

- cardiotropic erythrovirus and altered cardiac gene expression // *Basic Res. Cardiol.* – 2013. – Т. 108, № 5. – С. 372.
23. Kühl U., et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 9-19.
24. Kühl U., Schultheiss H.-P. Myocarditis in children // *Heart Fail. Clin.* – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 483-496, viii–ix.
25. Kühl U., Schultheiss H.-P. Viral myocarditis // *Swiss Med. Wkly.* – 2014. – Т. 144. – С. w14010.
26. Lurz P. и др. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Т. 67, № 15. – С. 1800-1811.
27. McCarthy R.E., et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Т. 342, № 10. – С. 690-695.
28. Mirabel M., et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support // *Crit. Care Med.* – 2011. – Т. 39, № 5. – С. 1029-1035.
29. Oliva A., et al. Medico-legal perspectives on sudden cardiac death in young athletes // *Int. J. Legal Med.* – 2017. – Т. 131, № 2. – С. 393-409.
30. Richardson P., et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation.* – 1996. – Т. 93, № 5. – С. 841-842.
31. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T. Myocarditis // *Lancet.* – 2012. – Т. 379, № 9817. – С. 738-747.
32. Sarda L., et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Т. 37, № 3. – С. 786-792.
33. Van Linthout S., Tschöpe C. Lost in markers? Time for phenomics and phenomapping in dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 499-501.
34. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2018. – Т. 33, № 3. – С. 325-333.
35. Van Linthout S., Tschöpe C., Schultheiss H.-P. Lack in treatment options for virus-induced inflammatory cardiomyopathy: can iPS-derived cardiomyocytes close the gap? // *Circ. Res.* – 2014. – Т. 115, № 6. – С. 540-541.
36. Verdonchot J., et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of the literature // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 1430-1441.

Координаты для связи с авторами: Ратманова Анна Владимировна – врач-ординатор терапевтического отделения ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ; Талапов Сергей Владимирович – подполковник медицинской службы, начальник терапевтического отделения ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ; Поротикова Елена Владимировна – канд. мед. наук, врач-ординатор терапевтического отделения ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ; Ситников Максим Андреевич – капитан медицинской службы, врач-ординатор терапевтического отделения ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ; Ситников Антон Александрович – капитан медицинской службы, врач-ординатор терапевтического отделения ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» МО РФ.



УДК 618.19-006.6

З.А. Рудых¹, Е.В. Слободенюк¹, Я.В. Чертовских²

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск;

²Центр персонализированной медицины ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3», 677027, ул. Горького, 94, тел. 8-(4112)-42-91-35, г. Якутск

Резюме

В обзоре приведены основные сведения по проблеме рака молочной железы как значительной медико-социальной проблемы во всем мире. В современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия. Принципом современной лекарственной терапии рака молочной железы стала ее индивидуализация в зависимости от молекулярно-биологических характеристик опухоли и биологического статуса пациентки. Персонализированный подход с применением на практике фармакогенетического тестирования на многие лекарственные препараты дает возможность в лечении рака молочной железы индивидуально подходить к выбору лекарственных

препаратов и их доз, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию, минимизирует частоту проявления побочных явлений за счет их прогнозирования.

Ключевые слова: рак молочной железы, побочные действия лекарственных препаратов, цитостатики, фармакогенетический тест, генотип.

Z.A. Rudikh¹, E.V. Slobodenyuk¹, Y.V. Chertovskikh²

PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF BREAST CANCER

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk;

²The Center of personalized medicine Republic hospital № 3, Yakutsk

Summary

Breast cancer (BC) takes the first place in the structure of cancer morbidity in women everywhere in the world and is one of the most important medical and social problems in oncology. It has a leading place in cancer morbidity and mortality rates in female population. It should be emphasized that the peak of breast cancer falls on the women on 45-60 years of age, the age when people are active and work. At the same time, in general structure of oncological diseases, their peak is normally observed at 70-80 years of age. More than one million women are initially diagnosed with breast cancer every year in the world and more than 600 thousands die of breast cancer annually. An absolute number of breast cancer patients increases by 0,1-0,2 % [40, 48]. A similar tendency is being observed in Europe [47]. In the Russian Federation, as well as in the world, malignant tumors of the breasts (20,0 %) comprise the leading oncological pathology in a female population. [7, 8, 9].

Key words: breast cancer, side effects of medications, cytostatics, pharmacogenetic test, genotype.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин во всем мире и является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной онкологии, занимая ведущее место по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в женской популяции. Важно, что пик заболеваемости РМЖ приходится на 45-60 лет, т.е. на трудоспособный возраст, в то время как общая заболеваемость злокачественными опухолями достигает максимума к 70-80 годам. В мире ежегодно регистрируют более 1 млн женщин с впервые выявленным РМЖ, и каждый год более 600 тыс. больных погибают от этого заболевания. Абсолютное число заболевших РМЖ с каждым годом увеличивается на 0,1-0,2 % [40, 48]. Аналогичная тенденция наблюдается в Европе [47]. В Российской Федерации, как и во всем мире, злокачественные опухоли молочной железы (20,0 %) являются ведущей онкологической патологией у женского населения [7, 8, 9].

При этом в последние годы в Российской Федерации отмечается непрерывный рост абсолютного числа вновь выявленных больных с РМЖ. В России в 2009 г. заболели 54 315 и умерли 23 757 женщин [9, 28, 20].

Заболеваемость раком молочной железы за 2011 год составила 45,2 случая на 100 тысяч женщин, занимая 20,4 % в структуре общей онкологической заболеваемости; ежегодно регистрируется более 57 тысяч новых случаев заболевания. В последние годы смертность от рака молочной железы в Российской Федерации лидирует среди причин смерти от злокачественных новообразований (17,3-19,3 %) и продолжает увеличиваться в абсолютных и относительных показателях (16,5 на 100 тысяч женщин в 2011 году).

Смертность женщин от рака молочной железы стоит на третьем месте после болезней системы кровообращения и несчастных случаев, отравлений и травм и на первом месте – в структуре женской смертности от онкологических заболеваний – 16,3 % [11].

В Республике Саха (Якутия) прирост заболеваемости составил в 1989–2013 гг. 50,5 %, число впервые выявленных злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия) увеличилось на 30,5 %, а количество контингента диспансерных больных со злокачественными новообразованиями с 1989–2013 гг. увеличилось в 2,58 раза [24, 37].

Рак молочной железы в Республике Саха (Якутия) занимает в структуре онкологической заболеваемости 1-е место (19,2 %), смертности — 2-е место (12,8 %). Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в 1,4 и 1,5 раза ниже российского уровня и составляют $28,5 \pm 1,2$ и $11,7 \pm 1,5$ на 100 000 населения соответственно [37, 24].

В Республике Саха (Якутия) удельный вес РМЖ у женского населения колеблется от 13,7 % до 18,8 % в 1990–1995 гг. до 20,3 % в 2005 г. В динамике показатели, как заболеваемости, так и смертности имеют тенденцию к росту [7, 32].

По данным Республиканского онкологического диспансера в республике Саха (Якутия) за 2 последних года (2014, 2015) заболеваемость раком молочной железы увеличилась в 5,6 раза.

Республика Саха (Якутия) – самое большое по размерам национально-государственное образование в Российской Федерации. Ее территория занимает более 3 млн кв. км, что составляет 1/5 часть РФ. Республика Саха расположена в зоне вечной мерзлоты, ее климатические условия меняются от резко континентального на юге до субарктического и арктического на севере.

Население Якутии многонационально. На территории республики проживают представители более 120 национальностей. «Титульная» нация республики – якуты (самоназвание «саха») – составляет около 48,66 % численности населения. Проживают также русские (41,3 %), украинцы (3,7 %), эвенки, эвены, татары, представители других народов [2, 25].

Климат Крайнего Севера, определяемый как дискомфортный и суровый, предъявляет повышенные требования к организму человека. Население республики

от 6,5 до 7 мес. в году живет в суровых климатических условиях. Среди других недостатков следует отметить периферийное экономико-географическое положение республики, труднодоступность территории, зависимость экономики и жизни людей во многих районах Саха (Якутии) от завоза топлива и продовольствия.

Во всех этнических группах встречаются злокачественные новообразования молочной железы.

Изучение характера распространенности РМЖ с оценкой возможных этиологических моментов и анализом, причин неудовлетворительных организационных мероприятий рассматривались авторами, изучающими проблемы онкологии в Республике Саха (Якутия). Для оказания персонализированной медицинской помощи больным РМЖ необходимо учитывать этнические особенности населения [17, 24].

Возможности успешного лечения больных раком молочной железы за последние годы существенно изменились за счет улучшения диагностики, расширения представлений о биологических особенностях этой опухоли и внедрения в клиническую практику комплексных методов лечения, включающих в качестве важнейшего компонента современную лекарственную терапию.

Лекарственная терапия опухолевых заболеваний – один из наиболее динамично развивающихся разделов в онкологии.

Принципом современной лекарственной терапии рака молочной железы стала ее индивидуализация в зависимости от молекулярно-биологических характеристик опухоли и биологического статуса пациентки [21, 39].

Негативной стороной полихимиотерапии (ПХТ) являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств (ЛС), обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков, что служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия. Выраженность побочных эффектов зависит от типа препарата, его общей и суммарной дозы, а также длительности химиотерапии [1, 19].

Однако повседневная практика показывает, что эффективность и переносимость одних и тех же лекарственных средств у различных больных неодинаковы. Относительно недавно было установлено, что во многом эти отличия определяются генетическими факторами, детерминирующими процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и т. д.

Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [4, 41]. Генетические факторы (а по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых, так или иначе, участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов.

К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации и транспортеры, которые осуществляют всасывание, распределение и выведение ЛС из организма. В настоящее время, активно из-

учается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (СYP2D6, СYP2C9, СYP2C19 и т. д.), ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы) и транспортеров ЛС (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и катионов).

Во вторую группу входят гены, кодирующие «молекулы-мишени» ЛС или функционально связанные с данными структурами белки (рецепторы, ферменты, ионные каналы). Также сюда включены гены, продукты которых участвуют в различных патологических процессах (факторы свертывания крови, аполипопротеины, гены системы HLA и т. д.), «против» которых направлена соответствующая фармакотерапия.

Индивидуальные различия в метаболизме ЛС детерминированы генетически. Принято выделять три генетических варианта скорости метаболизма ЛС – медленный, обычный и быстрый. Медленный метаболизм (полиморфизм генов ферментов, участвующих в I и II фазах метаболизма ЛС) может привести к повышению концентрации препарата в плазме и развитию НПР [12].

Вышеописанные генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования.

Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т. е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору препарата и режиму его дозирования, а иногда определяет и тактику ведения пациентов. Предполагается, что внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (*microarray-technology*, ДНК-чипы), позволит определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей фармакогеномики. При этом, в будущем, станет возможным составление так называемого генетического паспорта пациента. С этих позиций фармакогеномика, рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины будущего [15, 33].

В более широком смысле персонализированная медицина представляет собой интегральную медицину, которая включает разработку персонализированных

средств лечения на основе геномики, тестирования на предрасположенность к болезням, профилактику и мониторинг лечения. Эффективность многих этих методов подтверждена доказательной медициной [16].

В лечении рака молочной железы во многих схемах лечения применяются капецитабин и фторурацил. Эти препараты имеют широкое применение в лечении онкологических больных как в монотерапии, так и в различных схемах, данные препараты легко проходят гистогематические барьеры, включая ГЭБ, чем и обусловлено проявление нейротоксичности в клинической практике.

Нейротоксичность является одним из специфических системных осложнений противоопухолевой химиотерапии, в том числе новых эффективных цитостатиков различных классов. В ряде случаев она не только снижает качество жизни пациентов, но и ограничивает дозу цитостатиков, поэтому ранняя диагностика, профилактика и лечение нейротоксичности весьма актуальны. Нейротоксический эффект фторурацила проявляется в основном острой мозжечковой дисфункцией (атаксия, нистагм, дисметрия, дизартрия). Наблюдается и диффузное поражение головного мозга в виде энцефалопатии, проявляющейся головной болью, нарушением сознания, дезориентацией, летаргией, судорогами, экстрапирамидными расстройствами, дефектами познавательной деятельности. Встречаются глазодвигательные нарушения (парезы III и IV краниальных нервов), проявления фокальной дистонии. Периферическая нейропатия встречается крайне редко и может смешиваться с плантарно-пальмарной эритродизестезией (hand-footsyndrome), являющейся проявлением кожной токсичности. Нейротоксические эффекты цитостатика обычно дозо- и режимозависимы и, как правило, обратимы при отмене или редукции дозы. У больных с нарушенным метаболизмом пиримидина, таким как дефицит энзима дигидропиримидиндегидрогеназы, встречающимся примерно у 3 % больных раком, риск развития нейротоксичности при лечении фторурацилом повышается до 40 % [5, 26, 39].

Прогнозирование и предупреждение высокой токсичности, выбора режима дозирования при применении 5-фторурацила и капецитабина в лечении рака молочной железы дает возможность применение на практике фармакогенетического тестирования. Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять это G735A – аллельный вариант (полиморфный маркер) гена DPYD (кодирует фермент дигидропиримидиндегидрогеназу, которая осуществляет биотрансформацию 5-фторурацила и капецитабина до неактивных метаболитов).

Частота носительства аллельного G735A гена DPYD в российской популяции составляет 0,69 %, что сопоставимо с другими европейскими этническими группами.

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа – гомозиготное носительство полиморфного маркера G735A ассоциируется с замедлением биотрансформации 5-фторурацила и капецитабина, высокими значениями их концентрации в

плазме крови и повышенным риском развития выраженных НЛР (прежде всего, нейротоксичности).

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования:

- при выявлении генотипа AA по полиморфному маркеру G735A гена DPYD рекомендуется отказаться от применения 5-фторурацила и капецитабина из-за очень высокого риска развития выраженных НЛР;
- при выявлении генотипа GA по полиморфному маркеру G735A гена DPYD рекомендуется начинать лечение 5-фторурацилом и капецитабином с дозы, составляющей 50 % от регламентированной в инструкции по медицинскому применению.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (ДПДГ) необходима для правильного метаболизма 5-фторурацила. Этот фермент характеризуется высоким полиморфизмом. Приблизительно 3-8 % пациентов имеют генетические вариации DPYD, которые обуславливают тяжелые токсические реакции – в редких случаях 5-фторурацил у таких людей даже в низкой дозе может привести к летальному исходу.

ДПДГ отвечает за восстановление урацила и тимидина, а также метаболизирует фторурацил, применяемый в составе комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований многих органов. Низкая активность ДПДГ – причина осложнений лечения фторурацилом. Эта особенность наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярно-генетическими исследованиями выявлены мутации в гене, кодирующем синтез ДПДГ, наличие которых приводит к сниженной активности фермента и, следовательно, к повышенной чувствительности к фторурацилу. Распространенность мутантных гомозигот определена только в Японии. Она составляет 1:10000 населения. Гетерозиготы, по-видимому, также имеют сниженный уровень ферментов. Современные представления о генетическом полиморфизме ДПДГ позволяют рекомендовать внедрение фено- и генотипирования этого фермента в генетическую практику. Также необходимо подчеркнуть, что в инструкции по медицинскому применению капецитабина-Кселода® установленный дефицит ДПДГ (дигидропиримидиндегидрогеназы) как и для других фторпиримидинов является противопоказанием к применению данного лекарственного препарата [3, 10, 35, 36].

Применение фармакогенетического тестирования для подбора индивидуальной дозы 5-фторурацила и капецитабина регламентировано инструкциями по медицинскому применению ЛС, одобренными FDA, Министерством здравоохранения РФ. В то же время за рубежом нет рекомендаций от ЕМА по применению данного фармакогенетического теста.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011).

Однако он включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [34].

С момента открытия Центра персонализированной медицины на базе ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 3» в г. Якутске фармакогенетическое тестиро-

вание широко применяется на территории республики. Начаты и продолжаются исследования по фармакогенетическому тестированию на 5-фторурацил и капецитабин. Проведение данных исследований и полученные результаты являются жизненной необходимостью для пациентов республики, учитывая их этнические особенности, высокую частоту смешанных браков, тяжелые климатогеографические условия проживания. Определение индивидуального генотипа у конкретного пациента позволит оптимизировать фармакотерапию, использование эффективных доз препарата, спрогнозированных на знании типа биотрансформации определённого больного, позволит сократить вре-

мя достижения высокого фармакотерапевтического эффекта и уменьшить проявления нежелательных побочных реакций. Полученные результаты станут основой проведения персонализированной терапии рака молочной железы, что, безусловно, повысит продолжительность качественной жизни пациенток.

Персонализированный подход и применение фармакогенетического тестирования в клинической практике позволят врачу-онкологу индивидуально подходить к выбору лекарственных препаратов и их доз, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию, минимизирует частоту проявления побочных явлений за счет их прогнозирования.

Литература

1. Бабанина Н.В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение // Лечащий врач. — 2013. — № 2. — С. 62-64.
2. Всероссийская перепись населения 2010 г. [Электронный ресурс] / Том 4. Раздел II, 11. Численность населения России, федеральных округов, субъектов Российской Федерации, городских округов, муниципальных районов, городских и сельских поселений. — Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010.
3. Генетический паспорт — основа индивидуальной предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — С. 206-208.
4. Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В. Фенотип ацетилирования как прогностический критерий клинического течения острых внебольничных пневмоний у детей // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии». — Уфа, 2007. — С. 116-118.
5. Корман Д.Б. [Электронный ресурс]: Противоопухолевые препараты, применяемые для лечения злокачественных опухолей: механизмы действия и фармакокинетика. Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. Лекция 4. Побочные явления при применении цитостатиков и механизмы их развития. — Режим доступа: <http://www.oncology.ru/cathedra/lecture/lec/11.pdf>.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (Прил.1). — С. 52-90.
7. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Росмедтехнологии, 2010. — С. 4-5.
8. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ и СР РФ, 2011. — 260 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 289 с.
10. Шакирова И.Н. [Электронный ресурс]: Нейротоксичность современных цитостатиков / Материалы конгрессов и конференций. VI Российская онкологическая конференция. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. — М., 2002. — Режим доступа: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/18.php>.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата «Кселода».
12. Кваша Е.А., Харькова Т.Л. Статистико-демографический анализ смертности от рака молочной железы в России // Вопросы статистики. — 2006. — № 8. — С. 25-33.
13. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Пертова. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. — 976 с.
14. Клиническая фармакология: учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. — 4-е изд. перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
15. Кукес В.Г. Персонализированная медицина в клинической фармакологии // Биомедицина. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 22-24.
16. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.И. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 3. — С. 12-16.
17. Лекарственная терапия опухолей / Под ред. М.Л. Гершановича и М.А. Бланка. — СПб.: NIKA, 2009. — 626 с.
18. Лекарственная терапия рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой, М.Б. Степановой. — М.: Практика, 2014. — 284 с.
19. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей) / Под редакцией А.Т. Бурбелло. — Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования. — СПб., 2008. — 56 с.
20. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств.
21. Николаева Т.И. Рак молочной железы в условиях Крайнего Севера. Анализ эффективности онкологиче-

ческой помощи: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 22 с.

22. Официальная статистика Территориального органа федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) / Численность населения Якутии: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://sakha.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/sakha/ru/statistics/population.

23. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.09.2012 № 1114 «Об утверждении Инструкции о проведении медицинской реабилитации пациентов после химиотерапевтического лечения»: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num>.

24. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина, 2005. – 695 с.

25. Ряженев В.В., Горохова С.Г. Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации // Современная онкология. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 19-22.

26. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.

27. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» № 13 Э. Чу, В. Де Вита-младший. Химиотерапия злокачественных новообразований. Пер. с англ. – М.: «Практика», 2008. – С. 17-21.

28. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.

29. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава. России, 2015. – 236 с.

30. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). Второй пересмотр. – М., 2013. – 86 с.

31. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). — М., 2013. – 32 с.

32. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика // под ред.

В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова: учеб. пос. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.

33. Сычев Д.А., Савельева М.И., Кукес В.Г. Проблема внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику: Медицинская генетика. – 2008. – № 1. – С. 21-27.

34. Томский М.И., Иванов П.М., Киприянова Н.С. О статистике злокачественных новообразований в Республике Саха (Якутия). Якутск: ФГБУ «ЯНЦ КМП» СО РАМН. МЗ РС(Я). ГБУ РС (Я) «ЯРОД». ФГАОУ СВФУ им. М.К. Аммосова, 2014. — Режим доступа: www.sakha.gov.ru/special/sites/default/files/story/.

35. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатьев В.С. и др. Культура безопасности лекарственной терапии. – Ярославль: Ремдер, 2011. – С. 88 (30).

36. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В., Аникуско Н.Ф. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения // Клиническая онкология. – 2012. – № 8. – С. 12-13.

37. Stewart B., Kirihs P. IARC Press. – Lion, 2003. – P. 188-190.

38. Weber W.W. Pharmacogenetic. – Oxford: Oxford University Press, 1997.

39. The Pharmacological Basis of Therapeutics / Eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman. – New York, 1980. – 1841 p.

40. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. Characteristics associated with ability to prevent adverse-drug reactions in hospitalized patients // Pharmacotherapy. – 1998. – № 18 (6). – P. 1284-1289.

41. Muehlberger N., Schneeweis S., Hasford J. ADRs Monitoring Pharmacoeconomics and drug safety. – 1997. – № 6, Suppl. 3. – P. 71-77.

42. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model // J. Arch. Intern. Med. – 1995, Oct. 9; 155 (18). – P. 1949-1956.

43. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology). – Humana Press, 2005. – 224 p.

44. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S., et al. // Breast Cancer. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 81-87.

45. Ferlay J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 359-386.

Literature

1. Babanina N.V. Experience in the application of ademetionin in oncological patients, receiving anticancer therapy // Attending Physician. – 2013. – № 2. – P. 62-64.

2. All-Russia Population Census-2010 [Electronic Source] / Vol. 4. Section II, 11. Population of Russia, federal districts, subjects of the Russian Federation, municipal districts, municipal areas, municipal and rural settlements – Mode of access: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010.

3. Genetic passport – the basis of individual predictive medicine / Ed. by V.S. Baranov. – SPb.: Publishing House N-L., 2009. – P. 206-208.

4. Dyachenko S.V., Slobodenyuk E.V. Acetylation phenotype as a criterion for prediction the clinical course of acute community-acquired pneumonia in children // Proceedings of Interregional scientific and practical conference «Actual problems of pediatrics». – Ufa, 2007. – P. 116-118.

5. Korman D.B. [Electronic Source]: Anticancer drugs used for treatment of malignant tumors: mechanisms of action and pharmacokinetics. N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS. Lecture 5. Adverse reactions of the use of cytostatic drugs and mechanisms of their development. – Mode of access: <http://www.oncolgy.ru/cathedra/lecture/lec/11.pdf>.

6. Davydov M.I., Aksel E.M. Incidence of malignant tumors among the population of Russia and CIS countries in 2007 // Bulletin of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. – 2009. – Vol. 20, № 3 (Suppl. 1). – P. 52-90.
7. Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality) / Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: FSBI «P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (MORC)» of Rosmedtechnologies, 2010. – P. 4-5.
8. Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality) / Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: FSBI «P.A. Hertsen MORC» of the RF MH & CD. – 2011. – 260 p.
9. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: FSBI «P.A. Hertsen MORC» of the RF MH. – 2013. – 289 p.
10. Shakirova I.N.. [Electronic Source]: Neurotoxicity of modern cytostatic drugs // Materials of the congresses and conferences. VI Russian Oncology Conference. N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. – M., 2002. – Mode of access: <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/18.php>.
11. Instruction for the use of the drug «Xeloda».
12. Kvasha E.A., Kharkova T.L. Statistical and demographic analysis of mortality from breast cancer in Russia // Issues of Statistics. – 2006. – № 8. – P. 25-33.
13. Clinical pharmacology: national guide / Ed. by Yu.B. Belousov, V.G. Kukes, V.K. Lepakhin, V.I. Perlov. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 976 p.
14. Clinical pharmacology: textbook / Ed. by V.G. Kukes. – 4-th edition, revised & updated. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 1056 p.
15. Kukes V.G. Personalized medicine in clinical pharmacology // Biomedicine. – 2010. – № 3, Vol. 1. – P. 22-24.
16. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ivanov P.M., Nikolaeva T.I. Breast cancer incidence among indigenous population and newcomers of Republic of Sakha (Yakutia) // Siberian Journal of Oncology. – 2007. – № 3. – P. 12-16.
17. Medication therapy of tumors / Ed. by M.L. Gershanovich and M.A. Blank. – Spb.: NIKA, 2009. – 626 p.
18. Medication therapy of breast cancer / Ed. by N.I. Perevodchikova, M.B. Stepanova. – M.: Praktika, 2014. – 284 p.
19. Unfavourable adverse reactions of medications (a manual for doctors) / Ed. by A.T. Burbello. – Faculty of Medicine of the FSEI HPE Saint Petersburg State University. Saint Petersburg. – 2008. – 56 p.
20. Unfavourable adverse reactions of medications.
21. Nikolaeva T.I. Breast cancer in the Far North. Analysis of the effectiveness of oncological aid: Abstract of a thesis ... of a Candidate of Medical Science. – Tomsk, 2007. – 22 p.
22. Official Statistics of the Territorial office of the Federal State Statistics Service in the Republic of Sakha (Yakutia) / population size of Yakutia: [Electronic Source]. Mode of access: http://sakha.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/sakha/ru/statistics/population.
23. Order № 1114 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of September 24, 2012 «On approval of the Instruction on medical rehabilitation of patients after chemotherapy»: [Electronic Source]. Mode of access: <http://www.levonevski.net/pravo/norm2013/num>.
24. A guide to chemotherapy of tumors / Ed. by N.I. Perevodchikova. – M.: Practical medicine, 2005. – 695 p.
25. Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G. Analysis of breast cancer morbidity with consideration of HER2 status in the Russian Federation // Modern Oncology. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 19-22.
26. Seredinin S.B. Lectures on pharmacogenetics. – M.: MIA, 2004. – 303 p.
27. Series «Foreign practical guides on medicine», № 13. E.Chu, V. De Vita-Jr. Chemotherapy of malignant neoplasms. Transl. from English. – M.: «Praktika», 2008. – P. 17-21.
28. Status of oncological aid to patients of Russia in 2010 / Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: FSBI «P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center (MORC)» of the RF MH&CD. – 2011. – 188 p.
29. Status of oncological aid to patients of Russia in 2014 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. – M.: «P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRRC» of the RF MH. – 2015. – 236 p.
30. Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of results (recommendations for practicing physicians). 2nd revision. – M., 2013. – 86 p.
31. Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of results (recommendations for practicing physicians). – M., 2013. – 32 p.
32. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatyev I.V., Kukes V.G. Clinical Pharmacogenetics // Ed. by V.G. Kukes, N.P. Bochkov: textbook. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 245 p.
33. Sychev D.A., Savelyeva M.I., Kukes V.G. The problem of introducing pharmacogenetics into real clinical practice: Medical Genetics. – 2008. – № 1. – P. 21-27.
34. Tomskey M.I., Ivanov P.M., Kipriyanova N.S. On statistics of malignant neoplasms in the Republic of Sakha (Yakutia). – Yakutsk, 2014. FSBI «Ya.NC CMP» of the SB of RAMS, RF MH (Ya.). SBI «YaSOD». FSEI M.K. Ammosov NEFU, 2014. – Mode of access: www.sakha.gov.ru/special/sites/default/files/story/.
35. Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Ignatyev V.S., et al. The culture of safety of medication therapy. – Yaroslavl: Remder, 2011. – P. 88 (30).
36. Shchepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V., Aniskenko N.F. Molecular types of breast cancer determined based on immunohistochemical markers: clinical and biological peculiarities and prognosis of the course // Clinical Oncology. – 2012. – № 8. – P. 12-13.
37. Stewart B., Klirius P. IARC Press. – Lion, 2003. – P. 188-190.
38. Weber W.W. Pharmacogenetic. – Oxford: Oxford University Press, 1997.
39. The Pharmacological Basis of Therapeutics / Eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman. – New York, 1980. – 1841 p.
40. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. Characteristics associated with ability to prevent adverse-drug reactions in hospitalized patients // Pharmacotherapy. – 1998. – № 18 (6). – P. 1284-1289.
41. Muehlberger N., Schneeweis S., Hasford J. ADRs Monitoring Pharmacoeconomics and drug safety. – 1997. – № 6, Suppl. 3. – P. 71-77.

42. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model // J. Arch. Intern. Med. – 1995, Oct. 9; 155 (18). – P. 1949-1956.

43. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology). – Humana Press, 2005. – 224 p.

44. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S., et al. // Breast Cancer. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 81-87.

45. Ferlay J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 5. – P. 359-386.

Координаты для связи с авторами: Рудых Зоя Александровна – аспирант кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ; Слободенюк Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармации и фармакологии ДВГМУ; Чертовских Яна Валерьевна – клинический фармаколог ГУЗ РС (Я) «Республиканская больница № 3».



УДК 616:314-002-084:614.215]-053.2

Е.Л. Старовойтова, А.А. Антонова, Н.В. Стрельникова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: КАРИЕС ЗУБОВ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА КАК СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМАЯ ПРОБЛЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Проведён анализ современной литературы, отражающей этиологию кариеса зубов у детей раннего возраста. Рассмотрены разные точки зрения по ключевым кариесогенным факторам: углеводистому, гигиеническому, микробному, экономическому, поведенческому, психосоциальному. Освещены особенности кариозного процесса в детском возрасте, взаимосвязь с санологической культурой родителей. Обоснована необходимость планирования комплексной программы профилактики кариеса с учётом персонифицированного подхода.

Ключевые слова: дети, кариес зубов, факторы риска, первичная профилактика, уровень гигиенических знаний.

E.L. Starovoytova, A.A. Antonova, N.V. Strelnikova

LITERATURE REVIEW: DENTAL CARIES IN YOUNG CHILDREN AS A SOCIALLY SIGNIFICANT PUBLIC HEALTH PROBLEM

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The analysis of the current literature reflecting the etiology of dental caries in early age children was made. The authors analyzed different causes on key cariogenic factors: carbohydrate, hygienic, microbial, economic, behavioral, psychosocial. The peculiarities of caries in children, its the correlation with sanology culture of parents was discussed. The necessity of planning a comprehensive program of prevention of dental caries taking into account the personalized approach was suggested.

Key words: children, dental caries, risk factors, primary prevention, level of hygiene knowledge.

Кариес зубов – актуальная проблема стоматологии как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах [2, 6, 22, 28, 31, 33, 36, 48]. В связи с его ранним дебютом у детей и доказанной социальной значимостью, предложен специальный термин «Early Childhood Caries» (ЕСС) – ранний детский кариес (РДК) [19], характеризующийся наличием одной или более кариозной полости, удалением зуба/зубов по поводу осложнённого кариеса или запломбированной поверхности в любом временном зубе у детей в возрасте 71 месяца и ранее. При этом Belterami признал кариес раннего возраста клиническим синдромом ещё в 1930-е годы: как «Les dents noire de tout-petits» / «чёр-

ные зубы самых маленьких» [20].

Распространённость РДК в Англии, Швеции и Финляндии варьирует от 1 % до 32 % и не является признанной проблемой [28]. В восточно-европейских странах показатель достигает 56 % [44], на Ближнем Востоке у детей 3 лет от 22 % до 61 % [42], в Африке от 38 % до 45 % [30]. В Азиатском регионе показатели среди 3-летних детей ещё выше, и колеблются от 36 % до 85 % [47]. По данным [22], наибольший рост распространённости и интенсивности кариеса наблюдается в возрасте от 2 до 5 лет, подтверждая исследования [21], где показатель увеличился с 24 % в 1994 году до 28 % в 2004 году. Однако по данным [11], резкий ска-