,51$
Д (n=9)	$> 38,5$	< 50	+	$7,36 \pm 1,1$

Пациенты группы С при отсутствии исходного фебрилитета, глубокой тромбоцитопении и острой инфекции имели вдвое меньшую продолжительность выхода из агранулоцитоза, чем больные группы Д со всеми тремя названными признаками ($p < 0,01$).

Таким образом, у детей с онкогематологическими заболеваниями, находящихся в состоянии лекарственного агранулоцитоза, при лечении Г-КСФ на скорость ответа влияет совокупность таких факторов, как фебрилитет, наличие острой инфекции и стартовое число тромбоцитов $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$. При наличии всех трех названных признаков длительность терапии Г-КСФ достоверно дольше, чем при их отсутствии. При наличии даже двух из названных признаков (исходный фебрилитет и тромбоцитопения $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$) скорость ответа на Г-КСФ также достоверно ниже, чем при их отсутствии. Можно предположить, что указанные критерии косвенно отражают степень гемо- и иммунодепрессии, и следовательно, взаимосвязаны со скоростью терапевтического ответа на лечение Г-КСФ.

В связи с предположением о том, что скорость терапевтического ответа на лечение Г-КСФ связана с уровнем исходной гемодепрессии, была поставлена задача проследить корреляцию между стартовыми показателями гемограммы и сроком превышения АЧН $> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (табл. 3). Данные представлены в целом по группе пациентов ($n = 58$), получавших лечение Г-КСФ. Средний срок выхода из агранулоцитоза составил $5,2 \pm 0,8$ дня.

Как следует из представленных данных, исходный уровень АЧН перед началом курса Г-КСФ обратно коррелирует со скоростью выхода из состояния агранулоцитоза. Характер коррелятивной связи при этом оценивается как сильный ($r = -0,73$). Однако было обнаружено, что существует не менее значительная отри-

цательная коррелятивная взаимосвязь между исходным уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и сро-

Таблица 3

Корреляция между скоростью ответа на Г-КСФ и исходными показателями гемограммы

Показатели гемограммы	Стартовый уровень	Коэффициент корреляции, r
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	$2,7 \pm 0,07$	$-0,73 \pm 0,07$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$67,9 \pm 11,8$	$-0,74 \pm 0,07$
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,55 \pm 0,04$	$-0,73 \pm 0,07$
АЧН, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,102 \pm 0,002$	$-0,73 \pm 0,07$

ками выхода из агранулоцитоза. Полученная закономерность подтверждает предположение о том, что прогностическим значением для оценки скорости выхода пациента из агранулоцитоза обладают факторы, характеризующие исходную глубину гемодепрессии.

Выводы

1. Применение Г-КСФ в постхимиотерапевтическом агранулоцитозе у детей с онкогематологическими заболеваниями достоверно сокращает его длительность в 2,0–2,5 раза по сравнению с группой пациентов, не получавших Г-КСФ.

2. При наличии у больного перед началом терапии Г-КСФ комплекса таких прогностических критериев, как исходный фебрилитет, глубокая тромбоцитопения ниже $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и клинико-лабораторные признаки острой инфекции, скорость выхода из агранулоцитоза будет достоверно более длительной, чем у больных с отсутствием указанного комплекса.

3. Существует сильная отрицательная коррелятивная взаимосвязь между исходным уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, АЧН и скоро-

стью терапевтического ответа на Г-КСФ, что, по-видимому, отражает значение стартовой гемодепрессии. Выявленные закономерности могут использоваться при прогнозировании длительности агранулоцитоза и разработке терапевтической тактики ведения больных детского онкогематологического стационара.

Литература

1. Дурнов Л.А., Бондарь И.В., Валентей Л.В. Белая книга. Детская онкология. М., 2001.
2. Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1997. № 2. С. 4 – 7.
3. Масчан А.А., Богачева Н.Ю., Скоробогатова Е.Б. // Педиатрия. 1997. № 4. С. 70 – 74.
4. Pui C-H., Boyett J.M., Huges W.T. et al. // New Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. № 25. P. 1781–1787.
5. ASCO // J. of Clinical Oncology. 1996. Vol. 14. № 6. P. 1957 – 1960.
6. Владимирская Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии. М., 2001.

Ростовский государственный медицинский университет

5 августа 2002 г.

УДК 613.96 21-071.3(47-13)

ДИНАМИКА СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИТЕЛЕЙ ЮГА РОССИИ ЮНОШЕСКОГО И ПЕРВОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

© 2003 г. Е.В.Харламов

It is carried out analysis of the changes somatometric indexes in the South Russia population of the young and first mature ages and obtained dynamical characteristics of this changes during last ten years.

Антропологические направления научных исследований позволяют проанализировать тенденции, связанные с динамикой конституциональных особенностей организма в различные периоды его формирования и развития, и установить предрасположенность организма к дальнейшим изменениям, как ведущим к его совершенствованию, так и, наоборот, к патологическим состояниям [1]. Следует отметить несомненную актуальность использования изучения соматотипологических особенностей растущего организма. Настоящая работа посвящена анализу изменений соматометрических показателей, произошедших за последние десять лет у жителей юга России юношеского и первого зрелого возраста.

Соматотип, являясь морфологическим отражением конституции человека, представляет собой одну из интегральных характеристик организма [2, 3] и формируется при реализации наследственной программы в условиях конкретной окружающей среды [4], отражает уровень и гармоничность физического развития человека [5]. Опираясь на особенности конституции, можно достаточно точно прогнозировать темпы созревания и старения организма [6, 7], а также особенности реактивности организма [8].

В настоящее время признано, что изучение нормального строения и функций организма человека невозможно без учета его конституциональных особенностей [9 – 11]. Приспособление организма к различным факторам окружающей среды по современным представлениям – результат длительного процесса, направленного на формирование соматотипа, обеспечивающего оптимальные условия для функционирования организма. Определенное воздействие факторов внешней среды на организм человека также отмечено в различных антропометрических параметрах жителей разных климатогеографических районов РФ [12].

Задачей работы было изучение динамики соматометрических показателей жителей юга России юношеского и первого зрелого возраста.

Цель исследования: проведение анализа изменений соматометрических показателей указанного контингента, произошедших за последние десять лет.

Материал и методика

В настоящей работе проведено соматотипирование 2804 человек обоего пола юношеского и первого зрелого возраста в 1990–1991 гг.; 749 человек – в 2000–2001 гг. по методу Р.Н.Дорохова, В.Г. Петрухина [13]. При соматотипировании нами использованы вертикальный антропометр, калипер со стандартным давлением 10 г/мм² (точность до 0,1 мм), сантиметровая лента, штангенциркуль, стандартные медицинские весы. Инструментарий предварительно проверялся, точность его в дальнейшем систематически контролировалась. На каждого обследованного заполнялась специально разработанная карта соматометрических показателей. На основании результатов соматотипирования определяли соматотип обследуемых по габаритному уровню варьирования (ГУВ) с помощью специальных таблиц [13]. Методика позволила дифференцировать наносомный (Нас), микросомный (Мис), микромезосомный (МисМес), мезосомный (Мес), мезомакросомный (МесМас), макросомный (Мас), мегалосомный (МегС) соматические типы. Компонентный уровень варьирования (КУВ) оценивали на основе определения степени выраженности костной (КМ), мышечной (ММ) и жировой (ЖМ) масс.

Результаты соматотипирования по компонентному уровню варьирования признаков удобно интерпретировать в баллах по методике А.В. Кондрашева [14]: 1 – очень низкая, 2 – низкая, 3 – ниже среднего, 4 – средняя, 5 – ниже среднего, 6 – высокая, 7 – очень высокая сте-